

АУТОАНТИТЕЛА РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЕЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.А. Исаева⁶, З.И. Богатырева⁴, Е.Н. Сучкова³,
К.Г. Цагурия⁴, М.Б. Анциферов¹, М.А. Пальцев², С.В. Сучков^{2,5}

¹ Городской эндокринологический диспансер, Москва

² ММА им. И.М. Сеченова, Москва

³ Астраханская государственная медицинская академия им. А.В. Луначарского

⁴ Городская клиническая больница № 81, Москва

⁵ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

⁶ Медицинский центр “МедСтайл-Эффект”, Москва

Autoantibodies with Different Level of Specificity and Functionality in the Pathogenesis and Diagnostics of Autoimmune Thyroid Disorders

M. Isayeva, S. Bogatireva, E. Suchkova,
K. Tsagurija, M. Anziferov, M. Paltsev, S. Suchkov

Несмотря на многочисленные исследования механизмов аутоагрессии, этиопатогенез аутоиммунных заболеваний остается малоизученным, причем четкую связь между развитием аутоиммунного заболевания и появлением основных аутореактивных Т-лимфоцитов и аутоантител (ауто-АТ) выявить удается далеко не всегда. Вместе с тем семействам ауто-АТ с различными уровнями специфичности и функциональности уделяется большое внимание. Такие семейства составляют сегодня важнейший объект исследований не только иммунологов, но и врачей-клиницистов [1–6].

При аутоиммунных заболеваниях, включая ряд заболеваний ЩЖ, патогенетическая и клиническая значимость ауто-АТ может существенно различаться [7–13]. В большей степени это относится к *природным* ауто-АТ, которые обладают специфичностью в весьма широких пределах. К семейству таких ауто-АТ принадлежат и каталитические ауто-АТ (*абзимы*), потенциально готовые к реализации в организме ряда характерных для состояния аутоиммунной агрессии эффекторных функций [14, 15]. Такие ауто-АТ могут связывать различные антигены (АГ), начиная от внутриклеточных компонентов и заканчивая перекрестно-реагирующими (мимикрирующими)

микробными белками [15–17]. В настоящем обзоре анализируются имеющиеся в литературе данные относительно роли и места ауто-АТ в патогенезе аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и болезни Грейвса (БГ) с перспективами использования ауто-АТ, обладающих различными уровнями специфичности и функциональности, в качестве молекулярных инструментов при решении врачом-эндокринологом диагностических и прогностических задач.

Аутоиммунные заболевания ЩЖ: современный взгляд на проблему

АИТ и БГ порой представляют достаточно сложную проблему в клинике эндокринных заболеваний, требую адекватных диагностических подходов с использованием современных технологий.

1. Особенности антигенной архитектоники ткани ЩЖ

Основными среди патогенетически и клинически значимых ауто-АГ ЩЖ являются тиреоглобулин (ТГ) и тиреоидная пероксидаза (ТПО), которые относятся к крупномолекулярным олигомерным гликопротеинам. ТГ, циркулируя в кровотоке, функционирует как матрица для синтеза тиреоидных гормо-

нов и как белок-носитель, обеспечивающий хранение активных форм этих гормонов. После синтеза в тиреоцитах ТГ подвергается йодированию, суммарный уровень которого может определять иммуногенные свойства молекулы. Йод имеет весомое значение не только в формировании иммуногенности ТГ в целом, но и в придании тонкой специфичности и, возможно, функциональности АГ детерминантам в составе молекулы этого белка [18–20]. Иными словами, расширение спектра эпитопов в молекуле ТГ делает этот белок значимым для индукции и прогрессирования аутоиммунных заболеваний ЩЖ [21]. ТПО, являясь в отличие от ТГ мембраносвязанным белком, также играет ключевую роль в биосинтезе тиреоидных гормонов. Этот фермент способен осуществлять модификацию антигенных свойств ТГ [22, 23]. ТПО – активный “участник” процессов комплемент-зависимой и АТ-опосредованной цитотоксичности. При этом анти-ТГ, обладая по природе цитотоксическим потенциалом, в отличие от анти-ТПО участия в комплемент-зависимом АТ-опосредованном цитолизе ткани ЩЖ, как правило, не принимают [24]. Важно подчеркнуть, что в кровотоке ТГ обнаруживается в значительно больших концентрациях по сравнению с ТПО, при этом иммуногенный потенциал ТГ также значительно более выражен, чем у ТПО.

Еще один важный белковый компонент ЩЖ – рецептор к ТТГ, являющийся членом семейства G-белок-сопряженных рецепторов [25–27].

На эпителиальных клетках, в том числе на тиреоцитах, ЩЖ расположен высокоиммуногенный белок – *мегалин*, функционирующий в качестве внутриклеточного рецептора к ТГ и обеспечивающий внутриклеточный транспорт последнего. Ауто-АТ к мегалину обнаружены при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, однако их патогенетическое и клиническое значение остается не выясненным [28].

