

## Оригинальные исследования

**Взаимосвязь гормональной и цитокиновой регуляции при аутоиммунном тиреоидите****В.В. Здор<sup>1, 2\*</sup>**<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Россия<sup>2</sup> Клиника диабета и эндокринных заболеваний, г. Владивосток, Россия

**Обоснование.** Исследование различных аспектов иммунопатогенеза аутоиммунного тиреоидита (АИТ), занимающего первое место среди аутоиммунной патологии человека, является актуальной проблемой современной медицины. Лечение аутоиммунного гипотиреоза сводится к заместительной терапии тиреоидными гормонами (ТГ), которые на сегодняшний день рассматриваются в качестве суперантигенов при аутоиммунном воспалении щитовидной железы (ЩЖ) и теоретически могут способствовать персистенции и прогрессированию воспалительного процесса. О взаимосвязи функциональной активности тиреоцитов и иммуночитов через синтезируемые ими гормоны и цитокины, через рецепторы к тиреотропному гормону (ТТГ) на иммуночитах и рецепторы к цитокинам на тиреоцитах, о возможной дисрегуляции этих взаимодействий при изменении уровней ТГ, ТТГ и/или цитокинов известно около 30 лет. Однако до сих пор не существует ясного представления о причинах нарушения этих взаимодействий, о первичном триггерном механизме АИТ, что существенным образом тормозит прогресс в лечении.

**Цель.** На основании комплексной оценки гормональных и иммунологических маркеров (ТТГ, ТГ и Treg, Th1-, Th2-, Th17-маркерных цитокинов) с исследованием возможных взаимосвязей их показателей у пациентов с различными клиническими вариантами течения АИТ исходно и на фоне заместительной терапии ТГ определить различия в функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток в зависимости от тяжести воспалительного процесса для прогнозирования дальнейшего клинического течения АИТ, оптимизации протоколов терапии и своевременной коррекции стратегии лечения.

**Методы.** В проспективном исследовании у больных АИТ оценивали показатели сывороточного уровня оппозитных цитокинов и их рецепторов до начала терапии ТГ и на фоне лечения с помощью современных методов иммуноферментного анализа с иммунохемилюминесцентными и электрохемилюминесцентными способами детекции.

**Результаты.** Выявлена избыточная продукция Th1-, Th2-, Th17- и Tregs маркерных цитокинов при дефиците TGF- $\beta$ 1, тесно ассоциированная с тяжестью аутоиммунного гипотиреоза. На фоне терапии ТГ показатели большинства цитокинов снижались или нормализовались, за исключением IL-6, IL-8, IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . Наибольшие отличия от нормы были зафиксированы при осложненном течении гипотиреоза.

**Заключение.** Высокий сывороточный уровень TNF- $\alpha$  при АИТ является надежным маркером неблагоприятного течения и предиктором начала заместительной гормональной терапии при субклиническом течении. Показателями сохранности функционирующего тиреоидного эпителия являются системные уровни IL-8 и IL-22, их динамическое снижение в сыворотке крови – прогностически неблагоприятный фактор, свидетельствующий о прогрессирующей потере функционально активной тиреоидной ткани и возможном нарастании гипопункции ЩЖ при АИТ. Многократно повышенные показатели IL-1 $\alpha$ , IL-6 и IFN- $\gamma$  могут рассматриваться в качестве предикторов тяжести клинического течения АИТ и аутоиммунного воспаления в ЩЖ.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, тиреоидные гормоны, цитокины.

**Correlation of hormonal and cytokines regulation in case of autoimmune thyroiditis****Victoria V. Zdor<sup>1, 2\*</sup>**<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia<sup>2</sup> Clinic of diabetes and endocrine diseases, Vladivostok, Russia

**Background.** Studied immune aspects of the pathogenesis of autoimmune thyroiditis (AIT), which occupies the first place among human autoimmune pathologies. Treatment of the disease is based on thyroid hormones (TH) replacement therapy. TH are today considered to be super antigens in autoimmune inflammation of the thyroid gland.

**Aims.** On the basis of complex assessment of hormonal and immunological markers (TSH, TH, Treg, the Th1-, Th2-, Th17-marker cytokines) with a research of possible interrelations of their indicators at patients with various clinical options of a current of AIT initially and against the background of replacement therapy of TH to define differences in functional activity of various types of immunocompetent cages depending on weight of inflammatory process for forecasting of a further clinical current of AIT, optimization of protocols of therapy and timely correction of strategy of treatment.

**Methods.** In a prospective study, patients with AIT were evaluated for serum levels of cytokines and their receptors

before initiating TH replacement therapy and on treatment by means of the *ELISA* modern methods with immunechemiluminescence and electrochemiluminescence ways of detection.

**Results.** Patients suffering from AIT showed an excess production of Th1-, Th2-, Th17- and Tregs marker cytokines with a deficiency of TGF- $\beta$ 1, closely connected with autoimmune hypothyroidism severity. Under pressure of TH therapy the indices of most cytokines decreased or improved, with the exception of IL-6, IL-8, IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . The greatest variations from the normal range were recorded in the complicated hypothyroidism.

**Conclusions.** High serum TNF- $\alpha$  level in the onset of the disease is an important marker for the unfavourable AIT course and a predictor of hormone replacement therapy in case of its subclinical course. Safety indexes of functional thyroid epithelium are systemic levels of IL-8 and IL-22, their dynamic reduction in blood serum is an adverse factor, indicating a progressive loss of functionally active thyroid tissue and a possible increase of hypothyroidism in case of subclinical AIT course. If specific gravity and magnitudes of IL-1 $\alpha$ , IL-6 and IFN- $\gamma$  exceed manifold they can be considered to be predictors of AIT clinical course severity and autoimmune inflammation in the thyroid.

**Key words:** autoimmune thyroiditis, thyroid hormones, cytokines.

## Актуальность

Аутоиммунный тиреодит (АИТ) в настоящее время является самым распространенным аутоиммунным заболеванием человека, но многие аспекты его патогенеза до сих пор не ясны [1–4]: неизвестен первичный антиген и триггерный механизм аутоиммунного процесса, механизмы развития фиброза матрикса и лимфоидной инфильтрации щитовидной железы (ЩЖ). Кроме того, недостаточно ясна точная роль клеток врожденного иммунитета и фенотип основных антигенпрезентирующих клеток при АИТ [2, 5, 6]. Лечение гипотиреоза на фоне АИТ сводится в основном к использованию заместительной терапии тиреоидными гормонами (ТГ) в случае его манифестации [4, 7]. Однако по современным представлениям ТГ отводят роль антигенов в патогенезе аутоиммунного воспаления ЩЖ [5, 8, 9], из чего следует, что заместительная терапия в этих случаях может поддерживать персистенцию аутоиммунного процесса, в том числе при IgG4-обусловленном тиреоидите, когда наиболее важное значение приобретает взаимодействие В- и Т-клеток с клетками врожденного иммунитета [1, 4, 5, 10]. АИТ относится к заболеваниям, при котором аутоиммунное воспаление опосредовано прежде всего Т-клетками, а точная роль В-клеток в его патогенезе также остается до сих пор неясной [2–4]. Исследования последних лет продемонстрировали, что в экспериментальной модели тиреоглобулин способен индуцировать секрецию IL-10 В- и CD4+ Т-клетками и активизировать участие Th17-клеток (CD4+ IL-17+) в индукции аутоиммунных расстройств в ЩЖ, а также влиять на функциональную активность Трег-клеток (CD4+CD25+ <sup>высокая</sup> FoxP3+) [4, 11].

