

ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2021.— № 3.— С. 6—15.

Вітамін D і автоімунні захворювання щитоподібної залози (частина 1)

**Н. В. Волкова¹, А. В. Солнцева²**¹ 2-га міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь² Республіканський науково-практичний центр дитячої онкології, гематології та імунології, Мінськ, Республіка Білорусь

Автоімунний тиреоїдит і хвороба Грейвса є поширеними автоімунними захворюваннями. За оцінками, трапляються у 5 % осіб у загальній популяції. Нині вивчають можливість застосування патогенетичних способів лікування автоімунної патології з використанням селективних імуносупресивних агентів. Великий інтерес становить вітамін D, відомий проти-запальними та імунорегуляторними властивостями. Перша частина статті присвячена ролі імунних клітин у патогенезі автоімунних захворювань щитоподібної залози, що необхідно для розкриття механізмів терапевтичної дії кальцитріолу при цій групі патологій. Традиційно автоімунний тиреоїдит розглядали як ураження щитоподібної залози, опосередковане Т-хелперами 1 типу (Th1), а хворобу Грейвса — як захворювання з переважанням автоімунної відповіді, керованої Т-хелперами 2 типу (Th2). В основі цієї помилки лежало уявлення про те, що гуморальним імунітетом керують цитокіни Th2, а клітинним імунітетом — Th1. Протягом останніх десятиліть вивчають значення в патогенезі автоімунних тиреоїдних захворювань нових субпопуляцій імунних клітин. Установлено, що Т-хелпери 17 типу (Th17) відіграють важливу роль у розвитку запальних і автоімунних хвороб, які раніше класифікували як Th1-залежні патології. Особливий інтерес також становить участь в автоімунному процесі Т- і В-регуляторних лімфоцитів. Установлено, що у пацієнтів з тиреоїдною патологією ці клітини накопичуються в запаленій тканині щитоподібної залози, однак не здатні ефективно супресувати імунну відповідь. Подальші дослідження допоможуть з'ясувати, які імунні клітини можуть стати мішенню для агоністів вітаміну D при комплексному лікуванні автоімунних захворювань.

Ключові слова: вітамін D, автоімунний тиреоїдит, хвороба Грейвса, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, цитокіни.

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) і хвороба Грейвса (ХГ) — це автоімунні захворювання, що характеризуються порушенням толерантності до антигенів щитоподібної залози, виробленням циркулюючих тиреоїдних антитіл та інфільтрацією залози автореактивними лімфоцитами [1]. Сучасні види терапії порушень функції щитоподібної залози автоімунного генезу (тиреостатичні препарати, радіоїодна абляція, замісна терапія левотироксином) у більшості випадків ефективні. Однак застосування патогенетичних способів лікування і профілактики захворювань може бути результативнішим. Нині вивчають можливість використання селективних імуносупресив-

них агентів: моноклональних антитіл до цитокінів і цитокінових рецепторів, блокувальних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів при автоімунній офтальмопатії [2, 3].

Щодо лікування і профілактики автоімунних захворювань варто звернути увагу на вітамін D, відомий проти-запальними та імунорегуляторними властивостями. Кальцитріол давно визнано найважливішим гормоном у регуляції кісткового метаболізму та гомеостазу кальцію і фосфору, а в останні два десятиліття почали активно вивчати його позаскелетні ефекти [4].

Вітамін D об'єднує декілька подібних за хімічною будовою жиророзчинних секостероїдів (сте-

Стаття надійшла до редакції 13 вересня 2021 р.

Волкова Наталія Василівна, лікар-педіатр, міське дитяче амбулаторне ендокринологічне відділення
220020, Республіка Білорусь, м. Мінськ, вул. Нарочанська, 17
Тел. + (37529) 148-17-58. E-mail: Volkova_nv@tut.by

роїдів з розкритим кільцем). Ергокальциферол (вітамін D₂) виробляється в рослинах, дріжджах і грибах з ергостеролу під дією ультрафіолетового випромінювання. Холекальциферол (вітамін D₃) синтезується в шкірі людини з попередника - 7-дегідрохолестерину при впливі ультрафіолетового випромінювання спектру В (UVB) і надходить з деякими харчовими продуктами (переважно з жирною рибою) [5]. Ергокальциферол та холекальциферол є попередниками секостероїдних гормонів. Вони перетворюються на біологічно активні форми шляхом двох послідовних гідроксилювань у позиціях C25 і C1. У результаті синтезуються 1,25-дигідроксивітамін-D₂ та 1,25-дигідроксивітамін-D₃ (1,25(OH)₂D₃, або кальцитріол).

