

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА: РОЛЬ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА АТ-РТТГ



© Р.М. Габидуллаев^{1*}, А.А. Удагова¹, С.А. Ибрагимова¹, Л.Р. Хорава², В.А. Прокуророва², Р.А. Азизова², Х.А. Алиханова², Э.И. Мерзоева³, Я.Е. Мальцева³, Я.Э. Симакова⁴, А.А. Пак⁴

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴Российский университет медицины, Москва, Россия

Болезнь Грейвса представляет собой системный аутоиммунный процесс, в основе которого лежит стойкое нарушение иммунной толерантности и персистенция антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), сохраняющаяся даже после радикального удаления щитовидной железы (ЩЖ). В представленном обзоре рассматривается роль оси «кишечник — щитовидная железа» в качестве ключевого регулятора системного иммунного гомеостаза. Особое внимание уделено короткоцепочечным жирным кислотам (КЦЖК) — продуктам микробного метаболизма, которые выступают в качестве мощных эпигенетических модуляторов. Детально описаны механизмы ингибирования гистон-деацетилаз (HDAC) бутиратом и пропионатом, что способствует стабилизации экспрессии гена Foxp3 в регуляторных Т-клетках и подавлению факторов дифференцировки В-лимфоцитов (AID, Blimp-1). Проанализирована взаимосвязь между кишечным дисбиозом, повышенной проницаемостью барьера и неконтролируемой продукцией аутоантител. В заключении обсуждаются перспективные стратегии таргетной терапии, включая трансплантацию фекальной микробиоты (ТФМ) и использование селективных ингибиторов HDAC, направленных на восстановление иммунного контроля при рефрактерных формах заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Грейвса; короткоцепочечные жирные кислоты; эпигенетика; антитела к рецептору ТТГ; микробиота кишечника; иммунная толерантность.

EPIGENETIC MODULATION OF IMMUNE TOLERANCE IN GRAVES' DISEASE: THE ROLE OF SHORT-CHAIN FATTY ACIDS IN THE REGULATION OF TRAB SYNTHESIS

© Ramazan M. Gabibullaev^{1*}, Aishat A. Udagova¹, Saida A. Ibragimova¹, Lika R. Khorava², Viktoria A. Prokurorova², Raisat A. Azizova², Hadizhat A. Alikhanova², Eset I. Merzhoeva³, Yana E. Maltseva³, Yana E. Simakova⁴, Anastasia A. Pak⁴

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Graves' disease is a systemic autoimmune process characterized by persistent breakdown of immune tolerance and continued presence of thyrotropin receptor autoantibodies (TRAb), even after radical thyroidectomy. This review examines the role of the "gut-thyroid axis" as a key regulator of systemic immune homeostasis. Particular attention is paid to short-chain fatty acids (SCFAs) — microbial metabolites that act as potent epigenetic modulators. The mechanisms of histone deacetylase (HDAC) inhibition by butyrate and propionate are described in detail, which promote stabilization of Foxp3 gene expression in regulatory T cells and suppression of B-lymphocyte differentiation factors (AID, Blimp-1). The interplay between intestinal dysbiosis, increased barrier permeability, and uncontrolled autoantibody production is analyzed. In conclusion, prospective targeted therapeutic strategies are discussed, fecal microbiota transplantation (FMT), and the use selective HDAC inhibitors aimed at restoring immune control in refractory forms of the disease.

KEYWORDS: Graves' disease; short-chain fatty acids; epigenetics; TSH receptor antibodies; Gut microbiota; immune tolerance.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Грейвса — это системное аутоиммунное заболевание, обусловленное продукцией стимулирующих АТ-рТТГ, которые, связываясь с рецепторами на тиреоцитах, орбитальных и дермальных фибробластах, вызывают

гипертиреоз, развитие эндокринной офтальмопатии (ЭОП) и претибиальной микседемы [1]. Активирующие аутоантитела класса IgG1, продуцируемые преимущественно В-клетками, имитируют действие тиреотропного гормона (ТТГ) на его рецептор, иницируя сигнальные

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



каскады через циклический аденозинмонофосфат и фосфатидилинозитол-3-киназу, вследствие чего секреторная активность ЩЖ становится автономной по отношению к гипоталамо-гипофизарной регуляции, а сами тиреоциты претерпевают гипертрофию и гиперплазию [2]. Патогенез экстракратиреодных проявлений болезни Грейвса связан с инфильтрацией тканей орбиты и претибиальной области активированными CD4+ Т-лимфоцитами. Данные клетки распознают общий антиген, экспрессируемый как на тиреоцитах, так и на фибробластах указанных локализаций, что инициирует высвобождение провоспалительных цитокинов — интерферона- γ , интерлейкина-1 α и фактора некроза опухоли- β . В свою очередь эти цитокины стимулируют на орбитальных фибробластах экспрессию молекул межклеточной адгезии, белков теплового шока и HLA-DR, а также индуцируют избыточную продукцию гликозаминогликанов и дифференцировку фибробластов в адипоциты и миофибробласты. Клинически данный процесс проявляется экзофтальмом, периорбитальным отеком и утолщением претибиальной кожи [3].

Ключевой проблемой в терапии болезни Грейвса является персистенция АТ-рТТГ после радикального лечения и обусловленное этим прогрессирование экстракратиреодных проявлений, прежде всего ЭОП и претибиальной микседемы. Выбор метода коррекции гипертиреоза оказывает принципиально различное влияние на динамику аутоантител. Тиреоидэктомия ассоциирована с быстрым снижением уровня АТ-рТТГ, при этом медиана времени до достижения уровня ниже 4,5 МЕ/л составляет 318 дней, тогда как после радиоiodтерапии (РЙТ) наблюдается парадоксальное повышение титров антител в течение первых 138 дней с последующим медленным снижением, причем медиана времени до дости-

жения того же порогового значения составляет 659 дней, а у 67% пациентов высокие уровни АТ-рТТГ сохраняются через год после лечения [4]. Длительная персистенция стимулирующих аутоантител после РЙТ объясняет повышенный риск развития или прогрессирования ЭОП у данной категории пациентов: увеличение титров АТ-рТТГ после РЙТ ассоциировано с развитием ЭОП в 70% случаев, тогда как у пациентов без такого подъема уровня антител данный показатель составляет лишь 30% [5]. У пациентов с сохраняющимися высокими титрами АТ-рТТГ после завершения иммуносупрессивной терапии регистрируются достоверно более высокие показатели активности и тяжести ЭОП. Данный феномен подтверждается выраженной корреляцией между уровнями антител, клиническим счетом активности и степенью тяжести заболевания. Это свидетельствует не только об инициирующей, но и о поддерживающей роли аутоантител в патогенезе экстракратиреодных проявлений болезни Грейвса [6].

