

НОВЫЕ УЧАСТНИКИ НАРУШЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К АНТИГЕНАМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: К КОНЦЕПЦИИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Здор В.В., Маркелова Е.В., Гельцер Б.И.

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Россия

Резюме. Механизмы потери толерантности к аутоантигенам щитовидной железы до сих пор точно неизвестны, что не позволяет прояснить ключевые этапы патогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и, следовательно, применить таргетные способы лечения этих заболеваний. Детальное изучение роли клеток врожденного и адаптивного иммунитета в нарушении толерантности к аутоантигенам щитовидной железы при болезни Грейвса и аутоиммунном тиреоидите прояснит и подготовит ряд теоретических основ для создания в перспективе клинико-иммунологического мониторинга и прогнозирования этих заболеваний.

Ключевые слова: аутоантигены, толерантность, тиреоцит, аутоантитела, мастоцит, цитокины

NEW PLAYERS IN ALTERED TOLERANCE TO THYROID GLAND ANTIGENS: AN IMMUNOPATHOGENESIS CONCEPT OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASE (REVIEW)

Zdor V.V., Markelova E.V., Geltser B.I.

Pacific Ocean State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Precise mechanisms of tolerance loss to thyroid auto-antigens are still largely unknown, thus preventing further elucidation of key pathogenetic stages in autoimmune diseases affecting thyroid gland, and, therefore, to identify target pathways for treatment of these disorders. Detailed studies on the role of innate and adaptive immune cells in disturbed tolerance to autoantigens specific for thyroid gland in Graves' disease and autoimmune Hashimoto's thyroiditis have revealed and provided a number of theoretical foundations for arrangement of clinical immunological monitoring and forecasting of these diseases in a long-term prospective.

Keywords: self-antigens, tolerance, thyrocytes, autoantibodies, mast cell, cytokines

Адрес для переписки:

Здор Виктория Владимировна
ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный
медицинский университет»
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 4.
Тел.: 8 (914) 791-96-25.
E-mail: victoria.zdor@mail.ru

Address for correspondence:

Zdor Victoria V.
Pacific Ocean State Medical University
690002, Russian Federation, Vladivostok, Ostryakov Ave, 4.
Phone: 7 (914) 791-96-25.
E-mail: victoria.zdor@mail.ru

Образец цитирования:

В.В. Здор, Е.В. Маркелова, Б.И. Гельцер, «Новые участники нарушения толерантности к антигенам щитовидной железы: к концепции иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (обзор литературы)» // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 3. С. 209-220.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-209-220

For citation:

V.V. Zdor, E.V. Markelova, B.I. Geltser, "New players in altered tolerance to thyroid gland antigens: an immunopathogenesis concept of autoimmune thyroid disease (review)", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2016, Vol. 18, no. 3, pp. 209-220.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-209-220

© Здор В.В. и соавт., 2016

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-3-209-220>

Введение

В последние десятилетия отмечается высокая частота (до 1,2% населения) распространенности аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АИЗЩЖ) – болезни Грейвса (БГ) и аутоиммунного тиреоидита (АИТ) во всем мире [7, 22], а заболеваемость составляет 5-6 случаев на 100 000 населения в год. Эндокринная аутоиммунная офтальмопатия (ЭО) до сих пор является одной из самых сложных мультидисциплинарных проблем в медицине [1], требующих глубокого изучения и уточнения всех звеньев патогенеза заболевания для более точного достижения целей лечения, улучшения качества жизни пациентов.

Тиреоидным гормонам (ТГ) принадлежит одна из ведущих ролей в регуляции многих клеточных и физиологических функций, в том числе рост и развитие организма, транскрипции генов и в целом регуляции обмена веществ [5, 28, 58]. Свои эффекты ТГ реализуют как на уровне ядра и генома клетки [20, 26, 59], так и воздействуя на плазматическую мембрану, цитоплазму и митохондрии клеток, включая и клетки иммунной системы – иммуноциты [21, 39]. Рецепторы тиреоидных гормонов (Тр) принадлежат к суперсемейству рецепторов стероидных гормонов. Они способны взаимодействовать с другими белками из-за присутствия в их структуре не менее девяти гидрофобных гептадных повторов [20, 39], а шарнирная область Тр содержит сигнальную последовательность аминокислот, которая впервые была обнаружена в ядерных белках вирусного происхождения [53].

Анализ эволюции взглядов на проблему АИЗЩЖ указывает на уникальный разрыв между накопленными в процессе многолетней клинической практики знаниями по семиотике и диагностике этих заболеваний (сложившихся к настоящему времени в эффективную систему соответствующих стандартов) и несущественным влиянием новых представлений об иммунопатогенезе АИЗЩЖ на стратегию и качество традиционной терапии. В настоящее время эффективность консервативной терапии АИЗЩЖ обеспечивается восстановлением функций ЩЖ, но не за счет подавления аутоиммунного процесса в органе-мишени, а путем использования заместительной гормональной терапии при АИТ и тиреостатической терапии при БГ. Именно поэтому чрезвычайно важным является выяснение преобладающей роли молекулярных, регуляторных иммунных или эндокринных механизмов в патогенезе АИЗЩЖ, их патофизиологическая оценка как факторов, определяющих

тяжесть клинического течения заболеваний, развитие осложнений, а также разработка методов их нейтрализации на основе таргетной терапии. Важность этой проблемы подтверждается многолетней клинической практикой и результатами недавних исследований [30], в которых показано, что при транзиторном аутоиммунном тиреотоксикозе у животных увеличение доз антител к рТТГ, полученных путем иммунизации мышцей рекомбинантным аденовирус-экспрессированным внеклеточным А-подтипом человеческого ТТГ рецептора, не вызывало ожидаемого прогрессивного нарастания уровня Т4 (тироксина) и частоты сокращений сердца. Следовательно, несмотря на важную роль антител к рТТГ и мутаций рТТГ в патогенезе БГ и АИТ [32], несомненно, имеют значение другие дополнительные механизмы регуляции функциональной активности тиреоцитов [18].

Известные на сегодняшний день элементы, чувствительные к ТГ, подразделяются по молекулярным механизмам воздействия на них ТГ – позитивные и негативные эффекты [11]. ТГ по-разному влияют в разных тканях на экспрессию и транскрипцию генов-мишеней, тем самым активно влияя ни только на биохимические процессы в клетках органа-мишени, но и на их апоптоз и пролиферацию [5, 59]. ТГ имеют и негеномные эффекты, которые определяют их основной макроэффект – повышение потребления кислорода тканями, но молекулярные механизмы этих эффектов, в том числе и свойства внеядерных рецепторов, остаются малоизученными [5]. Поскольку системные и органные ответы на гормоны ЩЖ могут иметь половой диморфизм, обязательным считается их исследование отдельно в группах мужчин и женщин [11].

