

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ — ЧТО НОВОГО?



© М.П. Казакова*, А.А. Цкаева, Е.А. Старостина, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В последнее время наблюдается устойчивый рост распространенности аутоиммунных заболеваний среди населения, что представляет собой значимую проблему в области здравоохранения. Одной из наиболее распространенных аутоиммунных патологий является аутоиммунный тиреодит (АИТ). В свете отсутствия прогностических маркеров для предсказания исходов АИТ, таких как развитие гипотиреоза, возрастает необходимость в проведении молекулярно-генетических исследований аутоиммунных изменений, возникающих в рамках данного заболевания. Эти исследования могут способствовать разработке новых диагностических методов и выявлению ключевых аспектов патогенеза, воздействие на которые помогло бы предотвратить развитие аутоиммунного процесса. Одно из направлений таких исследований — анализ влияния факторов окружающей среды на течение аутоиммунного процесса. Исследование взаимосвязей между факторами и этапами патогенеза АИТ может предложить методы модификации этих факторов с целью профилактики прогрессирования заболевания. Изучение коморбидности аутоиммунных заболеваний, взаимосвязей патологий щитовидной железы (ЩЖ) разной этиологии способствует выделению групп высокого риска для последующего скрининга и раннего выявления. Таким образом, изучение молекулярно-биологической основы развития АИТ создает основу для разработки эффективных стратегий в профилактике, диагностике и терапии, направленных на улучшение качества жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный тиреодит; щитовидная железа; патогенез аутоиммунного тиреодита; методы диагностики; обзорная статья.

AUTOIMMUNE THYROIDITIS — WHAT IS NEW?

© Maira P. Kazakova*, Alla A. Tskava, Evgenia A. Starostina, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Recently, the prevalence of autoimmune diseases has been steadily increasing among the population, posing a significant problem for healthcare. One of the most common autoimmune pathologies is autoimmune thyroiditis (AIT). Due to the absence of prognostic markers to predict outcomes of AIT, such as the development of hypothyroidism, there is an increasing necessity for molecular-genetic research into the autoimmune changes occurring within this disease. This research is likely to contribute to the development of new diagnostic methods and the identification of key aspects of pathogenesis, thereby preventing the development of the autoimmune process. One area of research includes analyzing the impact of environmental factors on the autoimmune process. Investigating the relationships between factors and stages of AIT pathogenesis can form the basis for methods aimed at modifying these factors to prevent disease progression. Studying the comorbidity of autoimmune diseases and the relationships between various thyroid pathologies of different etiologies, helps identify high-risk groups for subsequent screening and early detection. Thus, exploring the molecular-biological basis of AIT development lays the foundation for developing effective strategies in prevention, diagnosis, and therapy, aimed at improving the quality of life of patients.

KEYWORDS: autoimmune thyroiditis; thyroid gland; pathogenesis of autoimmune thyroiditis; diagnostic methods; review article.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается тенденция к росту распространенности аутоиммунных заболеваний, при этом степень распространенности может различаться в зависимости от конкретного типа патологии. Аутоиммунный тиреодит (АИТ) продолжает занимать лидирующее место. Простота диагностики, эффективность и доступность лечения позволяют относиться к АИТ, как к управляемой патологии. Однако вокруг одного из наиболее «доброкачественных» заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) до сих пор существует множество

околонаучных мифов [1]. Основными нерешенными вопросами являются отсутствие прогностических маркеров развития гипотиреоза в исходе АИТ, возможность профилактики прогрессирования дисфункции ЩЖ у пациентов с АИТ, взаимосвязь АИТ с другими аутоиммунными заболеваниями. Поиск решений обуславливает актуальность проведения молекулярных, генетических исследований, которые позволят уточнить молекулярно-биологическую картину АИТ, для формирования возможных стратегий профилактики, диагностики и терапии, направленных на улучшение качества жизни пациентов.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно существующим литературным данным, специалисты сталкиваются с существенными проблемами при попытке осуществить точную оценку и динамическое сравнение заболеваемости и распространенности аутоиммунных заболеваний, что связано со сложностями внедрения единых диагностических критериев и ведения статистических форм. В настоящее время отмечается рост распространенности аутоиммунных патологий, обусловленных как развитием и широким внедрением в практику новых доступных диагностических методов, так и влиянием множества окружающих факторов. В контексте аутоиммунных заболеваний АИТ является самой распространенной патологией. Данные метаанализа указывают, что средне-мировая распространенность АИТ среди взрослого населения составляет 7,5% [2]. Основным исходом АИТ является гипотиреоз, диагностика которого является рутинной практикой врачей всех специальностей. Своевременная компенсация гипотиреоза не приводит к развитию осложнений, снижающих продолжительность жизни пациентов.

Обширный перечень литературы демонстрирует доказанную ассоциацию аутоиммунных заболеваний друг с другом, а также отражает повышенную вероятность возникновения последующих аутоиммунных реакций в случае наличия первичного аутоиммунного заболевания.

АИТ является самым частым компонентом аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС) 2 и 3 типов, распространенность АИТ в составе АПС 2 типа составляет 70–90%, а в АПС 3 типа — около 20–30%. В практике врачей-эндокринологов самыми распространенными сочетанными аутоиммунными патологиями являются сахарный диабет (СД) 1 типа и АИТ. Согласно результатам метаанализа (Nederstigt et al., 2019), каждый 10-й пациент с СД 1 типа (СД1) имеет сопутствующий гипотиреоз, и каждый 4-й имеет повышенные показатели антител (АТ) к тиреопероксидазе (ТПО). Согласно эпидемиологическому исследованию, проведенному в Великобритании, распространенность АИТ у пациентов с СД1 в 13,3 раза выше (ОР=13,3 95% ДИ [11,8–14,9]), чем в популяции [3]. В настоящее время особый интерес вызывает сочетанность аутоиммунных эндокринопатий с другими аутоиммунными заболеваниями (ревматическими, гастроэнтерологическими, кожными и др.). Ревматоидный артрит (РА) является одной из самых распространенных патологий, ассоциированных с АИТ. По данным исследования (Voelaert et al., 2010), проведенного в Великобритании, распространенность РА составила 4,24% среди пациентов с АИТ. В литературе описана ассоциация аутоиммунных заболеваний ЩЖ и системной красной волчанки (СКВ) (Ferrari et al., 2017), распространенность повышенных титров антител к ТПО у пациентов с СКВ, по данным некоторых исследований, достигает 20–60%, а гипотиреоз развивается в 2 раза чаще, чем в популяции «относительно» здоровых лиц. Учитывая высокую распространенность АИТ среди пациентов с имеющимся аутоиммунным заболеванием, а также отсутствие специфических симптомов гипотиреоза, важно однократно оценить АТ к ТПО для определения риска развития нарушений функции ЩЖ и далее оценивать уровень тиреотропного гормона (ТТГ)

для своевременной диагностики и более эффективного контроля заболеваний у данной группы лиц.

