

ИММУНОЛОГИЯ

© РАГИМОВА Р.Р., 2022

Рагимова Р.Р.

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Азербайджанский медицинский университет, 1022, Баку, Азербайджан

Аутоиммунный тиреоидит это группа органоспецифических аутоиммунных тиреопатий, причиной которых служит генетически обусловленный дефект иммунной толерантности к антигенам щитовидной железы, вследствие чего происходит ее аутоиммунное повреждение. Цель исследования – анализ данных литературы о патогенетической роли генетических и биохимических параметров у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом.

Ключевые слова: обзор; аутоиммунный тиреоидит; генетика; биохимические параметры; цитокины.

Для цитирования: Рагимова Р.Р. Аутоиммунный тиреоидит (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (5): 286-291. DOI:https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-5-286-291

Для корреспонденции: Рагимова Рена Руфат кызы, канд. биол. наук, ассистент каф. биохимии; e-mail: r.rahimova10@yahoo.com

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 17.11.2021

Принята к печати 20.12.2021

Опубликовано 21.05.2022

Rahimova R.R.

AUTOIMMUNE THYROIDITIS (REVIEW OF LITERATURE)

Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku

Autoimmune thyroiditis is a group of organ-specific autoimmune thyropathies, which are caused by a genetically determined defect in immune tolerance to thyroid antigens, as a result of which its autoimmune damage occurs. The aim of the study was to analyze literature data on the pathogenetic role of genetic and biochemical parameters in patients with autoimmune thyroiditis.

Key words: review; autoimmune thyroiditis; genetics; biochemical parameters; cytokines.

For citation: Rahimova R.R. Autoimmune thyroiditis (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (5): 286-291 (in Russ.). DOI:https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-286-291

For correspondence: Rahimova Rena Rufat, assistant at the Department of Biochemistry; e-mail: r.rahimova10@yahoo.com

Information about author:

Rahimova R.R., <https://orcid.org/0000-0001-6080-0622>.

Conflict of interests. The author declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 17.11.2021

Accepted 20.12.2021

Published 21.05.2022

Введение. Аутоиммунный тиреоидит это группа органоспецифических аутоиммунных тиреопатий, причиной которых служит генетически обусловленный дефект иммунной толерантности к антигенам щитовидной железы, вследствие чего происходит ее аутоиммунное повреждение.

Более ста лет назад Хакару Хашимото назвал заболевание struma lymphomatosa (лимфаденоидный зоб), которое сегодня названо его именем – тиреоидит Хашимото (ТХ) [1]. Исследователь впервые описал ключевые признаки аутоиммунного тиреоидита (АИТ), в том числе атрофию фолликулярных клеток, лимфоцитарную инфильтрацию, зоб и фиброз. В то время оценка функции щитовидной железы (ЩЖ) была практически недоступна, заболевание считалось весьма редким. Сегодня ясно, что ТХ является составной частью спектра ауто-

иммунных заболеваний, поражающих ЩЖ: от форм, как правило, не требующих лечения (фокальный, тихий и ювенильный тиреоидит), до атрофического тиреоидита, проявляющегося как гипотиреоз без зоба [2–4].

Заболеваемость АИТ составляет 0,3-1,5 на 1000 населения в год, у женщин эта болезнь развивается в 4-10 раз чаще, чем у мужчин.

Диагноз АИТ ставится на основании ряда признаков: наличия антитиреоидных антител, гипеохогенной и неоднородной паренхимы железы по данным ультрасонографии, сочетании повышенного уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме крови с нормальным или пониженным уровнем трийодтиронина и тироксина [5].

Согласно исследованиям последних лет заболеваемость АИТ с гипотиреозом или без такового увеличивается. Исследователи затрудняются определить,

с чем связано ее возрастание, является ли подобное увеличение заболеваемости истинным или наблюдается вследствие особенностей дизайна проводимых исследований и использования все более точных методов диагностики [6].

В настоящее время считается общепризнанным, что риск развития ТХ обусловлен комбинацией генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, которые способствуют нарушению иммунологической толерантности и развитию аутоиммунной реакции в отношении тканей щитовидной железы.

Генетическая предрасположенность и роль генетических полиморфизмов в развитии аутоиммунного тиреоидита. Генетические факторы играют определенную роль в развитии ТХ, что было неоднократно продемонстрировано в эпидемиологических исследованиях. Об этом свидетельствуют:

- семейный характер АИТ (в 20-30% случаев заболевание развивается у братьев и сестер пациентов, величина отношения шансов (ОШ) составляет 16;
- высокая конкордантность АИТ у монозиготных близнецов (29-55%, у дизиготных близнецов – 0 -7%);
- наличие циркулирующих аутоантител (АТА) примерно у 50% братьев и сестер пациентов [7].

