

# ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ И РЕЦЕПЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 ПРИ АУТОИММУННЫХ ТИРЕОПАТИЯХ

Саприна Т.В.

Научно-образовательный центр молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Томск

**Резюме.** Целью данного исследования явилось изучение особенностей иммунопатогенеза аутоиммунных тиреопатий (аутоиммунного тиреоидита и болезни Грейвса) с позиции оценки продукции и рецепции интерлейкина-2 и интерлейкина-4 лимфоцитами крови. Установлено наличие закономерностей и особенностей в отклонении иммунного статуса при рассматриваемых заболеваниях. Проведена оценка взаимосвязей показателей продукции и рецепции интерлейкина-2 и -4 с параметрами, отражающими функциональное состояние щитовидной железы. Так, установлено разнонаправленное действие интерлейкина-2 на функционирование щитовидной железы: снижение пролиферации и функциональной активности тиреоцитов при аутоиммунном тиреоидите Хашимото и стимуляция пролиферации и продукции гормонов тиреоцитами при болезни Грейвса.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, интерлейкин-2, интерлейкин-4, лимфоциты.

*Saprina T.V.*

## FEATURES OF INTERLEUKIN-2 AND INTERLEUKIN-4 PRODUCTION AND RECEPTION IN AUTOIMMUNE THYROID DISORDERS

**Abstract.** The aim of this study was to evaluate some immunopathogenic features of autoimmune thyropathies (autoimmune thyroiditis and Graves' disease), in terms of IL-2 and IL-4 production and expression of specific surface receptors on blood lymphocytes. We have revealed some relationships and peculiarities of the immune state deviations in these clinical disorders. We evaluated interrelations between some indexes of IL-2 and IL-4 production/reception, and functional parameters of thyroid gland in the patients. Multi-directional effects of interleukin-2 upon thyroid function were revealed, e.g., reduced cell proliferation levels and decreased functional activity of thyrocytes in autoimmune Hashimoto's thyroiditis, as well as stimulation of proliferation and hormone production by thyrocytes in Graves' disease. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 4-5, pp 365-372)

**Keywords:** autoimmune thyroiditis, Graves disease, IL-2, IL-4, lymphocytes.

## Введение

Аутоиммунные тиреопатии остаются актуальной проблемой современной эндокринологии, что объясняется как достаточно высоким уровнем заболеваемости среди населения, так и многочисленностью органов и систем, вовлека-

емых в патологический процесс в результате изменения продукции тиреоидных гормонов. Ведь, как известно, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) ассоциирован с потерей функции щитовидной железы и снижением в крови уровня тиреоидных гормонов, а болезнь Грейвса (БГ), напротив, характеризуется гиперфункцией щитовидной железы и развитием тиреотоксикоза [7, 12]. Кроме того, актуальность изучения проблемы аутоиммунных заболеваний щитовидной железы обусловлена потребностью в получении новых данных о механизмах формирования и прогрессирования различных форм аутореактивных повреждений щитовидной железы с целью совершенствования методов диагностики, прогноза

### Адрес для переписки:

Саприна Татьяна Владимировна,  
Кафедра эндокринологии и диабетологии  
ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
Тел.: (3822) 53-15-87.  
Факс: (3822) 53-33-09.  
E-mail: tvsaprina@sibmail.com

течения заболевания, а также подходов терапевтического воздействия.

Известно, что патогенез аутоиммунного тиреоидита и болезни Грейвса развивается во многом по схожим иммунологическим механизмам. В частности, сопровождается лимфоцитарной инфильтрацией щитовидной железы и продукцией широкого спектра цитокинов [6]. Вместе с тем клинические проявления данных патологий свидетельствуют о реализации специфических механизмов аутореактивных процессов. Считается, что аутоиммунный тиреоидит протекает преимущественно по Th1-типу иммунного ответа с преобладанием продукции цитокинов Th1-профиля (в том числе IL-2), которые опосредуют цитотоксическое воздействие иммунокомпетентных клеток на тиреоциты и в последующем гипofункцию щитовидной железы. Тогда как болезни Грейвса свойственно усиление в патогенезе роли Th2-иммунного ответа (опосредованного продукцией IL-4), ведущего к наработке аутоантител к рецепторам тиреотропного гормона и увеличению продукции железой тиреоидных гормонов.