Механизм, с помощью которого ауто-АГ ЩЖ реализуют свои ауто-АГ и иммуногенные свойства, до конца неясен. Сегодня можно выделить несколько таких возможных механизмов, имеющих значение для понимания ранних стадий развития АТ и БГ, а именно [29]:

- aberrantная экспрессия молекул HLA класса II;
- посттрансляционная модификация ауто-АГ ЩЖ с образованием так называемых *неоэпитопов*, например, в результате йодирования ТГ;
- спонтанное образование супер-АГ с последующей поликлональной активацией иммуноцитов;
- *молекулярная мимикрия*, когда пептиды микробного происхождения имеют структурное сходство с ауто-АГ ЩЖ, а специфические клоны имму-

ноцитов реагируют и на чужеродный, и на собственный ауто-АГ в сопоставимых масштабах.

2. Особенности патогенеза аутоиммунных заболеваний ЩЖ: роль и место ауто-АГ в индукции и развитии АИТ и БГ

В настоящее время в литературе накоплен значительный фактический материал, в котором представлено непосредственное участие иммунной системы в патогенезе АИТ и БГ. Так, в частности, *молекулярная мимикрия* и *генетическая предрасположенность* уже описаны как основные механизмы, лежащие в основе вышеуказанных заболеваний. Более того, в реализации предрасположенности подтверждена особая роль генов главного комплекса гистосовместимости (HLA-комплекса) [30, 31].

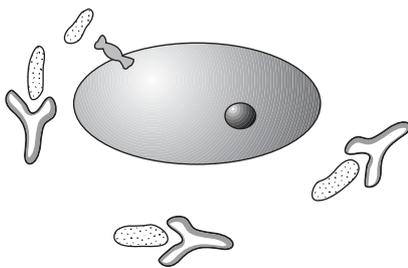
Первыми после АГ-стимуляции у больных с АИТ и БГ начинают функционировать сразу две группы клеток: клетки с цитотоксическим в отношении ЩЖ эффектом (аутореактивные цитотоксические Т-лимфоциты/ЦТЛ) и В-лимфоциты, которые, перемещаясь в ЩЖ, начинают продуцировать широкий спектр антитиреоидных ауто-АТ, в том числе с цитотоксическим эффектом в отношении ЩЖ. Длительный процесс аутоагрессии ведет к снижению функции ЩЖ – прогрессирующему гипотиреозу. При этом ведущим патогенетическим механизмом, ответственным за развитие АИТ и БГ в целом, является цитотоксический эффект ЦТЛ [31, 32].

В то же время ауто-АТ среди патогенетических механизмов развития АИТ и БГ отводится не последняя роль: такого рода АТ, направленные, в основном, против конформационно-зависимых, нативных детерминант ауто-АГ ЩЖ, определяют, в противовес клеточным механизмам аутоагрессии, не начало заболевания, а скорее его прогрессирование. Тем более что титр антитиреоидных ауто-АТ при АИТ и БГ зависит от активности аутоиммунного процесса и может испытывать колебания по мере увеличения длительности заболевания и итогов проводимого лечения. Среди широкой палитры антитиреоидных ауто-АТ следует выделить анти-ТГ ауто-АТ, анти-ТПО ауто-АТ, анти-ТГРО ауто-АТ и ауто-АТ к рецептору ТТГ. При этом доленое участие каждого из вышеуказанных семейств ауто-АТ в суммарном цитотоксическом, в том числе комплемент-зависимом, эффекте на ЩЖ до сих пор остается не ясным [33, 34].

2.1. Ауто-АТ с функциональным (каталитическим) ресурсом

Некоторая часть из общего ансамбля антитиреоидных ауто-АТ, в первую очередь анти-ТГ и анти-ТРО

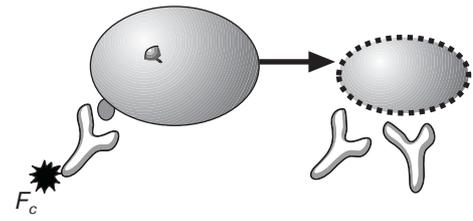
Инактивация антигена в процессе иммунного ответа



Блокирование связывания антигена с клеткой-мишенью



Усиление процесса поглощения антигена фагоцитами

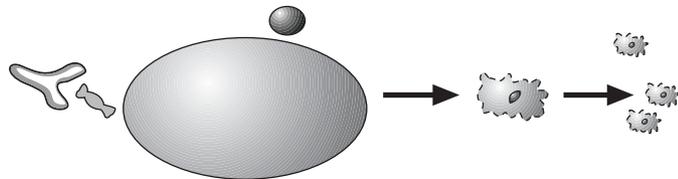


Антитело-опосредованная комплемент (F_c)-зависимая цитотоксичность

Новые функции антител-абзимов



Антитело-опосредованный F_{ab} -зависимый катализ



Антитело-опосредованная комплемент (F_c)-независимая (F_{ab})-цитотоксичность

Примечание. F_{ab} и F_c – фрагменты молекулы АТ, ответственные за выполнение высокоспециализированных функций.

