

◆ ОБЗОР

© В. И. КАНДРОР, 2002

УДК 616.441-092:612.017.1

В. И. Кандор

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АПОПТОЗ¹

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Общепринято, что в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы взаимодействуют генетические и средовые факторы. Однако ни природа, ни точная роль тех и других не известны. Одна из наиболее распространенных точек зрения заключается в том, что предрасположенность к аутоиммунной реакции на тиреоидные антигены обусловлена генетической недостаточностью специфических Т-супрессоров. Ослабление ограничивающего действия этих клеток на активность специфических аутореактивных Т-хелперов сопровождается продукцией В-лимфоцитами антитиреоидных аутоантител и реализацией антитиреоидных эффектов цитотоксических Т-клеток [1].

Для аутоиммунных заболеваний щитовидной железы характерны ее лимфоидная инфильтрация и присутствие в сыворотке крови антител к тиреоидным антигенам (рецептору ТТГ, пероксидазе, тиреоглобулину, Na/I-симпортеру и др.). При болезни Грейвса (диффузном токсическом зобе — ДТЗ) специфическим аутоантигеном считается именно рецептор ТТГ, стимулирующие аутоантитела к которому обуславливают повышение активности тироцитов с развитием клинического гипертиреоза. Хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хашимото — ТХ), напротив, проявляется гипотиреозом, основной причиной которого является деструкция фолликулярного эпителия щитовидной железы, т. е. морфологическая убыль ее функционирующих элементов [45]. Остается неясным, однако, против какого из многочисленных тиреоидных антигенов направлена в данном случае основная аутоиммунная реакция. Такими антигенами обычно считают тиреоидную пероксидазу (ТПО) [14] и тиреоглобулин [45]. До недавнего времени полагали, что аутоантитела к ТПО являются единственными антитиреоидными антителами, способными фиксировать комплемент и, следовательно, вызывать некроз тироцитов [1]. Однако показано, что комплементопосредованной цитотоксичностью в отношении этих клеток *in vitro* могут обладать и другие антитела, присутствующие в сыворотках больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [3]. Этот факт ограничивает значение антител к ТПО в качестве основной причины гибели тироцитов. Более того, присутствие таких антител не коррелирует с функцией щитовидной железы у больных. Антитела к ТПО обнаруживаются не только при первичном гипотиреозе, связанном с ТХ, но и при аутоиммунном гипертиреозе (ДТЗ), и при аутоиммунных поражениях других органов, и даже у здоровых людей [2]. Поэтому их присутствие в сыворотке пациента (особенно в недостаточном высоком титре) нельзя рассматривать в качестве диагностического признака. Даже высокий титр аутоантител к ТПО указывает, по-видимому, лишь на ту или иную вероятность наличия у больного ТХ или его развития в будущем (как, впрочем, и развития других аутоиммунных заболеваний).

В нашей лаборатории установлено, что цитотоксические антитиреоидные аутоантитела присутствуют в сыворотке больных не только с ТХ, но и с ДТЗ, при котором в отличие от ТХ преобладает не гибель, а пролиферация тироцитов [4]. Это означает, по-видимому, что восприимчивость клеток-мишеней к цитотоксическим эффектам гуморальной аутоиммунной атаки модулируется местными (тканевыми или клеточными) факторами. Одним из таких факторов может быть разная экспрессия тироцитами мембранных антигенов (рецепторов), опосредующих цитотоксические эффекты продуктов аутореактивных иммунных клеток [4]. Действительно, тироциты, изолированные из ткани ДТЗ, связывают *in vitro* вдвое меньшее количество сывороточных антител, чем "нормальные" клетки щитовидной железы

(изолированные из околоузловой ткани лиц с эутиреоидным узловым зобом) [2].