Теории развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы

Как известно, АИЗЩЖ чаще поражают лиц женского пола (в 8-9 раз чаще по сравнению с мужчинами), что связывают с возможным наличием у них большего количества аутоагрессивных клонов Т-лимфоцитов, развитие которых у лиц мужского пола подвергается так называемой отрицательной иммунологической селекции за счет иммуносупрессивного действия тестостерона во внутриутробном развитии [2, 9]. Экзогенные факторы (стресс, инфекции, травмы и т.д.), сопровождающиеся нарушением функции надпочечников – повышением уровня катехоламинов (КА) и изменением уровня кортизола – также могут изменять отрицательную селекцию лимфоцитов в тимусе и повышать ве-

роятность появления лимфоцитов с аутоагрессивными свойствами [9].

Место теории молекулярной мимикрии, как экзогенного триггерного механизма в патогенезе АИЗЩЖ, может быть объяснено с точки зрения патологии врожденного иммунитета, проявляющейся в виде нарушения в системе антигенпрезентации макрофагами. При экспериментальной БГ получено адекватное тяжести течения тиреотоксикоза (эндогенного и экзогенного) повышение как Th1-, так и Th2-маркерных цитокинов [4, 6]. Иммунорегуляторная роль тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) была подтверждена в эксперименте. Продемонстрировано, в частности, симметричное повышение уровня Th1- и Th2-маркерных цитокинов (IL-1 β , IFN γ и IL-10) в ответ на введение тиреоидных гормонов в организм здорового животного [2, 5, 4]. Важна роль ТГ и в повышении чувствительности системы иммунитета к действию КА: последние вызывают снижение активности фагоцитоза и усиливают иммуносупрессию; в отличие от глюкокортикостероидов и их рецепторов на иммунocyтах, которые при затянувшемся стрессе постепенно уменьшаются, что приводит к их неспособности ингибировать достаточно активизированные Т-хелперы [3]. Вероятные отличия в клиническом течении двух АИЗЩЖ связаны с преимущественной активизацией коркового или мозгового вещества надпочечников, хотя эта гипотеза требует тщательного изучения.

Известно, что АИЗЩЖ часто дебютируют тиреотоксикозом (как АИТ, так и БГ), но в дальнейшем развитие заболеваний имеет различную динамику клинического течения, проявляющуюся либо гипертиреозом на фоне выработки тиреостимулирующих аутоантител к рТТГ (БГ); либо гипотиреозом, в патогенезе которого преобладают тиреоблокирующие специфические антитела к компонентам тиреоцитов и фолликулов щитовидной железы – аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Кроме того, до настоящего времени нет убедительных данных, характеризующих механизмы иммуносупрессии, обеспечивающие спонтанную ремиссию этих заболеваний. Ответы на эти вопросы позволили бы решить проблему таргетной терапии и профилактики АИЗЩЖ.

Однако если рассматривать патологию гормонального метаболизма на фоне экзогенных факторов как пускового механизма АИЗЩЖ, то контраргументом может являться тот факт, что ряд форм тиреотоксикоза (например, деструктивный тиреотоксикоз при подостром ти-

реоидите) или тиреотоксикоз первого триместра беременности (за счет воздействия ХГЧ на ТТГр щитовидной железы) редко заканчиваются аутоиммунными тиреопатиями, что подтверждается в эксперименте на животных. Так, на фоне экзогенного тиреотоксикоза отмечается тенденция к повышению уровня антител к ТТГ-рецепторам, но статистически достоверных отличий от здоровых животных отмечено не было. В этом исследовании изменение соотношения Th1-/Th2-маркерных цитокинов (IFN γ /IL-10) как в сыворотке крови, так и в супернатантах щитовидных желез животных в результате достаточно непродолжительного эксперимента с экзогенным тиреотоксикозом может свидетельствовать о предикторной роли как ТГ, так и иммунорегуляторных нарушений в патогенезе АИЗЩЖ [4]. Кроме того, в недавних исследованиях был установлен дозозависимый стимулирующий эффект тироксина на антителообразование [3].

Все выявленные в последние годы изменения в иммунной системе, тиреоидном и цитокиновом статусе, генетические маркеры при болезни Грейвса и тиреоидите Хасимото все-таки не могут достоверно объяснить механизмы аутоиммунного поражения ЩЖ, а также вектор их дальнейшего развития: к аутоиммунному тиреотоксикозу или гипотиреозу с выработкой специфических тиреоидных аутоантител. В связи с этим дальнейшие исследования в этом направлении вполне оправданы, они позволят прояснить сложные механизмы патогенеза АИЗЩЖ.

Многообразие гипотез патогенеза АИЗЩЖ исходит из иммунных и генетических особенностей как аутоантигенов щитовидной железы, так и специфичности реагирования системы иммунитета на них [2, 5]. На сегодняшний день, несмотря на большое количество гипотез патогенеза АИЗЩЖ [2, 5], все авторы едины во мнении, что этиологические факторы и основные звенья патогенеза изучены недостаточно, но завершающим этапом развития БГ и АИТ является выработка аутоантител к тиреоидным аутоантигенам [39]. При этом до 80% пациентов с аутоиммунным тиреотоксикозом, помимо тиреостимулирующих антител к рецептору ТТГ (а/т к рТТГ), имеют антитела к тиреоидной пероксидазе (а/т к ТПО) и к тиреоглобулину (а/т к ТГ), повышение которых более характерно для АИТ с манифестным гипотиреозом [21, 33]. Поэтому наличие только разнонаправленных аутоантител не позволяет полностью объяснить механизмы возникновения функциональных различий между схожими по патогенезу АИЗЩЖ.

Как известно, АИЗЩЖ предполагают потерю толерантности к белкам собственной ЩЖ у генетически предрасположенных лиц при воздействии ряда экзогенных факторов [22, 39]. Доказано, что в сути развития нормальной толерантности существует внутритимическая презентация аутоантигенов с удалением незрелых Т-клеток с высоким сродством к аутоантигенам, а регуляторные Т-клетки обеспечивают блокаду аутоиммунных Т-клеток на периферии [9]. ТТГ-рецептор (ТТГр), тиреоидная пероксидаза (ТПО) и тиреоглобулин (Тг) имеют, по данным исследований, нестандартную «иммуногенность», в том

числе размеры молекул, их изобилие, возможный генетический полиморфизм, гликолизирование молекул, мембранные ассоциации, что явно может способствовать нарушению иммунологической толерантности [22, 33, 43].