В исследовании М. Simmonds и соавт. [8] было продемонстрировано наличие взаимосвязи между АИТ, наличием АТА и полиморфизмами некоторых генов (IL2RA, ген человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), RTPN22 и CTLA4. В исследованиях по типу случай-контроль были определены и другие гены, связанные с развитием АИТ (FCRL3, рецептор тиреотропного гормона ТТГ (рТТГ) и HLA класса I). В геномных исследованиях подтверждена их связь с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ [8].

В патогенезе АИТ была продемонстрирована важная роль гена тиреоглобулина (Tg), расположенного в 8-й хромосоме [9]. Выявлена значительная ассоциация между определенными аминокислотными вариантами тиреоглобулина (ТГ) и вероятностью развития АИТ.

Установлено, что высокий риск АИТ характерен для людей с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) на уровне экзона 33 гена Tg, а также с DRb1- Arg74 (вариант HLA-DR, который содержит аргинин в 74-й позиции) [10].

Увеличивается объем данных, свидетельствующий о потенциальной роли эпигенетических модификаций в развитии аутоиммунного процесса при патологии ЩЖ. Так, у пациентов с АИТ было выявлено гипометилирование гена ICAM-1 [11].

Недавние исследования предрасположенности к ТХ выявили ряд новых аспектов. Результаты исследований, проведенных на военнослужащих США свидетельствуют, что максимальная заболеваемость ТХ характерна для европеоидов, минимальная – для представителей негроидной расы, а также жителей островов Азиатско-Тихоокеанского региона [12]. Выявленные различия могут быть результатом влияния генетических факторов и/или факторов окружающей среды.

Понимание причины столь выраженных этнических тенденций могло бы углубить представления о факторах предрасположенности к развитию ТХ.

В настоящее время активно проводятся исследования по поиску генов, ответственных за ТХ, как с использованием методов выявления генов-кандидатов, так и с помощью полногеномного поиска ассоциаций. Эти

гены в широком смысле могут быть классифицированы на те, которые контролируют иммунный ответ, и те, которые являются специфичными для развития патологии ЩЖ. При работе по первому направлению было проведено изучение генов архетипического иммунного ответа, кодируемыми в составе HLA (главного комплекса гистосовместимости). Использование семейного подхода и дизайна «случай-контроль» позволило установить, что аллель HLA-B*46:01 ассоциирован с повышенным риском развития ТХ у китайских детей ханьского происхождения [13]. При обследовании выборки из 444 японских пациентов с ТХ было определено, что гаплотипы HLA-A*02:07 и HLA-DRB4 предрасполагают к развитию ТХ, тогда как гаплотипы HLA-A*33:03-C*14:03-B*44:03-DRB1*13:02-DQB1*06:04-DPB1*04:01, напротив, «защищают» от проявления этого заболевания [14].

В контролируемом исследовании с 75 пациентами европеоидной расы с ТХ было показано, что наличие гена HLA-A2 не обеспечивает «защиту» от аутоиммунного тиреоидита, но ассоциировано с отсутствием случаев развития БГ [15].

К настоящему времени у большинства исследователей сформировалось понимание того, что генетика ТХ гораздо сложнее, чем считалось ранее. Полученные результаты подчеркивают сложность изучения даже одного набора генов, способствующего развитию заболевания или обладающего защитными эффектами [14]. Очевидна необходимость проведения дальнейших исследований для понимания механизмов эффекта определенных однонуклеотидных полиморфизмов в отношении развития заболевания. Поскольку наличие ассоциации не является подтверждением причинно-следственной связи, необходимо изучение взаимодействия генетических факторов друг с другом, также с факторами окружающей среды.

Иммунопатогенез тиреоидита Хашимото. В настоящее время общепризнанной является роль нарушений клеточного и гуморального иммунитета в развитии аутоиммунных заболеваний ЩЖ, в том числе ТХ. Накоплен большой материал о роли различных биологически активных веществ в проявлениях заболевания, которые, участвуя в нарушениях регуляции, патогенетических сигнальных каскадах, могут выступать одновременно в качестве различного рода маркеров и факторов прогноза АИТ.

Известно, что аутоиммунные заболевания ЩЖ сопровождаются Т- и В-лимфоцитарной инфильтрацией железистых тканей. При аутоиммунном тиреоидите Т-лимфоциты мигрируют из периферического кровотока в ткань ЩЖ и активно участвуют в реализации аутоиммунного процесса.