Концепция оси «кишечник — щитовидная железа» представляет собой относительно новую парадигму, объясняющую двунаправленные взаимодействия между кишечной микробиотой и функцией ЩЖ. В рамках этой концепции показано, что кишечный дисбиоз ассоциирован с развитием аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, включая болезнь Грейвса и ЭОП (рис. 1) [7]. Кишечная микробиота влияет на системную иммунную толерантность посредством регуляции целостности кишечного барьера и продукции метаболитов, прежде всего КЦЖК и вторичных желчных кислот, при этом аномальное содержание определенных родов бактерий, таких как *Bacteroides* и *Prevotella*, способствует продукции АТ-рТТГ, а повышенная кишечная проницаемость, обусловленная дисбиозом, может облегчать перекрестную реактивность между микробными и тиреоидными

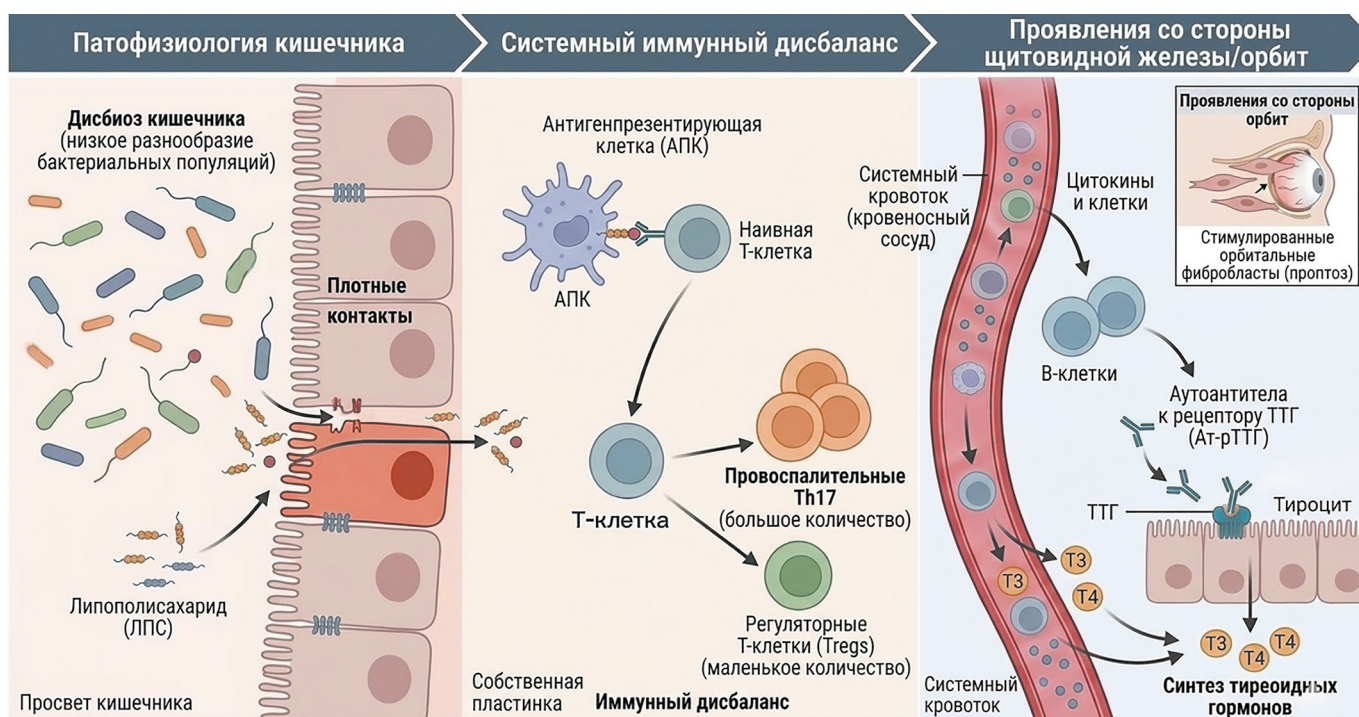


Рисунок 1. Патогенетическая схема взаимодействия кишечной микробиоты и иммунной системы при болезни Грейвса.

Примечания: ЛПС — липополисахарид; АПК — антигенпрезентирующая клетка; Th17 — Т-хелперы 17 типа; Tregs — регуляторные Т-клетки; АТ-рТТГ — антитела к рецептору тиреотропного гормона; ТТГ — тиреотропный гормон; Т3 — трийодтиронин; Т4 — тироксин.

антигенами посредством механизма молекулярной мимикрии [8]. Эпигенетические механизмы, включающие метилирование ДНК, ковалентные модификации гистонов и регуляцию некодирующими РНК, являются ключевым связующим звеном между генетической предрасположенностью и экзогенными факторами (триггерами внешней среды), запускающими аутоиммунный процесс: у пациентов с болезнью Грейвса выявлено гипометилирование промоторных регионов генов Th17-ассоциированных цитокинов IL17, IL21 и IL22, что коррелирует с повышенными уровнями АТ-рТТГ [9]. Кроме того, обнаружено гиперметилирование генов, участвующих в сигнализации Т-клеточного рецептора, включая CD247, LCK, ZAP70, CD3D, CD3E, CD3G, CTLA4 и CD8A, сопровождающееся снижением экспрессии членов семейства генов CD3 и уменьшением обогащения активирующих гистоновых меток H3K4me3 и H3K27ac в этих локусах, что свидетельствует о глубокой эпигенетической дисрегуляции Т-клеточного звена иммунитета при данном заболевании [10].