Абзимы как АТ с дуальными функциями – АТ-фермента, объединенными эволюцией в структуре единой, физиологически активной биомолекулы.

ауто-АТ, обладая функциональным, например каталитическим, ресурсом, принадлежит к совершенно новой группе физиологически активных соединений с дуальными свойствами (абзимы), объединенными эволюцией в структуре единой функционально активной биомолекулы (рис.). Доказано, что между каталитической активностью абзимов и масштабом развития аутоиммунного процесса при заболеваниях ЩЖ существует клинически и патогенетически значимая ассоциативность [33–35].

Так, ауто-АТ к органоспецифическим АГ сердца и ЩЖ способны специфически расщеплять соответствующие субстраты, проявляя при этом каталитическую (протеолитическую) активность, сходную с активностью классических протеаз. В случае миокардита, например, гидролизующие субстрат-мишень ауто-АТ обнаруживают коррелятивную зависимость с тяжестью клинической картины заболевания и формированием экстракардиальных очагов патологии [34]. В случае АИТ анти-ТГ ауто-АТ обладают мелкоцепящей в отношении аллогенного ТГ протеолитической активностью [35].

2.2. Анти-ТГ ауто-АТ

Анти-ТГ ауто-АТ представлены у больных АИТ и БГ гетерогенной группой белков, относящихся, в ос-

новном, к IgG-изотипу [36]. Анти-ТГ ауто-АТ выявляются у 70–80% пациентов с АИТ и у 30–49% – с БГ. При этом титры определяемых в крови больных анти-ТГ ауто-АТ не коррелируют, как правило, с состоянием функции ЩЖ. Однако часть из популяции анти-ТГ ауто-АТ обладают функциональностью (каталитической активностью в отношении ТГ). Такие функционально активные анти-ТГ ауто-АТ обнаруживаются исключительно при АИТ и БГ, тогда как анти tireоидные АТ, лишённые каталитической активности, найдены и у лиц, не имеющих заболеваний ЩЖ [37].

2.3. Анти-ТРО ауто-АТ

В отличие от анти-ТГ АТ анти-ТПО ауто-АТ обладают выраженной способностью индуцировать цитотоксичность и вызывать деструктивные процессы в ткани ЩЖ. Постоянно выявляется прямая корреляция между титром этих АТ и гистологическими изменениями в ЩЖ, которые имеются и при АИТ, и при БГ [38].

2.4. Анти-TGPO ауто-АТ

Особый интерес у больных АИТ и БГ вызывает присутствие ауто-АТ, направленных против ТГ и ТПО одновременно (анти-TGPO ауто-АТ), то есть совер-

шенно новой генерации природных ауто-АТ, относящихся к категории *биспецифических* и наделенных, по всей вероятности, *функциональным* ресурсом. Анти-TGPO ауто-АТ доминируют у пациентов с АИТ (40,5% случаев); чуть реже встречаются при БГ (34,6%). При этом прослеживается коррелятивная зависимость между сывороточными титрами анти-TGPO и анти-TГ ауто-АТ. Такой зависимости не найдено для пары анти-TGPO и анти-TPO ауто-АТ [38, 39].

2.5. Ауто-АТ к рецептору ТТГ

Наряду с образованием вышеназванных ауто-АТ у больных АИТ и БГ отмечена индукция образования ауто-АТ к рецептору ТТГ. При этом образуются как ТСА (у 2–5% больных АИТ и БГ присутствие таких АТ сочетается с синдромом тиреотоксикоза), выявляемые в значительно меньшем титре и у незначительного количества больных по сравнению с больными, страдающими БГ, так и ТТГ-блокирующие АТ (ТТГ-БА) [39]. При этом у больных с АИТ часто встречается тандем, состоящий из ТСА и ТТГ-БА, этиология которого пока неизвестна [40].

Ауто-АТ к рецептору ТТГ способны имитировать функцию гормона и вызывать аутоиммунный процесс в результате связывания с рецептором ТТГ и последующей стимуляции (на имитационной основе) тиреоидных клеток ЩЖ [41]. ТСА, стимулирующие функцию железы, усиливают продукцию тиреоидных гормонов, тогда как ТТГ-БА предотвращают активацию рецептора ТТГ и могут иметь значение в патогенезе атрофии железы и развитии гипотиреоза у некоторых больных с АИТ [42].

Высокий уровень ТТГ-БА, в частности, описан у женщин, у детей которых диагностировался транзитный неонатальный гипотиреоз. При этом для детей, имеющих матерей с гипотиреозом в анамнезе, характерен трансплацентарный перенос ТТГ-БА, в отдельных случаях приводящий к развитию у плода неонатального гипотиреоза [43].