Как показывает клиническая практика, в щитовидной железе могут сочетаться процессы, характерные для АИТ и БГ одновременно. С этим положением согласуются данные относительно повышения частоты спонтанной ремиссии БГ при сочетании ее с АИТ вследствие уменьшения объема функционирующей паренхимы — как результат преобладания цитотоксических реакций против фолликулярного эпителия либо активации цитокин-индуцированного апоптоза тиреоцитов. В последние годы активно ведутся исследования молекулярных механизмов дисрегуляции иммунной системы при рассматриваемых заболеваниях [8, 9, 11, 15, 18]. На современном этапе изучения данной проблемы становится очевидным, что модель, указывающая на строгую поляризацию иммунного ответа по Th1-пути при АИТ и по Th2-пути при БГ, требует существенно го дополнения и расширения.

**Целью данного исследования** явилась оценка продукции и рецепции интерлейкина-2 и интерлейкина-4 лимфоцитами крови как отражение особенностей иммунопатогенеза аутоиммунных тиреопатий (аутоиммунного тиреоидита и болезни Грейвса).

## Материалы и методы

В работе приведены результаты обследования 74 пациентов (средний возраст  $40 \pm 12$  лет), в числе которых 46 женщин и 28 мужчин, с установленным на основании критериев «Консенсуса по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита» (2002 г.) диагнозом хронического аутоим-

мунного тиреоидита Хашимото и болезни Грейвса.

В группу больных АИТ включено 22 пациента. Диагноз АИТ верифицирован на основании клинической картины, данных физикального обследования, наличия характерных ультразвукографических признаков, обнаружения в сыворотке больных повышенного титра антитиреоидных антител (антител к тиреопероксидазе и (или) тиреоглобулину), а также при обнаружении вышеуказанных признаков и первичного гипотиреоза (повышенного уровня тиреотропного гормона [ТТГ] в сочетании с нормальной или пониженной концентрацией свободных фракций трийодтиронина [ $T_3$ ] и тироксина [ $T_4$ ]).

Группа пациентов с БГ включала 52 человека. При диагностике БГ обращали внимание на наличие характерных жалоб и клинической картины тиреотоксикоза, данных физикального обследования, характерных ультразвукографических признаков, наличие в сыворотке больных повышенного титра антитиреоидных антител (антител к тиреопероксидазе и/или тиреоглобулину, к рецептору ТТГ), характерных изменений гормонального статуса (низкий уровень ТТГ в сочетании с повышенной концентрацией свободных фракций  $T_3$  и  $T_4$ ).

Группы обследованных лиц были сформированы из пациентов в фазе медикаментозного эутиреоза. Состояние эутиреоза у пациентов с АИТ было достигнуто приемом L-тироксина, пациентам с БГ проводилось лечение тиреостатическими препаратами (мерказолил, тирозол).

Контрольная группа включала 30 человек, средний возраст —  $45,3 \pm 5,6$  лет, и была сопоставима по полу и возрасту с группами пациентов с аутоиммунными тиреопатиями, не страдавших аутоиммунными заболеваниями, с учетом аналогичных критериев исключения из программы исследования.

Исследование соответствовало требованиям локального этического комитета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, разработанными в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава Российской Федерации от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие.

Материалом исследования являлась венозная кровь обследованных лиц, взятая утром натощак и стабилизированная гепарином (25 Ед/мл).