Лимфоцитарная инфильтрация ЩЖ способствует постепенному замещению функциональных тканей железы вследствие атрофии тиреоцитов и фиброза [16]. В ряде исследований показано снижение содержания в периферической крови пациентов с АИТ субпопуляций Т-лимфоцитов с фенотипами CD3+ (Т-лимфоцитов общих), CD4+ (хелперов), снижение CD8+ (цитотоксических лимфоцитов), наряду с увеличением иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ [17]. Наряду с этим отмечено увеличение процентного содержания лимфоцитов, увеличение количества клеток, несущих детерминанты CD3+, CD4+, CD8+ и CD 16+ (NK-клеток – естественных киллеров) наряду с уменьшением абсо-

лютного и относительного количества CD 19+ лимфоцитов – В-клеток [18].

При АИТ у больных обнаруживаются антитела к различным аутоантигенам цитоплазмы тироцита или поверхностной мембраны коллоида. В патогенез заболевания могут вовлекаться различные тиреоидные компоненты, установлено, что антигенная структура ЩЖ насчитывает более 10 клеточных и коллоидных антигенов [19].

Практически у всех пациентов с ТХ присутствуют антитела к ТГ и ТПО. Помимо диагностической роли, оценка уровней АтТПО позволяет прогнозировать развитие гипотиреоза, особенно в сочетании с измерениями уровня ТТГ [20].

АтТПО используется для диагностики тиреоидита и иных заболеваний ЩЖ [21]. Этот вид циркулирующих антител выявляется примерно у 80-90% пациентов с АИТ и у 50-60% пациентов с БГ. Чувствительность определения АтТПО при диагностике АИТ составляет 90%.

В проспективном исследовании, выполненном J. Orgiazzi [21] было показано, что положительный результат теста на АтТПО является предиктором прогрессирования субклинического гипотиреоза и развития симптомов заболевания. Кроме того, у женщин с АтТПО наблюдается повышенный риск развития послеродового тиреоидита. Показана важная роль АтТПО в иммуннопатогенезе гипотиреоза, установлено, что эти антитела способствуют усилению клеточной цитотоксичности, опосредованной натуральными киллерами (NK), а также комплемент-зависимой цитотоксичности. Эти изменения в свою очередь приводят к гибели тироцитов и атрофии железы.

Известно, что синтез тиреоидных гормонов (Т4 и Т3) зависит от активности тиреопероксидазы, которая представляет собой гликозилированный гемопротейн с молекулярной массой 107 кДа. Функцией данного фермента является йодирование ТГ и соединение йодотирониновых остатков. Антитела к ТПО распознают конформационные эпитопы, расположенные, в частности, в иммуногенной области, которая состоит из двух пересекающихся регионов А и В. Последний представляет собой основную мишень для АтТПО, и, вероятно всего, выступает в качестве стартового эпитопа в патогенезе АИТ [22].

АтТГ выявляются у 60-80% пациентов с АИТ и у 40-60% пациентов с БГ. Чувствительность теста на АтТГ варьирует пределах 30-50%. По данным проспективного исследования, АтТГ не обладают прогностической ценностью в отношении прогрессирования субклинического гипотиреоза. Низкоаффинные IgG и IgM к ТГ определяются у людей, не страдающих АИТ. АтТГ классов IgG1 и IgG4 не способны к активации комплемента и, как следствие, не способствуют развитию гипотиреоза при АИТ [21].

При рассмотрении особенностей гуморального иммунитета при АТ следует учитывать и такой аспект, как уровни антител к натрий-йод симпортеру (НИС) и пендрину. Натрий-йод симпортер – трансмембранный белок, участвующий в поглощении йодида в фолликулярных клетках щитовидной железы, который играет важнейшую роль в метаболизме йода, его определение используется в диагностике и лечении ряда заболеваний ЩЖ [23].

НИС обеспечивает захват йода ЩЖ, в то время как пендрин прохождение йодид-ионов через тироциты. Антитела к НИС определяются у 17-31% пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

В некоторых случаях данные антитела способны подавлять активность симпортера *in vitro* [24]. Антитела к пендрину определяются только у 9-11% пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [25]. Антитела к НИС и пендрину при ТХ определяются не несколько реже, чем при БГ, и минимальное различие их уровней свидетельствует о том, что эти антитела не оказывают значимое влияние на клиническую картину [23].