Некроз клеток-мишеней, вызываемый комплементфиксирующими антителами и обусловленный нарушением целостности клеточной мембраны, вряд ли играет основную роль при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. Ведущее значение в гибели тироцитов при этих заболеваниях придано клеточным механизмам, т. е. цитотоксическим эффектам инфильтрирующих щитовидную железу аутореактивных Т-лимфоцитов [1]. Среди последних, помимо CD8⁺-клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов), присутствует большое количество CD4⁺-клеток (хелперов) [10], причем при ТХ преобладает субпопуляция Т_H1-лимфоцитов, которые также дают цитотоксический эффект [22]. Эти клетки продуцируют в основном интерферон γ (ИНФ- γ) и интерлейкин-2 (ИЛ-2), а также фактор некроза опухолей (ФНО), способствующие именно клеточно-опосредованным иммунным реакциям [40]. Напротив, в ткани ДТЗ среди CD4⁺-клеток преобладает другая субпопуляция лимфоцитов (Т_H2) [40], которые, по-видимому, лишены прямого цитотоксического действия и продуцируют главным образом ИЛ (ИЛ-4 и ИЛ-10), стимулирующие продукцию антител В-лимфоцитами [35].

Отсутствие при аутоиммунных поражениях щитовидной железы классических признаков гнойного воспаления (боли, отека и др.), обычно сопровождающих массивный некроз ткани, указывает на иной механизм гибели тироцитов в этих случаях. В последние годы установлено, что Т-лимфоциты способны вызывать гибель клеток-мишеней не только путем некроза, но в основном путем индукции их апоптоза [8, 39].

В отличие от некроза апоптоз — это запрограммированный процесс клеточной гибели, механизмы которого предсуществуют в клетке. Для включения этих механизмов необходим соответствующий стимул. Такой стимул, какова бы ни была его природа, часто реализуется через специфические мембранные рецепторы клеток-мишеней ("рецепторы смерти") [9]. Апоптоз играет крайне важную роль в нормальной физиологии организма, определяя динамическое равновесие между пролиферацией и гибелью клеток и поддерживая тем самым клеточную массу органов [23]. Нарушения этого процесса лежат в основе различных патологических состояний, включая злокачественные новообразования (недостаточный апоптоз) и так называемые дегенеративные заболевания (избыточный апоптоз) [6]. В отличие от некроза апоптоз начинается не с повреждения клеточной мембраны, приводящего к набуханию и разрыву клетки, а с активации так называемого каспазного ферментного каскада с последующей потерей электрического потенциала митохондриальной мембраны и фрагментацией ДНК. Хромосомная ДНК при этом расщепляется эндонуклеазами так, что ее фрагменты при гель-электрофорезе образуют характерную "лесенку". Специфическим маркером апоптоза (заканчивающегося "сморщиванием" клеток и образованием ограниченных мембраной апоптотических тел) является, в частности, экспрессия на клеточной мембране фосфатидилсерина [41], который делает эти тела объектом фагоцитоза со стороны соседних клеток или профессиональных фагоцитов. Содержимое клетки при апоптозе не поступает во внеклеточную среду, что и определяет, очевидно, отсутствие классических воспалительных явлений.

"Рецепторы смерти", через которые индуцируется апоптоз, принадлежат к суперсемейству рецепторов ФНО. В рецепторах этого семейства, включающего в себя рецептор-1 ФНО, Fas, DR3-6 [5], присутствует домен белок-белкового взаимодействия, называемый "смертельным доменом" [11]. Схема опосредованного рецепторами апоптоза приведена на рис. 1. Взаимодействие рецептора с мембранным или растворимым "смертельным лигандом" обуславливает тримеризацию рецептора и его присоединение к "смертельному домену" внутриклеточных адаптор-

¹Поддержано РФФИ. Проект № 01-04-48689.