Взаимосвязь двух аутоиммунных заболеваний ЩЖ — АИТ и болезни Грейвса (БГ) — в настоящее время является одной из актуальных и интригующих тем. Распространенность положительных титров АТ к ТПО и/или АТ к тиреоглобулину (ТГ) у пациентов с БГ составляет около 60%. Переход БГ в гипотиреоз происходит в 10–15% случаев после проведения антигипотиреодной лекарственной терапии. Конверсия АИТ в БГ — это редкое явление. В литературном обзоре (Daramjav et al., 2023) проанализированы данные 50 зарегистрированных пациентов с АИТ, перешедшим в БГ. Было отмечено, что средняя продолжительность гипотиреоза до перехода в БГ составила 7 лет, при этом все пациенты получали терапию левотироксином натрия. У данных пациентов выявлена более высокая частота встречаемости эндокринной офтальмопатии (7,8%), чем в среднем у пациентов с АИТ (4,3%). Существует несколько предположений о причинах радикального перехода от одной формы аутоиммунного заболевания ЩЖ к другой. Одной из них является наличие АТ к рТТГ у пациентов с АИТ, с преобладанием блокирующих антител над стимулирующими. При переключении блокирующих антител на стимулирующие — изменение их концентрации, аффинности и эффективности — происходит стимуляция фолликулярных клеток ЩЖ, что приводит к гиперпродукции тиреоидных гормонов. Изменение баланса стимулирующих и блокирующих антител может происходить под влиянием терапии левотироксином натрия, а также под действием внешних факторов (вирусной инфекции, облучения области шеи). Однако однозначного подтверждения данной теории в настоящее время нет, так как не всем пациентам с АИТ измеряют АТ к рТТГ.

Эпидемиологические данные о распространенности АИТ остаются ограниченными и противоречивыми. Некоторые исследования не выявляют увеличения распространенности АИТ за последние десятилетия, а другие отмечают ее снижение. Тем не менее делать однозначные выводы о положительных тенденциях в распространенности этого заболевания не представляется возможным. Сдержанный рост данной патологии, вероятнее всего, обусловлен оценкой АИТ только среди пациентов, получающих левотироксин натрия по причине гипотиреоза, и отсутствием официальной информации о распространенности «носительства» антител к тканям ЩЖ. Для точного учета и анализа эпидемиологической ситуации необходимо улучшить систему сбора данных.

ГЕНЕТИКА

В основе развития АИТ лежит сложное взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды. Семейные случаи заболевания составляют 20–30% случаев АИТ (ОР=16,9). У монозиготных близнецов вероятность развития АИТ составляет 29–55%, у dizиготных 0–7%. У 50% братьев и сестер пациентов с АИТ в крови определяются положительные титры АТ к тканям ЩЖ [4]. В настоящее время оценена важность как основного комплекса гистосовместимости (Jacobson, Ansari, 2018), так и генов, не относящихся к нему, как фактора предрасположенности к развитию аутоиммунных

заболеваний. В общегеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) доказана связь между развитием АИТ, наличием высокого титра АТ к тканям ЩЖ и некоторых генов, большинство из которых ответственны за функцию Т-лимфоцитов: *IL2RA*, человеческий лейкоцитарный антиген (*HLA*), *PTPN22* и *CTLA4*, *FCRL3*, ген рецептора ТТГ (*TSH-R*) [5]. Также обнаружена взаимосвязь с геном, ответственным за морфогенез ЩЖ в части связывания элементов ответа с ТГ и ТПО - *FOXE1*; и генами, экспрессируемыми на CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитах, — *GDCG4p14* и *RNASET2*, и во время созревания В-лимфоцитов — *BACH2* [6].

РОЛЬ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Важную роль в развитии заболеваний ЩЖ играют макро- и микроэлементы, являющиеся факторами регуляции функциональной активности органов и систем в организме человека. Микроэлементы, такие как йод и селен, являются составляющими белков, которые занимают ключевую роль в регуляции функций тироцитов и входят в состав важных ферментов, участвующих в синтезе тиреоидных гормонов. В настоящее время особое внимание уделяется изучению роли селена в развитии АИТ. Селен входит в состав селеносодержащих белков (глутатионпероксидазы, йодтиронин-дейодиназа, тиоредоксинредуктазы, селенопротеинов, метионинсульфоксидредуктазы), участвует в процессах антиоксидантной защиты тироцитов, конверсии активных форм тиреоидных гормонов и поддержании клеточного гомеостаза, также обладает иммуномодулирующими свойствами [7]. Данные эпидемиологических исследований, изучающих дефицит селена в организме человека, как фактор риска развития заболеваний ЩЖ, не однозначны. Многие исследования показывают более высокую распространенность как структурных, так и аутоиммунных заболеваний ЩЖ в зонах с низким содержанием селена в почве [8, 9]. Однако в других корреляционной связи между уровнем микроэлементов в крови и распространенностью зоба, носительства АТ к ТПО и нарушений функции ЩЖ выявлено не было [10]. Однако у пациентов с наличием АИТ в большинстве случаев диагностируется дефицит селена в крови [11], что обуславливает актуальность исследований влияния терапии препаратами селена на течение и исход АИТ. Данная работа активно проводится последнее десятилетие, однако однозначных выводов об улучшении функции ЩЖ у пациентов с БГ и АИТ на фоне терапии нет [12]. Во время лечения селеном отмечается снижение концентрации АТ к ТПО в крови, без изменения функции ЩЖ [13], однако в исследованиях Yifang Hu, Wenwen Feng снижение происходит только у пациентов с исходным дефицитом. Также в группе пациентов со сниженным уровнем селена и субклиническим гипотиреозом на фоне терапии препаратами селена отмечалось снижение ТТГ, когда в группах «условно здоровых» лиц данная терапия приводила к повышению ТТГ — данные результаты в исследованиях единичны. Учитывая расхождение результатов многочисленных исследований, рекомендация терапии селеном с целью профилактики прогрессирования нарушений функции ЩЖ пациентам с АИТ сомнительна.