ТТГ-БА, как известно, участвуют в развитии гипотиреоза и атрофии ЩЖ. Наблюдаемый феномен многообразия иммунодоминантных эпитопов в молекуле ТТГ для ТТГ-БА и, возможно, иных ауто-АТ у больных с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ свидетельствует в пользу весомой значимости и места патогенетически значимых эпитопов в формировании той или иной клинической картины аутоиммунной патологии [44].

2.6. Другие анти tireoидные ауто-АТ

При АИТ и БГ выявляются и АТ к тиреоидным гормонам, а также АТ ко второму коллоидному АГ (СА2), значение которых в патогенезе заболевания

пока остается неясным [45, 46]. У больных АИТ могут также выявляться АТ к компонентам цитозоля клетки (ДНК, тубулину, кальмодулину и т. д.), а также к *хит-шоковым* протеинам (*шаперонам*) [47]. Таким образом, главная особенность аутоиммунных заболеваний ЩЖ – это продукция широкой палитры ауто-АТ, в том числе анти tireoидных, патогенный потенциал которых до сих пор полностью не установлен. При этом отмечена корреляция между динамикой исчезновения ауто-АТ и скоростью дегенерации железистой ткани [48].

3. Патогенетическое обоснование применения анти tireoидных ауто-АТ в серодиагностике и серомониторинге аутоиммунных заболеваний ЩЖ

Феномен гетерогенности анти tireoидных ауто-АТ, обладающих различными уровнями специфичности и функциональности, обусловлен, в числе прочих факторов, особенностями эпитопной архитектоники молекул ауто-АГ ткани ЩЖ. Поэтому многие анти tireoидные ауто-АТ на ранних (доклинических) стадиях аутоиммунного заболевания продуцируются в ответ на индуцирующее действие со стороны не только ауто-АГ, но и перекрестно-реагирующих АГ детерминант. Лишь в последующем собственные АГ ресурсы пациента приобретают стимулирующий оттенок. Так, при АИТ встречаются “предранние” (*pre-early*) ауто-АТ, в том числе внутиреоидные, обладающие низким уровнем специфичности и аффинности, но способные связываться с железой, обуславливая в итоге цитотоксический эффект. Ауто-АТ, образовавшиеся в более поздний период развития заболевания (“поздние” или *late-onset*) и направленные, как правило, против ауто-АГ (ТГ, ТРО, рецептор ТТГ и т. д.), наоборот, высокоспецифичны [49, 50].

Для развития аутоиммунной агрессии у больных с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ ключевыми, как считает большинство исследователей, являются ТПО, ТГ и рецептор ТТГ, отличающиеся многомерной инфраструктурой и необычным спектром не только патогенетически, но и клинически значимых эпитопов. Так, в молекуле ТГ сосуществуют различные по структурной организации АГ детерминанты. При этом для эпитопов линейного порядка свойственно образование ауто-АТ не только на ранних стадиях аутоиммунного заболевания, но и у здоровых индивидуумов. Сложные же (конформационно-зависимые) эпитопы доминируют на более поздних стадиях эволюции АТ, исключая возможность применения в серодиагностике цельных молекул ТГ и диктуя необходимость внедрения в практику конк-

ретных (индивидуальных) стадийспецифических эпитопов [51]. Как считают в этой связи А.М. Saboogi и соавт., такого рода эпитопы могут обладать уникальной клинической ценностью для оценки прогностического риска у конкретных больных, тем более что специфичность и наборы клинически значимых эпитопов для АИТ и БГ заметно отличаются между собой, демонстрируя зависимость от степени йодирования белковых молекул-носителей [52].

Весьма сходной с ТГ эпитопной архитектоникой обладает ТПО, в структуре которой основная часть конформационно-зависимых и, соответственно, клинически значимых эпитопов сконцентрирована в иммунодоминантных областях биомолекулы. Как считают авторы этой серии работ, определенное клиническое значение может приобрести точная оценка эпитопа, индуцирующего аутоиммунное заболевание [53]. Как считают в этой связи В. Rapoport и S.M. McLachlan, будущее серодиагностики лежит в использовании индивидуальных, клинически и патогенетически значимых антигенных детерминант, обладающих высоким уровнем специфичности и, в особых случаях, функциональным ресурсом [54].

На фоне вышеизложенного нельзя не сказать о значениях для клинической практики анти-TGPO ауто-АТ, отличающиеся по своей специфичности и от анти-ТГ, и от анти-ТПО АТ. Как считают исследователи, анти-TGPO ауто-АТ более информативны для диагностики и прогнозирования АИТ, нежели их предшественники (анти-ТГ и/или анти-ТПО ауто-АТ) [55].