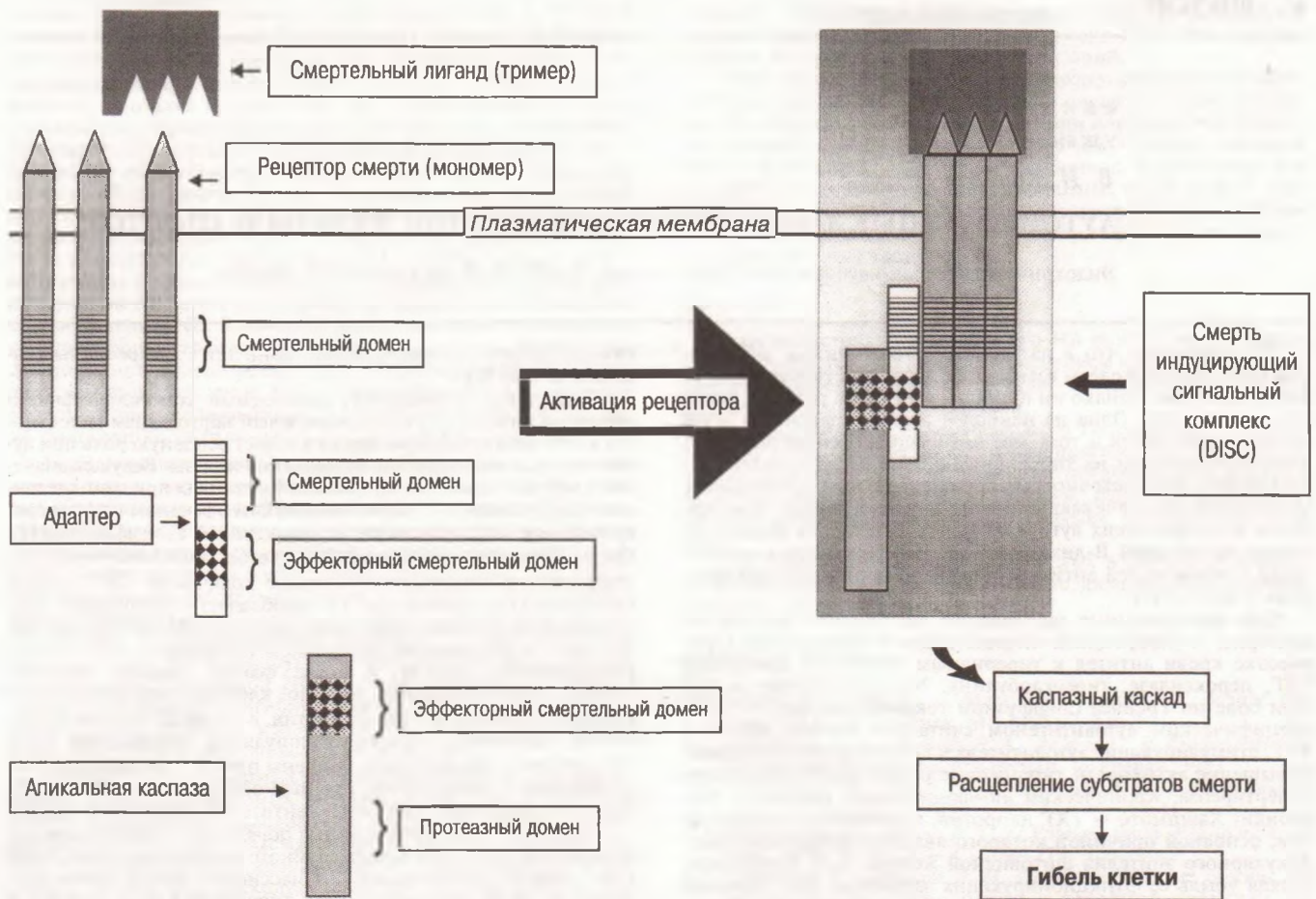


Рис. 1. Схема апоптоза, опосредованного "рецептором смерти". Объяснения в тексте.

ных белков и апикальной каспазы. Образующийся белковый комплекс носит название DISC (death inducing signal complex). Апикальная каспаза (цистеиновая протеаза) расщепляет и тем самым активирует другие каспазы, которые расщепляют другие белки ("субстраты смерти").

Опосредованный рецепторами апоптоз регулируется на многих уровнях. Такая регуляция осуществляется посредством изменения числа "рецепторов смерти", синтеза ингибиторов образования DISC или ингибиторов каспаз, а также ингибиторов посткаспазного каскада. К последним относятся белки семейства Bcl-2, влияющие на проницаемость митохондриальной мембраны, которой принадлежит, по-видимому, центральная роль в регуляции апоптоза [30]. Выход в цитоплазму белков (в частности, цитохрома C), которые в норме присутствуют только в митохондриях, обуславливает необратимую потерю жизненно важных функций клетки и активацию нуклеаз и протеаз.