Значение активности антител к ДНК при аутоиммунном тиреоидите. В последние годы исследователи обращают внимание на феномен гетерогенности антитиреоидных АТ, который обусловлен разнообразием эпитопной архитектоники молекул аутоантигенов ткани ЩЖ. При этом на ранних стадиях заболевания антитиреоидные АТ могут вырабатываться на индуцирующее действие не только органоспецифичных аутоантигенов, но и перекрестно-реагирующих антигенных детерминант. Для этих АТ характерен относительно низкий уровень специфичности и аффинности, тем не менее, связываясь с клетками железы аутоантитела проявляют свое цитотоксическое действие. В ходе прогрессирования АИТ все больше становится высокоспецифичных антитиреоидных АТ, направленных против органоспецифичных аутоантигенов [26].

W.C. Kung, H.P. Ng [27] рассматривают ТПО в качестве аутоантигена, ответственного за развитие тиреоидита с лимфоцитарной инфильтрацией и дисфункции железы. Авторы считают, что идентификация иммунодоминантных эпитопов тиреопероксидазы (ТПО) позволит разработать таргетную терапию, направленную на ингибирование гипотиреоза при АИТ. Другие исследователи также предпринимали попытки идентификации иммунодоминантных регионов эпитопов ТПО.

В исследованиях последних лет было продемонстрировано наличие природных антител, обладающих способностью катализировать ряд реакций в процессе гомеостаза, которые были названы «абзимы» – каталитические антитела. Охарактеризованы природные абзимы, для которых установлена протеолитическая, пероксидазная, оксидоредуктазная, протеинкиназная, фосфатазная, ДНКазная и РНКазная активность. Эти АТ обнаруживают у 1-2 % здоровых людей.

Особое внимание исследователей привлекло изучение антител с ДНК-гидролизующей активностью, которые были выявлены в сыворотке крови больных с аутоиммунными заболеваниями, в частности, при рассеянном склерозе, системной красной волчанке, аутоиммунном гепатите синдроме Шегрена, болезни Грейвса, при ряде вирусных (вирусный гепатит, СПИД) и лимфопролиферативных заболеваниях. Появление абзимом к ДНК рассматривается в настоящее время в качестве фактора прогноза аутоиммунной патологии. В отличие от нативной ДНК с нуклеосомами эффективно связываются до 99% суммарного пула изначально патогенных аутоантител к ДНК. В целом, большинство авторов предполагают, что образование ДНК-связывающих ААТ обусловлено циркулирующими в крови нуклеосомами, в свою очередь повышение концентрации последних обусловлено интенсивным апоптозом, что, как отмечено выше, характерно для АИТ [28].

Способность вырабатывать АТ к хроматину, ДНК и нуклеосомам в значительной мере обусловлена генетической предрасположенностью. В.Р. Tsao и соавт. [29] обратили внимание на locus q41-42 хромосомы 1 у человека, рассматривая его как ген, ответственный за

продукцию АТ к хроматину. По данным ряда авторов, антитела, которые связываются только с нативной ДНК (нДНК) являются редкими, большинство АТ к нДНК связываются как с нДНК, так и с денатурированной ДНК (дДНК).

Ряд авторов рассматривают ААТ к дДНК (иммуноглобулины класса М) рассматривают в качестве постоянного компонента иммунного ответа, приписывая им определенный спектр физиологических функций – сохранение баланса между состоянием здоровья и аутоиммунными заболеваниями [30]. D. Pisetsky [31] выдвинули гипотезу, согласно которой первоначальной функцией ААТ к ДНК выступает защита организма от чужеродных ДНК, в первую очередь различных бактерий и вирусов.

Установлено, что АТ к нДНК образуют иммунные комплексы с ДНК, которые могут оседать в гломерулах почек, что способствует повреждению тканей почки. Также подобные АТ могут, проникая через мембрану клетки, связываться с цитоплазматическими или ядерными структурами. Таким образом, реализуется влияние этого класса антител на синтез белка, пролиферацию клетки и апоптоз [30, 32].

A. V. Kozug и соавт. [33] считают, что при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) антитела с протеолитической активностью, гидролизующие тиреоглобулин, рассматриваются как защитный фактор, который снижает аутоиммунную агрессию и предотвращает инфильтрацию ткани железы иммунными комплексами.

Изучая патогенетическую роль ДНК-связывающих антител, исследователи находят доказательства не только их каталитических, но и цитотоксических свойств. Реализация цитотоксического потенциала ДНК-абзимов возможна как минимум двумя процессами – путем апоптоза и путем прямого комплементнезависимого цитотоксического действия на клетку. Г.А. Невинским и соавт. [34] были проведены исследования ДНК-гидролизующей активности IgG-АТ в сыворотке больных АИТ и нетоксическим узловым зобом. Было показано, что уровень каталитической активности ДНК-абзимов возрастает параллельно с увеличением концентрации в сыворотке крови тиреоглобулина и антител к ТГ. При этом все сыворотки крови больных, находящихся в состоянии гипотиреоза, характеризовались высоким уровнем активности ДНК-абзимов.