Мононуклеарные лейкоциты выделяли на градиенте плотности фиколл-верографин

(«Pharmacia», Швеция) ( $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ ). Для получения супернатантов выделенные клетки ресуспендировали в полной питательной среде, стандартизируя их количество до  $2,0 \cdot 10^6/\text{мл}$  с дальнейшей инкубацией клеточных суспензий в течение 24 ч.

Определение концентраций интерлейкинов-2 и -4 (IL-2, IL-4) в супернатантах клеточных культур проводили с использованием твердофазного иммуноферментного анализа по инструкциям, предлагаемым производителем тест-систем («Вектор-Бест», Россия). Учет результатов иммуноферментного анализа осуществляли с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм.

Количество клеток крови, несущих мембранно-связанные рецепторы к IL-2 и IL-4, оценивали методом проточной лазерной цитометрии на цитометре BD FACS Canto<sup>tm</sup> (США) с использованием меченых моноклональных антител (МКАТ) к IL-2R $\alpha$  (CD25) и IL-4R (CD124). После культивирования клетки отмывали фосфатным буфером (pH = 7,2) и окрашивали стандартными фикоэритрин-мечеными флуоресцирующими ( $\lambda = 585 \text{ нм}$ ) МКАТ к IL-2R $\alpha$  и IL-4R («Beckman Coulter», США).

Содержание лимфоцитов, несущих CD3, CD4, CD8, CD16/CD56<sup>low</sup>, CD19, антигены для оценки иммунного статуса определяли методом проточной лазерной цитометрии на цитометре BD FACS Canto<sup>tm</sup> (США) с использованием меченых флуоресцирующих моноклональных антител BD Multitest 6-color TBNK Reagent («BD Biosciences», США).

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета программ SPSS 11,5 и пакета программ Microsoft Excel (2007 г). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался менее 0,05, при межгрупповом сравнении использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Исследование силы взаимосвязей между исследуемыми параметрами осуществляли методом ранговой корреляции по Спирмену.

## Результаты

### Иммунофенотипические особенности лимфоцитов крови больных аутоиммунным тиреоидитом и болезнью Грейвса

У больных АИТ и БГ отмечено повышение относительного количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) по сравнению с контрольными значениями.

Кроме того, характерным для обеих групп аутоиммунных тиреопатий оказалось снижение относительного и абсолютного содержания в крови циркулирующих NK-клеток (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>low</sup>), а также повышение абсолютного содержания В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>) по отношению к значениям в группе здоровых доноров (табл. 1).

Иммунный статус пациентов с АИТ отличали повышенные значения (относительно контрольной группы) абсолютного и относительного содержания Th-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>) и процентного содержания В-клеток. В то же время исследование показало, что БГ сопровождалась снижением абсолютного количества цитотоксических Т-клеток (CD8<sup>+</sup>) по сравнению со значениями в группе здоровых доноров (табл. 1).

### Оценка продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и болезнью Грейвса

В результате иммуноферментного исследования продукции IL-2 и IL-4 мононуклеарными лейкоцитами в группах пациентов с аутоиммунными тиреопатиями не было зарегистрировано отличий относительно значений данного показателя в группе контроля. Значения параметров у больных АИТ также были сопоставимы с таковыми у пациентов с БГ (табл. 2).

### Оценка состояния рецепторного аппарата лимфоцитов крови у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и болезнью Грейвса

При сравнении количества IL-2R<sup>+</sup> лимфоцитов у пациентов с АИТ выявлено статистически значимое повышение числа данных клеток по сравнению с контрольной группой, а также с аналогичными значениями у пациентов с БГ. У пациентов с БГ данный показатель был сопоставим с данными, полученными при обследовании здоровых доноров (табл. 3). Количество лимфоцитов, презентующих IL-4R, оказалось практически в 9 раз увеличено в группе больных АИТ по сравнению с контрольной группой и практически в 4 раза повышено по сравнению с группой пациентов с БГ. Однако в группе пациентов с БГ уровень IL-4R<sup>+</sup> лимфоцитов значимо не отличался от значений показателя контрольной группы (табл. 3).