Цитокины играют важную роль в модуляции иммунных реакций, влияющих на поддержание ауто-толерантности и на инициацию аутоиммунного процесса [5, 11, 12]. Тем не менее их роль недостаточно изучена и зачастую трудно предсказуема без учета влияния на эти процессы других медиаторов — иммунных и гормональных [6]. Регуляторные цитокины

могут индуцировать ауто-толерантность к антигенам ЩЖ или, наоборот, активировать аутоиммунные процессы в ней [3]. Исследование роли каждого конкретного цитокина в контексте специфического иммунного ответа при разных функциональных состояниях ЩЖ имеет принципиальное значение для интегрирования этих механизмов в патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы для разработки соответствующих стратегий их модуляции [6]. Известное деление цитокинов по функциональной активности является достаточно условным, их нельзя отнести к факторам исключительно системы иммунитета, а цитокиноопосредованные иммунорегуляторные механизмы играют ведущую роль при аутоиммунном воспалении [5, 13, 14]. Выполнение межсистемной коммуникации, неспецифичность в отношении антигенов и участие в основных патологических процессах делает цитокины универсальными маркерами тяжести и интенсивности происходящих в организме воспалительных процессов, в том числе аутоиммунных [5, 15]. Этические проблемы при исследовании локального/органного уровней оппозиционных цитокинов у пациентов с АИТ не дают в полной мере изучить ряд внутриорганых взаимодействий субпопуляций Т-хелперов, фенотип клеточных популяций иммуноцитов [3]. Исследование зависимости между системным содержанием тиреотропного гормона (ТТГ), ТГ и цитокинов, тиреоидных аутоантител позволяет идентифицировать популяции наиболее активированных иммуноцитов и эндокриноцитов на разных стадиях аутоиммунного процесса, что будет способствовать прояснению основных патогенетических механизмов АИТ. Определенная ограниченность наших знаний иммунопатогенеза заболевания снижает возможности эффективного контроля течения патологического процесса в ЩЖ при АИТ и предопределяет необходимость поиска новых маркеров для точного прогнозирования развития заболевания у генетически предрасположенных лиц и разработки персонализированных терапевтических подходов в его лечении [6].

## Цель

На основании комплексной оценки гормональных и иммунологических маркеров (ТТГ, ТГ и Treg, Th1-, Th2-, Th17-маркерных цитокинов) исследовать их возможные взаимосвязи у пациентов с различными клиническими вариантами течения АИТ исходно и на фоне заместительной терапии ТГ, определить различия в функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток в зависимости от тяжести течения заболевания.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено проспективное открытое наблюдательное многоцентровое исследование с параллельными группами с участием пациентов с гипотиреозом в исходе АИТ.

### Критерии соответствия

*Критерии включения* в исследование: пациенты с верифицированным диагнозом АИТ согласно Федеральным клиническим рекомендациям по заболеваниям ЩЖ [7].

*Критерии исключения:* больные с АИТ с сопутствующими заболеваниями — сахарным диабетом, хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения, психическими заболеваниями и алкоголизмом, беременные и кормящие женщины.

АИТ подтверждали результатами гормональных (ТТГ, св.Т<sub>3</sub> и св.Т<sub>4</sub>), иммунологических (аутоантитела к тиреопероксидазе (ТПО), тиреоглобулину и ТТГр), ультразвуковых и/или морфологических исследований (тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ проведена 3 пациентам с ультрасонографическими признаками узлового зоба на фоне АИТ для морфологической верификации диагноза и исключения диагноза узлового зоба).

### Условия проведения

Исследование проводилось в условиях Краевого центра диабета и эндокринных заболеваний Приморской краевой клинической больницы №2 и клиник: АНО “Клиника семейной гармонии”; ООО “Клиника диабета и эндокринных заболеваний”; Центральной научно-исследовательской лаборатории и кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ТГМУ.

### Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 2015 по 2016 г. Каждый пациент и здоровые лица наблюдались в течение 6 мес с момента включения в исследование.

## Описание медицинского вмешательства

Для решения поставленных задач путем венопункции в стерильных условиях процедурного кабинета клиник были взяты образцы крови в объеме 10 мл у пациентов с АИТ и здоровых добровольцев в начале исследования и далее в динамике у пациентов с АИТ через 3 и 6 мес лечения ТГ по стандартным протоколам терапии.

### Основной исход исследования

Оценивали продукцию Treg, Th1-, Th2-, Th17-, Th22-маркерных цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-22, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 3, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и их рецепторов: sIL-2 R, sIL-6 R, sTNF- $\alpha$  RI, sTNF- $\alpha$  RII) по концентрации в сыворотке крови у пациентов с аутоиммунным гипотиреозом разной степени тяжести до начала терапии левотироксином и через 3, 6 мес лечения ТГ (левотироксин натрия в средней дозе 1,60–1,80 мкг/кг фактической массы тела пациента).

### Дополнительные исходы исследования

Оценивали соотношение (в долях от общего количества) и возможные взаимосвязи указанных оппозитных и регуляторных цитокинов и ТТГ, ТГ в разные стадии аутоиммунного гипотиреоза, а также сравнивали динамику концентрации данных маркеров аутоиммунного процесса у пациентов с АИТ разных клинических групп на фоне терапии ТГ.

### Методы регистрации исходов

У всех пациентов и здоровых лиц оценивали показатели сывороточного уровня цитокинов: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-22, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 3, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и рецепторов: sIL-2 R, sIL-6 R, sTNF- $\alpha$  RI, sTNF- $\alpha$  RII исходно и у пациентов с АИТ через 3 и 6 мес терапии ТГ методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью видоспецифичных диагностических наборов R&D Diagnostics Inc., США. Методом энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA) определяли ТГ, ТТГ (хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах), аутоантитела к ТПО и тиреоглобулину с использованием диагностических наборов фирмы Roche diagnostics, Швейцария. Содержание указанных маркеров в сыворотке крови измерялось в пг/мл, за исключением TGF- $\beta$ 1, показатели которого в системном кровотоке выражались в нг/мл.

### Анализ в подгруппах

Пациенты ранжировались по полу (мужчин было 35, женщин — 67) и степени тяжести гипотиреоза на момент первичного осмотра:

- I группа – субклинического течения гипотиреоза на фоне АИТ;

- II группа – с манифестным гипотиреозом на фоне АИТ;

- III группа – с осложненным течением гипотиреоза на фоне АИТ; осложненное течение гипотиреоза на фоне АИТ верифицировали на основании суммарных данных клинических, иммунологических и гормональных исследований: снижения содержания св.Т<sub>4</sub> (<5,0 пмоль/л) и повышения концентрации ТТГ (>10,1 мМЕ/л), обнаружения высокого титра аутоантител к ТПО и/или тиреоглобулину, а также по данным эхокардиографии (ЭКГ) и ультрасонографии печени, почек, рентгенографии органов грудной полости, биохимического анализа крови, достоверного повышения концентрации NT-proBNP (натрийуретический пептид) в крови.