Заместительная терапия больных гормоном тироксином приводила к нормализации лишь концентрации тиреоидных гормонов в крови и не влияла на уровень ДНК-гидролизующих АТ, тогда как лечение иммунодепрессантом плаквенилом приводило к значительному снижению уровня каталитической активности ДНК-АТ и улучшению функции щитовидной железы, что выразилось в повышении концентрации тиреоидных гормонов в крови [35].

Таким образом, изучение каталитических АТ к ДНК может внести новые данные в понимание вопросов возникновения и развития аутоиммунных нарушений при АИТ, а также представить дополнительные возможности решения диагностических и лечебных задач.

Уровни иммунорегуляторных белков (альфа-2-макроглобулина) в крови при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. Было изучено содержание ТТГ, свободного Т4 (свТ4) и ряда иммунорегуляторных белков – альфа-2-макроглобулина (α 2-МГ), лактоферрина (ЛФ), альфа-1-антитрипсина (α 1-АТ) и цитокинов (ФНО α , ИЛ-6, ИФН- γ) в крови 50 женщин с диффузным

токсическим зобом (ДТЗ) и 35 пациенток с АИТ до и после лечения. Полученные данные авторы сравнивали с соответствующими показателями у 30 здоровых женщин. При гипотиреозе в исходе АИТ выявлена гиперцитокинемия с повышенным содержанием α 2-МГ. В этой связи интерес представляет изучение иммунорегуляторных белков в физиологических, а также в воспалительных процессах, контролирующих клеточную пролиферацию и апоптоз. Кроме того, α 2-МГ и ЛФ потенциально иммуногенны; концентрация их комплексов с IgG повышается при воспалительных и особенно аутоиммунных заболеваниях [36]. α 2-МГ является ингибитором протеиназ, высвобождающихся при воспалении, транспортером гормонов и цитокинов, участвует в распознавании и презентации инфекционных антигенов, регуляции пролиферации и апоптоза, ремоделировании тканей [37].

Избыток цитокинов (особенно ИЛ-6 для α 2-МГ и хемокина ИЛ-8 для ЛФ) активирует синтез этих белков. При этом выраженное воспаление приводит к окислению молекул α 2-МГ и их накоплению в циркуляции, что наблюдалось в рамках нашего исследования. Подобные дефектные формы обладают измененным сродством к рецепторам и транспортируемым цитокинам. К этим молекулам синтезируются аутоантитела, и не подлежит сомнению, что накопление α 2-МГ при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы (в норме α 2-МГ — негативный реактант воспаления) за счет дефектных форм крайне негативным образом сказывается на всех физиологических и патологических процессах, контролируемых данным белком, включая стимуляцию синтеза цитокинов [36].

Таким образом, к настоящему времени установлено, что при гипотиреозе в исходе АИТ выявлена выраженная гиперцитокинемия, сопровождаемая повышенным содержанием иммунорегуляторных α 2-МГ и ЛФ.

Результаты исследований матриксных металлопротеиназ при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. Матриксные металлопротеиназы (ММП) внеклеточного матрикса (ВКМ) представляют собой группу из 28 цинк-зависимых эндопептидаз, которые задействованы в пролиферации, миграции, дифференцировке, ангиогенезе, апоптозе и иммунной защите организма [37].

Внутри семейства ММП выделяют 6 больших групп в соответствии со структурными особенностями и типами субстратов: 1) коллагеназы, 2) желатиназы, 3) стромелизины, 4) матрилизины, 5) ММП мембранного типа, 6) все остальные ММП.

В нормальных тканях концентрации ММП очень низкие, однако их экспрессия может увеличиваться под действием воспалительных цитокинов, гормонов, факторов роста и межклеточных взаимодействий. Данные процессы регулируются рядом факторов, в том числе тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП).

ММП играют важнейшую роль в развитии патологических процессов при этих заболеваниях, способствуя деградации матрикса вследствие нарушения баланса между активностью ферментов и их специфических ингибиторов. ТИМП играют важную роль в поддержании тонкого баланса между образованием и утилизацией ВКМ, поэтому изменения их концентраций могут служить признаком начинающихся дисфункций и патологических процессов [38].

