



Вклад центральных регуляторов иммунного ответа в развитие заболеваний щитовидной железы

© Е.А. Трошина, Е.С. Сенюшкина*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Специфическая взаимосвязь между эндокринной и иммунной системами представлена многочисленным рядом факторов и механизмов, формирующих структуру и обеспечивающих функцию каждой из двух систем. Так, например, иммунокомпетентные клетки могут продуцировать иммунологически активные вещества, а также некоторые гормоны. С другой стороны, и сами иммунные клетки доступны воздействию гормонов. В настоящее время недостаточно изучена так называемая перекрестная регуляция эндокринных и иммунных механизмов в равновесии про- и противовоспалительных ответов. Среди прочих аутоиммунных поражений аутоиммунные тиреопатии занимают существенное место. Развитие аутоиммунного поражения щитовидной железы (ШЖ) является сложным процессом, представляющим собой результат взаимодействия инфильтрировавших ткань лимфоцитов и тиреоцитов, способных экспрессировать широкий спектр молекул, участвующих в иммунном ответе. Иммунологические и иммуногенетические факторы играют основную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, таких как аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и болезнь Грейвса (БГ). Несмотря на то, что со времени первого описания АИТ прошло более 100 лет, а БГ была известна на протяжении многих веков, механизмы развития данных патологий до сих пор окончательно не выяснены.

Ключевые слова: щитовидная железа, иммунный ответ, аутоиммунные тиреопатии, Т-регуляторные клетки, Т-хелперы 17.

The value of central regulators of the immune response in the development of autoimmune thyroid diseases

© Ekaterina A. Troshina, Evgeniya S. Senyushkina*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The specific relationship between the endocrine and immune systems is represented by a numerous number of factors and mechanisms that form the structure and ensure the function of each of the two systems. For example, immunocompetent cells can produce immunologically active substances, as well as some hormones. On the other hand, immune cells are available to the effects of endogenous hormones. Currently, the so-called cross-regulation of endocrine and immune mechanisms in an equilibrium of pro-and anti-inflammatory responses has not been sufficiently studied. Among other autoimmune lesions, autoimmune thyreopathy occupies a significant place. The development of an autoimmune lesion of the thyroid gland is a complex process, which is the result of the interaction of infiltrating lymphocyte and thyrocyte tissue that can express a wide range of molecules involved in the immune response. Immunological and immunogenetic factors play a major role in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases, such as autoimmune thyroiditis and Graves disease. Despite the fact that more than 100 years have passed since the first description of autoimmune thyroiditis and Graves disease has been known for many centuries, the mechanisms of these pathologies are still not fully understood.

Keywords: thyroid gland, immune response, autoimmune thyroid diseases, Treg cells, Th 17 cells.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, каждые 5–10 лет происходит удвоение случаев аутоиммунных заболеваний. Среди большинства эндокринных желез, подвергаемых аутоиммунному процессу, щитовидная железа (ЩЖ) поражается особенно часто. Аутоиммунные заболевания ЩЖ составляют 30% среди всей аутоиммунной патологии, включая два основных клинических подтипа: болезнь Грейвса (БГ) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [1–5].

Т-регуляторные клетки (Трег, регуляторные Т-лимфоциты, Т-супрессоры) являются центральными регуляторами иммунного ответа. Основная их функция — контроль силы и продолжительности сложной многокомпонентной иммунной реакции,

иммуносупрессия за счет синтеза IL-10 и трансформирующего фактора роста бета (TGF-β). Они ингибируют возникновение и развитие аутоиммунных заболеваний, обеспечивая доминантную иммунологическую толерантность к собственным антигенам. TGF-β ингибирует образование воспалительных CD4⁺ Т-хелперов (Th1, Th17) и подавляет высвобождение их основных цитокинов — IFN-γ и IL-17 [6, 7]. Периферическую ауто толерантность поддерживают CD25⁺ CD4⁺ Трег, которые активно супрессируют активацию и экспансию потенциально патогенных аутореактивных Т-клеток, присутствующих в норме в иммунной системе. При уменьшении количества или нарушении функции Трег их иммуносупрессивная функция снижается и утрачивается, таким образом, способность эффективно ингибировать чрезмерные иммунные ответы, что, в свою очередь,

приводит к повышенному риску аутоиммунных заболеваний. На CD4⁺ Treg находятся поверхностные молекулы: CD5, CD45RB, CD25, CD62L, CD38. Среди них экспрессия CD25 является наиболее постоянной и обеспечивает протективную функцию данных клеток при аутоиммунных заболеваниях. Белок Foxp3 является ключевым фактором транскрипции, который контролирует развитие и функцию Treg и экспрессируется главным образом в их ядре [8, 9].