И еще одна группа ауто-АТ – АТ к рецептору ТТГ, способные оказывать на железу как стимулирующее действие (ТСА) с развитием гипертиреоза, так и ингибирующее (ТТГ-БА) с формированием картины гипотиреоза. При этом уже известно, что основная часть из суммарного эпитопного пула в молекуле такого рецептора происходит либо из С-концевого участка (для ТТГ-БА) внеклеточного домена рецепторного белка, либо из N-конца (для ТСА), то есть имеет линейную природу. На этом фоне открытие в толще рецептора еще одной уникальной антигенной детерминанты, сформированной участками двух концов и узнаваемой сразу двумя популяциями АТ – и ТТГ-БА, и ТСА, имело большое значение. Вышеуказанная детерминанта, наделенная рядом функциональных свойств и способная контролировать активность как блокирующих, так и активирующих железу АТ, оказалась в клиническом плане на редкость значимой – ее присутствие в организме пациентов определяло умеренный характер течения АИТ с развитием субклинического гипотиреоза и минимальной гипертрофией железы [56, 57].

Описанная в литературе и присущая отдельным тиреоидным белкам (например, ТГ, ТПО и рецептору ТТГ) конформационная пластичность обеспечивает на начальных стадиях аутоиммунного заболевания расщепление доступных эффекторным инструментам иммунитета, в том числе ауто-АТ, областей белка с участием сайт-специфического, в частности, опосредованного протеолиза и может приводить:

а) к конформационным сдвигам в структуре АТ белков с “обнажением” участков, содержащих критические эпитопы, что делает ранее скрытые детерминанты доступными для распознавания иммунной системой пациента с последующим развитием гипертиреоза и синдромальной, в том числе вторичной, патологии, о чем свидетельствует, в частности, возникновение аутоиммунных заболеваний ЩЖ на фоне беременности;

б) к появлению в результате ограниченного протеолиза тиреоидных белков *неоэпитопов* с усилением за их счет продуктивного иммунного ответа и расширением масштабов аутоиммунного воспаления и развитием гипертиреоза.

В этом плане интересным является тот факт, что ряд протеаз, в том числе АТ-протеаз или абзимов, осуществляют протеолиз белков, в частности тиреоидных, с разрезанием их на фрагменты, часть из которых приобретает свойства иммунодоминантных эпитопов и активно участвует в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в том числе ЩЖ [58]. При этом не исключено, что каталитическая активность АТ-протеаз, активно участвующих наряду с каноническими, в том числе функционально активными, антитиреоидными ауто-АТ, в патогенезе аутоиммунной патологии ЩЖ может служить одним из инструментов контроля динамики аутоиммунного воспаления и связанных с воспалением синдромов гипертиреоза и гипертрофии железы, значение которых широко обсуждается.

4. Современные протоколы клинической серодиагностики и серомониторинга в практике эндокринолога

Несмотря на большой арсенал подходов к оценке активности и клинической картины АИТ и БГ, до сих пор отсутствуют четкие серологические критерии этих заболеваний, позволяющие осуществлять своевременную диагностику и патогенетически обоснованную терапию как лечебного, так и превентивно-профилактического характера.

Большое внимание уделяется в настоящее время серологическим методам определения традиционных сывороточных аутоантител, среди которых особое место принадлежит анти-ТГ и анти-ТПО АТ,

а также ТГГ-БА и ТСА, обладающим, по совокупности, достаточно высокой клинической информативностью. При этом различные пептиды, полученные из цельной молекулы соответствующих ауто-АГ, имеют в своей структуре специфические участки связывания (индивидуальные эпитопы), что предоставляет реальную возможность для клинического тестирования с помощью как традиционных скрининг-наборов, так и моноклональных АТ.

Так, например, у больных с гипотиреозом в исходе АИТ, как правило, доминируют анти-ТГ и анти-ТПО ауто-АТ. Тем не менее одного факта обнаружения повышения уровня этих АТ недостаточно для постановки диагноза аутоиммунного заболевания, ибо отсутствие в крови больного антитиреоидных ауто-АТ не исключает возможности наличия аутоиммунной патологии. С другой стороны, обнаружение у пациента антитиреоидных ауто-АТ также не позволяет окончательно верифицировать диагноз аутоиммунного заболевания ЩЖ, поскольку феномен этот может выявляться и у части здоровых людей, а также у пациентов с заболеваниями ЩЖ неаутоиммунного генеза. В любом из вышеуказанных вариантов важно учитывать так называемые референс-границы и порог чувствительности метода [59]. В качестве примера следует привести тот факт, что анти-ТГ ауто-АТ, полученные из сывороток крови здоровых лиц и больных АИТ, реагируют с разными участками ТГ, в связи с чем применение ТГ как единой биомолекулы в качестве тест-АГ может приводить к “ложноположительным” результатам. Поэтому идентификация конкретных (индивидуальных) АГ-детерминант в составе молекулы ТГ приобретает не только патогенетическую значимость, но и большую диагностическую ценность.