Цитотоксический потенциал активированных Т-лимфоцитов реализуется либо за счет экзоцитоза гранул, содержащих перфорин и гранзим В (т. е. за счет прямой активации каспаз клеток-мишеней [13]), либо через выделение "смертельных лигандов" (ФНО- α , FasL, TRAIL). По-первому механизму действуют преимущественно CD8⁺-лимфоциты, тогда как цитотоксический эффект Т_H1-лимфоцитов (присутствующих в особенно большом количестве в пораженной ТХ щитовидной железе) осуществляется в основном через клеточные "рецепторы смерти" [22] и главным посредником цитотоксического действия этих клеток являются "смертельные лиганды" [28, 36].

При ТХ фолликулярные клетки щитовидной железы, окруженные лимфоцитами, обнаруживают все признаки апоптоза [29], который в этом случае выражен гораздо сильнее, чем в ткани ДТЗ или в железах, не пораженных аутоиммунным процессом [37].

Одним из регуляторов апоптоза в щитовидной железе может быть йод. Недавно показано, что высокие дозы йода усиливают апоптоз клеток этого органа [18, 19]. Можно предположить, что

при дефиците йода именно ослабленный апоптоз является причиной преобладания пролиферации тироцитов над их гибелью, т. е. формирования зоба. Заместительная же йодная терапия должна приводить к регрессии зоба за счет усиления апоптоза. Такое предположение уже получило экспериментальное подтверждение на модели инволюции зоба у крыс [18]. "Проапоптотический" эффект йода связывают с появлением свободных радикалов при действии ТПО [43]. Действительно, окислительный стресс усиливает апоптоз в клетках разного типа [17].

Как уже отмечалось, при ТХ скорость апоптоза тироцитов многократно возрастает. Giordano и соавт. [20] показали, что на поверхности изолированных клеток щитовидной железы при этом заболевании присутствует большое количество Fas-рецепторов. На "нормальных" тироцитах (выделенных из ткани не токсического зоба) этот белок практически отсутствовал. В щитовидной железе при ТХ обнаруживаются различные цитокины: ИЛ, ИНФ, ФНО и др. Когда один из них, а именно ИЛ-1 β , добавляли к "нормальным" тироцитам, на них появлялись Fas-рецепторы. В результате взаимодействия последних с конститутивно экспрессируемым тироцитами FasL эти клетки подвергались апоптозу.

Ранее считали, что FasL, помимо активированных лимфоцитов, экспрессируется клетками лишь некоторых, так называемых иммунопривилегированных тканей (например, тканей глаза). Эту иммунопривилегированность, т. е. защищенность от иммунной атаки, объясняли, в частности, тем, что выделяемый такими клетками FasL вызывает апоптоз Fas-позитивных цитотоксических лимфоцитов [21] (рис. 2). Однако причину защищенности клеток-мишеней от иммунной атаки, по-видимому, невозможно свести только к экспрессии ими FasL, поскольку в ряде случаев такая экспрессия, напротив, ускоряет отторжение трансплантатов [38].

Согласно данным Giordano и соавт. [20], экспрессировать FasL способны и клетки щитовидной железы, причем эта экспрессия происходит независимо от аутоиммунного процесса.

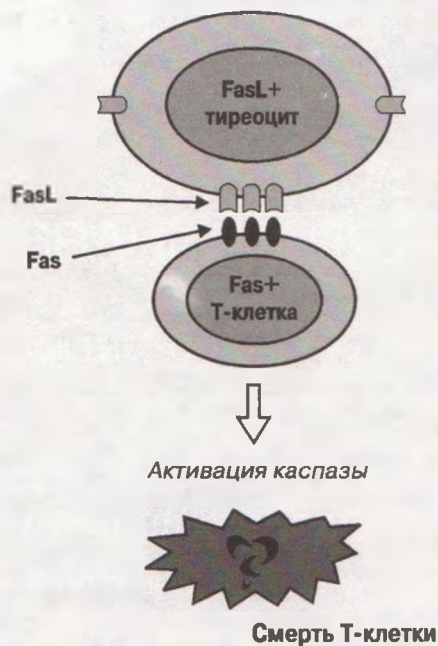


Рис. 2. Один из возможных механизмов "иммуопривилегированности" клеток-мишеней. Ситуация, предполагаемая для ДТЗ. Объяснения в тексте.