Повышенная доступность тиреоидных аутоантигенов с потерей толерантности к компонентам ЩЖ, зафиксированная в спонтанных и индуцированных животных моделях [14, 36, 39], позволяет систематизировать и представить возможные первичные звенья иммунопатогенеза АИЗЩЖ в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1. ВЕРОЯТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

№ п/п	Предполагаемый этиологический фактор	Нарушенное звено патогенеза	авторы
1	Нарушенная интратимическая экспрессия супераутоантигена (ТТГр)	Нарушение ауто толерантности к ТТГ рецептору с развитием БГ в случае включения триггерных механизмов	[9, 36, 39]
2	Дефицит и/или дисфункция регуляторных Т-клеток (Трег), не участвующих в развитии ауто толерантности к ТТГр	Направление течения развившегося аутоиммунного процесса (с развитием БГ или АИТ; признается не всеми исследователями)	[9, 39, 45]
3	Нарушение ауто толерантности к ТТГр при участии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС), обеспечивающих полиморфизм ТТГр	Спонтанные аутоиммунные процессы у человека и индуцированные модели у мышей (альтернативный сплайсинг у животных)	[22]
4	Нарушение центральной регуляции толерантности к тиреоглобулину (ТГ), которая предшествует нарушению толерантности к ТПО (указание на большую иммуногенность ТГ перед ТПО)	Нарушение ауто толерантности первично к ТГ и затем к ТПО, с развитием АИТ в случае включения триггерных механизмов (мнение разделяют не все авторы)	[33, 39, 56]
5	Нарушение толерантности инициируется измененными свойствами тиреоидных аутоантигенов	Аутоиммунитет развивается после нарушения толерантности и, следовательно, зависит от свойств аутоантигенов (количество циркулирующих аутоантигенов, полиморфизм генов компонентов щитовидной железы и т.д.)	[9, 41]
6	Химическая модификация тиреоидных аутоантигенов (терапия интерфероном-α при гепатите С) с последующим нарушением ауто толерантности	Истощение интактных Т-клеток и воссоздание аутоиммунной реактивности аутоиммунитета	[9, 51]
7	Факторы окружающей среды (йодиды, йодтирозины и йодтиронины как триггерные факторы)	Апоптоз/некроз тиреоцитов. Проявляют уже имеющиеся АИЗЩЖ, но не инициируют	[17, 39]
8	Молекулярная мимикрия (перекрестная реактивность между бактериальными и тиреоидными антигенами, нестандартная стимуляция иммунитета)	Физиологическая реакция нормальной системы иммунитета на высвобождающиеся аутоантигены (провоцирующий антигенный стимул) (мнение разделяют не все авторы)	[2, 57]

Роль генетических факторов и механизмы реализации генетической предрасположенности к АИЗЩЖ

В последних обзорах по теме АИЗЩЖ чаще упоминается о первичности генетически обусловленной нарушенной иммунологической регуляции избыточного иммунного ответа на повреждающие факторы окружающей среды [36]. Полиморфизм генов компонентов ЩЖ (тиреоглобулин, рецептор ТТГ) и иммунорегуляторных генов (HLA, CTLA4, PTPN22, CD40, FCRL3, IL2RA, FoxP3) зафиксированны в 70% случаев развития АИЗЩЖ, а экологические воздействия (избыток йода, курение, инфекции) в 30% [20, 56]. Мутации гена ТТГ рецептора играют наиболее важную роль в патогенезе БГ и АИТ [32].

В исследованиях последних лет, касающихся как иммунных рецепторов на тиреоцитах, так и рецепторов тиреоидных гормонов на иммунocyтах, часто упоминается о факторах, активирующих В-клетки при АИЗЩЖ – BAFF (B-cells-activating factor of the tumor-necrosis-factor family) и его рецепторах, которые экспрессируются как на лимфоцитах инфильтрирующих ЩЖ, так и на тиреоцитах [16]. Причем данная экспрессия отмечалась как при БГ, так и при АИТ, и была значительно отчетливее выражена у тиреоцитов при аутоиммунных заболеваниях, чем в группах сравнения – при многоузловом токсическом зобе и узловом нетоксическом зобе. Не менее интересен факт повышения экспрессии генов GITR (глюкокортикоид-индуцируемый рецептор TNF) и CD25 Treg у пациентов с манифестной формой БГ по сравнению с контролем [45]. Недавно полученные данные свидетельствуют об одиночных нуклеотидных полиморфизмах в иммунорегуляторных генах, которые могут изменить функционально правильное развитие центральной и периферической толерантности и Т-клеточные взаимодействия с антиген-представляющими клетками в иммунологическом синапсе при АИЗЩЖ [36]. Рецепторы ТГ имеют несколько изоформ, кодируются разными генами, расположенными на разных хромосомах – 17 (ТР α) и 3 (ТР β), а фактический уровень ТГ, в частности Т3, влияет на активацию или репрессию этих рецепторов [5]. Шарнирная область тиреоидного рецептора, как упоминалось выше, имеет последовательность аминокислот, которая была обнаружена в ядерных белках вирусного происхождения [53]. Помимо этого, инактивирующие мутации или нокаут генов рТГ определяют тяжесть течения гипотиреоза, что теоретически делает рТГ также возможными кандидатами-

инициаторами потери ауто толерантности при АИЗЩЖ [5].

Роль нарушенной иммунологической регуляции в патогенезе АИЗЩЖ

Известно о повреждающем действии антигенпредставляющих клеток (АПК) на тиреоциты с последующим выходом большого количества не только гормонов и антигенов «забарьерного» для иммунной системы органа, но и большого количества цитокинов, создающих условия для непрерывной реакции системы иммунитета в условиях генетически обусловленной нарушенной его регуляции [36]. Вопрос о возможных кандидатах на роль таких АПК в щитовидной железе до сих пор не решен. Он возник в свете исследовательских данных последних десятилетий: независимо от факторов внешнего воздействия [14, 48, 57] на мастоциты или дендритные клетки, у животных в эксперименте возникали изменения в тиреоидном статусе. Кроме того, давно известно, что тиреоциты сами могут экспрессировать HLA-DR и непосредственно являться АПК [2, 14].

Показано, что развитие асептической воспалительной реакции у тиреоцитов в эксперименте с простагландинами и NO (оксид азота) сопровождалось выделением ими IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, TNF α и IFN γ [33]. Это не противоречит полученным в клинических исследованиях данным, что у пациентов с БГ степень тяжести тиреотоксикоза прямо коррелировала с уровнем провоспалительных цитокинов и IL-10 [6]. Уровень указанных цитокинов зависел также от функциональной активности интратиреоидных иммунocyтов и неспособности регуляторных Т-лимфоцитов ее контролировать, но уже после манифестации тиреотоксикоза.