Клетки Т-хелперы 17 (Th17) — недавно обнаруженная подгруппа CD4⁺ Т-клеток, в основном характеризующаяся продукцией интерлейкина (IL) -17A, IL-17F, IL-21 и IL-22. Данные клетки и их цитокины играют ключевую роль в развитии различных аутоиммунных заболеваний. По данным ряда исследований, клетки Th17 и IL-17 тесно связаны с частотой возникновения АИТ и БГ. IL-1β, IL-6 и IL-23, вместе с экспрессией транскрипционного фактора ретиноид-связанного гамма-рецептора (RORγt) и активацией сигнального конвертера и активатора внутриклеточной транскрипции-3 (STAT3), участвуют в дифференцировке клеток Th17. У нокаутных по RORγt животных наблюдается снижение количества клеток Th17 и экспрессии IL-17 и, как следствие, снижение частоты аутоиммунных заболеваний [8–12].

Th17 являются ключевым эффектором в иммунном ответе и играют решающую роль в формировании аутоиммунитета и развитии воспаления. В свою очередь, Treg управляют общим иммунным ответом и поддерживают периферическую иммунную толерантность, регулируя активность эффекторных Т-клеток. В одном из недавних исследований было обнаружено, что микроРНК играют важную роль в регулировании патогенеза аутоиммунных заболеваний посредством изменения соотношения Th17/Treg [13].

Нарушение клеточного гомеостаза Th17 и Treg играет важную роль в формировании аутоиммунитета и развитии воспаления. Количественная и функциональная «разбалансировка» клеток Th17/Treg является одним из основных звеньев патогенеза многих аутоиммунных заболеваний, таких как БГ, сахарный диабет I типа, системная красная волчанка и ревматоидный артрит, однако регуляторные ее механизмы все еще мало изучены [2, 14–18].

Т-регуляторные клетки

CD4⁺ Т-клетки подразделяются на различные подгруппы, включая Th1, Th2, Treg и Th17 лимфоциты. Treg-лимфоциты, первоначально в 1970 г. названные «Т-клетками-супрессорами», представляют собой гетерогенную популяцию лимфоцитов, характеризующуюся функцией иммуносупрессии. Данные клетки регулируют защитный иммунный ответ путем прямого межклеточного взаимодействия или через цитокины, такие как TGF-β и IL-10 [19, 20].

До настоящего времени идентифицировано несколько подгрупп Treg-клеток человека, включая

CD4⁺ CD25⁺ Treg-клетки, CD4⁺ CD69⁺ Treg-клетки, IL10-продуцирующие регуляторные клетки типа 1 (Tr1) и CD8⁺ CD122⁺ Treg-клетки. Впервые подмножество Treg-клеток было описано как CD4⁺ — клетки, экспрессирующие основу-носитель Foxp3 и IL-2 (CD25). У человека CD4⁺ CD25⁺ Т-клетки составляют 5–10% периферических CD4⁺ Т-клеток и участвуют в патогенезе ряда аутоиммунных заболеваний. Другое подмножество CD4⁺ Treg-клеток представлено экспрессией CD69 с отсутствием Foxp3. Эти CD4⁺ CD69⁺ Treg-клетки в основном проявляют свою супрессивную активность посредством синтеза IL-10 и TGF-β [11, 12]. Tr1 охарактеризованы Roncarolo и соавт. Это подмножество Treg-клеток может подавлять опосредованные Т-клетками и антиген-презентирующими клетками иммунные ответы, главным образом, через секрецию IL-10 [14]. CD8⁺ CD122⁺ Т-клетки — другой тип Treg-клеток, описанный Suzuki и соавт. Супрессивная функция данных клеток осуществляется через цитокин IL-10, но не через межклеточный контакт [23, 24].

Treg-клетки играют важную роль в предотвращении аутоиммунных реакций, обладают редокс-свойствами (баланс окислительно-восстановительных процессов в клетке) по сравнению с обычными CD4⁺ Т-хелперами и более устойчивы к проапоптотическим эффектам H₂O₂. Это может быть связано с более высокой экспрессией тиоредоксина (Txn1), который влияет на их эффекторную роль в предотвращении длительных или чрезмерных иммунных реакций и, возможно, аутоиммунитета. Txn1 ферментативно восстанавливает множество молекулярных субстратов и в процессе сам окисляется. Регенерация восстановленного Txn1 в цитозоле осуществляется селенопротеином тиоредоксинредуктазой 1 (Txnrd1). Содержание Txnrd1 в Т-клетках и экспрессия маркеров Treg-клеток напрямую связаны с потреблением селена [2].

Treg-клетки играют основную роль в регуляции аутоиммунитета, поддержании гомеостаза тканей, микробной инфекции и росте опухолей. В злокачественных опухолях эти клетки способствуют прогрессированию роста опухоли, подавляя противоопухолевый иммунитет. Высокая инфильтрация опухоли Treg-клетками связана с плохим прогнозом при различных типах рака [2, 6].