Витамин D — секостероидный по строению, жирорастворимый витамин, получаемый с пищей или синтезируемый в коже человека под воздействием ультрафио-

летового излучения [14]. Множество крупномасштабных исследований, включая систематические обзоры и мета-анализы, показали, что дефицит витамина D связан с более высокой распространенностью АИТ в определенных группах населения, включая детей, подростков и лиц, страдающих ожирением [15, 16, 17, 18]. Так, мета-анализ обсервационных исследований, проведенных Taheriniya S., Arab A. et al., продемонстрировал более низкие уровни витамина D у пациентов АИТ относительно здоровых добровольцев. Аналогичные результаты представили Štefanić M., Tokić S. Однако присутствие факторов (неоднородность исследуемой популяции, сезонность забора крови, вредные привычки), способных исказить результаты, ограничивает возможность формирования однозначных выводов [19]. Также на формирование выводов влияет наличие работ, по результатам которых не было обнаружено существенных различий в уровнях витамина D между пациентами с АИТ на всех стадиях заболевания и контрольной группой [20].

Отдельно изучается корреляция между уровнем витамина D и титром антитиреоидных АТ. Многие исследования доказали четкую взаимосвязь между низким уровнем витамина D и титрами АТ, а именно снижением титров антитиреоидных АТ после восполнения дефицита витамина D [21]. Отмечается роль витамина D и в профилактике развития аутоиммунных процессов. По данным рандомизированного контролируемого исследования VITAL (США), в котором приняли участие 25 871 человек, прием колекальциферола в дозе 2000 МЕ в сутки в течение 5 лет снизил риск развития любого аутоиммунного заболевания на 22% [22].

Большая часть работ, в которых проводилась оценка взаимосвязи витамина D и АИТ, сосредоточена на уровне АТ к ЩЖ, как основном маркере аутоиммунной агрессии. Однако потенциальная взаимосвязь может касаться и других иммунологических механизмов. Так, Botelho et al. в результате своего исследования пациентов с АИТ (n=88) и здоровых добровольцев (n=71) не выявили значимой корреляции между уровнем 25(OH)D и уровнями ИЛ-2, ИЛ-4 и ИФ-γ в сыворотке крови, при этом отметили положительную корреляцию между ИЛ-17, ФНО-α и ИЛ-5 [23]. Согласно исследованиям, витамин D поддерживает баланс между Th1/Th2 лимфоцитами, ингибирует развитие Th17 лимфоцитов и способствует дифференцировке Treg, которые, секретировав противовоспалительные цитокины, подавляют усиление аутоиммунного ответа [24, 25]. В-лимфоциты, продуцирующие АТ, также экспрессируют рецептор витамина D. Воздействуя путем ингибирования на дифференцировку наивных В-лимфоцитов и их созревание до плазматических клеток, потенциально снижаться выработка АТ. Rolf et al. аналогично представили витамин D как иммуномодулирующий гормон и указали четыре потенциальных механизма воздействия на аутоиммунитет при АИТ: (1) предотвращение АПК-зависимой активации Т-клеток; (2) понижающая регуляция экспрессии гена *HLAII* в ЩЖ; (3) влияние на В-лимфоциты и (4) восстановление соотношения Th17/Tregs [26, 27].

В будущих исследованиях необходимо продолжить изучение сложной взаимосвязи между витамином D и АИТ, а также влияние добавок витамина D на различные иммунологические маркеры и клинические исходы. Эти

знания будут способствовать лучшему пониманию патогенетических особенностей и послужат основой для потенциальных терапевтических стратегий для людей с АИТ.

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ АИТ

С целью поиска новых диагностических маркеров прогрессирования АИТ, целевых молекул для создания таргетной иммунологической терапии, в настоящее время научные исследования направлены на подробное изучение патогенеза АИТ.

Мышиные модели являются ключом к изучению молекулярно-генетических механизмов многих патологий, в том числе аутоиммунных. Экспериментальные животные модели аутоиммунных заболеваний бывают спонтанные и индуцированные. Животные модели АИТ достигаются путем классической иммунизации восприимчивых мышей аутоантигенами ЩЖ или более продвинутыми методами, такими как использование аденовирусного вектора, несущего человеческие последовательности ключевых аутоантигенов ЩЖ. Наиболее изученная индуцированная модель — мыши линии NOD (Non-obese diabetic). Согласно протоколам индукции АИТ (использование йодосодержащей питьевой воды — 0,05% Ial), у данных мышей наблюдаются следующие процессы: на 3–4 неделю использования питьевой воды с высокой концентрацией йода обнаружены признаки хронического воспаления в крови, повышенные концентрации АТ к ТГ и АТ к ТПО в крови у животных, активная секреция провоспалительных цитокинов, клеточная инфильтрация (CD4+/CD8+ Т-лимфоциты, В-лимфоциты, NK клетки, дендритные клетки) ткани ЩЖ, активация антителозависимой цитотоксичности клеток, которая приводит к лизису тироцитов, атрофии ЩЖ; выявлены повышенные концентрации перфорина, гранзима, ИФ-γ и ФНО-α, поддерживающих хроническое воспаление. Потеря им-

мунологической толерантности за счет снижения активности Т-регуляторного звена приводит к развитию АИТ в 100% иммунизации [28, 29].

На основании данных научных исследований показано, что в основе развития АИТ лежат патологические процессы взаимодействия клеточного и гуморального звеньев иммунитета, которые приводят к формированию нарушенной ауто толерантности. Прогрессирование АИТ может быть результатом потери центральной толерантности (дефекты селекции Т-лимфоцитов в тимусе), дисфункции периферической толерантности (дефекты апоптоза аутореактивных Т-лимфоцитов и ингибирования активности Т-регуляторных клеток), нарушения процессов анергии. В настоящее время остаются нерешенными вопросы: какой антиген является основным в инициации процессов нарушения аутоиммунитета и какой процесс является первичным в развитии АИТ? Исследования не позволяют дать однозначный ответ. Однако известно, что дефекты презентации антигенов, накопление антигенпрезентирующих клеток (АПК), таких как макрофаги и дендритные клетки, в ЩЖ и аномальная экспрессия молекул МНС класса II фолликулярными клетками ЩЖ под действием ИФ-γ иницируют активацию Т-лимфоцитов и представляют собой ключевые механизмы, ведущие к развитию АИТ, которые активизируют и поддерживают процессы воспаления и разрушения ЩЖ (Ajjan, Weetman, 2007; Sarah et al., 2018). Презентация антигенов ЩЖ АПК приводит к активации процессов дифференцировки Т-лимфоцитов (CD4+) в Т-хелперы 1 и 2 типов (Th1, Th2), Т17-хелперы (Th17) и Т-регуляторные клетки (Treg), и индукции нескольких механизмов, которые запускают процессы разрушения ЩЖ (рис. 1). Th1-лимфоциты секретируют ИЛ-2, ИЛ-12, ИФ-γ, ФНО-α и активируют в основном цитотоксические Т-лимфоциты и макрофаги, которые нацелены на разрушение фолликулярных клеток ЩЖ (фагоцитоз, активация апоптоза). Th2-лимфоциты, продуцируя ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, активируют В-лимфоциты,