CD4⁺CD28⁺ Т-клетки представляют собой уникальный тип провоспалительных Т-клеток и характеризуются блокадой экспрессии рецепторов костимулирующего CD28 на уровне транскрипции, обратимого IL-12 [9]. В качестве альтернативного стимулирующего сигнала вместо CD28 они могут использовать клеточные рецепторы NK и Toll-подобные рецепторы, CD47, CTLA-4, OX40 и 4-1BB. CD4⁺CD28⁺ Т-клетки, являясь эффекторными клетками памяти, обладают повышенной репликационной способностью и олигоклональностью, но редуцированным апоптозом, что изменяется в зависимости от тяжести основного заболевания и его лечения [40]. Повышение концентрации CD4⁺CD28⁺ Т-клеток коррелирует со степенью клинических проявлений аутоиммунного тиреотоксикоза и уровнем трийодтиронина, антител к ТТГр, что

свидетельствует о возможной ключевой роли лимфоцитов данного фенотипа в патогенезе БГ [55]. Лечение блокаторами костимуляции Т-лимфоцитов и $TNF\alpha$, гипополидемическими лекарственными средствами из группы статинов, поликлональными антилимфоцитарными антителами опосредованно способствует снижению $CD4^+ CD28^-$ Т-клеток, но при АИЗЩЖ эти комбинации еще никогда не применялись.

Как известно, иммунные клетки способны производить и депонировать *in situ* основные виды гормонов, ТТГ и трийодтиронин в том числе, но делают это по мере необходимости, имеют рецепторы к ряду гормонов, что делает их способными сформировать новые эндокринные железы [18]. Считается, что концентрация трийодтиронина (Т3) в иммуноцитах регулируется ТТГ, так же как и в щитовидной железе, а в общем тиреоидные гормоны Т3 и Т4 рассматриваются как «суперантигены» при АИЗЩЖ [2]. Принимая во внимание наличие большого количества иммуноцитов в организме, у регуляторной функции ТТГ в производстве Т3 в клетках системы иммунитета может быть как важная физиологическая, так и патогенетическая роль [19]. Тем более что при терапии тиреотоксикоза препараты группы тионамидов (тирозол, тиамазол) блокируют синтез тиреоидных гормонов щитовидной железой и одновременно повышают реципрокную активацию синтеза и выделения гипофизом ТТГ [2].

В отличие от эндокринных желез иммуноциты – мобильные клетки, они имеют возможность производить и доставлять гормоны и цитокины по всему организму, что более экономично и контролируется дублирующими механизмами. Гормон-продуцирующая функция иммуноцитов во многом зависит от местных факторов, хотя многие иммуно-эндокринные эффекты в норме и при патологии еще не исследованы [9, 34].

В научных публикациях, посвященных аутоиммунному тиреотоксикозу, неоднократно обсуждалась возможная триггерная роль психической травмы, эмоционального стресса в развитии заболевания [1, 2, 5]. Механизм реализации генетической предрасположенности к АИЗЩЖ при стрессе, вероятнее всего, связан с повышением активности симпатической нервной системы [5]. Последняя имеет адренергические рецепторы на капиллярах, тесно соприкасающихся с фолликулярным эпителием щитовидной железы, и клеток врожденного иммунитета – мастоцитов (МС), которые, как известно, локализируются в межфолликулярной тиреоидной соединительной ткани, близки к указанным капиллярам и при активизации способны изменять свойства

мембран тиреоцитов с помощью продуцируемых ими биогенных аминов [9]. Гормоны мозгового вещества надпочечников (адреналин и норадреналин) достоверно влияют на сывороточный уровень и нейронное содержание трийодтиронина при стрессовых ситуациях [2, 3], а данные об активизации интратиреоидных МС при создании экзогенного тиреотоксикоза и острого грам-отрицательного бактериального эндотоксикоза подтверждают тесную взаимосвязь симпатoadrenalовой системы с тиреоцитами и интратиреоидными МС [4, 57].

К настоящему времени опубликованы лишь единичные научные работы, посвященные роли МС (тучных клеток, лаброцитов) в патогенезе АИЗЩЖ [49, 57]. При этом известно, что разные типы МС образуют единую систему регуляции различных физиологических функций организма [9]. МС, являясь высокоспециализированными клетками системы иммунитета, имеют рецепторы к Т3 и ТТГ [9, 19]. Они принадлежат к миелоидному ряду, имеют костномозговое происхождение и относятся к клеткам врожденного иммунитета [9], хотя в последние годы все чаще в научных публикациях встречаются данные, свидетельствующие, что МС участвуют не только в фазе индукции, но также и в эффекторной фазе адаптивного иммунитета [31]. В литературе в основном речь идет о них как о тканевых клетках, имеющих своих предшественников в костном мозге и в селезенке, которые при определенной стимуляции поступают в кровоток, из которого мигрируют во все васкуляризированные ткани и там завершают свое созревание, приобретая характеристики и свойства, специфичные для конкретной ткани [15, 39]. В качестве кофакторов, определяющих дифференцировку, пролиферацию и формирование гранул в мастоцитах, могут выступать интерлейкины IL-3, IL-10, IL-4, IL-33, а МС при активации могут освобождать определенный профиль медиаторов и других факторов: гистамин, триптазы, химазы, карбоксипептидазы А, протеогликаны, $TNF\alpha$, IL-13, IL-3, GM-CSF, IL-5, GM-CSF, CXCL8/IL-8, CCL3/MIP-1 α , VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C и VEGF-D, липидные медиаторы [24]. МС могут быть активированы иммунологическими или неиммунологическими факторами, и в зависимости от типа активации клетка освобождает определенный профиль медиаторов [9]. Интересно, что количество МС в щитовидной железе было значительно выше у животных, склонных к развитию спонтанного аутоиммунного тиреоидита, чем у контрольных животных, что указывает на возможное участие МС в патогенезе АИЗЩЖ [36].

Участие МС как во врожденном, так и в адаптивном иммунном ответе, их способность выполнять как эффекторные, так и иммуномодулирующие функции свидетельствуют об универсальности функциональных свойств этих клеток [31].

В ряде исследований были получены данные о том, что первичная стимуляция МС липополисахаридными комплексами или эндотоксинами бактерий приводила к изменениям в тиреоидном статусе [34, 57], а воздействие низкочастотным электромагнитным полем увеличивало количество интратиреоидных мастоцитов, их дегрануляцию и изменяло количество ТГ, приводя к снижению общего Т3 и Т4 [48]. Доказано влияние тиреоидного статуса на распределение МС в различных отделах головного мозга и их количество. Так, назначение тироксина животным в эксперименте не изменяло популяцию МС и ее активность, тогда как назначение антииреоидного 6-н-пропил-2-тиоурацила вызывало значительное увеличение (до 40%) количества МС в пределах телеэнцефалон и промежуточного мозга. Гипофизэктомия приводила к резкому сокращению (до 65%) МС во всех отделах головного мозга, тогда как введенный затем гипофизарный гомогенезат увеличивал их число. Результаты исследований дают основание предполагать, что ось «гипофиз – щитовидная железа» вовлечена в регулирование количества МС в головном мозге [12]. МС влияют и на фибробласты, усиливая синтез коллагена, что теоретически может быть связано с развитием и прогрессированием эндокринной офтальмопатии при АИЗЩЖ. Однако до сих пор точно неизвестно, какой из механизмов активации МС преобладает при АИЗЩЖ. Результаты исследований, касающиеся других клеток-участников патогенеза АИЗЩЖ, весьма неоднозначны. Установлено, в частности, что дендритные клетки (ДК) являются основными АПК при БГ [55], но доказано, что, наряду с ДК, тиреоциты и МС при этом заболевании также могут экспрессировать МНС класса II молекулы [14, 47]. Изменения в количестве и профиле ДК при БГ отражает изменения активности адаптивного иммунного ответа и дисфункцию регуляторных Т-клеток при этом заболевании.