Фактором же, лимитирующим апоптоз тироцитов, служит цитокинзависимая экспрессия этими клетками Fas-рецептора. При ТХ экспрессия последнего резко возрастает, и взаимодействие Fas с FasL тех же или соседних клеток обуславливает их апоптоз. Иными словами, экспрессируемый клетками-мишенями FasL воздействуют не только на окружающие Т-лимфоциты, но и на Fas-рецептор самих мишеней, и основным источником FasL, индуцирующего гибель клеток щитовидной железы при ТХ, служат не активированные лимфоциты, а сами тироциты (рис. 3) [42]. Согласно этой концепции, цитотоксический эффект активированных иммуноцитов опосредуется не прямой продукцией ими "смертельных лигандов", а гораздо более сложным механизмом с участием цитокинов, которые индуцируют появление "рецепторов смерти" (в частности, Fas) на поверхности клеток-мишеней и тем самым модулируют эффекты "смертельных лигандов". При появлении на клетках щитовидной железы большого количества Fas-рецептора (как это характерно для ТХ) экспрессируемый этими клетками FasL превращается из защитного фактора (элиминирующего окружающие цитотоксические лимфоциты) в главный фактор патогенеза, посредством которого тироциты уничтожают друг друга ("братоубийство") или самих себя ("самоубийство"). Корреляция экспрессии Fas-рецептора с чувствительностью клеток к апоптозу обнаружена не только в щитовидной железе, но и в других тканях [31].

Следует заметить, что мнение о конститутивной экспрессии FasL клетками щитовидной железы разделяют не все авторы. Mitsiades и соавт. [34], в частности, обнаружили лишь очень слабую экспрессию этого лиганда нормальными тироцитами, тогда как клетки ДТЗ экспрессировали заметное количество FasL. Аналогичные результаты были получены и Hiromatsu и соавт. [25]. Однако независимо от того, является ли экспрессия FasL конститутивной или индуцируемой, при дефиците на тироцитах Fas-рецептора этот FasL "безопасен" для тироцитов и действует, очевидно, главным образом на Fas-позитивные цитотоксические лимфоциты.

Существуют также данные об экспрессии в клетках щитовидной железы ингибиторов апоптоза, в частности Bcl-2 и Bcl-X, а также других белковых факторов, которые могут ограничивать скорость клеточной гибели, индуцируемой лигандами "рецепторов смерти" [7]. Действительно, если *in vitro* индукция Fas-рецептора сопровождается очень быстрым и массивным апоптозом тироцитов, то *in vivo*, как известно, это процесс при ТХ может развиваться годами. С другой стороны, как показано рядом авторов [32, 33], экспрессия Bcl-2 тироцитами при ТХ ослаблена. Поэтому замедление их апоптоза *in vivo* может быть связано с синтезом других лабильных ингибиторов этого процесса [7] или с эффектом ТТГ [19, 28], концентрация которого

при развивающемся гипотиреозе, естественно, возрастает. Кроме того, на клетках щитовидной железы обнаружены не только Fas, но и другие "рецепторы смерти", имеющие свои собственные лиганды [9]. Все это свидетельствует о крайней сложности проблемы, которая лишь в последние годы начинает активно изучаться.

В ряде работ было показано, что способностью индуцировать Fas-рецептор на тироцитах обладает не только ИЛ-1 β , но и другие цитокины, в частности ИФН- γ [24] и ФНО- α [15]. Больше того, именно комбинация этих последних цитокинов (выделяемых Т χ 1-лимфоцитами, которые в особенно большом количестве инфильтрируют щитовидную железу при ТХ), вызвала самый быстрый и массивный апоптоз тироцитов [16]. Напротив, ТТГ и IgG из сыворотки больных ДТЗ ингибируют индуцированную цитокинами экспрессию Fas-рецептора на тироцитах и тем самым значительно снижают уровень апоптоза этих клеток [27]. Интересно, что IgG из сыворотки больных с идиопатической микседемой в тех же опытах препятствовали эффекту ТТГ. Действие ТТГ имитировал 8-бром-цАМФ, что указывает на участие протейкиназы А в опосредовании этого эффекта [26].