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и Т-регуляторные клетки

Во многих исследованиях приведены доказательства тесной взаимосвязи между функциональными дефектами Treg или их отсутствием и аутоиммунитетом ЩЖ. В моделях у мышей со снижением количества CD4⁺CD25⁺ или CD8⁺CD122⁺ Treg увеличивается частота и тяжесть АИТ или БГ, что указывает на возможную роль дефицита Treg в развитии аутоиммунных заболеваний ЩЖ. По данным McLachlan и соавт., уменьшение CD4⁺CD25⁺ или CD8⁺CD122⁺ Treg

у мышей с генетическими преобразованиями может вызывать переход от БГ к АИТ, что может быть связано с сопровождающими ответами аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Это открытие позволило определить важную роль Treg в нарушении функции ЩЖ при БГ. Также отмечено, что предшествующий перенос $CD4^+CD25^+$ Treg мышам CBA/J в экспериментальных условиях может подавлять АИТ. Представленные эксперименты на животных подчеркивают решающую роль Т-супрессоров в подавлении аутоиммунных реакций в тканях ЩЖ.

В ряде клинических исследований выявлено снижение количества или нарушение функций Treg у пациентов с АИТ или БГ, что согласуется с данными на животных моделях. В нескольких исследованиях обнаружено увеличение количества $CD4^+CD25^{hi}$ или $CD4^+CD25^{int-hi}CD127^{+lo}$ Treg у взрослых пациентов с БГ в активной стадии и у детей с АИТ, при этом значительного дефицита количества Treg не выявлено. Такое несоответствие может быть связано с различными маркерами обнаружения для клеток Treg. Например, Рап и соавт. выбрали $CD4^+CD25^{int-hi}CD127^{+lo}$ в качестве маркеров обнаружения, тогда как в исследовании Хие и соавт. были использованы маркеры $CD4^+CD25^{hi}$. Различные возрастные категории дебюта и стадии заболевания могут также быть ассоциированы с количеством Treg [6].

Т-хелперы 17

Лимфоциты Th17, описанные в 2003 г. Aggarwal [15], играют ключевую роль в развитии аутоиммунных заболеваний, включая сахарный диабет I типа, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и системную красную волчанку. Th17 продуцируют провоспалительный цитокин IL-17, который стимулирует эпителиальные клетки, фибробласты или макрофаги к высвобождению медиаторов воспаления, таких как хемокины, фактор некроза опухоли (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и хемотаксический белок моноцитов -1 (MCP1) [20, 22].

Дифференцировка Th17 из нативных Т-клеток в основном индуцируется комбинацией TGF- β 1 и IL-6. Кроме того, некоторые факторы транскрипции, такие как STAT3 и ROR γ t, также участвуют в образовании Th17. Классические или обычные Th17 нуждаются в дальнейшей дифференциации, чтобы приобрести способность синтезировать медиаторы воспаления и проявить их патогенное действие. В настоящее время очевидно, что длительное воздействие цитокина IL-23 запускает превращение классических клеток Th17 в патогенное подмножество. Сывороточная глюкокортикоид-регулируемая киназа 1 (SGK1) является связующим компонентом в пути передачи сигналов IL-23 и играет решающую роль в индукции Th17. Активация SGK1 способствует экспрессии рецептора IL-23 (IL-23R)

посредством дезактивации белка FoxO1, главного репрессора IL-23R, что приводит к дифференцировке Th17 [20, 23].

Совсем недавно стало известно, что Th17 и Treg подвергаются конверсии фенотипа в некоторых иммунных реакциях. Так недифференцированные Th17 могут эволюционировать в клетки, продуцирующие IL-10, с регуляторными функциями через сигнальный путь TGF- β . И наоборот, замечено, что IL-6 способствует превращению Treg в Th17 в присутствии IL-1 и TGF- β . Подробные механизмы, объясняющие процесс таких преобразований, неясны [20, 24].

Аутоиммунные тиреопатии и Т-хелперы 17

Несколько исследований демонстрируют высокую долю периферических Th17 у пациентов с БГ по сравнению с контрольными субъектами, объясняя возможное участие Th17 в патогенезе данного заболевания (табл. 1) [25–31]. Кроме того, частота этих клеток у пациентов с трудно поддающейся лечению БГ выше, чем у пациентов с БГ в стадии ремиссии. Тем не менее Zhou [32] и Qin [30] не наблюдали увеличения Th17 ни у животных моделей, ни у пациентов с БГ. На основании этих данных они приходят к выводу, что Th17 не участвуют в развитии БГ. Эти противоречивые результаты могут быть обусловлены, по крайней мере частично, различными стадиями заболевания. Например, Li соавт. утверждают, что, хотя содержание IL-17 в сыворотке у пациентов с нелеченной и трудно поддающейся лечению БГ были значительно выше, чем у контрольных субъектов, существенных различий между пациентами с БГ в группе ремиссии и контрольной группе обнаружено не было. Неясно, приводит ли разный генетический фон к различной частоте клеток Th17. Значительное увеличение количества клеток Th17 обнаруживается и у пациентов с АИТ. Кроме того, Kristensen и соавт. показали, что стимуляция Т-клеток *in vitro*, выделенных у пациентов с АИТ с повышенным титром антител к тиреопероксидазе, вызывает более высокую дифференцировку лимфоцитов Th17 по сравнению со здоровыми контролями. Однако в недавнем исследовании Viales-Noyola обнаружено увеличение процента и абсолютного количества Th17 ($CD4^+CD183^+IL-17^+IL-22^+CD243^+CD161^+IFN-\gamma^+IL-10$) в периферической крови от пациентов с БГ, но не с АИТ, по сравнению со здоровыми контролями. Авторы объясняют такой результат ограниченным числом пациентов.