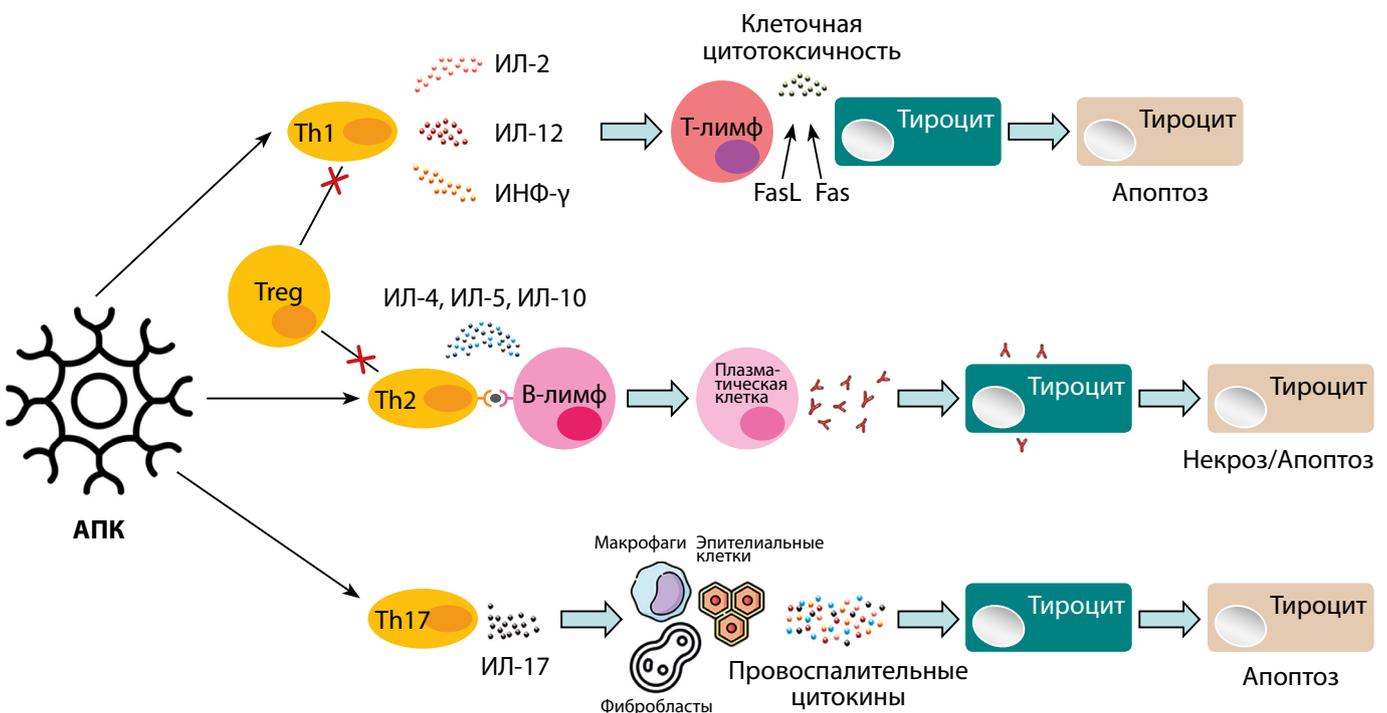


Рисунок 1. Механизмы разрушения ткани ЩЖ при АИТ (адапт. European Thyroid Journal 11, 1; 10.1530/ETJ-21-0024).

инициируют процессы выработки аутоантител к аутоантигенам ЩЖ, которые запускают антитело зависимую цитотоксичность и активацию комплемента, приводя к апоптозу тироцитов.

В последнее десятилетие иммунологические исследования все чаще выделяют ключевую роль баланса Th1/Th2 в поддержании иммунного гомеостаза и развитии АИТ. Дисбаланс Th1/Th2, выражающийся в преобладании клеток одного типа над другим, был идентифицирован в ряде работ как ключевой фактор в развитии и прогрессировании АИТ (O'Garra A. & Arai N., 2000; Veldhoen M., Hocking R.J., Atkins C.J., Locksley R.M., Stockinger B., 2006). Эти данные подкрепляются более современными исследованиями, в которых обнаруживается, что сбой в регуляции между Th1- и Th2-клетками может способствовать не только развитию, но и процессу поддержания аутоиммунитета.

Кроме того, внимание исследователей привлекают недавно выявленные подтипы Т-лимфоцитов, включая Th17 и регуляторные Т-клетки (Treg), которые играют важную роль в поддержании иммунного ответа и развитии аутоиммунных реакций (Zhu J., Yamane H., Paul W.E., 2010). Недавние данные указывают на важность изучения роли Th17- и Treg-клеток наряду с классическим дисбалансом Th1/Th2 в контексте аутоиммунных заболеваний, включая АИТ, что может открыть новые подходы к лечению и профилактике таких заболеваний (Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K., 2009).

Основной функцией Treg является подавление патологического иммунного ответа. Данную задачу Treg выполняют с помощью запуска каскада реакций и продукции ряда цитокинов- ФНО- α , β , ИЛ-10, ИЛ-35. По данным исследований, у пациентов с АИТ количество Treg, обладающих супрессивными свойствами, было снижено и определялись субпопуляции Treg, которые не обладали иммуносупрессивными свойствами [30].

Th17-лимфоциты секретируют ИЛ-17, способствуя запуску процессов апоптоза и некроза тироцитов, за счет стимуляции макрофагов, фибробластов и эпителиальных клеток. Примечательно, что при АИТ наблюдается дисбаланс Th17/Treg: снижение количества и ослабление Treg-лимфоцитов, которые противодействуют противовоспалительной активности Th17, что приводит к увеличению Th17-лимфоцитов (Yu et al., 2019; Zhang et al., 2020). Активация провоспалительных Th17 и ослабление Tregs рассматриваются как два ключевых механизма, способствующих потере самотолерантности и прогрессированию аутоиммунных нарушений при АИТ. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что терапевтическое вмешательство с целью корректировки соотношения Th17/Treg может быть потенциальным направлением для разработки новых методов лечения АИТ, направленных на восстановление иммунного баланса.

Важным компонентом патогенеза АИТ является не только активация клеточного звена иммунитета, но и активация гуморального иммунитета против антигенов ЩЖ. Выработка аутоантител способствует усилению аутоиммунного ответа. Основными тиреоидными антигенами, которые могут индуцировать опосредованный антителами иммунный ответ, являются: ТГ, ТПО и активно изучаемые пендрин и симпортер Na/I (NIS). АТ к ТПО в настоящее время остаются единственным прогности-

ческим маркером гипотиреоза при АИТ. Учитывая внутриколлоидное функционирование ТПО, данный фермент не может инициировать выработку аутореактивных АТ в связи с невозможностью проникновения АТ через плотные соединения тироцитов для связывания с антигеном. Тем не менее в условиях, когда эти соединения нарушены, АТ к ТПО могут способствовать развитию аутоиммунного ответа, в том числе через комплемент- и антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, что ведет к прогрессированию разрушения тканей и усилению воспалительной реакции в ЩЖ [31].