Группа контроля – 50 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, с нормальным содержанием ТТГ и антител к ТПО, к тиреоглобулину, без острых и хронических заболеваний в фазе обострения, не курящих, не употребляющих каких-либо лекарственных препаратов, не злоупотребляющих алкоголем, не беременных, с неотягощенным анамнезом.

В ходе исследования пациенты с гипотиреозом получали стандартное лечение. Критерием адекватности назначаемой дозы ТГ в группах I и II считали стойкое поддержание нормальной концентрации ТТГ в крови, в группе III – снижение концентрации ТТГ в крови <10 мМЕ/л, отсутствие негативных изменений на ЭКГ и совокупность клинических данных [7, 16, 17].

### **Этическая экспертиза**

Все пациенты добровольно подписали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 3/13 от 2013 г.).

### **Статистический анализ**

Проводился с использованием общепринятых статистических методов анализа данных с использованием параметрических и непараметрических методов, ROC-анализа, использовалась программа SPSS Statistics, v.17.0.1 (SPSS Inc., США; рег. номер “3-blWdC-7k32t). За необходимый уровень статистической значимости принималось значение  $p < 0,05$ . Описательная статистика исследуемых количественных признаков представлена абсолютными значениями, стандартными ошибками. Предварительно была сделана проверка на нормальность распределения значений всех исследуемых признаков во всех

группах с помощью критерия Шапиро–Уилка, которая подтвердила их соответствие закону нормального распределения. Возможные статистические взаимосвязи между исследуемыми показателями изучали с помощью корреляционного анализа, применяли коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ). ROC-анализ позволил оценить качество бинарной классификации, через AUC (*англ.* area under ROC curve) отображал количественную интерпретацию признака у пациентов с АИТ и здоровых лиц. Статистическая значимость обнаруженных отличий между группами пациентов оценивалась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента.

## **Результаты**

### **Объекты (участники) исследования**

В исследовании приняли участие 102 пациента с АИТ и гипотиреозом разной степени тяжести.

Пациенты ранжировались по полу (мужчин было 35, женщин – 67) и степени тяжести гипотиреоза:

- I группа – 25 человек с субклиническим течением АИТ имели показатели св.Т<sub>3</sub> и св.Т<sub>4</sub> в пределах референсных значений, содержание ТТГ – в интервале 5,1–10,0 мМЕ/л (при двукратном определении), достоверно повышенное содержание антител к ТПО и/или антител к тиреоглобулину (более чем в 2 раза выше нормы в двух пробах) и не имели клинических проявлений гипотиреоза [11];

- II группа – 55 человек с манифестным гипотиреозом на фоне АИТ, с клиническими проявлениями гипотиреоза, низким содержанием в крови св.Т<sub>4</sub> (<9,1 пмоль/л) на фоне высокой концентрации ТТГ ≥10,1 мМЕ/л, а также с высоким титром аутоантител к ТПО и/или тиреоглобулину;

- III группа – 22 человека с осложненным течением гипотиреоза на фоне АИТ, в том числе с признаками сердечно-сосудистой недостаточности II и III стадии и другими осложнениями гипотиреоза (снижение фильтрационной функции почек, плеврит и/или гидроперикард без признаков инфекционного поражения органов, у 3 пациентов анасарка).

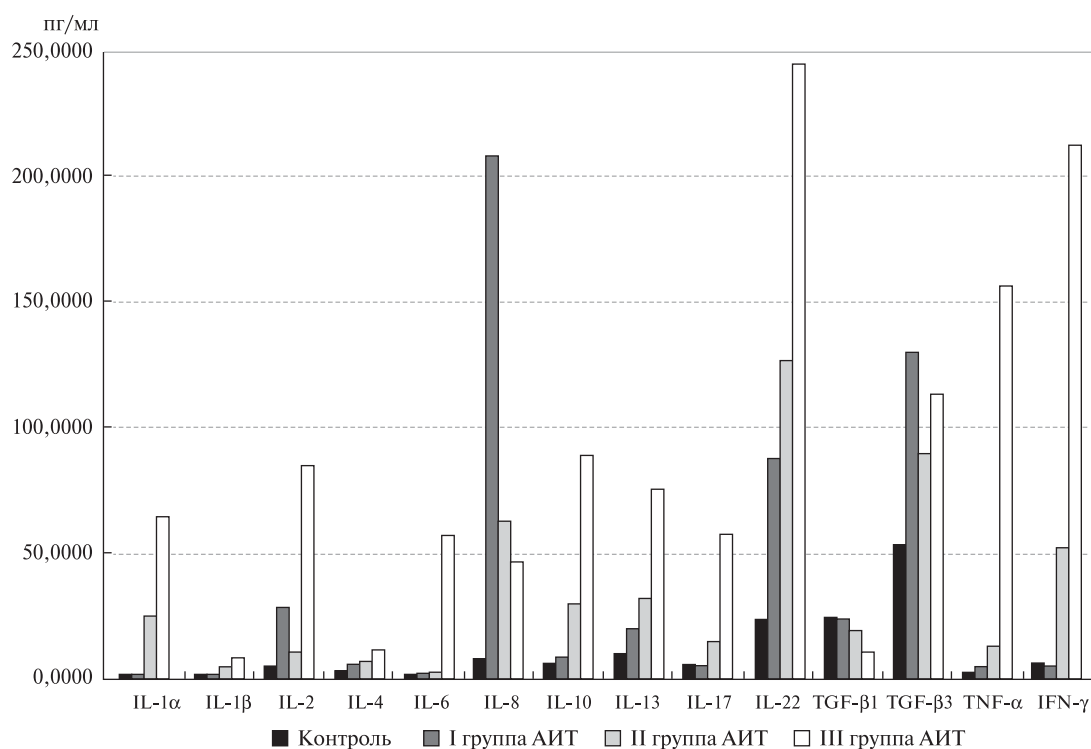
### **Основные результаты исследования**

Были изучены статистически достоверные выборки клинических проб (сыворотка крови) пациентов с аутоиммунным гипотиреозом разной степени тяжести. Наибольшие отличия от контроля в уровне оппозитных и регуляторных цитокинов наблюдались на момент постановки диагноза АИТ (табл. 1; рис. 1). Уровни IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 и его рецептора sIL-2 R; IL-4, IFN- $\gamma$ , IL-6 и рецептора sIL-6 R, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$  и его растворимых рецепторов sTNF- $\alpha$  RI, RII; TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3 в сыворотке