У пациентов с активной фазой офтальмопатии Грейвса (ОГ) содержание IL-17 в сыворотке крови повышено. Кроме того, Viales-Noyola и соавт. показана положительная корреляция между содержанием Th17 и тяжестью ОГ. Эти данные демонстрируют участие клеток Th17 и их цитокинов в патогенезе воспалительного процесса орбитальной соединительной ткани и экстраокулярных мышц [25–31, 33–35].

Количественные и функциональные дефекты Treg и Th17 при аутоиммунных тиреопатиях

Тип клеток	Заболевания	Лабораторные животные/человек	Количественные и функциональные дефекты
Treg-клетки	Болезнь Грейвса	C57BL/6 мыши	↓CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg — заболеваемости
		C57BL/6 мыши	↓CD8 ⁺ CD122 ⁺ Treg — заболеваемости
		BALB/c мыши	
		Человек (взрослая популяция)	↓CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg
	Аутоиммунный тиреоидит	Человек (взрослая популяция)	Отсутствие дефицита CD4 ⁺ CD25 ^{int-hi} CD127 ^{lo} Treg в активной фазе БГ
		BALB/c мыши	↓CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg — частоты и тяжести АИТ
		Female CBA/J (H-2k) мыши	Перенос CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg — подавление АИТ
		Человек (взрослая популяция)	↓CD4 ⁺ CD25 ^{high} Foxp3 ⁺ Treg
	Болезнь Грейвса и аутоиммунный тиреоидит	Человек (взрослая популяция)	Частичная дисфункция CD4 ⁺ CD25 ^{hi} Treg
		Человек (взрослая популяция)	Повышение процента, но дефектная функция CD4 ⁺ Treg, экспрессирующих GITR, Foxp3, IL-10, TGF-β и CD69, а также CD69 ⁺ CD25 ^{bright} , CD69 ⁺ TGF-β и CD69 ⁺ IL-10 ⁺
		Человек (дети)	↓CD4 ⁺ CD25 ^{hi} и CD4 ⁺ Foxp3 ⁺ у пациентов с АИТ
		Человек (взрослая популяция)	↑CD4 ⁺ CD69 ⁺ IL-10 ⁺ , CD4 ⁺ CD69 ⁺ NKG2D ⁺ и CD4 ⁺ CD69 ⁺ IL-10 ⁺ NKG2D ⁺ Treg
Th17	Болезнь Грейвса	BALB/cJ мыши	CD4 ⁺ CD25 ⁺ и CD8 ⁺ CD122 ⁺ Treg способствовали переходу от БГ к АИТ
		Человек (взрослая популяция)	↑IL-17 при не поддающейся лечению или рецидиве БГ
		BALB/c мыши	Не было обнаружено увеличения Th17
		Человек (взрослая популяция)	Th17 способствовали развитию АИТ
	Аутоиммунный тиреоидит	NOD-H2 ^{b4} мыши	↑Th17/IL-17
		Человек (взрослая популяция)	↑Th17/IL-17
		Человек (взрослая популяция)	↑Th17/IL-17
		Человек (взрослая популяция)	↑IL-17 при АИТ
	Болезнь Грейвса и аутоиммунный тиреоидит	Человек (взрослая популяция)	Th17 способствовали поддержанию БГ
		Человек (взрослая популяция)	↑IL-17
	Офтальмопатия Грейвса	Человек (взрослая популяция)	↑IL-17

Механизмы количественных и функциональных дефектов Т-клеток у пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ

Под действием внешних триггеров врожденная генетическая предрасположенность может приводить к активации или подавлению аутореактивных CD4⁺ Т-клеток ЩЖ, включая клетки Th17 и Treg. Недавно Yan и соавт. сообщили, что у пациентов китайской популяции с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ частоты генотипов IL-17F/rs763780 и IL-17A/rs3819025, которые связаны с дифференциацией Th17, значительно отличались от контроля. Существует предположение, что однонуклеотидный полиморфизм (SNP) IL-17F/rs763780 может влиять на предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям ЩЖ, и IL-17A/rs3819025, вероятно, является защитным фактором для БГ. Кроме того, было показано, что SNP IL-23R, включая rs2201841, rs10889677 и rs7530511, ассоциированы с ОГ у пациентов кавказской популяции. Эти варианты могут предрасполагать к ОГ путем изменения экспрессии и/или функции IL-23R, тем самым способствуя процессу дифференцировки Th17. Более того, во многих исследованиях сообщается об усилении экспрессии IL-6 в группе БГ и ОГ. IL-6, который индуцируется IL-1β, особенно важен, потому что он сдвигает баланс Th17 и клеток Treg в сторону Th17. Hayashi и соавт. установили, что аллель -31 T, которая связана с высокой продукцией IL-1β,

выявлялась значительно чаще у пациентов с трудно-излечимой БГ, чем у пациентов с БГ в стадии ремиссии. Эти результаты указывают на то, что аллель Т полиморфизма -31C/T в гене IL1B может приводить к дифференцировке и пролиферации клеток Th17 и определять прогноз развития БГ.