В другом исследовании получены свидетельства отсутствия дефицита в регуляторных Т-клетках (Treg) как при манифестном аутоиммунном тиреотоксикозе, так и в течение нескольких месяцев после радиоiodтерапии [45]. При этом, создав в эксперименте NTI-синдром (“nonthyroidal illness”) с помощью введения животным экстрактов *Mycobacterium tuberculosis* и LPS *Escherichia coli*, авторы не смогли вызвать

нарушение тиреоидной функции у мышей с мутациями в генах KitW/KitW-v, сопряженными с сокращенным числом МС у них, а после введения этим животным культуры донорских МС – у них успешно развивался вышеуказанный синдром, опосредованный активацией их рецепторов: FcγR3, TLR2, TLR4, TLR9 [49]. Наличие на поверхности мастоцитов МНС-II класса и костимулирующих молекул CD-86 придает им способность выступать в качестве АПК, в том числе и для Th2-клеток [9, 14]. Экспрессия МС МНС-II класса антигенов была зафиксирована в нормальной щитовидной железе животных. Она достоверно усиливалась при развитии спонтанного аутоиммунного тиреоидита у крыс, причем до появления циркулирующих тиреоидных аутоантител и инфильтрации щитовидной железы мононуклеарными клетками [14].

В ряде исследований было получено доказательство изменения функции щитовидной железы со снижением уровня тироксина (Т4) во время бактериального «нетиреоидного синдрома» [35], представляющего собой симптоматическое изменение метаболизма, не связанное с активацией функции щитовидной железы, а вызванное биохимическими дефектами в функции митохондрий на фоне воспаления [25, 49]. Учитывая, что МС обладают набором протеолитических ферментов химаз, которые могут играть роль во взаимодействии клеток ЩЖ, с окружающим матриксом [13], а функция ЩЖ в частности у крыс, находится под контролем биологически активных аминов из МС [10], можно предположить непосредственное участие этих клеток в иммунопатогенезе АИЗЩЖ. Тем более что доказанное наличие у МС патогенраспознающих рецепторов (TLR-2, TLR-3, TLR-4) позволяет им непосредственно распознавать патогены и продукты их жизнедеятельности, а после данной стимуляции – секретировать эйкозаноиды и ряд цитокинов: IL-3, IL-4, IL-10, IL-1, IL-8, TNFα. Исследования демонстрируют связь между Toll-like рецептором, функцией щитовидной железы и ролью МС в так называемом гиперметаболическом «нетиреоидном синдроме» [23]. Считается, что иммунорегуляторная функция МС, их участие в индукции дифференцировки Th2-клеток, обусловлена спонтанной выработкой IL-4 [9]. IFNγ, как известно, может усиливать экспрессию МНС-II класса на поверхности АПК, в том числе и МС, а также стимулировать процессинг антигенов путем индукции иммунопротеасом, что будет улучшать презентацию антигена и запускать механизмы адаптивного иммунного ответа [9]. В продукцию IFNγ при защите от вирусов боль-

шой вклад вносят плазмацитоидные ДК, а функция этого цитокина в большей степени проявляется в воспалительных реакциях врожденного иммунитета, в интеграции процессов которого основная роль принадлежит цитокинам.

Учитывая наличие гистамин-специализированных рецепторов в гипоталамусе, регулирующей связи гипоталамического тиреолиберина и тиреотропного гормона гипофиза, а также наличие рецепторов к ТТГ и выработку трийодтиронина в иммунocyтах, участие рецептора к ТТГ в аутоиммунном процессе при БГ и АИТ как основного супераутоантигена, имеется необходимость дополнительного прояснения роли клеток врожденного иммунитета, в частности МС, в патогенезе АИЗЩЖ.

Следует подчеркнуть значительный прогресс в иммунологических исследованиях в последние два десятилетия, иллюстрирующих важную роль клеточных и гуморальных факторов иммунитета в развитии фиброза при АИЗЩЖ. Несомненно также роль иммунокомпетентных клеток в формировании аутоиммунного воспаления и фиброза при АИЗЩЖ и эндокринной офтальмопатии [2, 60].

Межклеточная кооперация при развитии фиброза осуществляется рядом медиаторных систем, включая молекулы адгезии (селектины, ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1); факторы роста — трансформирующие, тромбоцитарные и фибробластные (TGF- β , PDGF, FGF- β); TNF α , эндотелин-1 и другие вазоактивные пептиды, интерфероны и интерлейкины 1, 2, 4, 6 и 8, которые обладают потенциальным фиброзогенным эффектом [8, 9, 42, 46].

Как известно, при БГ в 35-50 % случаев развивается эндокринная офтальмопатия (ЭО), которая характеризуется снижением подвижности глазных яблок на фоне повышения объема орбитального жира или/и экстраокулярных мышц, инфильтрированных фиброзной и жировой тканью [1]. Патогенетические механизмы образования фиброза и жировой ткани базируются на взаимодействиях между орбитальными фибробластами и иммунными клетками — лимфоцитами и МС, инфильтрирующими глазодвигательные мышцы при ЭО, а оксидативный стресс и экспрессия антиоксидантных белков коррелируют с уровнем антител к ТТГ-р в крови [42]. При этом до сих пор неизвестен триггерный фактор в развитии ретроорбитального фиброза и первичный аутоантиген при ЭО [1, 54]. Доказана патогенетическая роль ретроорбитальных фибробластов из-за присутствия на их мембранах, возможно, иммуногенной формы рецептора ТТГ [1, 52]. Активно обсужда-

ется участие TNF α в патогенезе ЭО, которое может быть связано с его способностью индуцировать пролиферацию фибробластов и депозицию коллагена [8]. Однако ряд авторов не придерживаются мнения о важной патогенетической роли фиброза при аутоиммунной ЭО [50], что также требует прояснения проблемы.

В настоящее время в связи с выявлением клинико-иммуногенетических корреляций предлагается выделить несколько вариантов течения ЭО: с преобладанием фиброза — при быстро прогрессирующем его развитии и иммунного латентного воспаления — при «подостром» течении ЭО. Специфические иммунологические тесты и HLA-типирование могут являться основой доклинической диагностики и прогнозирования течения ЭО, что принципиально важно при быстро прогрессирующем фиброзе тканей орбит, где максимально ранняя диагностика и активная терапия могут предотвратить неблагоприятный исход заболевания [1, 59].

Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в процессах пролиферации и дифференцировке клеток, ремоделировании межклеточного матрикса, но они мало изучены при АИЗЩЖ. Так, в исследованиях при манифестном аутоиммунном тиреотоксикозе как исходно, так и на фоне лечения тионамидами и радиоактивным йодом не было зафиксировано существенного изменения MMP-2 и соотношения MMP-2/TIMP-2, но был значительно повышен уровень MMP-9, достоверно снижавшийся после терапии метилпреднизолоном [44] и после радиойодтерапии [37], где также уменьшалось соотношение MMP-9 / TIMP-1, что может косвенно свидетельствовать о возможном уменьшении сывороточной концентрации MMP-9. Авторами было также доказано достоверное повышение сывороточного адипонектина после терапии радиоактивным йодом, что объяснено ими изменением обменных процессов на фоне развивающегося гипотиреоза и служит критерием эффективности терапии [38].

Более детально изучены матриксные металлопротеиназы при аутоиммунной офтальмопатии Грейвса, которая ассоциирована с глубокой модернизацией соединительной ткани орбит за счет активации орбитальных фибробластов и с прогрессирующим развитием фиброза тканей [1, 60].

При ЭО был зафиксирован высокий уровень активности TIMP-1, ассоциированный с индукцией IL-1 β гена промотора TIMP-1 [29]. Установлено, что при данной патологии IL-4 и IFN γ могут блокировать вызванную IL-1 β индукцию гена промотора TIMP-1 в орбитальных фибро-

бластах. Глюкокортикостероиды в терапевтических дозах могут подавлять высокую активность сывороточной ММР-9, уровень которой положительно коррелировал с неизменным уровнем ММР-2 на фоне данного способа лечения, наряду с прогностически важным VСAM-1 [44]. Достоверное подавление экспрессии ММР-9 в конъюнктивальных эпителиальных клетках зафиксировано при интраконъюнктивальном введении циклоспорина пациентам с ЭО [27].

При ЭО была обнаружена определенная закономерность в соотношении орбитальных CD4⁺/CD8⁺ клеток и количестве орбитальных CD8⁺ (Т-цитотоксических клеток) в зависимости от степени тяжести тиреотоксикоза. При тяжелых формах количество CD8⁺ клеток было минимальным, в противовес CD4⁺ лимфоцитам, и примерно соответствовало CD20⁺В-лимфоцитам, количество которых в тканях орбит при ЭО было единичным [46], что наводит на мысль о преобладающей роли Т-клеток в иммунопатогенезе ЭО. Макрофаги и CD4⁺Т-лимфоциты участвуют в активной стадии воспаления орбитальных тканей при ЭО, а CD68⁺ клетки, как макрофаги, так и фибробласты, выделяя FGF-β и TGF-β могут способствовать модернизации тканей, фиброзу и сохранению воспаления в орбитальных тканях, особенно в мышцах орбит [1]. На эти медиаторы иммунного ответа и направлена системная стероидная терапия при ЭО, которая, к со-

жалению, не приводит к полной нейтрализации симптомов, что заставляет предположить участие других компонентов системы иммунитета в этом процессе [1]. Исследование П. Павловского и соавторов [46] было выполнено на пациентах с клинической манифестацией тиреотоксикоза, а больные с ЭО на ранних стадиях ее развития не были включены в это исследование, поэтому невозможно однозначно утверждать об исключительном участии только вышеназванных клеток и медиаторов в иммунопатогенезе ЭО.

К сожалению, на сегодняшний день ни один из вышеуказанных механизмов не объясняет полностью путей потери ауто толерантности к белкам щитовидной железы. По мнению большинства авторов, точная роль иммунных клеток и их медиаторов, участвующих в иммунопатогенезе АИЗЩЖ остается неизвестной. До сих пор остается также неясным иммунопатогенез ЭО, следовательно, и методы ее лечения недостаточно эффективны. Требуется точное прогнозирование риска у генетически предрасположенных лиц вместе с антиген-специфической диагностикой в случаях манифестации заболевания для применения таргетного подхода к терапии АИЗЩЖ. В связи с этим дальнейшие исследования в этих направлениях безусловно актуальны, т.к. позволят прояснить сложные механизмы патогенеза АИЗЩЖ и разработать новые методы их лечения.

Список литературы / References

1. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: МАИ-ПРИНТ, 2012. 143 с. [The Graves' disease and endocrine ophthalmopathy. Edited by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko]. Moscow: MAI-PRINT, 2012. 143 p.
2. Болезни щитовидной железы: пер. с англ. / Под ред. Л.И. Браверманна. М.: Медицина, 2000. 432 с. [Diseases of the Thyroid. Edited by L.I. Braverman]. Moscow: Medicine, 2000. 432 p.
3. Годовалов А.П., Шилов Ю.И. Влияние адренергических соединений на иммунный ответ при экспериментальном тиреотоксикозе // Вестник Уральской медицинской академической науки, 2009. № 2/1 (24). С. 90-91. [Godovalov A.P., Shilov Yu.I. Effect of adrenergic compounds on the immune response in experimental thyrotoxicosis. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of the Ural Medical Academic Science*, 2009, no. 2/1 (24), pp. 90-91. (In Russ.)]
4. Здор В.В., Тихонов Я.Н. Иммунные и гистологические изменения в железах внутренней секреции при экспериментальном тиреотоксикозе и гипотиреозе // Клиническая и экспериментальная тиреодология, 2014. Т. 10, № 1. С. 55-60. [Zdor V.V., Tikhonov Y.N. Immune and histological changes in the glands of internal secretion in experimental hyperthyroidism and hypothyroidism. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*, 2014, Vol. 10, no. 1, pp. 55-60. (In Russ.)]
5. Кандрор В.И. Механизм развития болезни Грейвса и действия тиреоидных гормонов // Клиническая и экспериментальная тиреодология, 2008. Т. 4, № 1. С. 26-34. [Kandror V.I. The mechanism of development of Graves' disease and the action of thyroid hormones. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*, 2008, Vol. 4, no. 1, pp. 26-34. (In Russ.)]
6. Маркелова Е.В., Лазанович В.В. Аутоантитела и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса-Базедова и их динамика на фоне терапии тионамидами // Медицинская иммунология, 2008. Т. 10, № 2-3. С. 245-250. [Markelova E.V., Lazanovich V.V. Autoantibodies and cytokine profile in patients with Graves-Basedow disease and their dynamics during thionamide therapy. *Meditsinskaya immunologiya = Medical*

Immunology (Russia), 2008, Vol. 10, no. 2-3, pp. 245-250. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2008-2-3-245-250>

7. Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы // Клиническая и экспериментальная тиреодология, 2015. Т. 11, № 1. С. 22-34. [Madiyarova M.Sh., Morgunov T.B., Fadeev V.V. Treatment of primary hypothyroidism: unresolved issues. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*, 2015, Vol. 11, no. 1, pp. 22-34. (In Russ.)]

8. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000. 231 с. [Totolian A.A., Freidlin I.S. Cells of the immune system]. St. Petersburg: Science, 2000. 231 p.

9. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.

10. Akasu H., Kawanami O. Morphological characteristics of human mast cells in normal and pathological thyroid glands. Functional aspect of human mast cells in comparison with rat mast cells. *Nihon Ika Daigaku Zasshi*, 1994, Vol. 61, no. 2, pp. 129-136.

11. Antonio C. Bianco, Grant Anderson, Douglas Forrest. American Thyroid Association guide to investigating thyroid hormone economy and action in rodent and cell models / Report of the American Thyroid Association task force on approaches and strategies to investigate thyroid hormone economy and action. *Thyroid*, 2014, Vol. 24, no. 1, pp. 88-168.

12. Baccari G.C., Monteforte R., Pinelli C., Santillo A., Polese G., Rastogi R.K. Thyroid status can influence brain mast cell population. *Ann. N. Y. Acad.Sci.*, 2009, Vol. 1163, pp. 369-371.

13. Banovac K., De Forteza R. The effect of mast cell chymase on extracellular matrix: studies in autoimmune thyroiditis and in cultured thyroid cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1992, Vol. 99, no. 1, pp. 141-149.

14. Banovac K., Ghandur-Mnaymneh L., Leone J., Neylan D., Rabinovitch A. Intrathyroidal mast cells express major histocompatibility complex class-II antigens. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1989, Vol. 90, no. 1, pp. 43-46.

15. Borriello F., Granata F., Varricchi G., Genovese A., Triggiani M., Marone G. Immunopharmacological modulation of mast cells. *Current Opinion in Pharmacology*, 2014, Vol. 17, no. 1, pp. 45-57.

16. Campi I., Tosi D., Rossi S., Vannucchi G., Covelli D., Colombo F., Trombetta E., Porretti L., Vicentini L., Cantoni G., Currò N., Beck-Peccoz P., Bulfamante G., Salvi M. B cell-activating factor (BAFF) and BAFF receptor expression in autoimmune and non autoimmune thyroid diseases. *Thyroid*, 2015, Vol. 25, no. 9, pp. 1043-1049.

17. Carayanniotis G. Molecular parameters linking thyroglobulin iodination with autoimmune thyroiditis. *Hormones (Athens)*, 2011, Vol. 10, pp. 27-35.

18. Csaba G. Hormones in the immune system and their possible role. A critical review. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 2014, Vol. 61, no. 3, pp. 241-260.

19. Csaba G., Pállinger E. Thyrotropic hormone (TSH) regulation of triiodothyronine (T(3)) concentration in immune cells. *Inflamm. Res.*, 2009, Vol. 58, no. 3, pp. 151-154.

20. Davies T.F. Tomer Y. The genetic susceptibility to Graves' Disease. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, Vol. 11, no. 3, pp. 431-450.

21. Davies T.F., Roti E., Braverman L.E., DeGroot L.J. Controversy-Thyroid stimulating antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, Vol. 83, pp. 3777-3785.

22. Dechairo B.M., Zabaneh D., Collins J., Brand O., Dawson GJ., Green AP, Mackay I., Franklyn J.A., Connell J.M., Wass J.A., Wiersinga W.M., Hegedus L., Brix T., Robinson B.G., Hunt P.J., Weetman A.P., Carey A.H., Gough S.C. Association of the TSHR gene with Graves' disease: the first disease specific locus. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2005, Vol. 13, no. 11, pp. 1223-1230.

23. De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit. Care Clin.*, 2006, Vol. 22, no. 1, pp. 57-86, vi.

24. Detoraki A., Staiano RI, Granata F. Vascular endothelial growth factors synthesized by human lung mast cells exert angiogenic effects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2009, Vol. 123, no. 5, pp. 1142-1149, e1-5.

25. Ernster L., Ikkos D., Luft R. Enzymic activities of human skeletal muscle mitochondria: a tool in clinical metabolic research. *Nature (Lond.)*, 1959, Vol. 184, pp. 1851-1854.

26. Forman B., Samuels H. Interactions among a subfamily of nuclear hormone receptors: the regulatory zipper model. *Mol. Endocrinol.*, 1990, Vol. 4, pp. 1293-1301.

27. Gürdal C., Genç İ., Saraç O., Gönül İ., Takmaz T., Can I. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression. *Curr. Eye Res.*, 2010, Vol. 35, no. 9, pp. 771-777.

28. Glass C., Holloway J. Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor. *Bichim. Biophys. Acta*, 1990, Vol. 1032, pp.157-176.

29. Han R., Smith T.J. Induction by IL-1 beta of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human orbital fibroblasts: modulation of gene promoter activity by IL-4 and IFN-gamma. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 5, pp. 3072-3079.