**Таблица 1.** Концентрация сывороточных цитокинов у здоровых лиц и у больных АИТ до начала лечения ТГ (M ± m)

Показатели	Контингент	
	Здоровые люди (n = 50)	Пациенты с АИТ (n = 102)
IL-1α, пг/мл	1,61 ± 0,05	27,58 ± 6,99**
IL-1β, пг/мл	1,37 ± 0,18	3,21 ± 1,29*
IL-2, пг/мл	9,13 ± 0,68	34,71 ± 3,36**
sIL-2 RI, пг/мл	428,98 ± 24,59	510,44 ± 67,11*
IL-4, пг/мл	5,20 ± 0,73	7,33 ± 1,25*
IL-6, пг/мл	0,94 ± 0,13	10,17 ± 2,37**
sIL-6 R, пг/мл	3120,84 ± 18,35	3935,22 ± 133,87**
IL-8, пг/мл	15,24 ± 1,92	78,82 ± 11,11**
IL-10, пг/мл	11,06 ± 0,30	39,14 ± 14,72*
IL-13, пг/мл	19,95 ± 1,66	46,03 ± 11,50**
TGF-β1, нг/мл	23,78 ± 1,89	16,56 ± 1,90*
TGF-β3, пг/мл	52,73 ± 10,41	108,83 ± 6,76*
IFN-γ, пг/мл	12,10 ± 0,87	74,74 ± 23,20**
TNF-α, пг/мл	5,30 ± 1,29	42,49 ± 10,27**
sTNF-α RI, пг/мл	514,20 ± 10,28	804,08 ± 25,58**
sTNF-α RII, пг/мл	1962,81 ± 83,59	3738,01 ± 182,78**
IL-17, пг/мл	10,13 ± 2,19	24,92 ± 2,65**
IL-22, пг/мл	49,96 ± 5,89	138,99 ± 18,48**

*Примечание:* \* – статистическая значимость различий (p < 0,05 по t-критерию Стьюдента) между показателями при АИТ и у здоровых лиц. \*\* – p < 0,01.



**Рис. 1.** Сывороточные уровни оппозитных и регуляторных цитокинов при АИТ в группах и у здоровых лиц в начале исследования.



крови имели достоверные отличия не только между здоровыми и больными АИТ (табл. 1; рис. 2), но и между группами пациентов с гипотиреозом разной степени тяжести (рис. 1).

Сывороточная концентрация IL-1 $\alpha$  в дебюте АИТ была выше нормы в 17 раз (табл. 1), концентрация IL-1 $\beta$  до начала терапии – в 2 раза выше нормы и нарастала в группах прямо пропорционально увеличению степени тяжести клинико-лабораторных проявлений гипотиреоза (рис. 1). При этом отмечена прямая тесная корреляция показателей IL-1 $\beta$  с объемом ЩЖ ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,01$ ). Высокий системный уровень IL-8 до начала терапии ТГ – более чем в 5 раз выше нормальных значений – и значение цитокина  $\geq 42$  пг/мл по данным ROC-анализа могут являться дополнительным маркером сохранности функционирующего тиреоидного эпителия (чувствительность маркера – 0,99; специфичность – 1,0; прогностическая ценность – 1,0). Динамическое снижение цитокина через 3 или 6 мес терапии (табл. 2) было ассоциировано с нарастанием гипофункции ЩЖ при манифестном и субклиническом течении АИТ ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ) и являлось прогностически неблагоприятным фактором течения аутоиммунного воспаления в ЩЖ. При анализе корреляций между системными показателями IL-8 и ТТГ до начала терапии ТГ была установлена средняя обратная связь ( $r = -0,585$ ;  $p < 0,05$ ), что подтверждает выше представленные данные.

При этом высокое содержание TNF- $\alpha$  и sTNF- $\alpha$  RI и sTNF- $\alpha$  RII (табл. 1, 2) прямо коррелировало с тяжестью течения гипотиреоза ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ). ROC-анализ установил критическое значение повышения TNF- $\alpha$  ( $\geq 22$  пг/мл; точность маркера составила 0,988; прогностическая ценность – 1,0; чувствительность – 0,976; специфичность – 1,0), которое можно рекомендовать для оценки активности апоптоза тиреоцитов при АИТ.

Установлено 10-кратное увеличение концентрации IL-6 до начала терапии ТГ при АИТ (табл. 2). Более того, выявлены значительные отличия показателей цитокина в группах с более легким течением от пациентов с осложненным течением гипотиреоза (рис. 1), которые отмечались как в начале исследования, так и в динамике через 3 и 6 мес терапии ТГ (табл. 2). ROC-анализ определил критическое значение IL-6 до начала гормональной заместительной терапии, которое составило  $\geq 4,95$  пг/мл. Чувствительность критерия была 0,98, специфичность – 1,0. При этом концентрация IL-6 в сыворотке крови прямо коррелировала с тяжестью клинического течения АИТ ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ; рис. 1). Между показателями IL-6 и sIL-6 R, содержание которого также было достоверно высоким, имели место прямые

сильные связи ( $r = 0,924$ ;  $p < 0,001$ ) у пациентов во всех группах.

Содержание IL-17 в сыворотке крови пациентов до начала терапии ТГ превышало показатели группы контроля в 2,5 раза (табл. 1). Были зафиксированы значительные различия в содержании цитокина в группах в зависимости от степени тяжести гипотиреоза (рис. 1). Кроме того, на всех этапах наблюдения во всех группах его содержание было достоверно выше у женщин (в 1,5–2,5 раза) по сравнению с мужчинами. Наиболее значимые отличия в концентрации IL-17 по сравнению с контролем зафиксированы при осложненном течении АИТ ( $56,33 \pm 9,51$  пг/мл против  $10,13 \pm 2,19$  пг/мл;  $p < 0,001$ ). Его уровень превышал аналогичные показатели у пациентов из I и II групп в 13 и 4 раза соответственно. Выявлена прямая сильная связь между IL-17 и IL-22 в группе пациентов с осложненным течением АИТ ( $r = 0,97$ ;  $p < 0,01$ ) и прямая средняя связь между IL-17 и IL-13 в этой же группе ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,01$ ).

Сывороточный уровень IL-10 при АИТ в начале исследования был повышен в 3 раза по сравнению с показателями группы контроля (табл. 1). Исходно увеличение содержания IL-10 в системном кровотоке, так же как и IL-17, было сопряжено с нарастанием тяжести течения гипотиреоза (рис. 1). При этом показатели IL-10 достоверно снижались в динамике, на фоне терапии ТГ в течение 6 мес (табл. 2). Кроме того, были зафиксированы прямые сильные корреляции показателей IL-10 с ТТГ ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,01$ ) и с объемом ЩЖ ( $r = 0,94$ ;  $p < 0,05$ ).

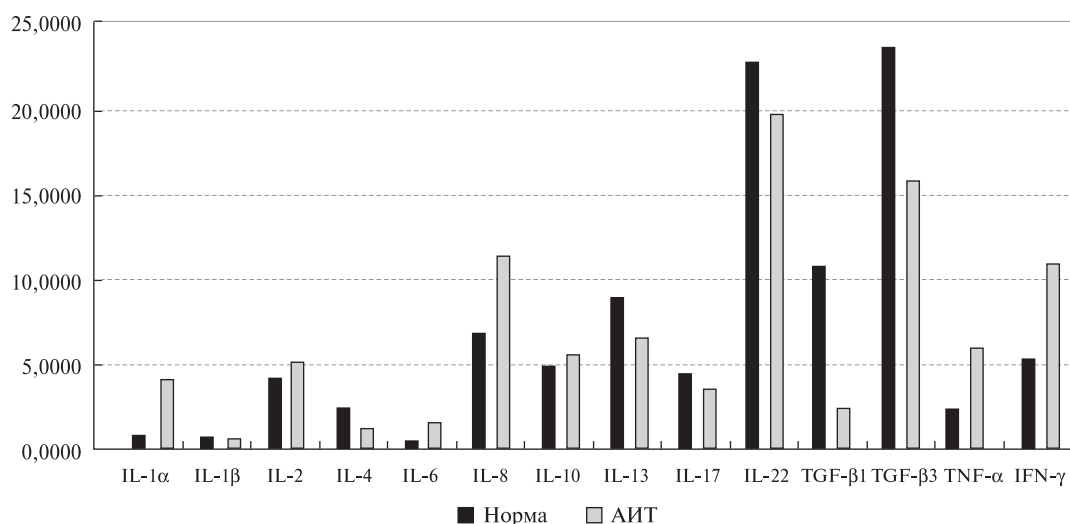
Высокое содержание IL-4 и IL-13 в системном кровотоке при постановке диагноза АИТ (табл. 1) было также сопряжено с тяжестью патологического процесса ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ), с уровнем аутоантител к ТПО в сыворотке крови: с IL-4 ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,05$ ), с IL-13 ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,05$ ). По данным ROC-анализа критическое содержание IL-13 составило  $> 30$  нг/мл, а IL-4  $\geq 6,1$  пг/мл. Однако в общем балансе цитокинов доля этих медиаторов была ниже контрольных значений (рис. 2), и их показатели нормализовались через 3–6 мес лечения ТГ (табл. 2).