Приведенные данные позволяют по-новому взглянуть на Т-клеточную цитотоксичность при аутоиммунных заболеваниях. Вероятно, продукция "смертельных лигандов" активированными Т-лимфоцитами — недостаточное условие гибели клеток-мишеней. Для этого необходимо еще определенное сочетание цитокинов, индуцирующих на клетках-мишенях экспрессию "рецепторов смерти".

Весьма интересно, что к известным на сегодня клеточным "рецепторам смерти" принадлежат и молекулы HLA класса II — DR3, DR4, DR5 и DR6. Уже относительно давно показано, что при аутоиммунных заболеваниях эти молекулы присутствуют не только на профессиональных антигенпрезентирующих клетках, но и на клетках-мишенях. Если "индуцибельность" "рецепторов смерти" распространяется и на молекулы HLA класса II, то это соответствует представлениям Р. Вольпе [1] о вторичности проявления таких молекул на клетках-мишенях по отношению к аутоиммунной атаке.

Можно предположить, что когда количество "рецепторов смерти", в частности Fas-рецептора, на клетках щитовидной железы невелико (как это характерно для ткани ДТЗ), избыток FasL, продуцируемого либо активированными лимфоцитами, либо самими тироцитами, действует преимущественно на инфильтрирующие железу цитотоксические Fas-позитивные Т-клетки [34]. Это и может определять меньшую степень лимфоидной инфильтрации железы при ДТЗ по сравнению с ТХ и обуславливать своеобразную защиту клеток ДТЗ. Среди оставшихся в железе аутореактивных лимфоцитов должны преобладать клетки, обладающие не цитотоксическими, а иными свойствами (т. е. не Т χ 1-, а преимущественно Т χ 2-лимфоциты). Когда же под влиянием цитокинов (продуцируемых Т χ 1-лимфоцитами и другими окружающими тироцитами) экспрессия Fas-ре-

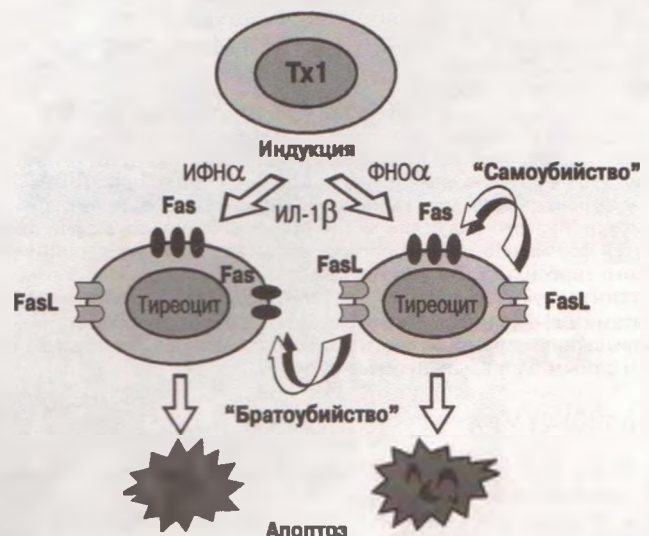


Рис. 3. Апоптоз клеток-мишеней вследствие цитокиновой индукции на них Fas-рецептора. Ситуация, предполагаемая для ТХ. Объяснения в тексте.

цептора клетками щитовидной железы возрастает (что характерно для ТХ), апоптозу подвергаются уже не столько лимфоциты, сколько сами тироциты. На первый план выходит аутокринное и(или) паракринное взаимодействие между Fas-рецептором и его лигандом. Fas-рецептор тироцитов "отвлекает на себя" FasL. Действительно, в отличие от клеток из ДТЗ (практически не экспрессирующих Fas-рецептор) клетки, изолированные из железы, пораженной ТХ, слабо влияют на Fas-позитивные интра-тиреоидные лимфоциты, которые в этом случае сохраняют высокую киллерную активность по отношению к клеткам-мишеням [37]. Если же искусственно усилить экспрессию FasL в щитовидной железе, то это, как показано на модели экспериментального тиреоидита у трансгенных мышей, приводит к распространению апоптоза и на цитотоксические лимфоциты, вследствие чего проявления тиреоидита существенно ослабевают [12].