### Оценка взаимосвязей иммунологических параметров с параметрами, отражающими функциональное состояние щитовидной железы

При проведении корреляционного анализа в группах пациентов с изучаемыми тиреопатиями был выявлен ряд взаимосвязей иммунологических параметров и параметров, отражающих функциональное состояние щитовидной железы.

Оценка взаимосвязей параметров в группе АИТ показала следующие корреляционные

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА [Ме (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)]

Показатель		Здоровые доноры n = 30	Пациенты с БГ n = 52	Пациенты с АИТ n = 22
CD3 <sup>+</sup> лимфоциты	%	69,70 (65,94-70,90)	74,07 (69,31-77,50) p <sub>1</sub> = 0,03	74,98 (74,27-75,46) p <sub>1</sub> = 0,003 p <sub>2</sub> > 0,05
	10 <sup>6</sup> /л	1430,0 (1110,0-1630,0)	1627,3 (931,7-1732,3) p <sub>1</sub> > 0,05	1538,6 (1362,0-2026,2) p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05
CD8 <sup>+</sup> лимфоциты	%	24,28 (23,93-29,48)	26,05 (22,74-29,43) p <sub>1</sub> > 0,05	24,60 (22,83-27,04) p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05
	10 <sup>6</sup> /л	600,0 (400,0-740,0)	457,0 (370,4-591,5) p <sub>1</sub> = 0,001	468,5 (425,4-696,4) p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05
CD4 <sup>+</sup> лимфоциты	%	44,30 (36,16-45,55)	43,63 (39,15-51,21) p <sub>1</sub> > 0,05	45,29 (43,94-52,43) p <sub>1</sub> = 0,037 p <sub>2</sub> > 0,05
	10 <sup>6</sup> /л	810,0 (590-1000,0)	975,9 (539,4-1105,3) p <sub>1</sub> > 0,05	909,9 (880,3-1304,7) p <sub>1</sub> = 0,048 p <sub>2</sub> > 0,05
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>low</sup> лимфоциты	%	17,24 (16,66-18,92)	10,93 (8,02-12,94) p <sub>1</sub> = 0,001	9,96 (8,34-11,10) p <sub>1</sub> = 0,001 p <sub>2</sub> > 0,05
	10 <sup>6</sup> /л	380,0 (260,0-480,0)	223,2 (130,8-300,0) p <sub>1</sub> = 0,001	175,5 (109,6-229,0) p <sub>1</sub> = 0,001 p <sub>2</sub> > 0,05
CD19 <sup>+</sup> лимфоциты	%	10,78 (8,47-11,62)	11,76 (9,55-16,59) p <sub>1</sub> > 0,05	14,89 (12,38-15,52) p <sub>1</sub> = 0,027 p <sub>2</sub> > 0,05
	10 <sup>6</sup> /л	240,0 (180,0-340,0)	309,2 (165,9-454,4) p <sub>1</sub> = 0,049	311,5 (268,9-345,5) p <sub>1</sub> = 0,022 p <sub>2</sub> > 0,05

**Примечание.** Здесь и в таблицах 2, 3: p<sub>1</sub> – достоверность различий показателя по сравнению с аналогичным показателем у здоровых доноров, p<sub>2</sub> – по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с болезнью Грейвса; n – количество обследованных лиц.

взаимоотношения. Была обнаружена сильная обратная зависимость уровня IL-2 с объемом щитовидной железы ( $r = -0,693$ ,  $p = 0,001$ ); определялась обратная зависимость уровня IL-2 с содержанием св. T<sub>3</sub> ( $r = -0,894$ ,  $p = 0,001$ ); выявлена значимая отрицательная корреляция между количеством IL-2R<sup>+</sup> лимфоцитов и концентрацией св. T<sub>3</sub> в сыворотке крови ( $r = -0,800$ ,  $p = 0,017$ ).