АТ к ТГ играют вспомогательную, но не менее значимую роль в патогенезе АИТ (более 90% пациентов с АИТ имеют положительный титр АТ к ТГ в крови). Данный антиген является спусковым фактором активации NK-клеток и макрофагов, которые с помощью процессов клеточно-опосредованной цитотоксичности приводят к уничтожению тироцитов. Исследования на животных моделях АИТ показали, что АТ к ТГ появляются ранее, чем АТ к ТПО, что предполагает первоначальное участие ТГ в активации Т и В клеточных звеньев аутоиммунологической толерантности. АТ к пендрину и NIS могут быть обнаружены у некоторых пациентов с АИТ, однако четкого понимания их роли в развитии аутоиммунного процесса и их клинической значимости в настоящее время нет [32]. Требуются дополнительные исследования для определения возможности использования данных АТ в рамках диагностики и прогноза у пациентов с АИТ [32].

Продукция антител является основной функцией В-лимфоцитов. Кроме того, эти клетки способствуют аутоиммунному ответу за счет представления антигена Т-лимфоцитам, дополнительно усугубляя воспалительный процесс в ЩЖ. В 2002 г. среди популяции В-лимфоцитов были выделены клетки, обладающие регуляторной активностью. С помощью выработки противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-35, ТФР- β) цитотоксических молекул гранзима В и активации поверхностных молекул FASL, PDL-1 В-регуляторные лимфоциты (Breg) поддерживают периферическую толерантность, подавляя иммунные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами, особенно Th1, Th17, активируя процессы апоптоза Т-лимфоцитов, а также активируя конверсию Т-регуляторных клеток. Согласно результатам исследований, у пациентов с АИТ в периферической крови выявляется или сниженное количество Breg в сравнении со «здоровыми» донорами, или нормальное, или повышенное количество, сопровождается дисфункцией клеток, характеризующейся недостаточностью экспрессии ИЛ-10 [34].

Согласно исследованиям, проведенным на базе ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, совместно с ФГБУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова установлены различия в содержании регуляторных клеток (CD19hiCD38hiD24hi B reg) при инкубации *in vitro* без дополнительной активации в крови у пациентов с АИТ и «здоровых» доноров. Обращает на себя внимание, что достоверные различия выявлены в группе «носителей» аутоантител к тканям ЩЖ (1,75%; 3,0%; $p=0,0003$) и у пациентов с гипотиреозом в исходе АИТ в составе АПС (1,5%; 3,0%; $p=0,0002$). Однако снижение индукции Breg ИЛ-10 наблюдалось только в группе пациентов с гипотиреозом в исходе АИТ в составе АПС (2,3%, $p=0,04$), в то время как в группе «носителей» АТ к тканям

ЩЖ индукция была сопоставима с группой «здоровых» доноров. Данные наблюдения требуют дальнейшего изучения.

Для итогового понимания важности взаимодействия нескольких факторов в развитии АИТ А.Р. Weetman представил Швейцарскую модель патогенеза АИТ, аналогично «швейцарскому сыру» с его множественными «дырами», где каждая «дыра» символизирует различные факторы — генетические, окружающей среды. Заболевание может проявиться только тогда, когда все эти «дыры» совпадают таким образом, что через них может пройти стрела, символизируя возникновение болезни [35].

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ АИТ

Диагностика АИТ в настоящее время включает анализ клинической картины, лабораторные данные (анализ крови на АТ к ТПО и АТ к ТГ, ТТГ) и визуализирующие исследования (УЗ-картина аутоиммунного процесса). Учитывая неспецифичность клинической картины, первоочередное значение в диагностике приобретает лабораторные тесты и визуализирующие методики, что подчеркивает необходимость комплексного подхода.

Имеющийся диагностический спектр является недостаточным. В 5–10% случаев встречаются серонегативные формы АИТ, при которых выявлен гипотиреоз, однако титры АТ к ТПО и АТ к ТГ отрицательны [36]. УЗ-диагностика является операторозависимым методом, при отсутствии «насмотренности» возникают трудности дифференцировки УЗ-картины аутоиммунного процесса и наличия истинных узловых новообразований. Активное внедрение искусственного интеллекта, как помощника врача, является приоритетным направлением в лучевой диагностике, позволяет улучшить точность и эффективность обнаружения изменений в ЩЖ. Методы машинного обучения, анализируя ультразвуковые изображения, позволяют обнаруживать характерные признаки АИТ, обеспечивая более воспроизводимые и объективные результаты по сравнению с традиционными подходами.

МикроРНК — это малые некодирующие РНК, ключевые регуляторы экспрессии генов на посттранскрипционном уровне, играющие важную роль в разнообразных биологических процессах, включая дифференциацию, пролиферацию и апоптоз клеток. Изменения уровня экспрессии специфических микроРНК могут влиять на эти процессы, приводя к развитию заболеваний. Актуальные исследования рассматривают роль микроРНК в патогенезе АИТ и их потенциальное применение в диагностике и терапии [37]. МикроРНК-146а ассоциируется с регуляцией воспаления и иммунного ответа, что позволяет рассматривать данную молекулу значимым маркером для АИТ. Она также влияет на регуляцию Treg, подчеркивая свою роль не только в АИТ, но и БГ [38]. МикроРНК-301а участвует в регуляции активации NF-κB, важных для функционирования Th17-лимфоцитов, которые играют ключевую роль в иммунном ответе и развитии АИТ. Повышение микроРНК-301а-5p у пациентов с АИТ также рассматривается как возможный диагностический маркер данного заболевания [39, 40]. В целом анализ профилей экспрессии микроРНК и их целевых генов в контексте заболеваний ЩЖ и других

аутоиммунных состояний представляет важный шаг к пониманию механизмов заболеваний и разработке новых терапевтических подходов. Тем не менее для комплексного понимания этих механизмов требуются дополнительные исследования.