Данные нашей лаборатории свидетельствуют о том, что лимфоциты, изолированные из ткани ДТЗ, уменьшают на тироцитах количество поверхностных молекул, способных взаимодействовать с внеклеточными факторами. Не исключено, что этот эффект распространяется и на "рецепторы смерти", приводя к ослаблению апоптоза и обуславливая характерное для ДТЗ увеличение количества тироцитов. С другой стороны, это увеличение может быть следствием прямого ростстимулирующего эффекта той популяции активированных Т-лимфоцитов, которая сохраняется в щитовидной железе при ДТЗ [4]. Иными словами, в основе увеличения числа фолликулярных клеток щитовидной железы при ДТЗ может лежать как прямой ростстимулирующий эффект сохранившихся T_H2 -лимфоцитов, так и замедление апоптоза, обусловленное элиминацией T_H1 -клеток и отсутствием продуцируемых ими "смертельных лигандов" и цитокинов, индуцирующих экспрессию Fas-рецептора.

Как уже отмечалось, механизм защиты клеток ДТЗ от апоптоза может заключаться не только в сниженной экспрессии Fas-рецептора этими клетками, но и в появлении аутоантител, блокирующих опосредуемый Fas-рецептором апоптоз [20] (в частности, тиреостимулирующих антител). Возможно также, что при ДТЗ тироциты выделяют большое количество растворимой формы Fas-рецептора, которая препятствует опосредованной мембранным рецептором гибели клеток, "отвлекая на себя" FasL. Действительно, Y. Hiromatsu и соавт. показали, что концентрация растворимого Fas в сыворотке больных с нелеченой болезнью Грейвса значительно выше, чем у эутиреоидных лиц [24]. Интересно, что уровень растворимого Fas-рецептора тесно коррелировал с титром антител к рецептору ТТГ. Наконец, "защита" тироцитов при ДТЗ могла бы быть вообще не связанной с модуляцией Fas/FasL-взаимодействия, а заключаться в усилении синтеза этими клетками пострецепторных ингибиторов апоптоза [8, 23, 37]. В любом случае, очевидно, восприимчивость тироцитов к апоптозу в конечном счете определяется специфическим сочетанием различных цитокинов.

Приведенные данные представляют не только академический интерес. Учитывая крайнюю ненадежность используемых в настоящее время критериев диагноза аутоиммунного тиреоидита в отсутствие клинического гипотиреоза, возможность оценки степени экспрессии Fas-рецептора на тироцитах из пунктата щитовидной железы может иметь несомненное диагностическое значение.