При БГ были обнаружены прямая зависимость уровня IL-2 ( $r = 0,482$ ,  $p = 0,032$ ) и уровня IL-4 ( $r = 0,566$ ,  $p = 0,004$ ) с объемом щитовидной железы. Уровень IL-2 положительно коррелировал с концентрацией св. T<sub>3</sub> ( $r = 0,897$ ,  $p = 0,001$ ) и T<sub>4</sub> ( $r = 0,744$ ,  $p = 0,001$ ). Между концентрацией IL-4 и показателями содержания гормонов щитовидной железы (св. T<sub>3</sub> и св. T<sub>4</sub>) выявлена значимая

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИЯ IL-2 И IL-4 В СУПЕРНАТАНТАХ КУЛЬТУРЫ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА [Ме (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)]

Показатель, пг/мл	Здоровые доноры n = 30	Пациенты с БГ n = 52	Пациенты с АИТ n = 22
IL-2	16,31 (7,78-21,99)	19,16 (13,47-35,21) p <sub>1</sub> > 0,05	13,47 (13,47-19,16) p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05
IL-4	16,09 (14,92-17,72)	16,33 (15,86-18,19) p <sub>1</sub> > 0,05	16,56 (15,85-16,79) p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05

ТАБЛИЦА 3. КОЛИЧЕСТВО ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА, ПРЕЗЕНТИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОРЫ К IL-2, IL-4 (Ме (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>))

Показатель, %	Здоровые доноры n = 30	Пациенты с БГ n = 52	Пациенты с АИТ n = 22
IL-2R	23,9 (21,6-37,8)	27,05 (18,6-44,1) p <sub>1</sub> > 0,05	37,2 (31,1-54,8) p <sub>1</sub> = 0,027 p <sub>2</sub> = 0,036
IL-4R	4,4 (3,8-4,5)	8,7 (4,1-55,0) p <sub>1</sub> > 0,05	38,2 (11,4-66,0) p <sub>1</sub> = 0,001 p <sub>2</sub> = 0,027

положительная корреляция ( $r = 0,897$ ,  $p = 0,001$  и  $r = 0,457$ ,  $p = 0,025$  соответственно).

## Обсуждение

При комплексном рассмотрении полученных результатов видно, что изучаемые тиреопатии имеют ряд общих черт в отклонении иммунного статуса. Увеличение относительного количества Т-лимфоцитов и абсолютного числа В-клеток указывает на активацию клеточного и гуморального звена иммунитета как при АИТ, так и при БГ. Снижение численности популяции циркулирующих в крови НК-лимфоцитов является часто выявляемым фактом при аутоиммунных тиреопатиях и при аутоиммунных заболеваниях в целом [13, 17], что также зафиксировано в нашем исследовании. Предполагается, что данный феномен способствует потере иммунологического контроля над аутореактивными клонами лимфоцитов, их выживанию [10, 13], что во многом определяет активность аутоиммунного воспаления при АИТ и БГ.

Процессы активации иммунокомпетентных клеток и межклеточной кооперации регулируются широким спектром цитокинов, в частности, многогранное влияние на различные этапы иммунного ответа оказывают IL-2 и IL-4 [5]. Выявленное в нашем исследовании увеличение количества IL-2R<sup>+</sup> лимфоцитов у больных АИТ

подтверждает, что IL-2 играет существенную роль в патогенезе АИТ и проявляет себя как активатор пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток. С этими данными соотносится наблюдаемое у пациентов с АИТ повышение числа Th-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>) и В-клеток (CD19<sup>+</sup>). Кроме иммуномодулирующего эффекта IL-2 способен регулировать пролиферацию фолликулярного эпителия, а также изменять функциональную активность тиреоцитов. Иммуногистохимическим методом установлено, что источником продукции IL-2 в ткани щитовидной железы являются лимфоциты [18], мигрирующие в орган-мишень из кровяного русла. Обнаруженная при АИТ отрицательная взаимосвязь между продукцией *in vitro* IL-2 с объемом щитовидной железы и уровнем св. Т<sub>3</sub>, а также отрицательная корреляция между числом лимфоцитов, презентующих рецепторы к IL-2 и уровнем свободного трийодтиронина свидетельствует об угнетающем действии данного цитокина на пролиферацию и функциональную активность тиреоцитов. Реализуется данный эффект за счет активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, разрушения тиреоцитов эффекторными клетками путем непосредственного цитотоксического воздействия или опосредованно, с участием системы комплемента и аутоантител [2, 4].