Несмотря на детальное изучение генетических и молекулярных механизмов болезни Грейвса, причины устойчивого нарушения иммунной толерантности и сохранения АТ-рТТГ после стандартной терапии остаются окончательно не выясненными. Существующие данные о влиянии микробиоты на системный иммунитет обуславливают необходимость пересмотра патогенеза болезни Грейвса с позиций междисциплинарного подхода.

Целью настоящего обзора является обобщение имеющихся данных о значении оси «кишечник — щитовидная железа» и КЦЖК как эпигенетических модуляторов иммунного гомеостаза, а также обоснование целесообразности использования стратегий, направленных на модуляцию микробиоты, для восстановления иммунологической толерантности и подавления синтеза аутоантител при указанном заболевании.

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА: РОЛЬ В- И Т-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНЬЕВ

В основе патогенеза болезни Грейвса лежит синтез стимулирующих аутоантител изотипа IgG1, мишенью которых служит рецептор ТТГ. Данные антитела продуцируются главным образом В-клетками, находящимися непосредственно в ткани ЩЖ, причем их выработка носит олигоклональный характер, что указывает на первичную локализацию аутоиммунного процесса в ЩЖ. Трансформация В-клеток в плазматические клетки требует двух сигналов: первый обеспечивается связыванием антигена с В-клеточным рецептором, второй — взаимодействием CD40 на поверхности В-клетки с CD40-лигандом на Т-лимфоцитах, что приводит к продукции цитокинов, в частности интерлейкина-4, способствующих секреции антител и переключению классов иммуноглобулинов с IgM на IgG [1]. Важную роль в патогенезе играет недавно открытая субпопуляция CD11c⁺ В-клеток, частота которых в крови пациентов с болезнью Грейвса значительно увеличена и демонстрирует прямую корреляцию с титрами АТ-рТТГ. Эти клетки способны как трансформироваться в аутореактивные плазматические клетки, продуцирующие АТ-рТТГ, так и выделять разнообразные цитокины, в том числе провоспалительные факторы и хемокины,

участвующие в регуляции местного воспаления и рекрутировании лимфоцитов в ткань ЩЖ [11].

Дисбаланс между Т-хелперами 17 типа (Th17) и регуляторными Т-клетками (Treg) представляет собой ведущий патогенетический механизм потери иммунной толерантности при болезни Грейвса [12]. У пациентов с впервые выявленным заболеванием наблюдается значительное повышение частоты циркулирующих Th17-клеток наряду со снижением абсолютного числа и процентного содержания CD4⁺Foxp3⁺ регуляторных Т-клеток, что приводит к существенному увеличению соотношения Th17/Treg [13]. При этом выявлена положительная корреляция между частотой Th17-клеток и уровнями АТ-рТТГ, тогда как обратная зависимость наблюдается между частотой Treg и регуляторных В-клеток отрицательно коррелирует с титрами аутоантител [13]. Сигнальный путь IL-17/IL-17RA усиливает экспрессию провоспалительных медиаторов, включая IL-6, хемокин CXCL10 и молекулу межклеточной адгезии ICAM-1, тем самым усиливая воспаление в ЩЖ, а ось IL-23/IL-17 и дисбаланс Th17/Treg тесно ассоциированы с развитием ЭОП [12]. При этом общий сигнальный путь TGF- β определяет реципрокное (обратное) развитие Th17 и Treg клеток, где транскрипционные факторы ROR γ t и Foxp3 выступают в качестве молекулярных переключателей, а нарушение этого баланса способствует прогрессированию аутоиммунного процесса [12].

Т-фолликулярные хелперы (Tfh) являются специализированной субпопуляцией CD4⁺ Т-лимфоцитов, преимущественно локализованной в герминативных центрах лимфоидных органов. В этих структурах они регулируют процессы созревания, дифференцировки В-клеток и продукции высокоаффинных антител [14]. У пациентов с болезнью Грейвса выявлено повышение частоты циркулирующих Tfh-клеток с фенотипом CD4⁺CXCR5⁺ICOS⁺ и CD4⁺CXCR5⁺PD-1⁺, при этом установлена положительная корреляция между процентным содержанием этих клеток и сывороточными концентрациями АТ-рТТГ, а также уровнями тиреоидных гормонов [14, 15]. Динамическое наблюдение выявило, что у части пациентов на фоне тиреостатической терапии происходит уменьшение доли циркулирующих Tfh-клеток, что сопровождается улучшением функции ЩЖ [15]. Помимо классических Tfh-клеток, в патогенезе аутоиммунных заболеваний ЩЖ участвуют периферические Т-хелперы (Trh), которые также демонстрируют повышенную частоту у пациентов с болезнью Грейвса наряду с усиленной секрецией ключевого цитокина IL-21; при этом выявлены значимые положительные ассоциации между уровнями Tfh- и Trh-клеток и количеством плазмобластов, а также титрами АТ-рТТГ, что подтверждает непосредственную роль этих клеточных популяций в поддержании продукции специфических аутоантител при данном заболевании [16].

Регуляторные Т-фолликулярные клетки (Tfr) представляют собой специализированную субпопуляцию регуляторных Т-клеток, которая за счет экспрессии маркеров CXCR5 и PD-1 получает способность к миграции в герминативные центры. Это обеспечивает их проникновение в функциональные зоны, где находятся Т-фолликулярные хелперы (Tfh), позволяя Tfr-клеткам осуществлять их локальную супрессию, а также подавлять активность В-лимфоцитов, контролируя продукцию антител и предотвращая развитие аутоиммунных реакций [18].

При болезни Грейвса выявлено снижение доли циркулирующих Tfr-клеток с фенотипом CD4⁺CXCR5⁺Foxp3⁺, причем установлена отрицательная корреляция между процентным содержанием этих клеток и сывороточными концентрациями аутоантител, включая АТ-рТТГ; с точки зрения молекулярных механизмов данное снижение связано с активацией сигнального пути SLAM/SAP, поскольку уровень SAP в CD4⁺CXCR5⁺ Т-клетках значительно повышен у пациентов с болезнью Грейвса и негативно коррелирует с количеством Tfr-клеток [17]. Сравнительный анализ различных аутоиммунных заболеваний показал, что органоспецифические тиреоидные аутоиммунные процессы характеризуются уникальным паттерном дисрегуляции фолликулярных Т-клеток. При тиреоидите Хашимото наблюдается повышение частоты Tfh-клеток на фоне снижения соотношения Tfr/Tfh, тогда как при системных аутоиммунных заболеваниях регистрируется параллельное уменьшение обеих популяций без изменения их соотношения [19]. Таким образом, дисрегуляция соотношения Tfh/Tfr выступает специфическим иммунологическим маркером аутоиммунных заболеваний ЩЖ и может рассматриваться как перспективный биомаркер для стратификации пациентов [18, 19].

ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА: РОЛЬ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА И ДЕФИЦИТА КЦЖК

КЦЖК — ацетат, пропионат и бутират — являются конечными продуктами анаэробной ферментации пищевых волокон кишечной микробиотой и играют ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза организма-хозяина. Основными продуцентами бутирата выступают представители кластеров IV и XIVa типа Firmicutes, включая *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, *Eubacterium*, *Anaerostipes*, *Coprococcus* и *Subdoligranulum*, которые метаболизируют углеводы преимущественно через путь бутирил-КоА:ацетат КоА-трансферазы; пропионат синтезируется главным образом представителями Bacteroidetes через сукцинатный путь, а также некоторыми Lachnospiraceae через акрилатный и пропандиоловый пути [20]. При болезни Грейвса выявлен характерный паттерн кишечного дисбиоза: метаанализ исследований продемонстрировал снижение альфа-разнообразия микробиоты, уменьшение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes, а также специфическое истощение КЦЖК-продуцирующих бактерий, включая *Faecalibacterium*, *Roseburia*, Lachnospiraceae и *Sorgococcus*. Дефицит данных бактерий ассоциирован с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и нарушением баланса В-лимфоцитов, что подтверждает прямую связь между микробным дисбиозом и иммунной дисрегуляцией при этом заболевании [21].

Биохимические эффекты КЦЖК реализуются через два основных сигнальных механизма: активацию G-белок-сопряженных рецепторов (GPCR) и ингибирование HDAC. Рецепторы свободных жирных кислот FFAR2 (GPR43) и FFAR3 (GPR41) экспрессируются на эпителиальных клетках кишечника, адипоцитах и иммунных клетках, при этом пропионат демонстрирует наибольшую аффинность к обоим рецепторам, ацетат преимущественно активирует GPR43, а бутират — GPR41 и GPR109A; активация этих рецепторов запускает нисходящие сигнальные

каскады, регулирующие иммунные и воспалительные ответы, включая модуляцию активности NF-κB и MAPK-сигнальных путей [22]. Наряду с рецептор-опосредованными механизмами КЦЖК и в первую очередь бутират являются мощными ингибиторами HDAC, что повышает ацетилирование гистонов и обеспечивает эпигенетическую модуляцию транскрипции генов. Бутират также выступает ключевым энергетическим субстратом для колоноцитов и проявляет выраженную противовоспалительную активность через подавление NF-κB. Ацетат и пропионат влияют преимущественно на системный метаболизм и поддержание иммунного гомеостаза. Все три КЦЖК проникают в Т-лимфоциты, пополняют пул клеточного ацетил-КоА и, таким образом, воздействуют на ацетилирование гистонов и экспрессию цитокиновых генов [23].

Нарушение целостности кишечного барьера выступает в качестве критического звена, опосредующего связь между микробным дисбиозом и системной аутоиммунной агрессией при болезни Грейвса. В работе Zheng с соавт. было показано, что у пациентов с впервые диагностированной болезнью Грейвса наблюдается значительное повышение сывороточных уровней биомаркеров синдрома повышенной кишечной проницаемости — липополисахарида (ЛПС), кишечного белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), зонулина и D-лактата. Логистический регрессионный анализ выявил, что зонулин и D-лактат являются независимыми факторами риска развития болезни Грейвса. Кроме того, циркулирующие концентрации ЛПС, зонулина и D-лактата выступают независимыми предикторами уровня АТ-рТТГ, что свидетельствует о прямой патогенетической связи между повышенной кишечной проницаемостью и синтезом аутоантител к рецепторам ТТГ [24]. Поддержание барьерной функции кишечника под действием КЦЖК реализуется через множественные молекулярные механизмы. В частности, бутират способствует укреплению плотных контактов за счет IL-10-рецептор-опосредованной репрессии клаудина-2, а пропионат увеличивает экспрессию ESAM. Кроме того, все три КЦЖК подавляют активацию NLRP3-инфламмосомы и аутофагию, индуцированные ЛПС, что предотвращает дезорганизацию белков плотных контактов ZO-1 и окклюдина. Важно отметить, что бутират проявляет двойную функциональную активность: как HDAC-ингибитор он подавляет NLRP3-инфламмосому, а как энергетический субстрат — защищает барьер и ингибирует аутофагию [25].

Прямые доказательства связи между дефицитом КЦЖК — продуцирующих бактерий и продукцией АТ-рТТГ были получены в исследовании Liu и соавт., которое выявило значительный дефицит бактерий-продуцентов КЦЖК, включая Bacteroides, Dialister и Sorgococcus, у пациентов с болезнью Грейвса [21]. При этом уровни этих специфических бактерий и КЦЖК демонстрировали корреляции с титрами АТ-рТТГ, субпопуляциями В-клеток и уровнями провоспалительных цитокинов, а эксперименты *in vitro* показали, что комбинация ацетата, пропионата и бутирата обладает иммунорегуляторными свойствами, снижая продукцию цитокинов в ЛПС-стимулированных клетках [21]. Механизм, посредством которого дисбиоз способствует нарушению иммунного баланса и продукции аутоантител, был детально