Большинство авторов полагают, что присутствие в сыворотках больных АИТ и БГ антитиреоидных ауто-АТ — событие постоянное. Причем такие АТ появляются рано (в доклинической фазе заболевания), а с возрастом частота их встречаемости заметно возрастает, часто затрудняя проведение надлежащей дифференциальной диагностики.

По нашему мнению, перспективы серодиагностики аутоиммунных заболеваний ЩЖ, в первую очередь, связаны с использованием в систем высокой точности, которые позволяют определять индивидуальные, в том числе функционально активные, эпитопы или отдельные субклассы иммуноглобулинов. Существующие в настоящее время методы позволяют идентифицировать АТ не только к отдельным клинически значимым детерминантам, формирующим в структуре антигена (ТГ, ТРО и других тиреоидных белков) иммунологически важные участки, но и АТ с наличием клинически значимого

функционального (например, каталитического) ресурса [34, 35].

Следует подчеркнуть, что применение как природных, так и рекомбинантных АТ, в том числе с функциональным ресурсом к отдельным, патогенетически и клинически значимым для аутоиммунных заболеваний ЩЖ эпитопам, может иметь весьма серьезные перспективы не только в качестве критериев контроля за течением и прогнозом заболевания, но и в качестве молекулярных инструментов лечения на основе новейшей терапевтической идеологии — способности к сайт-направленному гидролизу патогенетически значимых объектов-мишеней с проявлением при необходимости цитотоксических свойств. Поэтому одной из важнейших задач на ближайшие годы станет формирование новых конфигураций серодиагностических тест-систем на основе адекватных конфигураций соответствующих компонентов.

Список литературы

1. *Lacroix-Desmazes S., Woolta B., Delignat S. et al.* Pathophysiology of catalytic antibodies // *Immunol. Lett.* 2006. V. 28. N 103 (1). P. 3–7.
2. *Harel M., Shoenfeld Y.* Predicting and preventing autoimmunity, myth or reality? // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006. V. 1069. P. 322–345.
3. *Sinclair D.* Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies // *Ann. Clin. Biochem.* 2006. V. 43 (Pt. 3). P. 173–183.
4. *Routsias J.G., Vlachoyiannopoulos P.G., Tzioufas A.G.* Autoantibodies to intracellular autoantigens and their B-cell epitopes: molecular probes to study the autoimmune response // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2006. V. 43(3). P. 203–248.
5. *Lee S.J., Kavanaugh A.* Autoimmunity, vasculitis and autoantibodies // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. V. 117 (2). P. 445–450.
6. *Caforio A.L., Mahon N.G., McKenna W.J.* Clinical implications of anti-cardiac immunity in dilated cardiomyopathy // *Ernst. Schering Res. Found Workshop.* 2006. V. 55. P. 169–193.
7. *Bulow Pedersen I., Laurberg P., Knudsen N. et al.* A population study of the association between thyroid autoantibodies in serum and abnormalities in thyroid function and structure // *Clin. Endocrinol.* 2005. V. 62 (6). P. 713–720.
8. *Concha L.B., Chang C.C., Szema A.M. et al.* IgE antithyroid antibodies in patients with Hashimoto's disease and chronic urticaria // *Allergy Asthma Proc.* 2004. V. 25 (5). P. 293–296/
9. *Ng H.P., Banga J.P., Kung A.W.* Development of a murine model of autoimmune thyroiditis induced with homologous mouse thyroid peroxidase // *Endocrinol.* 2004. V. 145 (2). P. 809–816.
10. *Chiovato L., Latrofa F., Braverman L.E.* Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens // *Ann. Intern. Med.* 2003. V. 2. N 139. P. 346–351.
11. *Jasani B., Ternynck T., Lazarus J.H. et al.* Natural antibody status in patients with Hashimoto's thyroiditis // *J. Clin. Lab. Immunol.* 1999. V. 51 (1). P. 9–12.