Ввиду многообразия клеточных популяций в крови и возникающих трудностей при идентификации специфических изменений, обусловленных сосуществованием множественных патологий у одного человека, особое внимание уделяется необходимости проведения детального анализа клеточных компонентов непосредственно в тканях пораженных органов. Современные исследования, посвященные изучению АИТ, сосредоточены на идентификации и характеристике специфических аутореактивных В-лимфоцитов, а также на изучении молекулярной структуры их специфических рецепторов и формировании соответствующих библиотек антител. В то же время технические сложности, связанные с обработкой тканей ЩЖ, и ограниченное количество экстрагируемых специализированных клеток ставят перед научным сообществом задачу разработки уточненных методологических подходов для обеспечения достоверности исследовательских результатов.

В контексте исследований аутоиммунных заболеваний особый интерес представляет разработка мультиплексных иммуноаналитических методов, способных выявлять сигнатуры аутоантител, для ранней диагностики ассоциированных патологий. Активно разрабатываются экспериментальные наборы усовершенствованных биочипов, обеспечивающих возможность одновременного обнаружения множества антител.

В перспективе предвидятся новые направления в молекулярных и генетических исследованиях АИТ, включая разрешение существующих проблем в стандартизации диагностических критериев.

АИТ И ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В течение последних нескольких десятилетий наблюдается значительное увеличение распространенности АИТ и рака щитовидной железы (РЩЖ), что представляет новые научные вызовы для медицинского сообщества (рис. 2). Рост количества диагностируемых случаев может быть связан как с совершенствованием методологии скрининга и диагностики, так и с реальным увеличением инцидентности данных патологий. Также предполагается наличие потенциальных ассоциаций указанных заболеваний. РЩЖ и АИТ представляют собой патологические состояния, занимающие противоположные положения в спектре нарушений иммунного ответа организма. В контексте РЩЖ иммунная система демонстрирует толерантность к опухолевым клеткам, что способствует их прогрессирующему росту без адекватного противодействия со стороны иммунной системы. В случае АИТ иммунный ответ приобретает деструктивный характер, приводя к нарушению функции органа [41]. Во время как механизмы, приводящие к развитию узловых образований в ЩЖ в результате хронического дефицита йода, хорошо изучены и подкреплены обширной научной базой, патогенез РЩЖ при АИТ все еще остается в значительной степени неясным. При недостатке йода наблюдается снижение производства тироксина и трийодтиронина, что в соответствии

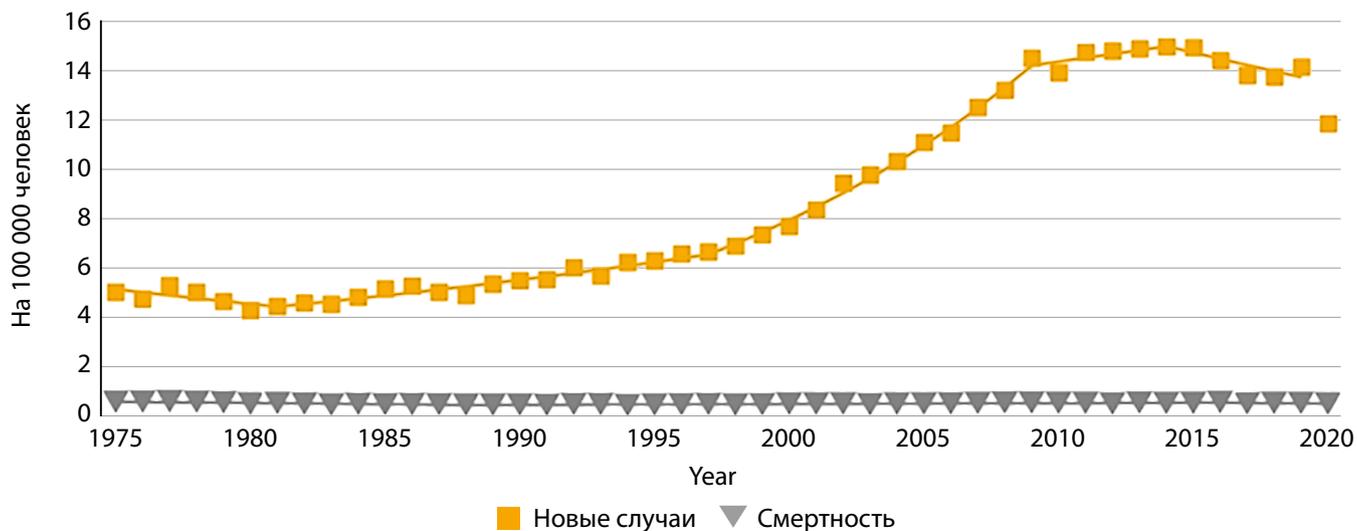


Рисунок 2. Рост распространенности РЩЖ (данные Национального института рака).

с принципом обратной связи ведет к увеличению секреции ТТГ. Активация ТТГ вызывает гипертрофию и гиперплазию клеток ЩЖ как компенсаторный ответ на хронический дефицит йода. Неравномерная пролиферация тиреоцитов может способствовать формированию узлов, подверженных кистозной дегенерации, кровоизлияниям и кальцификации [42]. Высокая распространенность заболеваний ЩЖ, ассоциированных с дефицитом йода, в частности многоузлового зоба, в регионах с подтвержденным хроническим дефицитом йода была многократно продемонстрирована и в ходе наших исследований [43, 44]. Наши результаты подчеркивают исключительно важную роль адекватного поступления йода в профилактике заболеваний ЩЖ. С учетом этого можно предположить, что некомпенсированный гипотиреоз, возникающий при АИТ, может также значительно увеличивать риск развития РЩЖ. Повышенные уровни ТТГ могут стимулировать пролиферацию фолликулярного эпителия, создавая предпосылки для развития злокачественных образований. Однако представление о гиперстимуляции ТТГ ткани ЩЖ, как единственной причине развития узловых образований и РЩЖ, ставится под сомнение при анализе результатов крупномасштабных исследований. Было обнаружено, что риск развития РЩЖ выше у пациентов с асимптоматической формой АИТ. В частности, значительный риск развития рака наблюдается у пациентов с нормальной функцией ЩЖ при наличии АТ к ТПО, тогда как у пациентов с гипотиреозом и высокими титрами антител к ТПО риск развития РЩЖ оказывается ниже [41]. Недавний систематический обзор, охватывающий 4785 публикаций по теме ассоциации РЩЖ и аутоиммунных заболеваний ЩЖ, обнаружил значимую связь между АИТ и определенными типами РЩЖ [44]. Результаты показали, что АИТ играет значительную роль в развитии папиллярного РЩЖ. В то же время нет подтверждения значимой ассоциации между АИТ и анапластическим и фолликулярным РЩЖ [44]. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи АИТ и РЩЖ, могут включать хроническое воспаление, создающее условия, благоприятствующие опухолевому росту, нарушения нормальной регуляции клеточного роста и апоптоза. Аутоантитела и иммунные клетки, задействованные в аутоиммунных процессах, могут влиять на молекулярные пути, участвующие в развитии рака, например, через

модификацию сигнальных путей, регулирующих клеточное деление и дифференцировку клеток. Неопределенность в механизмах и гетерогенность РЩЖ, вызванная нарушением иммунологической толерантности, требуют от научного сообщества разработки новых диагностических и терапевтических подходов, учитывающих молекулярные и клеточные аспекты аутоиммунитета и канцерогенеза, для целенаправленной профилактики и лечения.