До начала терапии ТГ у пациентов с АИТ был зафиксирован повышенный в 2 раза сывороточный уровень TGF- $\beta 3$  (табл. 1, 2) и сниженный – TGF- $\beta 1$  (табл. 1, 2). Кроме того, зафиксировано снижение долей TGF- $\beta 1$  и TGF- $\beta 3$  в общем балансе цитокинов (рис. 2). Были получены прямые корреляции TGF- $\beta 3$  с ТТГ ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,01$ ) и объемом ЩЖ ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,01$ ), обратные – с TNF- $\alpha$  ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,01$ ). Сниженный исходно TGF- $\beta 1$  обратно коррелировал с тяжестью течения АИТ и объемом ЩЖ ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,01$ ), а между показателями TGF- $\beta 1$  и IL-22 обнаружена сильная прямая связь ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,01$ ).

**Таблица 2.** Концентрация сывороточных цитокинов у пациентов с АИТ на фоне заместительной терапии тиреоидными гормонами (M ± m)

Показатели	Контингент		
	пациенты с АИТ исходно (n = 102)	пациенты с АИТ через 3 мес терапии (n = 102)	пациенты с АИТ через 6 мес терапии (n = 102)
IL-1α, пг/мл	27,58 ± 6,99**	10,13 ± 2,92*	3,19 ± 0,94
IL-1β, пг/мл	3,21 ± 1,29*	2,88 ± 0,94	1,64 ± 0,78
IL-2, пг/мл	34,71 ± 3,36**	24,19 ± 1,82*	<b>20,21 ± 1,66*</b>
sIL-2 RI, пг/мл	510,44 ± 67,11*	522,04 ± 10,41*	469,29 ± 18,24
IL-4, пг/мл	7,33 ± 1,25*	5,39 ± 1,68	5,63 ± 1,34
IL-6, пг/мл	10,17 ± 2,37**	10,93 ± 2,68*	<b>7,84 ± 2,06*</b>
sIL-6 R, пг/мл	3935,22 ± 133,87**	3875,84 ± 92,16*	3081,65 ± 19,98
IL-8, пг/мл	78,82 ± 11,11**	57,04 ± 5,41*	<b>48,92 ± 4,71*</b>
IL-10, пг/мл	39,14 ± 14,72*	26,81 ± 1,94*	19,89 ± 1,44
IL-13, пг/мл	46,03 ± 11,50**	35,18 ± 1,46*	25,94 ± 1,51
TGF-β1, нг/мл	16,56 ± 1,90*	22,13 ± 1,55	19,84 ± 2,53
TGF-β3, пг/мл	108,83 ± 6,76*	85,24 ± 2,59*	67,02 ± 4,98
IFN-γ, пг/мл	74,74 ± 23,20**	54,75 ± 5,08**	<b>29,12 ± 2,20*</b>
TNF-α, пг/мл	42,49 ± 10,27**	86,13 ± 2,35**	<b>26,69 ± 3,17*</b>
sTNF-α RI, пг/мл	804,08 ± 25,58**	638,95 ± 16,27*	587,74 ± 52,45
sTNF-α RII, пг/мл	3738,01 ± 182,78**	3010,64 ± 27,95*	2318,74 ± 18,42
IL-17, пг/мл	24,92 ± 2,65**	15,21 ± 3,84	13,26 ± 1,76
IL-22, пг/мл	138,99 ± 18,48**	120,57 ± 17,83**	79,01 ± 5,86

Примечание: \* – статистическая значимость различий (p < 0,05 по t-критерию Стьюдента) между показателями при АИТ и у здоровых лиц. \*\* – p < 0,01.



**Рис. 2.** Удельный вес (%; ось ординат) оппозитных и регуляторных цитокинов в норме и у пациентов с АИТ до начала терапии.

При ROC-анализе получено критическое значение TGF- $\beta$ 1 (<18 пг/мл), оно было прогностически значимым (1,0); чувствительность маркера составила 1,0; специфичность – 0,78. IL-22, известный ранее как Т-клеточный индуцированный фактор, был в 3 раза выше показателей контроля, и его уровень прямо коррелировал с тяжестью течения АИТ ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,01$ ), что не противоречит предшествующим исследованиям [18]. IL-22 был наиболее высоким в III группе ( $p < 0,01$ ) и минимально повышенным в I группе (рис. 1). ROC-анализ определил критическое значение IL-22  $\geq 80$  пг/мл (AUC – 0,999; чувствительность маркера – 0,999; специфичность – 0,999; точка пересечения с нормой – 78,0 пг/мл; точность маркера – 0,99; прогностическая ценность положительного результата – 0,99; отрицательная прогностическая ценность – 0,99).

В исследовании у пациентов с АИТ до назначения ТГ была зафиксирована высокая концентрация регуляторных цитокинов: IFN- $\gamma$  – в 17 раз и IL-2 – в 3,8 раза выше нормальных значений (табл. 1, 2; рис. 1). При проведении ROC-анализа было получено критическое значение для IFN- $\gamma$  ( $\geq 38,5$  пг/мл; чувствительность – 0,94; специфичность – 1,0; точность – 0,97; прогностическая ценность положительного результата – 1,0) и для IL-2 ( $> 20$  пг/мл; чувствительность – 1,0, специфичность – 1,0). IFN- $\gamma$  и IL-2 через 6 мес терапии ТГ достоверно снижались, но не нормализовались (табл. 2). Сывороточный уровень растворимого рецептора sIL-2 R, который считается надежным маркером активации Т-лимфоцитов [5], при АИТ был достоверно выше контроля (табл. 1). Корреляционный анализ установил сильную прямую связь IL-2 и показателей объема ЩЖ ( $r = 0,91$ ;  $p < 0,05$ ) и прямую умеренную связь между значениями ТТГ и IL-2 ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ). В динамике через 6 мес терапии ТГ у пациентов с АИТ отмечалась нормализация показателей ТТГ и большинства исследуемых цитокинов, за исключением регуляторных IL-2 и IFN- $\gamma$ , а также провоспалительных IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  (табл. 2).

### **Нежелательные явления**

Не были зафиксированы ни в одной из групп пациентов.