12. Sherer Y., Shoenfeld Y. Idiotypic network dysregulation: a common etiopathogenesis of diverse autoimmune diseases // *Appl. Biochem Biotechnol.* 2000. V. 83. (1–3). P. 155–162.
13. Невинский Г.А., Канышкова Т.Г. и др. Каталитически активные антитела и их возможная биологическая функция // *Вестник РАМН.* 2001. № 2. С. 38–45.
14. Paul S., Li L., Kalaga R., O'Dell J. et al. Characterization of thyroglobulin-directed and polyreactive catalytic antibodies in autoimmune disease // *J. Immunol.* 1997. V. 1. N 159. P. 1530–1536.
15. Li L., Kaveri S., Tyutyulkova S. et al. Catalytic activity of anti-thyroglobulin antibodies // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995. V. 29. N 764. P. 570–572.
16. Franceschi F., Satta M.A., Mentella M.C. et al. Helicobacter pylori infection in patients with Hashimoto's thyroiditis // *Helicobacter.* 2004. V. 9 (4). P. 369.
17. Carayanniotis G., Kong Y.C. Pathogenic thyroglobulin peptides as model antigens: insights on the induction and maintenance of autoimmune thyroiditis // *Int. Rev. Immunol.* 2000. V. 19 (6). P. 557–572.
18. Березин В.А. и др. Тиреоглобулин // *Эндокринология.* 1993. Т. 39, № 4. С. 54–59.
19. Venkatesh S.G., Deshpande V. A comparative review of the structure and biosynthesis of thyroglobulin // *Comp. Biochem. Physiol. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* 1999. V. 122 (1). P. 13–20.
20. Marino M., Pinchera A., McCluskey R.T., Chiovato L. Megalin in thyroid physiology and pathology // *Thyroid.* 2001. V. 11 (1). P. 47–56.
21. Okosieme O.E., Parkes A.B., Premawardhana L.D. et al. Thyroglobulin: current aspects of its role in autoimmune thyroid disease and thyroid cancer // *Minerva Med.* 2003. V. 94 (5). P. 319–330.
22. Okosieme O.E., Premawardhana L.D., Jayasinghe A. et al. Thyroglobulin autoantibodies in iodized subjects: relationship between epitope specificities and longitudinal antibody activity // *Thyroid.* 2005. V. 15 (9). P. 1067–1072.
23. McLachlan S.M., Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? // *Thyroid.* 2004. V. 14 (7). P. 510–520.
24. Barsouk A., Peele K.A., Kiljanski J. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against orbital target cells in thyroid-associated ophthalmopathy and related disorders; close relationship between serum cytotoxic antibodies and parameters of eye muscle dysfunction // *J. Endocrinol. Invest.* 1996. V. 19 (6). P. 334–341.
25. Ludgate M.E., Vassart G. The thyrotropin receptor as a model to illustrate receptor and receptor antibody diseases // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. V. 9 (1). P. 95–113.
26. Farid N.R., Szkudlinski M.W. Minireview: structural and functional evolution of the thyrotropin receptor // *Endocrinology.* 2004. V. 145 (9). P. 4048–4057.
27. Wang H.C., Klein J.R. Immune function of thyroid stimulating hormone and receptor // *Crit. Rev. Immunol.* 2001. V. 21 (4). P. 323–337.
28. Quarantino S., Ruf J., Osman M. et al. Human autoantibodies modulate the T cell epitope repertoire but fail to unmask a pathogenic cryptic epitope // *J. Immunol.* 2005. V. 1. N 174. P. 557–563.
29. Carayanniotis G., Kong Y.C. Pathogenic thyroglobulin peptides as model antigens: insights on the induction and maintenance of autoimmune thyroiditis // *Int. Rev. Immunol.* 2000. V. 19 (6). P. 557–572.
30. Кандроп и др. // БЭБМ. 2004. Т. 138, № 1. С. 37–39.
31. Watanabe M., Yamamoto N., Maruoka H. Independent involvement of CD8+CD25+ cells and thyroid autoantibodies in disease severity of Hashimoto's disease // *Thyroid.* 2002. V. 12 (9). P. 801–808.
32. Weetman A.P. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease // *Clin Endocrinol.* 2004. V. 61 (4). 405–413.
33. Wan Q., McCormick D.J., David C.S., Kong Y.C. Thyroglobulin peptides of specific primary hormonogenic sites can generate cytotoxic T cells and serve as target autoantigens in experimental autoimmune thyroiditis // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1998. V. 86 (1). P. 110–114.
34. Сучков С.В., Алекберова З.С., Палеев Ф.Н. и др. Достижения и перспективы клинической абзимологии // *Вестник РАМН.* 2005. № 9. С. 38–43.
35. Сучков С.В., Габитов А.Г. Введение в медицинскую абзимологию: состояние проблемы и перспективы // *Вестник РАМН.* 2005. № 10. С. 44–43.
36. Gabibov A.G., Ponomarenko N.A., Tretyak E.B. et al. Catalytic autoantibodies in clinical autoimmunity and modern medicine // *Autoimmunity Reviews.* 2006. V. 5. P. 324–330.
37. Bulow Pedersen I., Laurberg P., Knudsen N. et al. A population study of the association between thyroid autoantibodies in serum and abnormalities in thyroid function and structure // *Clin. Endocrinol.* 2005. V. 62 (6). P. 713–720.
38. Rose N.R., Burek C.L. Autoantibodies to thyroglobulin in health and disease // *Appl. Biochem Biotechnol.* 2000. V. 83 (1–3). P. 245–251.
39. Rodien P., Madec A.M., Ruf J. et al. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. V. 81 (7). P. 2595–2600.
40. Estienne V., Duthoit C., Costanzo V.D. Multicenter study on TGPO autoantibody prevalence in various thyroid and non-thyroid diseases; relationships with thyroglobulin and thyroperoxidase autoantibody parameters // *Eur. J. Endocrinol.* 1999. V. 141 (6). P. 563–569.
41. Nakamura S., Sugimoto M., Kosaka J. Silent thyroiditis with thyroid-stimulation-blocking antibodies (TSBAb) // *Jpn. J. Med.* 1990. V. 29 (6). P. 623–627.
42. Morita T., Tamai H., Oshima A. et al. The occurrence of thyrotropin binding-inhibiting immunoglobulins and thyroid-stimulating antibodies in patients with silent thyroiditis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. V. 71 (4). P. 1051–1055.
43. Trbojevic B., Djurica S. Diagnosis of autoimmune thyroid disease // *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2005. V. 133 (1). P. 25–33.
44. Mann K., Janssen O.E. Subclinical hypothyroidism – what level of TSH is an indication for substitution? // *MMW Fortschr Med.* 2006. V. 2. (148). N 9. P. 26–29.
45. Lazarus J.H. Thyroid disease in pregnancy and childhood // *Minerva Endocrinol.* 2005. V. 30 (2). P. 71–87.
46. Akamizu T., Kohn L.D., Hiratani H. Hashimoto's thyroiditis with heterogeneous antithyrotropin receptor antibodies: unique epi-