охарактеризован Su и соавт.: штамм YCH46 *Bacteroides fragilis*, способный продуцировать пропионовую кислоту, увеличивал количество Treg-клеток и снижал количество Th17-клеток. Корреляционный анализ выявил положительную связь между уровнем AT-pTTG и относительной представленностью *Lactobacillus* и *Ruminococcus*, тогда как *Synergistetes* и *Phascolarctobacterium* демонстрировали отрицательную корреляцию с AT-pTTG, что указывает на защитную роль определенных таксонов микробиоты в отношении аутоиммунной агрессии против ЩЖ [26].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ КЦЖК НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Ингибирование HDAC служит основным эпигенетическим механизмом модуляции иммунокомпетентных клеток КЦЖК, особенно бутиратом. Структурно-функциональный анализ выявил различную аффинность КЦЖК к изоформам HDAC: бутират — наиболее мощный ингибитор HDAC3 класса I с IC₅₀ 0,318 мМ. При этом удлинение алифатической цепи снижает энергию связывания, а разветвление цепи ослабляет ингибиторную активность. Все КЦЖК в большей степени подавляют HDAC класса I по сравнению с классом IIa [27]. Функциональные последствия HDAC-ингибирования бутиратом включают подавление активации NF-κB и снижение экспрессии провоспалительных цитокинов в макрофагах собственной пластинки слизистой оболочки, что способствует поддержанию толерантности к комменсальной микробиоте. В CD8⁺ T-лимфоцитах бутират-опосредованное ингибирование HDAC усиливает экспрессию IFN-γ и гранзимы В независимо от рецепторов GPR41 и GPR43, а также

индуцирует переключение Tc17-клеток в цитотоксический фенотип, что имеет значение для противовирусного и противоопухолевого иммунитета [28].

Ключевым механизмом, с помощью которого бутират способствует восстановлению иммунологической толерантности, служит эпигенетическая регуляция экспрессии гена FOXP3 — главного регулятора дифференцировки и функциональной активности регуляторных T-клеток.

Исследование Furusawa и коллег впервые показало, что бутират, синтезируемый кишечными комменсалами, индуцирует дифференцировку Treg-клеток в толстой кишке. Этот эффект реализуется через повышение ацетилирования гистона H3 в промоторной области и консервативных некодирующих последовательностях (CNS) локуса Foxp3. Обработка наивных T-клеток бутиратом в условиях Treg-поляризующего цитокинового фона значительно увеличивала долю Foxp3⁺ клеток. В модели адаптивного переноса CD4⁺CD45RBhi T-клеток мышам Rag1^{-/-} бутират ослаблял развитие колита [29]. Экспериментальные исследования механизмов патогенеза показали, что ацетилирование гистонов в промоторе Foxp3 является необходимым условием для инициации транскрипции данного гена, при этом сигнал ацетилирования передается через бромодомен-содержащие белки и поддерживает экспрессию Foxp3 посредством глобального транс-эффекта; последующее Tet-опосредованное деметилирование ДНК в цис-регуляторных элементах, преимущественно в энхансере CNS2, увеличивает доступность хроматина и стабилизирует транскрипцию Foxp3, трансформируя спонтанную индукцию iTreg в стабильную клеточную линию, устойчивую к генетическим факторам и воздействиям внешней среды [30] (рис. 2).

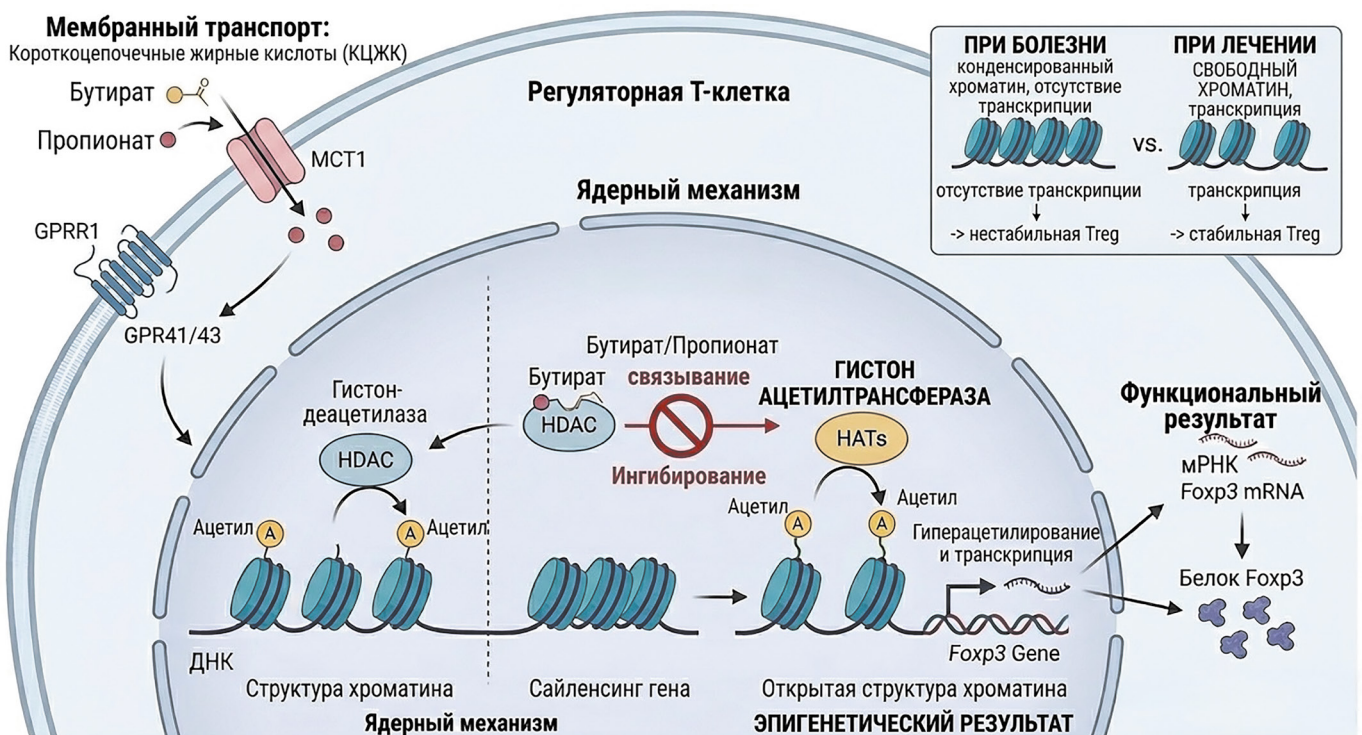


Рисунок 2. Молекулярный механизм эпигенетической модуляции дифференцировки регуляторных T-клеток (Treg) под влиянием КЦЖК.