Наряду с повышенным количеством IL-2R-презентирующих лимфоцитов у пациентов с АИТ

существенно увеличенным оказалось и число лимфоцитов, несущих мембраносвязанный IL-4R. В литературе описана способность IL-4 усиливать опосредованный Th-2-клетками гуморальный иммунный ответ, синтез и секрецию IgG активированными В-лимфоцитами, подавлять освобождение провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-8) [1, 18]. Показано, что IL-4 может оказывать противовоспалительное действие путем депрессии транскрипции генов и усиления деградации мРНК-цитокинов с провоспалительными свойствами. Также некоторыми исследованиями показано стимулирующее влияние IL-4 на пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов *in vivo* [14]. В связи с вышесказанным увеличение презентации IL-4R на лимфоцитах у больных АИТ может расцениваться как фактор, способствующий наработке аутоантител к структурам фолликулярного эпителия, с одной стороны, и как фактор, ограничивающий провоспалительное действие цитокинов Th1-профиля, с другой стороны.

Данные исследований последних лет показывают, что от содержания CD8<sup>+</sup> лимфоцитов и их функциональной активности зависит эффективность разрешения аутоиммунных тиреопатий [9]. Обнаруженное в нашем исследовании снижение количества циркулирующих в крови цитотоксических лимфоцитов при БГ может быть результатом механизмов перераспределения иммунных клеток и миграции данной субпопуляции клеток в ткань щитовидной железы с формированием лимфоидного инфильтрата. Однако нельзя исключить наличие дефекта пролиферации CD8<sup>+</sup> клеток при данном заболевании.

Цитокины IL-2 и IL-4 в ткани щитовидной железы при БГ продуцируются преимущественно Т-лимфоцитами [18], мигрирующими из сосудистого русла и являющимися преобладающей популяцией клеток в лимфоидном инфильтрате [6]. И чем больше выражена очаговая лимфоидная инфильтрация, тем большими оказываются рост и пролиферация тиреоцитов [3]. Оценивая роль IL-2 и IL-4 в развитии БГ, мы обнаружили, что содержание IL-2 оказалось положительно взаимосвязано с объемом щитовидной железы, количеством свободных фракций T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub>. Данные результаты, в сопоставлении с указанными данными литературы [3, 18], позволяют предположить стимулирующее влияние IL-2 на процессы пролиферации клеток щитовидной железы и их функциональную активность при БГ.

Установлено, что среди клеток лимфоидного инфильтрата при БГ преобладают Th-2 лимфоциты, которые секретируют в основном IL-4 [3]. Корреляционный анализ взаимосвязи продукции IL-4 с показателями функциональной

активности щитовидной железы в группе пациентов с БГ показал сходные с IL-2 эффекты. Содержание IL-4 также было положительно связано с объемом ЩЖ и содержанием св. T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub>, что говорит о подобном IL-2 стимулирующем влиянии IL-4 на пролиферацию и функционирование тиреоцитов.

Можно заключить, что действие IL-2 на щитовидную железу при БГ обусловлено его пролиферативным влиянием на Т- и В-лимфоциты, с последующей дифференцировкой последних в плазматические клетки и наработкой стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона. Это процесс поддерживается IL-4, который способен усиливать опосредованный Th-2 клетками гуморальный иммунный ответ [3].