- topes may contribute to the regulation of thyroid function by the antibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 85 (6). P. 2116–2121.
47. *van Trotsenburg P., Vulsma T., Bloot A.M. et al.* Antibodies to “second colloid antigen”. A study on the prevalence in sporadic forms of congenital hypothyroidism // *Acta Endocrinol. (Copenh).* 1989. V. 121. (5). P. 659–665.
 48. *Endo T.* Autoantibodies against thyroid hormone // *Nippon Rinsho.* 2006. V. 28 (1). P. 513–515.
 49. *Weetman A.P.* Non-thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 19 (1). P. 17–32.
 50. *Chiovato L., Latrofa F., Braverman L.E.* Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens // *Ann. Intern. Med.* 2003. V. 2 (139). P. 346–351.
 51. *Кеда Ю.М. и др.* // Вестник РАМН. 1994. № 12. С. 33–39.
 52. *Bresson D., Rebuffat S.A., Peraldi-Roux S.* Localization of the immunodominant region on human thyroid peroxidase in autoimmune thyroid diseases: an update // *J. Autoimmune Dis.* 2005. V. 15. N 2 (1). P. 2.
 53. *Rebuffat S.A., Bresson D., Nguyen B., Peraldi-Roux S.* The key residues in the immunodominant region 353–363 of human thyroid peroxidase were identified // *Int. Immunol.* 2006. V. 18 (7). P. 1091–1009.
 54. *Sinclair D.* Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies // *Ann. Clin. Biochem.* 2006. V. 43. P. 173–183.
 55. *Rose N.R., Burek C.L.* Autoantibodies to thyroglobulin in health and disease // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2000. V. 83 (1–3). P. 245–251.
 56. *Bresson D., Rebuffat S.A., Peraldi-Roux S.* Localization of the immunodominant region on human thyroid peroxidase in autoimmune thyroid diseases: an update // *J. Autoimmune Dis.* 2005. V. 15 (2). N 1. P. 2.
 57. *Rapoport B., McLachlan S.M.* Thyroid autoimmunity // *J. Clin. Invest.* 2001. V. 108 (9). P. 1253–1259.
 58. *Estienne V., Duthoit C., Costanzo V.D.* Multicenter study on TGPO autoantibody prevalence in various thyroid and non-thyroid diseases; relationships with thyroglobulin and thyroperoxidase autoantibody parameters // *Eur. J. Endocrinol.* 1999. V. 141 (6). P. 563–569/
 59. *Takasu N., Yamashiro K., Ochi Y. et al.* TSBAbs (TSH-stimulation blocking antibody) and TSAbs (thyroid stimulating antibody) in TSBAbs-positive patients with hypothyroidism and Graves’ patients with hyperthyroidism // *Horm. Metab. Res.* 2001. V. 33 (4). P. 232–237.
 60. *Maruyama M., Sanders J., Oda Y. et al.* Reactivity of thyrotropin receptor autoantibodies with the thyrotropin receptor on western blots // *Thyroid.* 2001. V. 11 (3). P. 211–219.
 61. *Takasu N., Yamashiro K., Ochi Y. et al.* TSBAbs (TSH-stimulation blocking antibody) and TSAbs (thyroid stimulating antibody) in TSBAbs-positive patients with hypothyroidism and Graves’ patients with hyperthyroidism // *Horm. Metab. Res.* 2001. V. 33 (4). P. 232–237.
 62. *Prummel M.F., Wiersinga W.M.* Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 19 (1). P. 1–15.
 63. *Spencer C.A.* Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 89 (8). P. 3702–3704.
 64. *Morgenthaler N.G., Froehlich J., Rendl J. et al.* Technical evaluation of a new immunoradiometric and a new immunoluminometric assay for thyroglobulin // *Clin. Chem.* 2002. V. 48 (7). P. 1077–1083.