АВТОРСКИЙ РИСУНОК ВЫПОЛНЕН С ПОМОЩЬЮ GEMINI.COM

Наряду с модуляцией Т-клеточного звена КЦЖК оказывают прямое эпигенетическое влияние на В-лимфоциты, регулируя ключевые этапы их дифференцировки и продукции антител. В фундаментальном исследовании Sanchez и соавт. было продемонстрировано, что бутират и пропионат в физиологических концентрациях подавляют экспрессию двух критических факторов В-клеточной дифференцировки — активационно-индуцированной цитидиндезаминазы (AID, кодируемой геном *Aicda*) и транскрипционного фактора *Blimp-1* (кодируемого геном *Prdm1*) [31]. Механизм этого подавления реализуется через HDAC-ингибирование, которое приводит к повышению экспрессии специфических микроРНК (*miR-155*, *miR-181b*, *miR-361* для *Aicda* и *miR-23b*, *miR-30a*, *miR-125b* для *Prdm1*), таргетирующих 3'-нетранслируемые области соответствующих мРНК, что в итоге ингибирует рекомбинацию переключения классов иммуноглобулинов, соматическую гипермутацию и дифференцировку плазматических клеток [31, 32]. Для понимания роли КЦЖК ключевой их способностью является подавлять синтез аутоантител за счет прямого эпигенетического воздействия на В-лимфоциты: в экспериментах на мышиных моделях системной красной волчанки введение КЦЖК приводило к снижению титров высокоаффинных аутоантител (прошедших переключение классов и соматический гипермутагенез), что сопровождалось снижением активности патологического процесса и повышением показателей выживаемости животных [31, 32]. Данные эффекты реализуются именно через HDAC-ингибирование, а не через рецептор-опосредованные механизмы или метаболические функции КЦЖК как энергетических субстратов [31].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ МОДУЛЯЦИИ МИКРОБИОТЫ

ТФМ представляет собой перспективный, хотя и находящийся на экспериментальной стадии, подход к лечению аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, который основан на восстановлении нарушенного состава кишечной микробиоты и коррекции иммунных реакций. Исследование Moshkelgosha и соавт. на мышиной модели болезни Грейвса и ЭОП продемонстрировало, что модуляция кишечной микробиоты значительно влияет на течение индуцированного процесса: лечение ванкомицином приводило к снижению разнообразия микробиоты, что сопровождалось уменьшением как частоты возникновения, так и степени тяжести болезни Грейвса и ЭОП. Установлена положительная связь между численностью *Akkermansia spp.* и регрессом ЭОП. Напротив, трансплантация микробиоты от пациентов с тяжелым течением ЭОП провоцировала у мышей-реципиентов прирост объема ретроульбарной клетчатки, что убедительно доказывает этиологическую значимость кишечного дисбиоза в развитии болезни Грейвса [33]. Значительный интерес для клинической практики представляют результаты исследования IMITHOT — первого в мировой медицине рандомизиро-

ванного двойного слепого плацебо-контролируемого испытания по оценке эффективности аллогенной ТФМ при аутоиммунной патологии ЩЖ. Полученные данные продемонстрировали, что направленная модуляция кишечной микробиоты позволяет частично восстановить секреторную активность ЩЖ у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Способность ТФМ замедлять темпы аутоиммунной деструкции тиреоцитов формирует доказательную базу для внедрения микробиом-ориентированных стратегий в алгоритмы ведения пациентов с риском развития болезни Грейвса, что открывает новые перспективы для предотвращения прогрессирования заболевания [34].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ HDAC КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

Фармакологические ингибиторы HDAC представляют собой инновационный класс препаратов, способных избирательно воздействовать на ключевые звенья патогенеза аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Исследование Sacristán-Gómez и соавт. продемонстрировало, что экспрессия различных HDAC в паренхиме ЩЖ и иммунокомпетентных клетках при аутоиммунной патологии претерпевает значительные изменения. В частности, было выявлено значительное повышение экспрессии HDAC9 (как на уровне РНК, так и на уровне белка) в ткани ЩЖ, а также в мононуклеарных клетках периферической крови, особенно в пуле Treg-клеток. Напротив, уровень гистонацетилтрансферазы Tip60 в образцах ЩЖ пациентов с тиреоидитом Хашимото был снижен, что подтверждает значимую роль нарушений эпигенетической регуляции в патогенезе данных состояний [35]. Терапевтический потенциал селективных ингибиторов HDAC при аутоиммунном тиреоидите был подтвержден в работе Chang и соавт.: применение специфического ингибитора HDAC6 риколинолата (ACY-1215) приводило к снижению лимфоцитарной инфильтрации и уменьшению структурных повреждений ткани ЩЖ в модели экспериментального аутоиммунного тиреоидита. Данные эффекты сопровождалось снижением уровней антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, IL-17A и IFN- γ в сыворотке крови. Было отмечено угнетение дифференцировки Th17-клеток при одновременной стимуляции дифференцировки Treg-клеток. В основе данного воздействия лежит молекулярный механизм, включающий взаимодействие HDAC6 с PKM2 и последующее подавление фосфорилирования STAT3. Это открывает широкие возможности для разработки таргетной терапии болезни Грейвса, нацеленной на восстановление баланса Th17/Treg посредством эпигенетической модуляции [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Грейвса является системным аутоиммунным процессом, при котором персистенция АТ-рТТГ поддерживает экстраиреодные проявления даже после устранения гипертиреоза. Центральным механизмом утраты иммунологической толерантности выступает дисрегуляция между эффекторными и регуляторными компонентами иммунной системы: гиперреактивность Th17-клеток и Т-фолликулярных хелперов (Tfh) при

одновременной функциональной неполноценности регуляторных Т-клеток (Treg). Это создает условия для неконтролируемой выработки аутоантител плазматическими клетками.