ММП играют ключевую роль в ремоделировании ВКМ и задействованы в ряде процессов, в том числе в

воспалении, миграции и дифференцировке клеток, ангиогенезе и фиброзе. Некоторые металлопротеиназы экспрессируются постоянно (ММР-2), в других случаях экспрессия носит индуцируемый характер (ММР-9), синтез этих ферментов зависит от множества факторов.

К настоящему времени продемонстрирована клиническая значимость ММР-2 и ММР-9 при новообразованиях, аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваниях, установлено, что повышенная продукция ММР-3 и ММР-9 является маркером ряда онкологических заболеваний (например, множественной миеломы) [39].

В доступной литературе представлены отдельные сведения о роли ММР и ТМР в аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, в частности, в развитии БГ.

Известно, что в начальной стадии развития БГ преобладает воспалительная реакция, которая сменяется интенсивным ремоделированием соединительной ткани, накопление макромолекул ВКМ и фиброзом [40]. Показано, что терапия глюкокортикоидами сопровождается снижением уровня ММР-9 в плазме пациентов с БГ, но при этом уровень ММР-2 не изменяется [41].

В настоящее время не установлено, какая именно металлопротеиназа, ММР-2 или ММР-9, определяет фенотип заболевания и наличие или отсутствие орбитопатии.

Было показано, что концентрации всех изученных биологически активных веществ значительно снижались после эффективного лечения, и это свидетельствует не только о том, что ММР и их ингибиторы участвуют в патогенезе БГ, а также о том, что активность их продукции коррелирует с активностью заболевания.

Проведенный анализ литературных данных показывает, что тиреодит Хашимото, наиболее распространенная разновидность АИТ, является ведущей причиной гипотиреоза. Развитие заболевания обусловлено комбинацией генетических факторов и влияниями факторов окружающей среды, приводящими в итоге к потере иммунологической толерантности. Поэтому очевидной представляется изучение эпигенетической роли факторов окружающей среды в патогенезе ТХ.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 4-16, 19-33, 38-41 см. REFERENCES)

2. Болдырева Ю.В., Лебедев И.А., Кручинин Е.В., Алекберов Р.И., Тарасов Д.О., Тяпкин А.В. и др. Единый подход к ведению пациентов с аутоиммунным тиреодитом (литературный обзор). *Уральский медицинский журнал*. 2019; 7(175):110-3.
3. Рожко В.А. Современное состояние проблемы аутоиммунного тиреодита. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019; 2(60): 4-13.
17. Шарипова З.Ф., Фархутдинова Л.М., Кильсенбаева Ф.А. Зависимость функции щитовидной железы от степени выраженности аутоиммунного компонента. *Медицинская иммунология*. 2006; 8(2-3): 239.
18. Кадричева С.Г., Савченко А.А. Предикция уровня аутоантител у больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы с использованием уровней метаболических ферментов лимфоцитов крови. *Медицинская иммунология*. 2001; 3(2):182.
34. Невинский Г.А., Канышкова Т.Г., Семенов Д.В., Бунева В.Н. Калитически активные антитела и их возможная биологическая функция. *Вестник РАМН*. 2001; 2:38-45.
35. Бреусов А.А., Гальвита А.В., Бензо Е.С. Сравнение уровня активности поликлональных ДНК-гидролизующих антител у пациентов с аутоиммунным тиреодитом и нетоксическим узловым зобом. *Russian Journal of Immunology*. 2001; 6:17-28.

36. Зорина В.Н., Трофименко Н.А., Архипова С.В., Зорина Р.М., Зорин Н.А. Комплексы альфа-2-макроглобулина с антителами класса G, плазмином и их взаимосвязь с другими факторами гуморального иммунитета при развитии ревматоидного артрита. *Медицинская иммунология*. 2005; 7(5-6):557-562.
37. Зорин Н.А., Зорина В.Н. Сигнальная система макроглобулинов. Обзор литературы. *Биомедицинская химия*. 2012; 58(4):400-10. DOI:10.18097/pbmc20125804400.