Вітамін D ініціює каскад сигналів, зв'язуючись з рецептором (VDR), який міститься у багатьох тканинах та клітинах організму. VDR є фактором транскрипції, який визначає більшість біологічних ефектів кальцитріолу. Він утворює гетеродимер з ретиноїдним рецептором X (RXR). За наявності 1,25(OH)₂D цей гетеродимер взаємодіє зі специфічними послідовностями ДНК, відомими як елементи гормональної відповіді на ДНК (VDREs), що спричиняє посилення або стримування експресії певних генних продуктів [4].

Нещодавні дослідження свідчать, що дефіцит вітаміну D відіграє важливу роль у патогенезі аутоімунних, серцево-судинних та онкологічних захворювань [6]. Результати низки робіт вказують на високу поширеність дефіциту вітаміну D і нижчі середні його рівні у дорослих [7–10] та дітей з АІТ [11, 12]. О. Evliyaoglu та співавт. (2015) установили, що АІТ траплявся в 2,28 рази частіше серед дітей з вмістом 25(OH)D₃ < 20 нг/мл порівняно з однолітками з вищими показниками забезпеченості вітаміном D [13]. У пацієнтів з ХГ також виявлено знижені порівняно з контрольною групою значення 25(OH)D [14–16].

Є повідомлення про наявність обернено пропорційної кореляції між концентрацією вітаміну D і рівнем антитиреоїдних антитіл у дорослих пацієнтів з АІТ [17–20]. О. М. Samurdan та співавт. (2012) відзначили велику частоту гіповітамінозу D у дітей з АІТ порівняно з контрольною групою (відповідно 73,1 і 17,6 %) і виявили обернено пропорційний зв'язок між показниками 25(OH)D₃ і антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) [21]. Таку саму закономірність встановлено в роботі К. А. Metwalley та співавт. (2016) [11].

Цікаві дослідження впливу додаткового прийому вітаміну D на активність аутоімунного процесу в щитоподібній залозі. У проспективному дослідженні О. Dizdar і співавт. (2016) 46 осіб з АІТ приймали холекальциферол у дозі 1000 МО/добу протягом одного місяця. Групу порівняння утворили 36 пацієнтів, які не отримували препарату.

На тлі терапії вітаміном D встановлено значне зниження рівня антитіл до ТПО і тиреоглобуліну D [22]. Схожі результати отримано в інших рандомізованих контрольованих дослідженнях, в яких зареєстровано зменшення вмісту тиреоїдних антитіл після корекції недостатності та дефіциту вітаміну D у пацієнтів з АІТ [23–25].

Відомо, що рецептори вітаміну D наявні майже в усіх імунних клітинах. Багато з них (макрофаги, дендритні клітини, Т- і В-лімфоцити) експресують фермент 1α-гідроксилазу і здатні синтезувати кальцитріол під дією специфічних стимулів, таких як інтерферон-γ (ІФН-γ) [26].

Перш ніж вивчити механізми, за допомогою яких вітамін D може модулювати запальний процес при аутоімунній патології щитоподібної залози, доцільно розглянути роль субпопуляцій імунних клітин у патогенезі цих захворювань.

Т-лімфоцити

Т-лімфоцити походять зі стовбурових клітин-попередників у печінці та кістковому мозку плода і диференціюються в зрілі типи клітин після міграції в тимус. Вони мають Т-клітинні рецептори (TCR), відповідальні за розпізнавання антигену. Т-лімфоцити можуть бути класифіковані за функцією на цитотоксичні (експресують на своїй поверхні кластер диференціювання (CD) 8) і допоміжні (експресують CD4). Цитотоксичні клітини відповідальні за імунний захист від внутрішньоклітинних патогенів та пухлинних клітин. Вони розпізнають поверхневі антигени, пов'язані з молекулами головного комплексу гістосумісності класу I (МНС-I), які розташовані на поверхні всіх ядерних клітин організму. CD4+Т-лімфоцити розпізнають антигени, пов'язані з молекулами МНС-II, представленими на антигенпрезентувальних клітинах [27].