Ось «кишечник — щитовидная железа» выступает ключевым модулятором этого иммунного дисбаланса: дефицит бактерий, продуцирующих КЦЖК, характерный для пациентов с болезнью Грейвса, ведет к ослаблению эпигенетического контроля над дифференцировкой иммунных клеток. Бутират и пропионат, действуя как ингибиторы HDAC, усиливают ацетилирование гистонов в области локуса *FOXP3*, способствуя экспансии Treg-клеток, и одновременно подавляя экспрессию AID и Blimp-1 в В-лимфоцитах, ограничивая переключение классов иммуноглобулинов и дифференцировку плазматических клеток.

Терапевтические подходы, направленные на восстановление микробиоты и эпигенетическую модуляцию, открывают принципиально новые перспективы в ведении болезни Грейвса. ТФМ показала эффективность в экспериментальных моделях, а селективные ингибиторы HDAC восстанавливают баланс Th17/Treg и уменьшают продукцию тиреоидных аутоантител. Важными задачами остаются идентификация специфических бактериальных таксонов и метаболитов, обладающих протективным действием, а также разработка персонализированных

подходов к коррекции микробиоты с учетом индивидуального профиля дисбиоза.

Таким образом, обобщение фундаментальных данных об эпигенетической регуляции иммунной толерантности и роли кишечной микробиоты позволяет сформировать новую парадигму патогенетической терапии болезни Грейвса. Дальнейшее развитие микробиота-ориентированных и эпигенетических вмешательств, внедрение биомаркеров кишечного дисбиоза и мультидисциплинарный подход с участием эндокринологов, иммунологов и гастроэнтерологов являются перспективными шагами к достижению устойчивой иммунологической ремиссии и предотвращению прогрессирования экстра-тиреоидных проявлений болезни Грейвса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

- Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1552-1565. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510030>
- Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(4):282-298. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00005-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00005-0)
- Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1468-1475. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199311113292007>
- Kim J, Choi MS, Park J, et al. Changes in Thyrotropin Receptor Antibody Levels Following Total Thyroidectomy or Radioiodine Therapy in Patients With Refractory Graves' Disease. *Thyroid*. 2021;31(8):1264-1271. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0756>
- Shahida B, Tsoumani K, Planck T, et al. Increased risk of Graves' ophthalmopathy in patients with increasing TRAb after radioiodine treatment and the impact of CTLA4 on TRAb titres. *Endocrine*. 2022;75(3):856-864. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02952-2>
- Ponto KA, Kanitz M, Olivo PD, et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2279-2285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.03.030>
- Meng X, Hao R, Liu K, et al. The Trilateral Nexus of Autoimmune Thyroiditis: Integrating Immunological Triggers, Endocrine Disruption, and Gut Microbiome Alterations for Treatment Strategies. *Autoimmunity*. 2026;59(1):2601015. doi: <https://doi.org/10.1080/08916934.2025.2601015>
- Sessa L, Malavolta E, Sodero G, Cipolla C, Rigante D. The Conspiring Role of Gut Microbiota as Primer of Autoimmune Thyroid Diseases: A Scoping Focus. *Autoimmunity Reviews*. 2025;24(5):103780. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2025.103780>
- Jiang Y, Mu K, Huang Z, et al. Th17-Associated Cytokine Gene Hypomethylation Reflects Epigenetic Dysregulation in Graves' Disease. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1635883. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1635883>
- Limbach M, Saare M, Tserel L, et al. Epigenetic Profiling in CD4+ and CD8+ T Cells From Graves' Disease Patients Reveals Changes in Genes Associated With T Cell Receptor Signaling. *Journal of Autoimmunity*. 2016;67:46-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.09.006>
- Cao Y, Zhao X, You R, et al. CD11c+ B Cells Participate in the Pathogenesis of Graves' Disease by Secreting Thyroid Autoantibodies and Cytokines. *Front Immunol*. 2022;13:836347. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.836347>
- He H, Jiang Y, Qiu J, et al. Role of Interleukin 17 and T Helper Cells 17 Cells as a New Immune Target and Signalling in the Pathogenesis and Treatment of Autoimmune Thyroid Diseases. *Ann Med*. 2025;57(1):2586216. doi: <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2586216>
- Qin J, Zhou J, Fan C, et al. Increased Circulating Th17 but Decreased CD4+Foxp3+ Treg and CD19+CD1d+CD5+ Breg Subsets in New-Onset Graves' Disease. *BioMed Res Int*. 2017;2017:8431838. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/8431838>
- Jiang Z, Huang L, Chen L, Cai H, Huang H. Follicular Helper T Cells in Graves' Disease: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2025;328(6):E952-E961. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00023.2025>
- Torimoto K, Okada Y, Nakayama S, et al. Comprehensive Immunophenotypic Analysis Reveals the Pathological Involvement of Th17 Cells in Graves' Disease. *Sci Rep*. 2022;12(1):16880. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19556-z>
- Sánchez-Gutiérrez R, Martínez-Hernández R, Serrano-Somavilla A, et al. Analysis of T Follicular and T Peripheral Helper Lymphocytes in Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrine*. 2024;86(2):699-706. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03686-7>
- Geng L, Yang J, Tang X, et al. SLAMFAP Decreased Follicular Regulatory T Cells in Patients With Graves' Disease. *J Immunol Res*. 2021;2021:5548463. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/5548463>
- Qi J, Liu C, Bai Z, Li X, Yao G. T Follicular Helper Cells and T Follicular Regulatory Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1178792. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1178792>
- Ribeiro F, Romão VC, Rosa S, et al. Different Antibody-Associated Autoimmune Diseases Have Distinct Patterns of T Follicular Cell Dysregulation. *Sci Rep*. 2022;12(1):17638. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21576-8>
- Singh V, Lee G, Son H, et al. Butyrate Producers, "The Sentinel of Gut": Their Intestinal Significance With and Beyond Butyrate, and Prospective Use as Microbial Therapeutics. *Front Microbiol*. 2022;13:1103836. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1103836>