REFERENCES

1. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch. Lin. Chir.* 1912; 97:219-48.
2. Boldyreva Yu.V., Lebedev I.A., Kruchinin E.V., Alekberov R.I., Tarasov D.O., Tyapkin A.V. et al. A unified approach to the management of patients with autoimmune thyroiditis (literature review). *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 7(175):110-3. (in Russian)
3. Rozhko V.A. The current state of the problem of autoimmune thyroiditis. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2019;2(60): 4-13. (in Russian)
4. Mattozzi S., Sabater L., Escudero D., Arino H., Armangue T., Simabukuro M. et al. Hashimoto encephalopathy in the 21st century. *Neurology*. 2020; 94(2):217-24. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008785.
5. Caturegli P., De R.A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(4-5):391-7. DOI:10.1016/j.autrev.2014.01.007.
6. Latina A., Gullo D., Trimarchi F., Benvenega S. Hashimoto's thyroiditis: similar and dissimilar characteristics in neighboring areas. Possible implications for the epidemiology of thyroid cancer. *PLoS One*. 2013; 8: e55450.
7. Tomer Y., Davies T.F. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocrine Reviews*. 2003; 24(5): 694-717. DOI:10.1210/er.2002-0030.
8. Simmonds M.J. GWAS in autoimmune thyroid disease: redefining our understanding of pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 9(5): 277-87. DOI:10.1038/nrendo.2013.56.
9. Tomer Y., Hasham A., Davies T.F., Stefan M., Concepcion E., Keddache M. et al. Fine mapping of loci linked to autoimmune thyroid disease identifies novel susceptibility genes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(1):144-52. DOI: 10.1210/jc.2012-2408.
10. Hodge S.E., Ban Y., Strug L.J., Greenberg D.A., Davies T.F., Concepcion E.S. et al. Possible interaction between HLA-DRbeta1 and thyroglobulin variants in Graves' disease. *Thyroid*. 2006; 16(4): 351-5. DOI: 10.1089/thy.2006.16.351.
11. Shalaby S.M., Mackawy A.M.H., Atef D.M., Atef R.M., Saeed J. Promoter methylation and expression of intercellular adhesion molecule 1 gene in blood of autoimmune thyroiditis patients. *Molecular biology reports*. 2019; 46: 5345-53. DOI:10.1007/s11033-019-04990-6.
12. McLeod D.S., Caturegli P., Cooper D.S., Matos P.G., Hutfless S. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel. *JAMA*. 2014; 311(15):1563-5. DOI: 10.1001/jama.2013.285606.
13. Huang C.Y., Chang T.Y., Chu C.C., Lo F.S., Ting W.H., Lin C.H. et al. The HLA-B gene and Hashimoto disease in Han Chinese children: a case-control and family-based study. *Tissue Antigens*. 2012; 80(5): 431-6. DOI:10.1111/tan.12003.
14. Ueda S., Oryoji D., Yamamoto K., Noh J.Y., Okamura K., Noda M. et al. Identification of independent susceptible and protective HLA alleles in Japanese autoimmune thyroid disease and their epistasis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(2): 379-83.
15. Bernecker C., Ostapczuk M., Vordenbaumen S., Ehlers M., Thiel G., Schinner S. et al. HLA-A2 phenotype may be protective against Graves' disease but not against Hashimoto's thyroiditis in Caucasians. *Horm. Metab. Res.* 2013; 45(1):74-7. DOI: 10.1055/s-0032-1323704.
16. Antonelli A., Ferrari S.M., Corrado A., Di Domenicantonio A., Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews*. 2015; 14(2):174-80. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
17. Sharipova Z.F., Farkhutdinova L.M., Kilsenbaeva F.A. Dependence of the function of the thyroid gland on the severity of the autoimmune component. *Meditsinskaya immunologiya*. 2006; 8(2-3):239. (in Russian)