Тем не менее, остается нерешенным вопрос причины противоположно направленных эффектов IL-2 на процессы пролиферации тиреоцитов, функциональной активности щитовидной железы при АИТ и БГ, обнаруженных в нашем исследовании. Начнем с того, что источником IL-2 и IL-4 в ткани щитовидной железы являются только лимфоциты, представленные в инфильтрате, данный факт был неоднократно подтвержден методами иммуногистохимии и полимеразной цепной реакции. Известно также, что IL-2 оказывает разнонаправленные эффекты на рост и функциональную активность нормальных тиреоцитов и тиреоцитов при БГ при непосредственном контакте *in silico*: показано, что IL-2 дозозависимо угнетает рост и функцию тиреоцитов при БГ и не влияет на функцию фолликулярного эпителия здоровых субъектов, IL-4 не оказывал влияние на рост и функцию тиреоцитов как у здоровых, так и при БГ [16]. Данный биологический феномен может частично прояснить ситуацию с различным вектором корреляционной связи IL-2 с показателями объема и функции ЩЖ при АИТ и БГ. Так, при АИТ IL-2 может непосредственно угнетать пролиферацию фолликулярного эпителия и его функцию, но и посредством генерации цитотоксических лимфоцитов и разрушения ими ткани ЩЖ. Кроме того, при АИТ IL-2 и, в большей степени, IL-4 вызывают пролиферацию и стимуляцию В-клеток, продукцию антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ), которые относятся к классу абзимов (т.е. обладают каталитической активностью). Количество и активность таких АТ-протеаз обнаруживает коррелятивную зависимость с тяжестью клинической картины при АИТ, а также с явлениями дисфункции и разрушения ЩЖ. При БГ прямые угнетающие эффекты IL-2 на тиреоциты нивелированы преобладанием стимуляции В-лимфоцитов, продукцией ими аутоантител к рецептору ТТГ, которые относятся к категории

антител с функциональным ресурсом и способны стимулировать функцию ЩЖ подобно ТТГ и стимулировать пролиферацию тиреоцитов, а также отсутствием или крайне низкой концентрацией при БГ в классическом варианте аутоантител к ТПО и ТГ. В таком случае уменьшение количества CD8<sup>+</sup> лимфоцитов (эффекторных и цитотоксических лимфоцитов) в циркуляции при БГ приходится расценивать не как перераспределение и уход в орган-мишень, а как дефект пролиферации, который может играть немаловажную роль в патогенезе БГ и отличать во многом схожие аутоиммунные тиреопатии — болезнь Грейвса и аутоиммунный тиреоидит.

## Заключение

Таким образом, в нашем исследовании подтвердился ряд иммунологических феноменов, связанных с патогенезом аутоиммунных заболеваний в целом и с развитием аутоиммунных тиреопатий в частности, таких как: увеличение относительного количества CD3<sup>+</sup> и абсолютного числа CD19<sup>+</sup> лимфоцитов, уменьшение относительного и абсолютного количества CD16<sup>+</sup>CD56<sup>low</sup> лимфоцитов, что указывает на активацию гуморального и клеточного звена иммунитета при данных заболеваниях. Полученные результаты также указывают на отсутствие однозначной поляризации иммунного ответа по Th1- или Th2-вектору при АИТ и БГ. При этом эффекты иммунорегуляторных цитокинов (IL-2, IL-4) на пролиферативную и функциональную активность щитовидной железы при этих заболеваниях имеют противоположную направленность, обусловленную, видимо, особенностью субпопуляционного состава инфильтрирующих ткань щитовидной железы лимфоцитов и функциональные особенности продуцируемых ими аутоантител.

Исследования выполнены при поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (ГК № 02.740.11.0311; ГК № 16.740.11.0636); «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы» (ГК № 16.512.11.2087).