21. Liu Y, Tang S, Feng Y, et al. Alteration in Gut Microbiota Is Associated With Immune Imbalance in Graves' Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1349397. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1349397>
22. Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2020;100(1):171-210. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2018>
23. Luu M, Visekruna A. Short-chain fatty acids: bacterial messengers modulating the immunometabolism of T cells. *Eur J Immunol.* 2019;49(6):842-848. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.201848009>
24. Zheng D, Liao H, Chen S, Liu S, Pan L, Wang J, et al. Elevated Levels of Circulating Biomarkers Related to Leaky Gut Syndrome and Bacterial Translocation Are Associated With Graves' Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:796212. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.796212>
25. Feng Y, Wang Y, Wang P, Huang Y, Wang F. Short-Chain Fatty Acids Manifest Stimulative and Protective Effects on Intestinal Barrier Function Through the Inhibition of NLRP3 Inflammasome and Autophagy. *Cell Physiol Biochem.* 2018;49(1):190-205. doi: <https://doi.org/10.1159/000492853>
26. Su X, Yin X, Liu Y, Yan X, Zhang S, Wang X, et al. Gut Dysbiosis Contributes to the Imbalance of Treg and Th17 Cells in Graves' Disease Patients by Propionic Acid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):dgaa511. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa511>
27. Ho RH, Chan JCY, Fan H, et al. In Silico and in Vitro Interactions Between Short Chain Fatty Acids and Human Histone Deacetylases. *Biochemistry.* 2017;56(36):4871-4878. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b00508>
28. Luu M, Weigand K, Wedi F, et al. Regulation of the Effector Function of CD8 T Cells by Gut Microbiota-Derived Metabolite Butyrate. *Sci Rep.* 2018;8(1):14430. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32860-x>
29. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakayama M, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013;504(7480):446-450. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12721>
30. Li J, Xu B, He M, Shi Q, Sun G, Wang J, et al. Control of Foxp3 induction and maintenance by sequential histone acetylation and DNA demethylation. *Cell Rep.* 2021;37(11):110124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110124>
31. Sanchez HN, Moroney JB, Gan H, Shen TT, Imari VC, White CA, et al. B cell-intrinsic epigenetic modulation of antibody responses by dietary fiber-derived short-chain fatty acids. *Nat Commun.* 2020;11(1):60. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13603-6>
32. White CA, Pone EJ, Lam T, Casali P, Zan H. Histone deacetylase inhibitors upregulate B cell microRNAs that silence AID and Blimp-1 expression for epigenetic modulation of antibody and autoantibody responses. *J Immunol.* 2014;193(12):5933-5950. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401702>
33. Moshkelgosha S, Verhasselt HL, Masetti G, Covelli D, Bischoff S, Eckstein A, et al. Modulating gut microbiota in a mouse model of Graves' orbitopathy and its impact on induced disease. *Microbiome.* 2021;9(1):45. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00952-4>
34. Fenneman AC, Rampanelli E, van der Spek AH, Fliers E, Nieuwdorp M. Protocol for a double-blinded randomised controlled trial to assess the effect of faecal microbiota transplantations on thyroid reserve in patients with subclinical autoimmune hypothyroidism in the Netherlands: the IMITHOT trial. *BMJ Open.* 2023;13(9):e073971. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-073971>
35. Sacristán-Gómez P, Serrano-Somavilla A, González-Amaro R, Martínez-Hernández R, Marazuela M. Analysis of Expression of Different Histone Deacetylases in Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):3213-3227. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab526>
36. Chang Q, Yin D, Li H, et al. HDAC6-specific inhibitor alleviates Hashimoto's thyroiditis through inhibition of Th17 cell differentiation. *Mol Immunol.* 2022;149:39-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.05.004>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Габидуллаев Рамазан Максудович**, ординатор [**Ramazan M. Gabibullaev**, MD, resident]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4725-8307>; eLibrary SPIN: 3002-5904; e-mail: Ramazan.gab79@mail.ru

Удагова Айшат Айваровна, ординатор [**Aishat A. Udagova**, MD, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2171-7106>; e-mail: udagova79@gmail.com

Ибрагимова Саида Абдурашидовна [**Saida A. Ibragimova**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4780-8327>; e-mail: Ibragimova.Saida@endocrincentr.ru

Хорав Лика Ревазовна, студент [**Lika R. Khorava**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6667-3126>; e-mail: xorava.2001@mail.ru

Прокуророва Виктория Александровна, студент [**Viktoriya A. Prokurorova**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2767-2257>; e-mail: vikaprokurorova00@mail.ru

Азизова Раисат Абдуризаковна, студент [**Raisat A. Azizova**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3113-0372>; e-mail: rst.2016.infa@yandex.ru

Алиханова Хадизат Абдулхаликовна, студент [**Hadizhat A. Alikhanova**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7402-0071>; e-mail: Hadij555@yandex.ru

Мержоева Эсет Иссаевна, студент [**Eset I. Merzhoeva**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9101-0708>; e-mail: merzhoyeva.asya@mail.ru

Мальцева Яна Евгеньевна, студент [**Yana E. Maltseva**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9164-842X>; e-mail: yana33973@gmail.com

Симакова Яна Эдуардовна, студент [**Yana E Simakova**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9989-0812>; e-mail: yana.simakova.2018@bk.ru

Пак Анастасия Алексеевна, студент [**Anastasia A. Pak**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2276-1542>; e-mail: pak_nastya27@bk.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 13.04.2026. Рукопись одобрена: 20.05.2026. Received: 13.04.2026. Accepted: 20.05.2026.

ЦИТИРОВАТЬ:

Габидуллаев Р.М., Удагова А.А., Ибрагимова С.А., Хорава Л.Р., Прокуророва В.А., Азизова Р.А., Алиханова Х.А., Мерзоева Э.И., Мальцева Я.Е., Симакова Я.Э., Пак А.А. Эпигенетическая модуляция иммунной толерантности при болезни Грейвса: роль короткоцепочечных жирных кислот в регуляции синтеза АТ-рТТГ // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2025. — Т. 21. — №3. — С. 23–31. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12851>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gabibullaev RM, Udagova AA, Ibragimova SA, Khorava LR, Prokurorova VA, Azizova RA, Alikhanova HA, Merzhoeva EI, Maltseva YaE, Simakova YaE, Pak AA. Molecular Epigenetic Modulation of Immune Tolerance in Graves' Disease: The Role of Short-Chain Fatty Acids in the Regulation of TRAb Synthesis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2025;21(3):23–31. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12851>