Диференційовані CD4+лімфоцити виходять з тимуса в периферичну лімфоїдну тканину у вигляді зрілих наївних Т-клітин. Тут при взаємодії з різним оточенням (антигени, ко-стимулятори, специфічні цитокіни) вони диференціюються в різні субпопуляції хелперних клітин (Th) і Т-регуляторні лімфоцити (Treg) [27].

Th1 і Th2 лімфоцити

Th-клітини традиційно класифікують як Th1 або Th2 залежно від цитокінів, які вони виробляють, і виконуваної функції (рис. 1) [27]. Диференціація Th1-клітин ініціюється при стимуляції TCR за наявності інтерлейкіну (ІЛ)-12 або ІФН-γ, що індують сигнальні перетворювачі і активатори транскрипції (STAT)4 або STAT1. Це спричиняє посилення регулювання ключового фактора транскрипції Th1 T-bet. У контурі позитивного зворотного зв'язку T-bet стимулює диференціювання Th1. Цитокін ІЛ-2 підсилює експе-

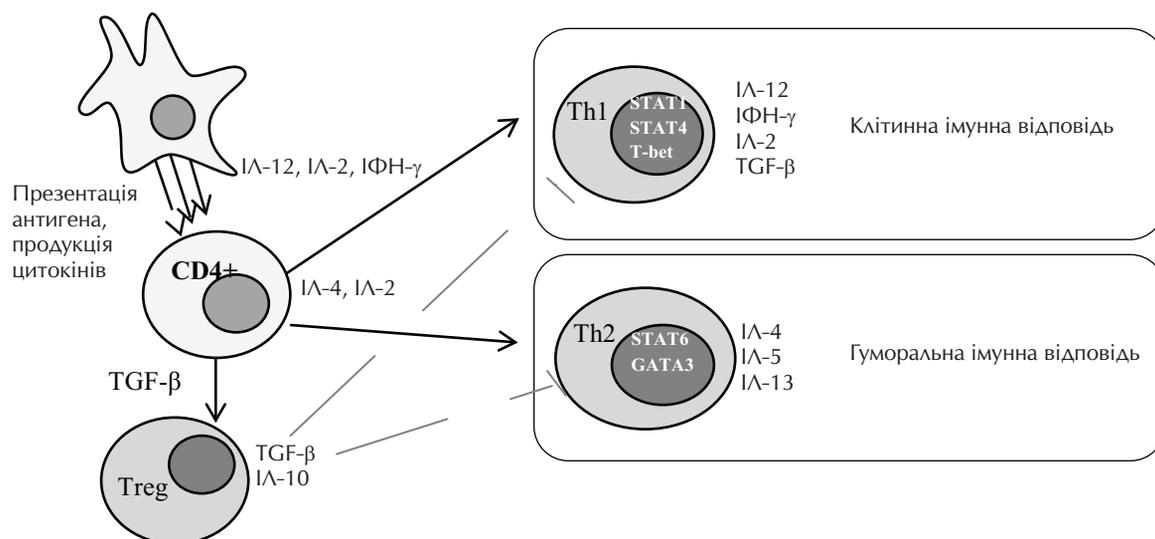


Рис. 1. Диференціювання основних типів Т-лімфоцитів

сію T-bet і чутливість до ІЛ-12 [28]. Розвиток Th2-клітин відбувається за наявності ІЛ-4, який активує STAT6, що індукує синтез транскрипційного фактора GATA3. Останній необхідний для секреції цитокінів Th2. ІЛ-2 підвищує експресію рецептора ІЛ-4 [28]. ІЛ-12, ІФН- γ і T-bet мають здатність пригнічувати поляризацію Th2, а вісь ІЛ-4-GATA3 — диференціювання Th1. Тому Th1 і Th2 є остаточно диференційованими, стабільними і субпопуляціями, які взаємнонесумісні [28].