Микровезикулы (МВ), как везикулы клеточных мембран, несут много биологических молекул и генетическую информацию, такую как мРНК, микроРНК, факторы транскрипции, липиды мембран и другие белки. В настоящее время МВ рассматривают как важные факторы развития аутоиммунных заболеваний, изменения в количестве и составе которых могут отражать патологические состояния этих заболеваний. Обнаружено, что МВ от пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ могут ингибировать дифференцировку *in vitro* Foxp3⁺ Treg и повышать количество клеток Th17. Кроме того, при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ доля тромбоцитарных МВ значительно увеличивается, в то время как МВ лейкоцитов и эндотелиальных клеток снижается. Сигнальная лимфоцитарная молекула активации семейства I (SLAMF1) является ко-стимулирующим рецептором, экспрессируемым большинством иммунных клеток. Имеются данные, согласно которым у пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ значительно повышена доля клеток CD4⁺IL-17⁺SLAMF1⁺, тогда как в клетках Treg экспрессия SLAMF1 ниже. Кроме того,

дефектное воздействие SLAMF1 на функцию клеток Treg наблюдается как у пациентов с БГ, так и с АИТ. На основании представленных сведений можно предположить, что при развитии аутоиммунных заболеваний ЩЖ некоторые биологические молекулы, такие как MB и SLAMF1, могут модулировать иммунный ответ посредством регуляции баланса Th17/Treg.

Недавние исследования выявили потенциальную связь между составом кишечной микрофлоры и патогенезом БГ. Установлено, что в образцах фекалий пациентов с БГ с выраженным поражением глаз наиболее часто присутствуют дрожжи. Gaboriau-Routhiau сообщил, что сегментированные нитчатые бактерии (SFB) могут быть мощными индукторами клеток Th17 в собственной пластинке слизистой оболочки. Обнаружено, что клостридии, в частности кластеры IV и XIVa, способны стимулировать индукцию Treg толстой кишки. Все эти данные показывают, что нарушение биоценоза кишечника может способствовать нарушению клеточного гомеостаза Th17/Treg при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ.

Тем не менее механизмы для количественных и функциональных дефектов Treg и Th17 при АИЗЩЖ все еще не совсем ясны, для этого необходимы дальнейшие исследования [20].

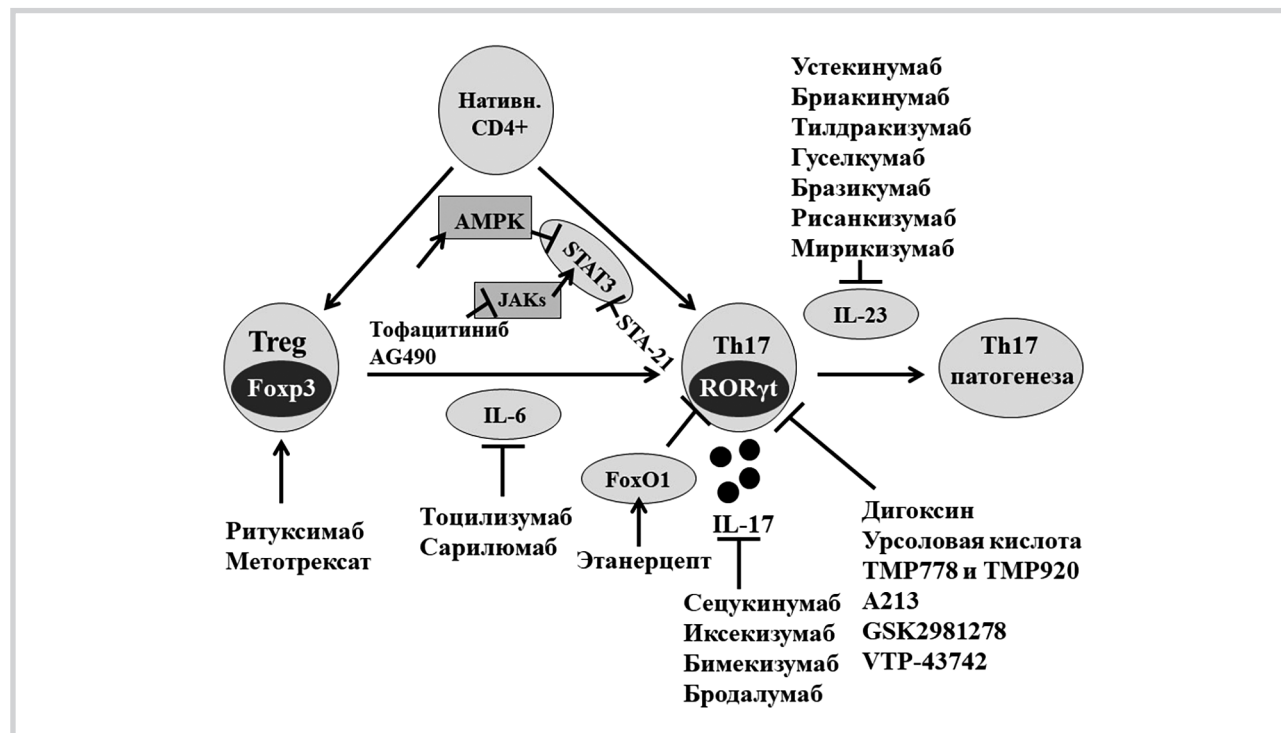
Стратегии патогенетической терапии, нацеленные на ось Th17/treg при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ

Хотя текущая терапия АИЗЩ (включая антиреοидные препараты, РИТ и заместительную терапию левотироксином) в большинстве случаев явля-

ется достаточно эффективной, огромные проблемы все еще существуют при трудноизлечимых формах аутоиммунных заболеваний ЩЖ. В связи с этим наши современные знания о патогенезе аутоиммунных заболеваний ЩЖ увеличивают возможность использования новых терапевтических стратегий (рис. 1).

В CD4⁺ Т-клетках сигнальный путь АМФ-активированной протеинкиназы (АМФК) играет важную роль в активации и дифференцировке Т-клеток. Gualdoni и соавт. попытались определить потенциал регуляции баланса Treg и Th17 через усиление активности АМФК. Они обнаружили, что активатор АМФК 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотид (AICAR) значительно модулирует ось Treg/Th17 посредством изменения клеточного метаболизма в направлении окисления жирных кислот.

Недавние исследования показали, что метформин оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие посредством активации АМФК. Этот эффект опосредован, по меньшей мере частично, мишенью пути передачи сигналов рапамицина (mTOR)/STAT3. Совсем недавно Park и соавт. обнаружили, что метформин может значительно подавлять дифференцировку Th17 *in vitro* и оказывать противовоспалительное действие посредством взаимной регуляции баланса Th17 и Treg. Многочисленные исследования подтвердили, что метформин и/или активатор АМФК AICAR могут улучшать течение различных аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунный артрит, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, экспериментальный аутоиммунный увеит и заболевания кишечника вос-



Таргетная терапия, направленная на поддержание равновесия Th17/Treg у пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ.

палительной природы посредством регуляции клеток Th17/Treg. В настоящее время проводятся также исследования, оценивающие возможный терапевтический эффект AICAR и метформина при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ.

Известно, что IL-6-зависимая активация STAT3 участвует в дифференцировке Th17 из нативных Т-клеток. Таким образом, терапевтические подходы, направленные на модуляцию передачи сигналов IL-6, также включают ингибирование пути Janus-киназы (JAK)/STAT. Вероятно, что данные ингибиторы можно будет применять и в качестве патогенетической терапии аутоиммунных заболеваний ЩЖ [20].

Нейтрализующие антитела Th17-связанные цитокины

Учитывая важную роль IL-17 в патогенезе аутоиммунных заболеваний ЩЖ, следует предположить, что блокирование цитокина может предотвратить развитие опосредованного IL-17 воспаления при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ. В настоящее время разработано три новых моноклональных антитела, нейтрализующих IL-17 (секукинумаб, икекизумаб и бимекизумаб) и биологическое средство, нацеленное на рецептор IL-17 (бродалумаб). По данным W. Hueber и соавт., клинические испытания, демонстрирующие эффективность данных антител при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, в настоящее время немногочисленны [20].

Учитывая значимость IL-6 и IL-23 в регуляции развития Th17 и Treg, большое внимание уделяют исследованию антител к этим двум цитокинам и их рецепторам. Тоцилизумаб и сарилумаб являются моноклональными антителами, непосредственно нацеленными на человеческий рецептор IL-6 (IL-6R). Многочисленные исследования выявили значительное влияние тоцилизумаба на функции и количество Treg при различных аутоиммунных процессах. Также было разработано несколько антител, направленных на нейтрализацию IL-23, включая антитела против IL-12/23p40 (устекинумаб и бриакинумаб) и антитела против IL-23p19 (тилдракизумаб, гуселкумаб, бракикумаб, ризанкизумаб, мирикизумаб). Клинические испытания в этом направлении продолжаются [20].

Таргетные Th17/Treg-специфические транскрипционные факторы

Foxp3 признан важным фактором транскрипции в клетках Treg, активность которых влияет на равновесие Th17/Treg. Имеются сведения о том, что содержание мРНК Foxp3 значительно повышено у пациентов с СКВ при лечении ритуксимабом. В недавно проведенном исследовании Cribbs и соавт. подтверждено, что метотрексат способен увеличивать экспрессию Foxp3 и восстанавливать подавляющую функцию дефектных Treg. Во многих клинических исследованиях применяли ритукси-

маб и метотрексат для лечения ОГ, результаты варьируют в зависимости от возраста, титров антител к рТТГ и продолжительности заболевания. Однако изменения частоты и функции Treg после лечения ритуксимабом у пациентов с ОГ в данных исследованиях не учитывались.