## **Обсуждение**

### **Резюме основного результата исследования**

Выявлена избыточная продукция Th1-, Th2-, Th17- и Tregs маркерных цитокинов при дефиците TGF- $\beta$ 1, тесно ассоциированная с тяжестью аутоиммунного гипотиреоза. На фоне терапии ТГ показатели большинства цитокинов снижались или нормали-

зовались, за исключением IL-6, IL-8, IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . Наибольшие отличия от нормы были зафиксированы при осложненном течении гипотиреоза. Снижение регуляторных цитокинов (IL-2 и IFN- $\gamma$ ) в динамике на фоне терапии может являться проявлением феномена активационного истощения Treg клеток (клеток-супрессоров) и рассматриваться как смена периода относительного подавления активности аутореактивных Т-клеток на период прогрессирования аутоиммунного воспаления ЩЖ. Феномен активационного истощения Tregs предопределяет необходимость мониторинга сывороточного уровня IL-2 и IFN- $\gamma$ , а также TGF- $\beta$ 1, IL-6, IL-8, IL-17, TNF- $\alpha$  исходно и при необходимости на фоне терапии АИТ для адекватного контроля супрессорной активности иммуноцитов и своевременной коррекции стратегии и/или тактики ведения больного, прогнозирования возможного усугубления дисбаланса Treg/Th17, особенно при синхронном нарастании уровня IL-6 выше критического значения при дефиците TGF- $\beta$ 1.

### **Обсуждение основных результатов исследования**

Многokратное повышение концентрации IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в сыворотке крови у пациентов с АИТ в начале исследования нарастало прямо пропорционально тяжести течения гипотиреоза, но достоверно снижалось после 6 мес терапии ТГ (табл. 2). Это подтверждает значительное исходное смещение вектора иммунного ответа при АИТ в сторону Th1-зависимых механизмов повреждения тиреоидной ткани [14, 19]. Кроме того, учитывая, что доказаны дозозависимый стимулирующий эффект тироксина на антителообразование и стимулирующая роль ТТГ на выработку T<sub>3</sub> в иммуноцитах [2, 20], полученные результаты свидетельствуют о дополнительных, возможно экзогенных, факторах, влияющих на механизмы повреждения ЩЖ и направление вектора иммунного ответа при АИТ. Кроме того, в ряде исследований показано, что IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в умеренных и высоких концентрациях обратимо ингибируют функцию тиреоцитов, а в низких концентрациях IL-1 $\beta$  стимулирует функцию ЩЖ и индуцирует Tregs [5, 6, 13, 19], что отчетливо проявилось в нашем исследовании при ранжировании пациентов по группам (рис. 1).

Полученные данные о системном уровне IL-8 в группах пациентов (рис. 1) подтвердили, что исходно высокий показатель цитокина может являться дополнительным маркером сохранности функционирующего тиреоидного эпителия. Динамическое снижение цитокина – прогностически неблагоприятный фактор, ассоциированный с нарастанием гипопункции ЩЖ, что подтверждается представлен-



ными связями IL-8 с ТТГ и тяжестью течения гипотиреоза. Однако данные требуют подтверждения на экспериментальных моделях.

Высокие сывороточные показатели TNF- $\alpha$ , sTNF- $\alpha$  RI и sTNF- $\alpha$  RII при АИТ, подтвержденные в нашем исследовании, являются важными прогностическими факторами неблагоприятного течения аутоиммунного воспаления. Эти маркеры могут являться предикторами старта заместительной терапии ТГ при субклиническом течении заболевания, что согласуется с данными других исследований о негативной роли TNF- $\alpha$  в патогенезе заболевания за счет подавления им активности Treg клеток и активации апоптоза тиреоцитов [3, 14].

Полученные данные о десятикратном повышении IL-6, о котором известно, что цитокин способствует передифференцировке Tregs в Th17 с последующим снижением числа регуляторных Т-клеток и активацией аутоиммунного процесса [15, 19], и данные корреляционного и ROC-анализа показателей IL-6 и sIL-6 R с тяжестью аутоиммунного процесса позволяют рассматривать данные маркеры как независимые прогностические критерии оценки тяжести течения аутоиммунного воспаления в ЩЖ. Более того, антицитокиновая терапия для IL-6 в экспериментах на животных продемонстрировала некоторые потенциальные возможности, хотя рандомизированных плацебоконтролируемых исследований пока не проводилось [21].

Содержание IL-17 в сыворотке крови пациентов до начала терапии ТГ значительно превышало показатели группы контроля (табл. 1). Более того, были зафиксированы значительные различия в содержании цитокина в группах в зависимости от степени тяжести гипотиреоза (рис. 1), а его уровень в III группе превышал аналогичные показатели I группы более чем в десять раз. Эти данные свидетельствуют о возможных компенсаторных механизмах у пациентов с более легким течением АИТ, которые нивелируют агрессивное воздействие Т-хелперов 17-го типа. Закономерности изменений сывороточных значений IL-17 в зависимости от тяжести клинического течения АИТ позволяют использовать этот цитокин в качестве одного из критериев оценки тяжести течения аутоиммунного воспаления в ЩЖ, тем более что в последние годы IL-17 относят к важным факторам прогрессирования фиброза [22]. Выявленная прямая сильная связь между IL-17 и IL-22 в III группе свидетельствует о тесной взаимосвязи и синергизме действия этих медиаторов в случае серьезного нарушения функции органа-мишени [18, 22]. Прямая средняя связь между IL-17 и IL-13 в этой же группе может свидетельствовать о возможном синергизме действия этих медиаторов при тяжелом течении аутоиммунно-

го воспаления на В-клетки, которые при вторичном иммунном ответе могут выполнять роль основных антигенпрезентирующих клеток [3, 4]. Эти данные теоретически позволяют рассматривать указанные цитокины как мишени для таргетной терапии при АИТ.

Полученные в исследовании прямые сильные корреляции показателей противовоспалительного IL-10 с ТТГ и объемом ЩЖ предполагают негативную роль IL-10 в иммунопатогенезе АИТ, которая может заключаться в индукции данным интерлейкином дифференцировки Treg в Th17-клетки последующим снижением числа Treg [11], что подтверждается прямыми тесными ассоциациями с тяжестью течения АИТ системных уровней IL-10 и IL-17 (рис. 1). Кроме того, IL-10 может служить синергистом IL-4, усиливая пролиферацию В-клеток, защищая их от апоптоза и повышая синтез IgM, IgA, чем способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа при АИТ, но в последние годы у IL-10 выявлены потенциальные иммунорегуляторные возможности [5, 11]. По мнению ряда авторов, IL-10 играет значительную регуляторную роль в патогенезе аутоиммунного воспаления ЩЖ, участвуя в регуляции продукции антител к тиреоглобулину, он может ингибировать клеточно-опосредованное повреждение ЩЖ [11]. Однако протекторный эффект IL-10 в отношении аутодеструкции ЩЖ до сих пор не доказан.