Донедавна основним механізмом розвитку аутоімунних тиреоїдних захворювань вважали дисбаланс між Т-хелперами 1 і 2 типу. Згідно з традиційним уявленням, АІТ опосередкований клітинним імунітетом з формуванням запального інфільтрату, що призводить до пошкодження щитоподібної залози. На початковій стадії хвороби в результаті подій, які ініціюють (вірусні інфекції), відбувається активація антигенпрезентувальних клітин (АПК) і акумуляція їх у щитоподібній залозі. АПК являють собою тиреоїдні антигени наївних автореактивних CD4⁺-клітин, що призводить до їх активації і клональної експансії [29]. У патогенезі АІТ було відомо три шляхи ураження тироцитів:

1. *Цитоліз*. Th1 секретують прозапальні цитокіни, які спричиняють міграцію CD8⁺-Т-клітин у щитоподібну залозу і активують їх. CD8⁺-Т-лімфоцити продукують цитотоксичні молекули, такі як перфори́ни і гранзи́ми. Перфори́ни формують пори в мембрані клітини-мішені, а гранзи́ми активують каспазний шлях та індукують апоптоз клітини [29].

2. *Fas/FasL-опосередкований апоптоз*. Цитокіни Th1 (переважно ІЛ-1) індукують експресію фолікулярними клітинами щитоподібної залози функціонального рецептора Fas, який при взаємодії з лігандом Fas (FasL) ініціює запрограмовану загибель клітин [29].

3. *За участю аутоантитіл*. Th2 індукують вироблення В-клітинами і плазматичними клітинами антитіл проти антигенів щитоподібної залози. Низка досліджень показали, що аутоантитіла можуть спричинити руйнування тироцитів шляхом фіксації комплементу та індукування антитілозалежної клітинноопосередкованої цитотоксичності [30, 31].

Основою патогенезу ХГ вважали гуморальну імунну відповідь з виробленням аутоантитіл до рецептора тиреотропного гормону (рТТГ), що стимулюють ріст і гіперфункцію фолікулярних клітин щитоподібної залози. Тому класично АІТ розглядали як Th1-опосередковане ураження щитоподібної залози, а ХГ — як захворювання з переважанням Th2-керованої аутоімунної відповіді (рис. 2) [27].

Останніми роками концепція про домінування Th1 та Th2-імунної відповіді в патогенезі АІТ і ХГ піддається критиці та переглядається. Для визначення ролі Th1 і Th2-цитокінів у розвитку АІТ і ХГ велике значення мало вивчення підкласів антитіреїдних антитіл (IgG1, 2, 3 і 4). Відомо, що Th1-цитокіни (переважно ІФН- γ) індукують продукцію імуноглобулінів підкласу IgG1, тоді як Th2-цитокіни (ІЛ-4) — IgG4 [32]. Крім того, IgG1 виробляється на ранній стадії гуморальної імунної відповіді, а синтез IgG4 пов'язаний з тривалою імунізацією [33]. Антитіла до ТПО і тиреоглобуліну належать до підкласів як IgG4, так і IgG1, що свідчить про участь у розвитку АІТ цитокінів Th2 та Th1 [34]. Основну стимуляційну активність виявлено в антитіл до рТТГ підкласу IgG1, який вибірково індукується цитокінами Th1 [35]. Ці дані вказують на некоректність класифікування ХГ і АІТ на Th1 та Th2-опосередковані захворювання.

Крім того, в останні десятиліття відкрито нові субпопуляції Т-лімфоцитів, роль яких у патогене-