18. Kadricheva S.G., Savchenko A.A. Prediction of the level of autoantibodies in patients with autoimmune diseases of the thyroid gland using the levels of metabolic enzymes of blood lymphocytes. *Meditsinskaya immunologiya*. 2001; 3(2):182. (in Russian)
19. Witte T.T., Hartung K., Sachse C., Matthias T., Fricke M., Deicher H. et al. IgM anti-ds DNA antibodies in systemic lupus erythematosus: negative association with nephritis. SLE Study Group. *Rheumatology international*. 1998; 18(3): 85-91.
20. Weetman A.P. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto. *Eur. Thyroid. J.* 2013; 1(4): 243–50.
21. Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *Presse medicale*. 2012; 41(12): 611-25. DOI:10.1016/j.lpm.2012.10.002.
22. Dubska M., Banga J.P., Plochocka D., Hoser G., Kemp E.H., Gardas A. et al. Structural insights into autoreactive determinants in thyroid peroxidase composed of discontinuous and multiple key contact amino acid residues contributing to epitopes recognized by patients' autoantibodies. *Endocrinology*. 2006; 147(12): 5995-6003. DOI:10.1210/en.2006-0912.
23. Ajjan R.A., Kemp E.H., Waterman E.A., Watson P.F., Endo T., Onaya T. et al. Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium-iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85(5):2020–7. DOI:10.1210/jcem.85.5.6526.
24. Kakudo K., Li Y., Hirokawa M., Ozaki T. Diagnosis of Hashimoto's thyroiditis and IgG4-related sclerosing disease. *Pathol. Int.* 2011; 61(4):175–83. DOI:10.1111/j.1440-1827.2011.02661.x.
25. Kemp E.H., Sandhu H.K., Watson P.F., Weetman A.P. Low frequency of pendrin autoantibodies detected using a radioligand binding assay in patients with autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(2): 309–13. DOI:10.1210/jc.2012-3683.
26. Chiovato L.L., Latrofa F., Braverman L.E., Pacini F., Cappezzone M., Masserini L. et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann. Intern. Med.* 2003; 2 (139):346-51. DOI:10.7326/0003-4819-139-5_Part_1-200309020-00010.
27. Bresson D., Rebuffat S., Peraldi-Roux S. Localization of the immunodominant region on human thyroid peroxidase in autoimmune thyroid disease: an update. *J. Autoimmune Dis.* 2005; 2(1):2. DOI:10.1186/1740-2557-2-2.
28. Bijl M., Horst G., Limburg P.C., Kallenberg C.G. Anti-CD3-induced and anti-Fas-induced apoptosis in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin. Exp. Immunol.* 2001; 123(1):127-32. DOI:10.1046/j.1365-2249.2001.01418.x.
29. Tsao B.P., Cantor R.M., Kalinian K.C. Evidence for linkage of a candidate chromosome I region to human systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 1997; 99:725-31.
30. Lacroix-Desmazes S.S., Bayry J., Misra N., Horn M.P., Villard S., Pashov A. et al. The prevalence of proteolytic antibodies against factor VIII in hemophilia A. *New Engl. J. Med.* 2002; 346(9):662-7. DOI:10.1056/NEJMoa011979.
31. Pisetsky D.S. Specificity and immunochemical properties of antibodies to bacterial DNA. *Methods*. 1997; 11(1): 55 – 61. DOI:10.1006/meth.1996.0387.
32. Pedro A.B., Romaldini J.H., Americo C., Takei K. Association of circulating antibodies against double-stranded and single-stranded DNA with thyroid autoantibodies in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis patients. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2006; 114(1):35 – 8. DOI:10.1055/s-2005-873005.
33. Kozyr A.V., Kolesnikov A.V., Aleksandrova E.S., Sashchenko L.P., Gnuchhev N.V., Favorov P.V. et al. Novel functional activities of anti-DNA autoantibodies from sera of patient with lymphoproliferative and autoimmune disease. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 1998; 75(1):45-61. DOI:10.1007/BF02787708.
34. Nevinsky G.A., Kanyshkova T.G., Semenov D.V., Buneva V.N. Catalytically active antibodies and their possible biological function. *Vestnik RAMN*. 2001; 2:38-45. (in Russian)
35. Breusov A.A., Galvita A.V., Benzo E.S. Comparison of the activity level of polyclonal DNA hydrolyzing antibodies in patients with autoimmune thyroiditis and non-toxic nodular goiter. *Russian Journal of Immunology*. 2001; 6:17-28. (in Russian)
36. Zorina V.N., Trofimenko N.A., Arkhipova S.V., Zorina R.M., Zorin N.A. Complexes of alpha-2-macroglobulin with antibodies of class G, plasmin and their relationship with other factors of humoral immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2005; 7(5-6):557-62. (in Russian)
37. Zorin N.A., Zorina V.N. Macroglobulin signaling system. *Biomeditsinskaya khimiya*, 2012; 58(4):400-10. DOI:10.18097/pbmc20125804400 (in Russian)
38. Fiedorczyk M., Klimiuk P.A., Sierakowski S., Gindzienska-Sieskiewicz E., Chwiecko J. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with early rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2006; 33(8):1523-9.
39. Urbaniak-Kujda D., Kapelko-Slowik K., Prajs I., Dybko J., Wolowicz D., Biernat M. et al. Increased expression of metalloproteinase-2 and -9 (MMP-2, MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 (TIMP-1, TIMP-2), and EMMPRIN (CD147) in multiple myeloma. *Hematology*. 2016; 21(1):26-33. DOI:10.1179/1607845415Y.0000000043.
40. Tsai C.C., Wu S.B., Chang P.C., Wei Y.H. Alteration of connective tissue growth factor (CTGF) expression in orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. *PLoS One*. 2015; 10 (11): e0143514. DOI:10.1371/journal.pone.0143514.
41. 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; 58 (2):105–9.