Все больший интерес приобретает изучение ROR γ t как основного транскрипционного фактора линии Th17. Посредством подавления оси ROR γ t/Th17 проводится коррекция различных иммунных нарушений. Известный препарат дигоксин, много лет применяющийся при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, также способен ингибировать транскрипционную активность ROR γ t и впоследствии подавлять дифференцировку Th17, не затрагивая другие линии Т-клеток. Baek и соавт. предполагают, что растительное лекарственное средство урсоловая кислота также может эффективно ингибировать функцию ROR γ t и снижать частоту клеток Th17. В настоящее время разрабатывается все больше супрессоров ROR γ t, включая TMP778 и TMP920, A213, GSK2981278 и VTP-43742. Недавнее исследование показало, что FoxO1 может подавлять транскрипцию Th17, что опосредуется путем ингибирования активности ROR γ t. Активация FoxO1 в Т-клетках приводило к снижению генерации Th17 *in vitro*. Антагонист TNF- α этанерцепт может повторно активировать FoxO1 у пациентов, страдающих псориазом, и снижать количество клеток Th17. В настоящее время остается неизвестным, оказывает ли этот агент супрессивный эффект на дифференцировку Th17 через путь FoxO1/ROR γ t [20].

Заключение

Специфическая взаимосвязь эндокринной и иммунной систем неопровержима. В различных исследованиях было показано, что недостаточность и дисфункция Th17 и Treg тесно связаны с аутоиммунитетом ЩЖ и тяжестью аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Основными механизмами в этом случае являются генетическая предрасположенность, некоторые биологические молекулы (например, MB, SLAMF1), микроэлементный статус, а также, возможно, состав кишечной микробиоты. Т-клетки, возможно, могут стать «мишенью» при разработке новых путей поддержания иммунологической толерантности к собственным антигенам.

С учетом исследования и создания в настоящее время большого количества иммунобиологических препаратов на основе моноклональных антител для коррекции дисбаланса клеток Th17 и Treg при различных аутоиммунных заболеваниях, осуществляются попытки применения некоторых из них и при аутоиммунных тиреопатиях. Для подтверждения эффективности данной терапии в отношении аутоиммунных заболеваний ЩЖ необходимы дальнейшие исследования.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация настоящей статьи проведена при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ №17-75-30035).

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

Участие авторов: Е.А. Трошина — концепция и дизайн исследования; Е.С. Сеньюшкина — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста. Авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ. Сборник методических рекомендаций (в помощь практическому врачу). Под ред. Трошиной Е.А. М.: Триада; 2017. FGBU «Natsional'nyi meditsinskii issledovatel'skii tsentr endokrinologii» MZ RF. Sbornik metodicheskikh rekomendatsii (v pomoshch' prakticheskomu vrachu). Ed by Troshina E.A. M.: Triada; 2017. (In Russ.).
2. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2018;14(4):192-205. Troshina EA, Senyushkina ES, Terekhova MA. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid disease. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;14(4):192-205. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/ket10157>
3. Nowak K, Jabłońska E, Ratajczak-Wrona W. Immunomodulatory effects of synthetic endocrine disrupting chemicals on the development and functions of human immune cells. *Environ Int*. 2019;125:350-364. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.078>
4. Alamino VA, Montesinos MD, Soler MF, et al. Dendritic cells exposed to triiodothyronine deliver pro-inflammatory signals and amplify IL-17-driven immune responses. *Cell Physiol Biochem*. 2019;52(2):354-367. doi: <https://doi.org/10.33594/0000000025>
5. Гарднер Д., Шобек Д. *Базисная и клиническая эндокринология*. Кн. 1. М.: БИНОМ; 2019. Gardner D, Shoback D. *Greenspen's basic & clinical endocrinology*. Book 1. M.: BINOM; 2019. (In Russ.).
6. Mohammadnia-Afrouzi M, Ebrahimpour S. Assessment of TGF-β and IL10 levels in human brucellosis. *Curr Issues Pharm Med Sci*. 2018;31(1):22-24. doi: <https://doi.org/10.1515/cipms-2018-0005>
7. Sadhu S, Khaitan BK, Joshi B, et al. Reciprocity between regulatory T cells and Th17 cells: relevance to polarized immunity in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(1):e0004338. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004338>
8. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*. 2008;28(4):454-467. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.03.004>
9. Tan Y, Chen W, Liu C, et al. Effect of IL-21 on the balance of Th17 cells/Treg cells in the pathogenesis of Graves' disease. *Endocr Res*. 2019;44(4):138-147. doi: <https://doi.org/10.1080/07435800.2019.1600535>
10. Zheng L, Ye P, Liu C. The role of the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of Graves' disease. *Endocr J*. 2013;60(5):591-597. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0264>
11. Bossowski A, Moniuszko M, Idżkowska E, et al. Evaluation of CD4+CD161+CD196+ and CD4+IL-17+ Th17 cells in the peripheral blood of young patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. (In Polish). *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2012;18(3):89-95.
12. Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand J Immunol*. 2011;74(1):1-13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02536.x>
13. Liu C, Yang H, Shi W, et al. MicroRNA-mediated regulation of T helper type 17/regulatory T-cell balance in autoimmune disease. *Immunology*. 2018;155(4):427-434. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12994>
14. Esendagli G, Kurne AT, Sayat G, et al. Evaluation of Th17-related cytokines and receptors in multiple sclerosis patients under interferon β-1 therapy. *J Neuroimmunol*. 2013;255(1-2):81-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.10.009>
15. Ryba-Stanisławowska M, Skrzypkowska M, Myśliwiec M, Myśliwska J. Loss of the balance between CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cells and CD4(+)IL17A(+) Th17 cells in patients with type 1 diabetes. *Hum Immunol*. 2013;74(6):701-707. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.01.024>
16. Vincze K, Kovats Z, Cseh A, et al. Peripheral CD4+ cell prevalence and pleuropulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus patients. *Respir Med*. 2014;108(5):766-774. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.02.006>
17. Zhang L, Yang XQ, Cheng J, et al. Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3(+) Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity. *Clin Immunol*. 2010;135(1):108-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.11.008>
18. Guo W, Yu D, Wang X, et al. Anti-inflammatory effects of interleukin-23 receptor cytokine-binding homology region rebalance T cell distribution in rodent collagen-induced arthritis. *Oncotarget*. 2016;7(22):31800-31813. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9309>
19. Wing JB, Sakaguchi S. Multiple Treg suppressive modules and their adaptability. *Front Immunol*. 2012;3:178. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00178>
20. Shao S, Yu X, Shen L. Autoimmune thyroid diseases and Th17/Treg lymphocytes. *Life Sci*. 2018;192:160-165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.026>
21. Roncarolo MG, Gregori S, Bacchetta R, Battaglia M. Tr1 cells and the counterregulation of immunity: natural mechanisms and therapeutic applications. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;380:39-68. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-662-43492-5_3
22. Shao S, He F, Yang Y, et al. Th17 cells in type 1 diabetes. *Cell Immunol*. 2012;280(1):16-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2012.11.001>
23. Wu C, Yosef N, Thalhamer T, et al. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature*. 2013;496(7446):513-517. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11984>
24. Sakaguchi S, Vignali DA, Rudensky AY, et al. The plasticity and stability of regulatory T cells. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(6):461-467. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3464>
25. Li JR, Hong FY, Zeng JY, Huang GL. Functional interleukin-17 receptor A are present in the thyroid gland in intractable Graves disease. *Cell Immunol*. 2013;281(1):85-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2013.02.002>