## Список литературы

1. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 3-10.
2. Кандрор В.И., Крайнова С.И., Крюкова И.В., Мкртумова Н.А. К механизмам пролиферации и гибели тиреоцитов при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы // Вестник РАМН. — 2006. — № 9-10. — С. 56-60.
3. Кандрор В.И. Механизмы развития болезни Грейвса и действия тиреоидных гормонов // Клиническая и экспериментальная тиреодология. — 2008. — Т. 4, № 1. — С. 26-34.
4. Крайнова С.И., Крюкова И.В., Мкртумова Н.А., Кушлинский Н.Е., Антонова С.С., Юшков П.В., Кандрор В.И. Комплементзависимая антитиреоидная цитотоксичность сывороток больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 5. — С. 7-11.
5. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. — М.: Медицина, 2003. — 288 с.
6. Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н. Цитокиноопосредованные механизмы формирования аутоиммунных тиреопатий // Клиническая экспериментальная тиреодология. — 2010. — № 4. — С. 22-27.
7. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Болезнь Грейвса // Русский медицинский журнал [Электронный ресурс] — Электрон. журн. — 2005. — Вып. 353. — Режим доступа к журн.: www.rmj.ru
8. Bretz J.D., Baker J.R. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a TRAIL to thyroid destruction? // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 55, N 1. — P. 1-11.
9. Fang Y., Sharp G.C., Braley-Mullen H. Interleukin-10 Promotes Resolution of Granulomatous Experimental Autoimmune Thyroiditis // The American Journal of Pathology. — 2008. — Vol. 172, N 6. — P. 1591-1602.
10. Fort M.M., Leach M.W., Rennick D.M. A role for NK cells as regulators of CD4<sup>+</sup> T cells in a transfer model of colitis // J. Immunol. — 1998 — Vol. 161 — P. 3256-3261.
11. Gianoukakis A.G., Khadavi N., Smith T.J. Cytokines, Graves' Disease, and Thyroid-Associated Ophthalmopathy // THYROID. — 2008. — Vol. 18, N 9. — P. 953-958.
12. Kahaly G.J., Grebe S.K., Lupo M.A., McDonald N., Sipsos J.A. Graves' disease: diagnostic and therapeutic challenges (multimedia activity) // Am. J. Med. — 2011. — Vol. 124. — P. 2-3.
13. Liu R., Van Kaer L., La Cava A., Price M., Campagnolo D.I., Collins M., Young D.A., Vollmer T.L., Shi F. Autoreactive T cells mediate NK cell degeneration in autoimmune disease // J. Immunol. — 2006. — Vol. 176. — P. 5247-5254.
14. Morris S.C., Ruwe S., Scott J., Finkelman F.D. IL-4 regulates CD8<sup>+</sup> T cell homeostasis in BALB/c but not C57BL/6 mice // The J. of immunology. — 2009. — Vol. 182. — P. 98.7.
15. Poncin S., Lengele B., Colin I.M., Gerard A.C. Differential interactions between Th1/Th2, Th1/Th3, and Th2/Th3 cytokines in the regulation of thyroperoxidase and dual oxidase expression, and

of thyroglobulin secretion in thyrocytes in vitro // Endocrinology. – 2008. – Vol. 149 (4) – P. 1534-1542.

16. Shimomura N., Itoh M., Okugawa T., Murata Y., Seo H. Effects of interleukins on EGF-stimulated growth promotion in human thyroid cells: differential modifications by IL-2 and IL-6 in Graves' and normal thyroid cells // Endocr. Regul. – 1994. – Vol. 28, N 2. – P. 55-65.

17. Solerte S.B. Defect of a subpopulation of natural killer immune cells in Graves disease and Hashimotos thyroiditis: normalizing effect

of dehydroepi-androsterone sulfate // Eur. J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 152. – P. 703-712.

18. Weetman A.P., Ajjan R.A. Cytokines and autoimmune thyroid disease // HOT THYROIDOLOGY ([www.hotthyroidology.com](http://www.hotthyroidology.com)). – 2002. – N 1.

*поступила в редакцию 13.12.2011*

*отправлена на доработку 06.01.2012*

*принята к печати 09.01.2012*