Дисбаланс в содержании противовоспалительных IL-4 и IL-13 повлиял на вектор развития иммунного ответа, так как они играют ключевую роль в антигенспецифических Th2-, но не Th1-ответах, которые более характерны для АИТ (рис. 2). Однако доля этих интерлейкинов в общем балансе цитокинов у пациентов с АИТ была снижена, а в недавних экспериментальных исследованиях был получен регулирующий эффект противовоспалительных цитокинов (IL-10 и IL-4) на экспрессию FcRn-рецептора на тиреоцитах. Концентрация этих цитокинов может играть существенную роль в патогенезе АИТ, так как они подавляют экспрессию FcRn-рецептора, чем замедляют элиминацию антител к тиреоглобулину и ТПО при тиреоидите [23].

Зафиксированное при АИТ снижение долей TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3 в общем балансе цитокинов могло влиять на пролиферацию В-лимфоцитов и снижение количества индуцированных (адаптивных) регуляторных Т-лимфоцитов типа Th3 и Tr1 [5]. Учитывая прямые корреляции TGF- $\beta$ 3 с ТТГ и объемом ЩЖ, но обратные – с TNF- $\alpha$ , можно предложить использование данного иммунологического маркера для прогнозирования тяжести течения аутоиммунного процесса в ЩЖ (по данным ROC-анализа критиче-

ское значение  $>68$  пг/мл), но в совокупности с другими цитокинами: IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  и IL-17. Как известно, IL-6 и TGF- $\beta$  важны для дифференцировки Th17 [6, 19], поэтому зафиксированная нами высокая базовая продукция IL-6 и TGF- $\beta$  у больных АИТ может вносить свой вклад в дисбаланс в сторону Th17 и определять тяжесть течения аутоиммунного процесса в ЩЖ за счет подавления числа Tregs.

Сниженный до начала терапии TGF- $\beta$ 1 обратно коррелировал с тяжестью течения гипотиреоза и объемом ЩЖ, что не противоречит данным о влиянии TGF- $\beta$ 1 на процессы фиброобразования [6]. Полученное при ROC-анализе критическое значение TGF- $\beta$ 1 может быть использовано для прогнозирования процессов фиброобразования тканей ЩЖ при АИТ, но более достоверно, если его анализировать в совокупности со значениями IL-17 и IL-22 [6, 18, 22]. Тем более что между показателями TGF- $\beta$ 1 и IL-22 в нашем исследовании обнаружена сильная прямая связь, а это согласуется с данными о синергизме действия обоих цитокинов на процессы фиброобразования [5, 6]. Кроме того, дефицит TGF- $\beta$ 1 может свидетельствовать об истощении Tregs, снижении супрессии Т-клеточного иммунного ответа и негативном прогнозе при АИТ.

IL-22 представляет собой цитокин, в основном продуцируемый активированными Th22-клетками, но может также производиться другими иммунными клетками: Th1-, Th17-клетками, NK-22- и NKT-клетками, а также  $\gamma\delta$  Т-клетками, а в последние годы его относят к цитокинам, принадлежащим к семейству IL-10, однако его многофункциональность и потенциальные возможности остаются предметом для исследований [5, 18]. Данные ROC-анализа, продемонстрировавшие высокую прогностическую ценность и специфичность показателей IL-22 при АИТ, могут служить для разработки дополнительных иммунологических критериев в прогнозировании возможной активизации фиброзирующих процессов в ЩЖ и принятия решения о сроках назначения заместительной терапии ТГ при субклиническом течении заболевания. Однако до сих пор точная роль указанных цитокинов в развитии и поддержании патологического процесса при АИТ не полностью ясна, что служит мотивацией для дальнейших исследований.

IL-2 играет одну из важнейших ролей в патогенезе АИТ, воздействуя на Th1/Th2 клеточный баланс и на популяцию Т-регуляторных лимфоцитов. Он оказывает непосредственное влияние на интра тиреоидную популяцию Т-хелперов и на цитотоксические клеточные реакции в функционирующем тиреоидном эпителии [5, 6]. Высокая концентрация регуляторных IFN- $\gamma$  и IL-2 до начала терапии ТГ свидетель-

ствует о высокой степени активности эффекторной фазы иммунного ответа (табл. 1, 2; рис. 1, 2), но является одним из основных факторов, определяющих возможное прогрессирование патологического процесса, в том числе за счет активационного истощения Treg [5, 6]. Более того, при АИТ была установлена дисфункция Treg-клеток, что подтвердилось относительной и абсолютной гиперпродукцией IL-2 и IFN- $\gamma$ , но достоверным снижением баланса Treg/Th17 маркерных цитокинов при АИТ (1,0 против 1,5 в контроле) на фоне многократно повышенного IL-6 и достоверно низкого TGF- $\beta$ 1 (табл. 1, 2; рис. 1, 2). Это могло способствовать преобладанию Th17-клеток, относительной гипофункции Treg и прогрессированию аутоиммунного воспаления [6, 19]. Сопряженность показателей IFN- $\gamma$  с тяжестью клинического течения АИТ и функциональной активностью ЩЖ на протяжении всего периода наблюдения позволяет отнести этот регуляторный цитокин к важным специфическим маркерам активности аутоиммунного процесса. Кроме того, достоверное снижение IFN- $\gamma$  на фоне терапии ТГ (табл. 2) может являться критерием стабилизации аутоиммунного процесса, но необходимо учитывать гормональные, иммунологические, ультразвукографические данные, так как доказано, что источником IFN- $\gamma$  при АИТ могут являться сами тиреоциты [2, 6]. Исходное повышение IL-2 в системном кровотоке выше указанного критического значения с последующим снижением можно считать маркером активационного истощения Tregs и негативного прогноза течения АИТ. Корреляционный анализ, установивший сильную прямую связь IL-2 с показателями объема ЩЖ, подтверждает данные исследований, свидетельствующих о синтезе данного цитокина иммунными клетками в ЩЖ [6, 19]. Прямая умеренная связь между исходно высокими значениями ТТГ и IL-2 подтверждает вероятность активного участия IL-2, наряду с IFN- $\gamma$ , в патогенезе аутоиммунного воспаления в ЩЖ [16]. В динамике через 6 мес терапии ТГ у пациентов с АИТ отмечалась нормализация показателей ТТГ и большинства исследуемых цитокинов, за исключением регуляторных IL-2 и IFN- $\gamma$ , а также провоспалительных IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  (табл. 2), что дополнительно указывает на их ведущую роль в иммунопатогенезе заболевания и определяющее значение в развитии аутоиммунного воспаления в ЩЖ.

### **Ограничения исследования**

По ряду объективных причин ранжирование на клинические группы по степени тяжести гипотиреоза достаточно условно, что могло привести к некоторому смещению результатов исследования. Для экстраполяции полученных данных на патогенез

АИТ необходимо проведение дополнительных исследований на экспериментальных моделях. Ограничением в исследовании отдельных звеньев иммунопатогенеза АИТ, в том числе смены стадий аутоиммунного воспаления в органе-мишени, являются неизученные генетически обусловленные индивидуальные особенности механизмов клеточного и молекулярного реагирования на многофакторное воздействие окружающей среды.