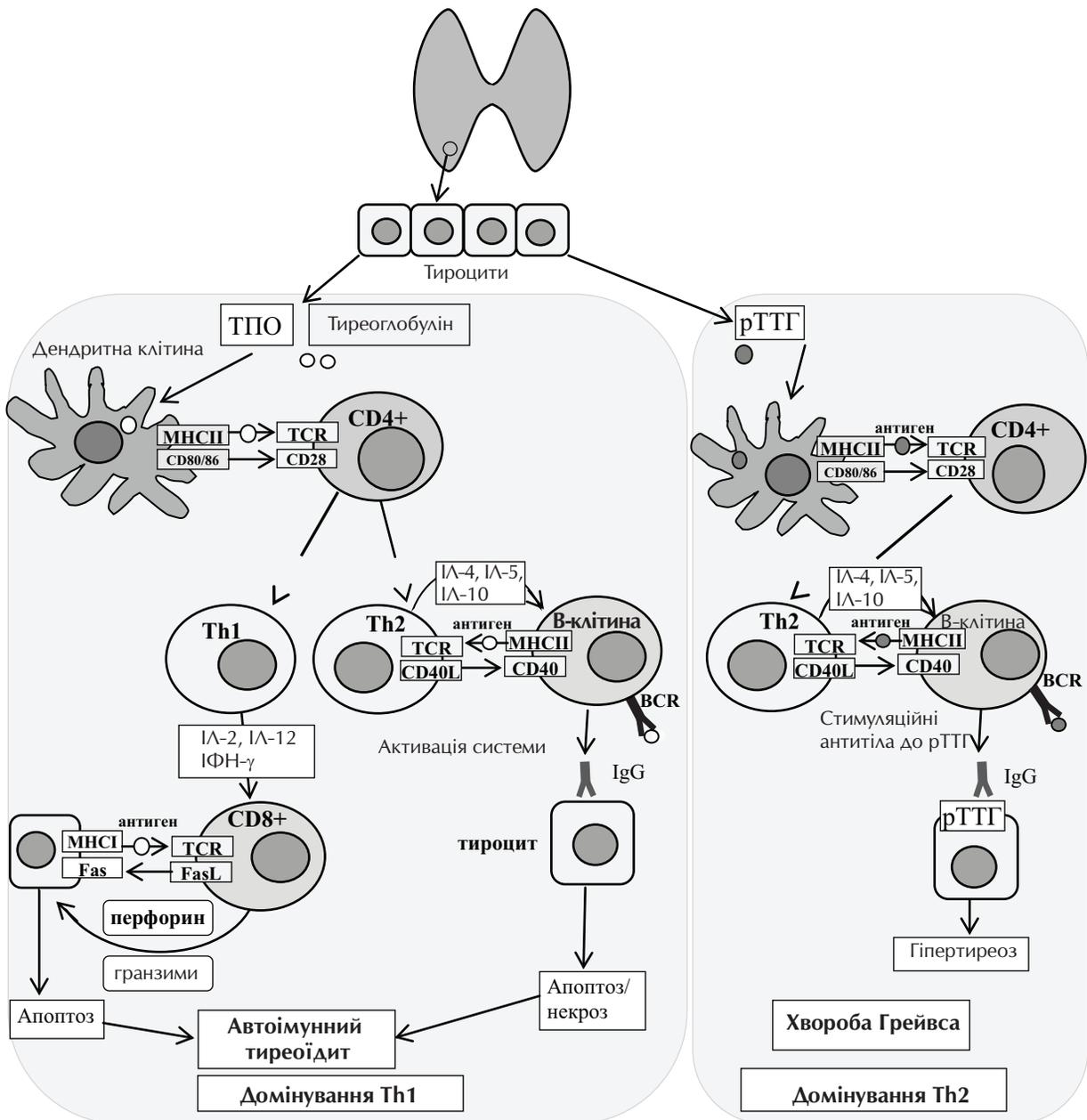


Рис. 2. Класична схема патогенезу аутоімунного тиреоїдиту і хвороби Грейвса

зі аутоімунних тиреоїдних захворювань активно вивчають.

T-регуляторні лімфоцити

Серед різноманітних типів клітин, які беруть участь у патофізіологічному процесі аутоімунних захворювань щитоподібної залози, варті уваги T-регуляторні клітини (Treg). Вперше про існування T-клітин з імуносупресивною активністю повідомили R.K. Gershon і K. Kondo в 1970 р. [36]. У 1995 р. підмножину клітин Treg було охарактеризовано як CD4-лімфоцити, що конститутивно експресують маркер CD25 (α-ланцюг рецептора ІЛ-2) [37]. У 2003 р. відкрито фактор транскрипції forkhead box protein P3 (FoxP3) як ключовий регулятор розвитку і функціонування Treg [38].

Відомі п'ять основних механізмів, за допомогою яких Treg пригнічують імунні реакції:

1. *Модуляція функції АПК.* У презентації антигена дендритними клітинами T-лімфоцитам, крім молекул МНС II та TCR, беруть участь ко-стимуляційні молекули, які передають T-клітинам додаткові активаційні сигнали. Їх роль на дендритних клітинах відіграють молекули B7 (CD80 і CD86), а на T-клітинах – CD28. Treg експресують молекули цитотоксичного T-лімфоцитарного антигена-4 (CTLA-4), які конкурентно пов'язують CD80 і CD86 замість CD28. CTLA-4 здатні видаляти CD80 і CD86 з поверхні АПК шляхом трансендоцитозу. Зменшення кількості ко-стимуляційних молекул CD80 і CD86

обмежує здатність АПК ініціювати адаптивну імунну відповідь [39].