Феномен сочетания АИТ и ревматических заболеваний (РЗ) у одного пациента входит в состав так называемого аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС/МАС-3D). Неоднократно доказано, что частота встречаемости АИТ намного выше у пациентов с РА, синдромом Шегрена, СКВ и др. относительно общей популяции, но многие аспекты еще предстоит прояснить. Для данных пациентов необходимо учитывать возможное взаимное влияние патологических процессов на клиническую картину заболевания, маскируя или утяжеляя состояние пациента [45, 46]. Предполагается, что эффекты различных препаратов, широко используемых в лечении РЗ, могут оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на функциональный статус ЩЖ. Активно обсуждается роль биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (bDMARDs) в снижении риска развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ у пациентов с РА [47, 48]. Не диагностированные эндокринопатии могут быть причиной усиления метаболических нарушений, наблюдаемых при РЗ, вызывать неэффективность лечения, а также увеличивать частоту осложнений. Вопросы генетических и эпигенетических основ, прогностической роли одного заболевания при другом все еще остаются нерешенными. Оценка аутоиммунитета и функционального статуса ЩЖ может входить в состав скрининга у пациентов с РЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги вышесказанному, необходимо отметить, что, хотя АИТ является одним из самых распространенных аутоиммунных заболеваний, известные о нем данные — это лишь «вершина айсберга». В обзоре представлена обновленная информация о последних разработках и исследованиях в этой области. Хотя многие генетические

факторы и факторы окружающей среды, которые могут вызвать аутоиммунный ответ, были идентифицированы, точные патогенетические механизмы АИТ все еще неизвестны. Особое внимание уделяется значению эпигенетических факторов. Роль как клеточного, так и гуморального иммунитета на сегодняшний день остается предметом обсуждения и требует дальнейшего исследования. Лечение, которое в настоящее время фокусируется на терапии левотироксином натрия и купировании клинических симптомов заболевания, в будущем должно воздействовать на аутоиммунный механизм, вызывающий деструктивные процессы в тиреоидной ткани.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ №22-15-00135.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Герасимов Г.А., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Мифы отечественной тиреологии и аутоиммунный тиреозит // *Consilium Medicum*. — 2001. — Т. 3. — № 11. — С. 525–531. [Gerasimov GA, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. Mify otechestvennoy tireologii i autoimmunnyy tireozit // *Consilium Medicum*. 2001;3(11):525-531 (In Russ.).]
2. Kolanu ND, Awan NA, Butt AI, Reza T, et al. From Antibodies to Artificial Intelligence: A Comprehensive Review of Diagnostic Challenges in Hashimoto's Thyroiditis. *Cureus*. 2024;16(2):e54393. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.54393>
3. Nathalie C, Shivani M, Jan YV, Geert V, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *The Lancet*. 2023;401:1878-1890. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00457-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00457-9)
4. Tomer Y, Davies TF. Searching for the Autoimmune Thyroid Disease Susceptibility Genes: From Gene Mapping to Gene Function. *Endocr Rev*. 2003;24(5):694-717. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2002-0030>
5. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015;14(2):174-180. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>
6. Simmonds MJ. GWAS in autoimmune thyroid disease: redefining our understanding of pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(5):277-287. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.56>
7. Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2018. — Т. 14. — № 4. — С. 192-205. [Troshina EA, Senyushkina ES, Terekhova MA. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid disease. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(4):192-205. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket10157>.
8. Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2222>
9. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A, Schomburg L, et al. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(4):584-90. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12185>
10. Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Иоутси В.А., Никанкина Л.В. Исследование микроэлементов сыворотки крови в сопоставлении со структурно-функциональными характеристиками зоба и носительством антитиреоидных антител в ряде регионов России // *Вопросы питания*. — 2022. — Т. 91. — № 6. — С. 85–91. [Troshina EA, Senyushkina ES, Ioutsy VA, Nikankina LV. Issledovanie mikroelementov syvorotki krovi v sopostavlenii so strukturno-funktsional'nymi harakteristikami zoba i nositel'stvom antitireoidnykh antitel v ryade regionov Rossii. *Voprosy pitaniya*. 2022;91(6):85-91 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/0042-8833-2022-91-6-85-91>
11. Federige MAF, Romaldini JH, Miklos A, Koike MK, et al. Serum selenium and selenoprotein-p levels in autoimmune thyroid diseases patients in a select center: A transversal study. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(6):600–7. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000309>
12. Wang F, Li C, Li S, Cui L, Zhao J, Liao L. Selenium and thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1133000. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1133000>
13. Li Y, Zuo X, Hua C, Zhao Y, Pei X, Tian M. Effects of Selenium Supplement on B Lymphocyte Activity in Experimental Autoimmune Thyroiditis Rats. *Int J Endocrinol*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9439344>
14. Пигарова Е.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т. 21. — № 4. — С. 84-90. [Pigarova EA, Mazurina NV, Troshina EA. Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):84-90 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190342>
15. Taheriniya S, Arab A, Hadi A, Fadel A, Askari G. Vitamin D and Thyroid Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *BMC Endocr Disord*. 2021;21:171. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00831-5>
16. Štefanić M, Tokić S. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Relation to Hashimoto's Thyroiditis: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression of Observational Studies. *Eur J Nutr*. 2020;59:859–872. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01991-w>
17. Evliyaoğlu O, Acar M, Özcabi B, Erginöz E, et al. Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents: A Critical Vitamin D Level for This Association? *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2015;7:128–133. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2011>
18. De Pergola G, Triggiani V, Bartolomeo N, Giagulli VA, et al. Low 25 Hydroxyvitamin D Levels Are Independently Associated with Autoimmune Thyroiditis in a Cohort of Apparently Healthy Overweight and Obese Subjects. *Endocr Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2018;18:646–652. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530318666180406163426>
19. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):363-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.008>
20. Cvek M, Kaličanin D, Barić A, Vuletić M, et al. Vitamin D and Hashimoto's Thyroiditis: Observations from CROHT Biobank. *Nutrients*. 2021;13(8):2793. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082793>
21. Taheriniya S, Arab A, Hadi A, Fadel A, Askari G. Vitamin D and thyroid disorders: a systematic review and Meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):171. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00831-5>
22. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*. 2022;376:e066452. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066452>
23. Botelho Botelho IMB, Moura Neto A, Silva CA, Tambascia MA, et al. Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory status. *Endocr J*. 2018;65(10):1029-1037. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj>
24. Bscheider M, Butcher EC. Vitamin D immunoregulation through dendritic cells. *Immunology*. 2016;148(3):227-36. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12610>
25. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 2019;10:2739. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02739>
26. Rolf L, Muris AH, Hupperts R, Damoiseaux J. Illuminating vitamin D effects on B cells—the multiple sclerosis perspective. *Immunology*. 2016;147(3):275-84. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12572>