Что же касается лечения ТХ и ДТЗ, то, как и при любой аутоиммунной патологии, патогенетическая терапия в настоящее время, к сожалению, невозможна. Единственная возможность сводится к компенсации нарушенной функции органа. Вместе с тем выяснение механизма апоптоза тироцитов и роли отдельных цитокинов в его индукции могло бы способствовать разработке путей фармакологического вмешательства в патогенез хронического тиреоидита. В качестве примера можно привести данные о стимулирующем действии $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на экспрессию тироцитами Bcl-2 [44]. Как уже отмечалось, этот белок препятствует повышению проницаемости митохондриальной мембраны и тем самым блокирует процесс апоптоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вольпе Р. // Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана. Пер. с англ. — М., 2000. — С. 140—172.
2. Кандрор В. И., Крюкова И. В., Крайнова С. И. и др. // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 3. — С. 25—30.
3. Крайнова С. И., Кандрор В. И. // Там же. — 1993. — № 6. — С. 46—50.
4. Крайнова С. И., Крюкова И. В., Мкртумова Н. А. и др. // Там же. — 2001. — № 3. — С. 3—5.
5. Arch R. H., Thompson C. B. // Ann. Rev. Cell Dev. Biol. — 1999. — Vol. 15. — P. 113—140.
6. Arends M. J., Wyllie A. H. // Int. Rev. Exp. Pathol. — 1991. — Vol. 32. — P. 223—254.
7. Arscott P. L., Knapp J., Rymaszewski M. et al. // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138. — P. 5019—5027.
8. Arscott P. L., Baker J. R. // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1998. — Vol. 87. — P. 207—217.
9. Ashkenazy A., Dixit V. M. // Science. — 1998. — Vol. 281. — P. 1305—1308.
10. Bagnasco M., Venuti D., Prigione I. et al. // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1988. — Vol. 47. — P. 230—239.
11. Baker S. J., Reddy E. P. // Oncogene. — 1998. — Vol. 17. — P. 3261—3270.
12. Baueux F., Lores P., Bucchini D. et al. // J. Immunol. — 2000. — Vol. 164. — P. 1681—1688.
13. Berke G. // Cell. — 1995. — Vol. 81. — P. 90—12.
14. Bermann M., Magee M., Koenig R. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77. — P. 1098—1101.
15. Blashko I., Schmitt T. L., Steiner E. et al. // Neurosci. Lett. — 1997. — Vol. 238. — P. 17—20.
16. Bretz J. D., Arscott P. L., Myc A. et al. // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274. — P. 25433—25438.
17. Burdon R. H. // Biochem. Soc. Trans. — 1996. — Vol. 24. — P. 1028—1032.
18. Burikhanov R. B., Matsuzaki S. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10. — P. 123—129.
19. Feldkamp J., Pascher E., Perniok A. et al. // Horm. Metab. Res. — 1999. — Vol. 31. — P. 355—358.
20. Giordano C., Stassi G., De Maria R. et al. // Science. — 1997. — Vol. 275. — P. 960—963.
21. Griffith T. S., Brunner T., Fletcher S. M. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 270. — P. 1189—1192.
22. Hahn S., Gehri R., Erb P. et al. // Immunol. Rev. — 1995. — Vol. 146. — P. 57—79.
23. Hammond L. J., Lowdell M. W., Cerrano P. G. et al. // J. Pathol. — 1997. — Vol. 182. — P. 138—144.
24. Hiromatsu Y., Bednareczuk T., Soyajima E. et al. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9. — P. 341—345.
25. Hiromatsu Y., Hoshino T., Yagita H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 2896—2902.
26. Kawakami A., Eguchi K., Matsuoka N. et al. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137. — P. 3163—3169.
27. Kawakami A., Eguchi K., Matsuoka N. et al. // Clin. Exp. Immunol. — 1997. — Vol. 110. — P. 434—439.
28. Kawakami A., Matsuoka N., Tsuboi M. et al. // Lab. Invest. — 2000. — Vol. 80. — P. 471—484.
29. Kotani T., Aratake Y., Hirai K. et al. // Autoimmunity. — 1995. — Vol. 20. — P. 231—236.
30. Kroemer G., Reed J. C. // Nature Med. — 2000. — Vol. 6. — P. 513—519.
31. Luttmann W., Opfer A., Dauer E. et al. // Eur. J. Immunol. — 1998. — Vol. 28. — P. 2057—2065.
32. Miller-Hocker J. // Virchows Arch. — 2000. — Bd 436. — S. 602—607.
33. Mitsiades N., Poulaki V., Kotoula V. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 2199—2203.
34. Mitsiades N., Poulaki V., Tseleni-Balafouta S. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10. — P. 527—532.
35. Mosmann T. R., Sad S. // Immunol. Today. — 1996. — Vol. 17. — P. 138—146.
36. Nagata S., Goldstein P. // Science. — 1995. — Vol. 267. — P. 1449—1456.
37. Palazzo F. F., Hammond L. J., Goode A. W. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10. — P. 561—572.
38. Restifo N. P. // Nature Med. — 2000. — Vol. 6. — P. 493—495.
39. Ridgway W. M., Weiner H. L., Fathman C. G. et al. // Curr. Opin. Immunol. — 1994. — Vol. 6. — P. 946—955.
40. Rouira-Mir C., Catalfamo M., Sospedra M. et al. // Eur. J. Immunol. — 1997. — Vol. 27. — P. 3290—3302.
41. Shounan Y., Feng X., O'Connell P. J. // J. Immunol. Meth. — 1998. — Vol. 217. — P. 61—70.
42. Stassi G., Todaro M., Bucchini F. et al. // J. Immunol. — 1999. — Vol. 162. — P. 263—267.
43. Vitale M., Di Matola T., D'Ascoli F. et al. // Endocrinology. — 2000. — Vol. 141. — P. 598—605.
44. Wang S. H., Koenig R. J., Giordano T. J. et al. // Endocrinology. — 1999. — Vol. 140. — P. 1649—1656.
45. Weetman A. P., McGregor A. M. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 788—830.

Поступила 09.02.01