2. *Знищення ефекторних Т-клітин.* Treg виділяють молекули (гранзини А і В, перфорин), які можуть спричинити апоптоз клітин-мішеней [39].

3. *Модифікація метаболічних шляхів.* Treg експресують на своїй мембрані ферментативний комплекс CD39/CD73, який руйнує в позаклітинному просторі молекули аденозинтрифосфату (АТФ), що володіють прозапальною властивістю [39].

4. *Вироблення протизапальних цитокінів* (трансформувального фактора росту- β (TGF- β), ІЛ-10 та ІЛ-35). ІЛ-10 знижує експресію МНС II класу, ко-стимуляційних молекул і вироблення прозапальних цитокінів АПК. TGF- β пригнічує функції АПК, інгібує проліферацію і продукцію цитокінів Т-клітинами, диференціювання Th1-клітин [39].

5. *Зменшення кількості доступного ІЛ-2.* Після презентації антигена дендритними клітинами і активації TCR CD4⁺-Т-клітини починають експресувати гени ростового фактора ІЛ-2 і рецептора ІЛ-2. Рецептор ІЛ-2 являє собою комплекс із CD25 (α -ланцюг), CD122 (β -ланцюг) і CD132 (γ -ланцюг). ІЛ-2 зв'язується з α/β -гетеродимером, отриманий комплекс додатково стабілізується γ -ланцюгом та інтерналізується в клітину. В результаті аутокринної дії ІЛ-2 активовані Т-лімфоцити проліферують, а в умовах дефіциту ІЛ-2 — піддаються апоптозу. ІЛ-2 має вирішальне значення для виживання Treg, але сам він його не виробляє, а використовує цитокін, який секретується розташованими поблизу клітинами. На відміну від звичайних Т-клітин Treg експресує CD25 конститутивно. Завдяки цій особливості він першим реагує на ІЛ-2 при антигенній стимуляції звичайних Т-клітин. Регуляторні клітини накопичуються у вогнищах запалення і конкурують за ІЛ-2, що призводить до зниження доступності цитокіну, порушення проліферації та виживання звичайних Т-клітин [40].

Нині відомо декілька різновидів CD4⁺-Treg-клітин:

1) CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-природні, або тимічні (t) Treg.

Природні Treg утворюються в тимусі з попередників CD4⁺-Т-лімфоцитів і виходять з тимуса у вигляді повністю диференційованих клітин. Диференціація тимічних Treg відбувається при високоавідній взаємодії TCR з комплексами антигена/МНС класу II за наявності ІЛ-2 [41];

2) CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-периферичні, або індуковані Treg (pTreg).

Периферичні Treg утворюються з наївних CD4⁺-Т-клітин поза тимусом після антигенної стимуляції за наявності TGF- β і ретиноевої кислоти [41];

3) CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-регуляторні Т-клітини 1 типу (Tr1).

Ці клітини отримали назву в зв'язку з тим, що були описані одними з перших серед регуляторних Т-лімфоцитів [42, 43].

Клітини Tr1 можуть розвиватися з наївних CD4⁺-Т-клітин після активації TCR за наявності ІЛ-10 або ІЛ-27. Диференціація не залежить від FoxP3 і ця молекула конститутивно не експресується в Tr1. Селективними біомаркерами клітин Tr1 є молекули клітинної адгезії CD49b та гена активації лімфоцитів 3 (LAG-3) — супресора функції ефекторних Т-клітин [44].

Основні регуляторні механізми клітин Tr1 пов'язані із секрецією цитокінів ІЛ-10 і TGF- β . Крім того, Tr1 секретують гранзим В та перфорин, експресують інгібувальні рецептори CTLA-4, PD-1 і ICOS, які пригнічують функції Т-лімфоцитів [45];

4) CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-TGF- β ⁺-клітини (Th3).

Th3 диференціюються із CD4⁺-Т-клітин при стимуляції антигеном за наявності TGF- β . Клітини Th3 пригнічують проліферацію Th1 і Th2 за рахунок секреції TGF- β [46];

5) CD4⁺CD69⁺FoxP3⁺-клітини.

CD69⁺-Treg-клітини являють собою невелику субпопуляцію лімфоцитів. Їх імуносупресивний ефект зумовлений пригніченням проліферації Т-клітин за допомогою TGF- β . Вони характеризуються змінною експресією CD25, їх диференціювання не залежить від FoxP3 [47].