### Заключение

В дебюте АИТ отмечалась избыточная продукция Th1-, Th2-, Th17- и Tregs маркерных цитокинов на фоне дефицита TGF- $\beta$ 1, тесно ассоциированная со степенью тяжести гипотиреоза. IL-1 $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$  были многократно повышены как в абсолютных значениях, так и в удельном весе у пациентов с АИТ. Данные ROC-анализа указывают, что эти медиаторы могут рассматриваться в качестве предикторов тяжести клинического течения гипотиреоза и аутоиммунного воспаления в ЩЖ при АИТ. Параллельное нарастание показателей IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , sTNF- $\alpha$  RI, sTNF- $\alpha$  RII и IL-17 при АИТ может служить критерием прогрессирования аутоиммунного воспаления ЩЖ и активации апоптоза тиреоцитов. Нарастающие в динамике уровни TNF- $\alpha$  и его растворимых рецепторов на фоне динамического снижения исходно высокого уровня IL-8 и сохранения низкого TGF- $\beta$ 1 – прогностически неблагоприятный фактор течения АИТ, свидетельствующий о прогрессировании фиброза тканей ЩЖ с последующим нарастанием ее гипофункции, что может служить предиктором старта гормональной заместительной терапии ТГ при субклиническом течении гипотиреоза. Показателями сохранности функционирующего тиреоидного эпителия при АИТ являются IL-8 и IL-22. Системный уровень IL-8 и IL-22 может являться дополнительным маркером сохранности функционирующего тиреоидного эпителия при АИТ, а их динамическое снижение в сыворотке крови – прогностически неблагоприятный фактор, свидетельствующий о прогрессировании потери функционирующей тиреоидной ткани и возможном нарастании гипофункции ЩЖ. Для механизмов персистенции и прогрессирования хронического аутоиммунного воспаления ЩЖ и пролиферации тиреоидного эпителия при АИТ патогенетически значимым является абсолютный и относительный дефицит TGF- $\beta$ 1 на фоне избытка IL-6, что связано с усугублением дисбаланса между Treg-клетками и Th17.

Однако точные механизмы участия цитокинов в иммунопатогенезе АИТ не раскрыты до сих пор, что диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении. Полученные в результате

исследования данные могут быть использованы при создании специфической антицитокинной терапии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, это открывает дополнительные перспективы в реализации современной стратегии их таргетной терапии.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования:** средства автора и ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Благодарности.** Маркеловой Елене Владимировне, Чикаловец Ирине Владимировне, Плеховой Наталье Геннадьевне и Тихонову Якову Николаевичу за их интеллектуальный вклад и практическую помощь в выполнении исследовательской работы.

### Список литературы [References]

1. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, et al. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid*. 2013;23(2): 142-150. doi: 10.1089/thy.2012.0554.
2. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л.И. Браверманна. – М.: Медицина, 2000. [Braverman LE, editor. *Diseases of the thyroid*. Moscow: Medicine; 2000. (In Russ.)].
3. Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls. *Dan Med J*. 2016;63(2). pii: B5177.
4. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Rolinski J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res*. 2015;2015:979167. doi: 10.1155/2015/979167.
5. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с. [Yarilin AA. *Immunology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)].
6. Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res*. 2011;31(10):721-731. doi: 10.1089/jir.2011.0049.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. – М.; 2013. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Gerasimov GA, et al. *Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy assotsiatsii endokrinologov po diagnostike i lecheniyu autoimmunnogo tireoidita u vzroslykh*. Moscow; 2013. (In Russ.)] Доступно по ссылке: <https://www.endocrincentr.ru/specialists/science/nauchnye-publikacii/konsensusy-i-klinicheskie-rekomendacii>.
8. Shimon I, Pariente C, Shlomo-David J, et al. Transient elevation of triiodothyronine caused by triiodothyronine autoantibody associated with acute Epstein-Barr-virus infection. *Thyroid*. 2003;13(2):211-215. doi: 10.1089/105072503321319530.
9. Beato-Vibora PI, Alejo-Gonzalez S. Avoiding misdiagnosis due to antibody interference with serum free thyroxine. *Int J Endocrinol Metab*. 2017;15(1):e37792. doi: 10.5812/ijem.37792.

10. Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(1):7-17. doi: 10.1016/j.anl.2016.10.011.
11. Kristensen B, Hegedus L, Madsen HO, et al. Altered balance between self-reactive T helper (Th)17 cells and Th10 cells and between full-length forkhead box protein 3 (FoxP3) and FoxP3 splice variants in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(1):58-69. doi: 10.1111/cei.12557.
12. Alnaqdy A, Al-Maskari M. Levels of cytokines and thyroid autoantibodies in Omani patients with Graves' disease. *Br J Biomed Sci*. 2007;64(4):164-167.
13. Rasmussen AK, Bendtzen K, Feldt-Rasmussen U. Thyrocyte-interleukin-1 interactions. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108(2):67-71. doi: 10.1055/s-2000-5797.
14. Rapoport B, McLachlan SM. Graves' hyperthyroidism is antibody-mediated but is predominantly a Th1-type cytokine disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4060-4061. doi: 10.1210/jc.2014-3011.
15. Козлов В.А. Клетки-супрессоры – основа иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний. // Медицинская иммунология. – 2016. – Т.18. – №1. – С. 7–14. [Kozlov VA. Suppressor cells – the basis of immunopathogenesis autoimmune diseases. *Medical Immunology (Russia)*. 2016;18(1):7-14. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-7-14.
16. Topliss DJ. Clinical update in aspects of the management of autoimmune thyroid diseases. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(4):493-499. doi: 10.3803/EnM.2016.31.4.493.
17. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215-228. doi: 10.1159/000356507.
18. Bai X, Sun J, Wang W, et al. Increased differentiation of Th22 cells in Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J*. 2014;61(12):1181-1190. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0265.
19. Zielinski CE, Mele F, Aschenbrenner D, et al. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN-gamma or IL-10 and are regulated by IL-1beta. *Nature*. 2012;484(7395):514-518. doi: 10.1038/nature10957.
20. Csaba G, Pallinger E. Thyrotropic hormone (TSH) regulation of triiodothyronine (T(3)) concentration in immune cells. *Inflamm Res*. 2009;58(3):151-154. doi: 10.1007/s00011-008-8076-8.
21. Douglas RS, Gupta S. The pathophysiology of thyroid eye disease: implications for immunotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(5):385-390. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283499446.
22. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Mol Med*. 2016;22(3):230-241. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001.
23. Zhao C, Gao Y, Zhao L, et al. The expression and function of the neonatal Fc receptor in thyrocytes of Hashimoto's thyroiditis. *Int Immunopharmacol*. 2017;44:53-60. doi: 10.1016/j.intimp.2016.12.032.

## Информация об авторе [Authors info]

Здор Виктория Владимировна, к.м.н. [Victoria V. Zdor, MD, PhD]; адрес: 690090, Владивосток, проспект Острякова, д. 2 [address: 2, Ostryakova avenue, 690106, Vladivostok, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1085-3632>; e-mail: victoria.zdor@mail.ru; eLibrary SPIN: 5018-1630.

### Как цитировать

Здор В.В. Взаимосвязь гормональной и цитокиновой регуляции при аутоиммунном тиреоидите // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2017. – Т.13. – №2. – С. 45-56. doi: 10.14341/ket2017245-56

### To cite this article

Zdor VV. Correlation of hormonal and cytokines regulation in case of autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017;13(2):45-56. doi: 10.14341/ket2017245-56

Рукопись получена: 28.05.2017. Одобрена: 11.09.2017. Опубликовано online: 01.10.2017.

Received: 28.05.2017. Accepted: 11.09.2017. Published online: 01.10.2017.