27. Zhao R, Zhang W, Ma C, Zhao Y, Xiong R, et al. Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease. *Front. Immunol.* 2021;12:574967. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.574967>
28. Liu K, Zhang P, Zhou L, Han L, Zhao L, Yu X. Research progress in the construction of animal models of autoimmune thyroiditis. *Autoimmunity.* 2024;57(1):2317190. doi: <https://doi.org/10.1080/08916934.2024.2317190>
29. Vargas-Uricoechea H. Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells.* 2023;12(6):918. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12060918>
30. Rodríguez-Muñoz A, Vitales-Noyola M, Ramos-Levi A, Serrano-Somavilla A, González-Amaro R, Marazuela M. Levels of regulatory T cells CD69+NKG2D+IL-10+ are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine.* 2016;51(3):478-489. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0662-2>
31. McLachlan SM, Rapoport B. Discoveries in Thyroid Autoimmunity in the Past Century. *Thyroid.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0275>
32. Chen CR, Hamidi S, Braley-Mullen H, Nagayama Y, et al. Antibodies to thyroid peroxidase arise spontaneously with age in NOD.H-2h4 mice and appear after thyroglobulin antibodies. *Endocrinology.* 2010;151:4583-4593. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0321>
33. Eleftheriadou AM, Mehl S, Renko K, Kasim RH, et al. Re-visiting autoimmunity to sodium-iodide symporter and pendrin in thyroid disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2020;183:571-580. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0566>
34. Shaoyang K, Junning K, Haitao S, Na Wu. Advances in regulatory B cells in autoimmune thyroid diseases. *International Immunopharmacology.* 2021;96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107770>
35. Weetman AP. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto. *Eur Thyroid J.* 2013;1(4):243-50. doi: <https://doi.org/10.1159/000343834>
36. Lenti MV, Rossi CM, Melazzini F, et al. Seronegative autoimmune diseases: a challenging diagnosis. *Autoimmun Rev.* 2022;21:103143
37. Zadeh-Vakilil A, Faam B, Afgar A, et al. A systematic review of dysregulated microRNAs in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine.* 2024. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03673-4>
38. Mortazavi-Jahromi SS, Aslani M, Mirshafiey A. A comprehensive review on miR-146a molecular mechanisms in a wide spectrum of immune and non-immune inflammatory diseases. *Immunol Lett.* 2020;227:8-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.07.008>
39. Liu Y, Ding X, Xiong S, et al. Circulating microRNA Expression Profiling Identifies miR-125a-5p Promoting T Helper 1 Cells Response in the Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis. *Front Immunol.* 2020;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01195>
40. Trummer O, Foessel I, Schweighofer N, et al. Expression Profiles of miR-22-5p and miR-142-3p Indicate Hashimoto's Disease and Are related to Thyroid Antibodies. *Genes (Basel).* 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13020171>
41. Imam S, et al. Nature of coexisting thyroid autoimmune disease determines success or failure of tumor immunity in thyroid cancer. *J. Immunother. Cancer.* 2019;7:1-3. doi: <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0483-y>
42. Трошина Е.А., Маколина Н.П., Колпакова Е.А., Никифорович П.А., и др. Структурные и морфологические характеристики узлового зоба в условиях хронического дефицита йода // *Клиническая и экспериментальная тиреология.* — 2023. — Т.19. — №1. — С. 20-28. [Troshina EA, Makolina NP, Kolpakova EA, Nikiforovich PA, et al. Structural and morphologic characteristics of nodular goiter in chronic iodine deficiency status. *Clinical and experimental thyroidology.* 2023;19(1):20-28. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/ket12748>
43. Трошина Е.А., Маколина Н.П., Платонова Н.М., Исаева М.П., и др. Проблема йододефицитных заболеваний в Чеченской республике: оценка текущего состояния и пути решения // *Проблемы эндокринологии.* — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 38-49. [Troshina EA, Makolina NP, Platonova NM, Isaeva MP, et al. The problem of iodine deficiency in the Chechen republic: assessment of the current state and ways of solution. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(4):38-49. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl13306>
44. Abbasgholizadeh P, Naseri A, Nasiri E, Sadra V. Is Hashimoto thyroiditis associated with increasing risk of thyroid malignancies? A systematic review and meta-analysis. *Thyroid Res.* 2021;14(1):26. doi: <https://doi.org/10.1186/s13044-021-00117-x>
45. Liu YJ, Miao HB, Lin S, Chen Z. Association between rheumatoid arthritis and thyroid dysfunction: a meta-analysis and systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1015516. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1015516>
46. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med.* 2010;123(2):183 e1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.06.030>
47. Waldenlind K, Delcoigne B, Saevarsdottir S, Askling J. Disease-modifying antirheumatic drugs and risk of thyroxine-treated autoimmune thyroid disease in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Internal Medicine.* 2023;295(3):313-321. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13743>
48. Chen K, Wei Y, Sharp GC, Braley-Mullen H. Decreasing TNF-alpha results in less fibrosis and earlier resolution of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis. *J Leukoc Biol.* 2007;81(1):306-14. doi: <https://doi.org/10.1189/jlb.0606402>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Казакова Мария Петровна [Maria P. Kazakova, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9963-6783>; eLibrary SPIN: 6205-5170; e-mail: impdoctorx@gmail.com

Цкаева Алла Асланбековна [Alla A. Tskaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7695-6182>; e-mail: AllaTskaeva@yandex.ru

Старостина Евгения Александровна, к.м.н. [Evgenia A. Starostina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2283-8958>; eLibrary SPIN: 5040-8628; e-mail: colpakova.ev@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 12.04.2024. Рукопись одобрена: 14.06.2024. Received: 12.04.2024. Accepted: 14.06.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Казакова М.П., Цкаева А.А., Старостина Е.А., Трошина Е.А. Аутоиммунный тиреодит — что нового? // *Клиническая и экспериментальная тиреология.* — 2023. — Т. 19. — №4 — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12781>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kazakova MP, Tskaeva AA, Starostina EA, Troshina EA. Autoimmune thyroiditis — what is new? *Clinical and experimental thyroidology.* 2023;19(4):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12781>