30. Holthoff H.P., Goebel S., Li Z., Faßbender J., Reimann A., Zeibig S., Lohse M.J., Münch G., Ungerer M. Prolonged TSH receptor A subunit immunization of female mice leads to a long-term model of Graves' disease, tachycardia, and cardiac hypertrophy. *Endocrinology*, 2015, Vol. 156, no. 4, pp. 1577-1589.
31. Jönsson F., Daéron M. Mast cells and company. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, p. 16.
32. Kamath C., Young S., Kabelis K., Sanders J., Adlan M.A., Furmaniak J., Rees Smith B., Premawardhana L.D. Thyrotropin receptor antibody characteristics in a woman with long-standing Hashimoto's who developed Graves' disease and pretibial myxoedema. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2012, Vol. 77, no. 3, pp. 465-470.
33. Khan F.A., Al-Jameil N., Khan M.F., Al-Rashid M., Tabassum H. Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, Vol. 15, no. 8 (5), pp. 6677-6681.
34. Klein J.R. Biological Impact of the TSH β Splice Variant in Health and Disease. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 7, no. 5, p. 155.
35. Koenig R.J. Modeling the nonthyroidal illness syndrome. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2008, Vol. 15, no. 5, pp. 466-469.
36. Lee H.J., Li C.W., Hammerstad S.S., Stefan M., Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J. Autoimmun.*, 2015, pii: S0896-8411(15), pp. 30012-30013.
37. Lewiński A., Brona A., Lewandowski K., Skowrońska-Jóźwiak E., Milewicz A. In contrast to matrix metalloproteinases, serum adiponectin concentrations increase after radioiodine treatment of thyrotoxicosis. *Thyroid Res.*, 2012, Vol. 5, no. 1, p. 12.
38. Lewinski A., Brona A., Lewandowski K.C., Jedrzejuk D., Bohdanowicz-Pawlak A., Skowronska-Jozwiak E., Bienkiewicz M., Milewicz A. Effects of radioiodine administration on serum concentrations of matrix metalloproteinases, adiponectin and thrombospondin-1. *Thyroid Res.*, 2013, Vol. 6, no. 1, p. 9.
39. McLachlan S.M., Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocrine Rev.*, 2014, Vol. 35, no. 1, pp. 59-105.
40. Maly K., Schirmer M. The story of CD4⁺ CD28⁻ T cells revisited: solved or still ongoing? *J. Immunol. Res.*, 2015, Vol. 2015, p. 348746.
41. Marians R.C., Ng L., Blair H.C., Unger P., Graves P.N., Davies T.F. Defining thyrotropin-dependent and -independent steps of thyroid hormone synthesis by using thyrotropin receptor-null mice. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2002, Vol. 99, no. 24, pp. 15776-15881.
42. Marique L., Senou M., Craps J., Delaigle A., Van Regemorter E., Wérion A., Van Regemorter V., Mourad M., Nysse-Behets C., Lengelé B., Baldeschi L., Boschi A., Brichard S., Daumerie C., Many M.C. Oxidative stress and upregulation of antioxidant proteins, including adiponectin, in extraocular muscular cells, orbital adipocytes and thyrocytes in Graves' disease associated with orbitopathy. *Thyroid*, 2015, Vol. 25, no. 9, pp. 1033-1042.
43. Marique L., Van Regemorter V., Gérard A.C., Craps J., Senou M., Marbaix E., Rahier J., Daumerie C., Mourad M., Lengelé B., Colin I.M., Many M.C. The expression of dual oxidase, thyroid peroxidase, and caveolin-1 differs according to the type of immune response (TH1/TH2) involved in thyroid autoimmune disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, Vol. 99, no. 5, pp. 1722-1732.
44. Myśliwiec J., Adamczyk M., Pawłowski P., Nikolajuk A., Górska M. Serum gelatinases (MMP-2 and MMP-9) and VCAM-1 as a guideline in a therapeutic approach in Graves' ophthalmopathy. *Endokrynol. Pol.*, 2007, Vol. 58, no. 2, pp. 105-109.
45. Pan D., Shin Y.H., Gopalakrishnan G., Hennessey J., De Groot L.J. Regulatory T cells in Graves' disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2009, Vol. 71, no. 4, pp. 587-593.
46. Pawłowski P., Reszec J., Eckstein A., Johnson K., Grzybowski A., Chyczewski L., Mysliwiec J. Markers of inflammation and fibrosis in the orbital fat/connective tissue of patients with Graves' orbitopathy: clinical implications. *Mediators of Inflammation*, 2014, Vol. 2014, p. 412158.
47. Purnamasari D., Soewondo P., Djauzi S. Dendritic cells in Graves' disease. *Acta Med. Indones*, 2015, Vol. 47, no. 1, pp. 61-69.
48. Rajković V., Matavulj M., Lukac T., Gledić D., Babić L., Lazetić B. Morphophysiological status of rat thyroid gland after subchronic exposure to low frequency electromagnetic field. *Med. Pregl.*, 2001, Vol. 54, no. 3-4, pp. 119-127.
49. Rocchi R., Kimura H., Tzou S.C., Suzuki K., Rose N.R., Pinchera A., Ladenson P.W., Caturegli P. Toll-like receptor-MyD88 and Fc receptor pathways of mast cells mediate the thyroid dysfunctions observed during nonthyroidal illness. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, Vol. 104, no. 14, pp. 6019-6024.
50. Rosenbaum J.T., Choi D., Wilson D.J., Grossniklaus H.E., Harrington C.A., Dailey R.A., Ng J.D., Steele E.A., Czyz C.N., Foster J.A., Tse D., Alabiad C., Dubovy S., Parekh P., Harris G.J., Kazim M., Patel P., White V., Dolman P., Edward D.P., Alkatan H., Al Hussain H., Selva D., Yeatts P., Korn B., Kikkawa D., Stauffer P., Planck S.R. Fibrosis, gene expression and orbital inflammatory disease. *British J. Ophthalmol.*, 2015, pii: bjophthalmol-2015-306614.
51. Tomer Y. Hepatitis C and interferon induced thyroiditis. *J. Autoimmun.*, 2010, Vol. 34, no. 3, pp. J322-J326.
52. Volpe R. Graves' ophthalmopathy and hyperthyroidism – one or two diseases? *Dev. Ophthalmol.*, 1993, Vol. 25, pp. 101-111.

53. Wagner R., Apriletti J., McGrath M., West B., Baxter J., Fletterick R. A structural role for hormone in the thyroid hormone receptor. *Nature*, 1995, Vol. 378, no. 6558, pp. 690-697.
54. Wakelkamp I.M.M.J., Bakker O., Baldeschi L., Wiersinga W.M., Prummel M.F. TSH-R expression and cytokines profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. *Clinical Endocrinology (Oxf.)*, 2003, Vol. 58, no. 3, pp. 280-287.
55. Wang F., Chen L., Shen Q., Liu T., Jiang L., Gu X., Chen L., Sun J., Liu C. Characterization and clinical relevance of circulating CD4⁺CD28⁻ T cells in Graves' disease. *Immunol. Lett.*, 2015, Vol. 165, no. 1, pp. 47-51.
56. Wiersinga W.M. Thyroid autoimmunity. *Endocr. Dev.*, 2014, Vol. 26, pp. 139-157.
57. Yaglova N.V., Yaglov V.V. Ultrastructural characteristics of molecular release of secretory products from thyroid mast cells induced by lipopolysaccharide. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2013, Vol. 155, no. 2, pp. 260-263.
58. Yen P.M., Chin W.W. New advances in understanding the molecular mechanisms of thyroid hormone action. *Trends Endocrinol. Metab.*, 1994, Vol. 5, no. 2, pp. 65-72.
59. Yen P.M., Brubaker J.H., Apriletti J.W., Baxter J.D., Chin W. Roles of 3,5,3'-triiodothyronine and DNA-binding on thyroid hormone receptor complex formation. *J. Endocrinology*, 1994, Vol. 134, no. 3, pp. 1075-1081.
60. Yoon J.S., Chae M.K., Jang S.Y., Lee S.Y., Lee E.J. Antifibrotic effects of quercetin in primary orbital fibroblasts and orbital fat tissue cultures of Graves' orbitopathy. *Investigate Ophthalmol. Visual Science*, 2012, Vol. 53, no. 9, pp. 5921-5929.

Авторы:

Здор В.В. — к.м.н., научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Россия

Маркелова Е.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Россия

Гельцер Б.И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор департамента фундаментальной и клинической медицины школы биомедицины Дальневосточного федерального университета и советник ректора по науке и инновациям ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Россия

Authors:

Zdor V.V., PhD (Medicine), Research Associate, Central Research Laboratory, Pacific Ocean State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Markelova E.V., PhD, MD (Medicine), Head, Department of Normal and Pathological Human Physiology, Pacific Ocean State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Geltser B.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Department of Fundamental and Clinical Medicine School of Biomedical Far Eastern Federal University, Pacific Ocean State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 05.03.2016
Принята к печати 01.04.2016

Received 05.03.2016
Accepted 01.04.2016