26. Peng D, Xu B, Wang Y, et al. A high frequency of circulating th22 and th17 cells in patients with new onset Graves' disease. *PLoS One*. 2013;8(7):e68446. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068446>
27. Shen J, Li Z, Li W, et al. Th1, Th2, and Th17 cytokine involvement in thyroid associated ophthalmopathy. *Dis Markers*. 2015;609593. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/609593>
28. Kristensen B, Hegedüs 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: <https://doi.org/10.1111/cei.12557>
29. Li D, Cai W, Gu R, et al. Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients. *Clin Immunol*. 2013;149(3):411-420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.10.001>
30. Qin Q, Liu P, Liu L, et al. The increased but non-predominant expression of Th17- and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(12):1202-1208. doi: <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500168>
31. Vitales-Noyola M, Doníz-Padilla L, Álvarez-Quiroga C, et al. Quantitative and functional analysis of CD69(+) NKG2D(+) T regulatory cells in healthy subjects. *Hum Immunol*. 2015;76(7):511-518. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2015.06.003>
32. Zhou J, Bi M, Fan C, et al. Regulatory T cells but not T helper 17 cells are modulated in an animal model of Graves' hyperthyroidism. *Clin Exp Med*. 2012;12(1):39-46. doi: <https://doi.org/10.1007/s10238-011-0137-6>
33. Xue H, Yu X, Ma L, et al. The possible role of CD4⁺CD25(high) Foxp3⁺/CD4⁺IL-17A⁺ cell imbalance in the autoimmunity of patients with Hashimoto thyroiditis. *Endocrine*. 2015;50(3):665-673. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0569-y>
34. Kim SE, Yoon JS, Kim KH, Lee SY. Increased serum interleukin-17 in Graves' ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(10):1521-1526. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-012-2092-7>
35. Fang S, Huang Y, Zhong S, et al. IL-17A promotes RANTES expression, but not IL-16, in orbital fibroblasts via CD40-CD40l combination in thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):6123-6133. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20199>

Рукопись получена: 29.07.2019

Одобрена к публикации: 10.02.2020

Опубликована online: 13.02.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Сенюшкина Евгения Семеновна, [Evgeniya S. Senyushkina, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7960-8315>; eLibrary SPIN: 4250-5123; e-mail: evgeniyasenyushkina@yandex.ru

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

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С. Вклад центральных регуляторов иммунного ответа в развитие заболеваний щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65:6:458-465. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10304>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Senyushkina ES. The value of central regulators of the immune response in the development of autoimmune thyroid diseases. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(6):458-465. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10304>