Припускають, що біологічні функції клітин tTreg і pTreg різні: tTreg відповідальні за толерантність до власних антигенів, тоді як pTreg пригнічують імунні реакції на алергени, симбіотичну мікробіоту, харчові антигени і батьківські алоантигени під час вагітності [41].

Дані досліджень свідчать, що у пацієнтів з аутоімунними тиреоїдними захворюваннями натуральні та індуковані Treg накопичуються в запальній тканині щитоподібної залози. Однак, незважаючи на активне надходження у запальний інфільтрат, ці лімфоцити не здатні ефективно пригнічувати аутоімунний процес [48]. Регуляторну функцію Treg оцінюють шляхом вимірювання експресії маркерів активації Т-лімфоцитів (наприклад, CD40L) у культурі мононуклеарних клітин периферичної крові (РВМС) після експозиції Treg [47, 49]. Припускають декілька причин зниження активності Treg у пацієнтів з аутоімунною патологією щитоподібної залози. По-перше, в останнє десятиліття з'являються дані про пластичність Treg і можливість їх конверсії в прозапальні клітини (переважно Th17- і Th1-подібні лімфоцити) під дією цитокінів у запальному мікрооточенні [50]. Тимчасове пригнічення Treg вигідно під час гострих інфекцій, оскільки підвищує ефективність захисних імунних реакцій проти патогенних мікроорганізмів у багатому на цитокіни середовищі [51]. По-друге, при аутоімунних тиреоїдних захворюваннях можливі дефекти ключових генів Treg, таких як FoxP3, CD25 і CTLA-4 [52].

Описано збільшення вмісту CD4⁺CD69⁺FoxP3⁺-Т-лімфоцитів у периферичній крові та тканині

щитоподібної залози у пацієнтів з АІТ і ХГ, однак ці клітини мали недостатню імуносупресивну функцію. Цікавим спостереженням було виявлення прямо пропорційного зв'язку між рівнем CD69⁺-лімфоцитів і активністю захворювання у пацієнтів з ХГ. Відзначено більше підвищення концентрації цих клітин у пацієнтів з автоімунною офтальмопатією, тяжким перебігом ХГ і великою тривалістю хвороби. Ймовірно, збільшення кількості Treg діє як компенсаторний механізм імунної системи при спробі контролювати автоімунний процес, який персистує [47]. Зменшення ефективності цього механізму зумовлено також наявністю автореактивних лімфоцитів, несприйнятливих до супресивної дії Treg. Зокрема у пацієнтів з автоімунними тиреоїдними захворюваннями описано збільшення кількості клітин Th17, які характеризуються зниженою чутливістю до пригнічення Treg [53].

На відміну від інших підмножин Т-регуляторних клітин виявлено зменшення кількості Tr1 у периферичній крові та тканині щитоподібної залози у пацієнтів з АІТ і ХГ [49]. Однак при ХГ виявлено парадоксальний прямо пропорційний зв'язок між кількістю клітин Tr1 і автоантитілом до рТТГ. Автори припустили, що тривала автоімунна відповідь у пацієнтів з ХГ може стимулювати диференціювання клітин Tr1 та їх міграцію в кровотік. При функціональному аналізі цих клітин відзначено їх недостатню здатність пригнічувати активацію ефektorних Т-лімфоцитів і секрецію прозапальних цитокінів. Ці дані свідчать, що клітини Tr1 разом з іншими Treg беруть участь у патогенезі запального процесу у пацієнтів з автоімунними тиреоїдними захворюваннями [49].

Th17-лімфоцити

Th17-клітини вперше описані S. Aggarwal у 2003 р. [54]. Ця субпопуляція лімфоцитів відіграє ключову роль в автоімунних захворюваннях [28]. Ідентифікація клітин Th17 допомогла усунути деякі недоліки концепції дисбалансу Th1/Th2, яка раніше домінувала в імунології.

Класичні Th17-лімфоцити продукують цитокіни сімейства ІЛ-17: ІЛ-17А, ІЛ-17F, ІЛ-21, ІЛ-22 [28]. Біологічною функцією ІЛ-17 є захист шкіри та слизових оболонок від бактеріальних і грибкових інфекцій, таких як мікобактерії та кандиди [55]. ІЛ-17 індукує вироблення фібробластами, епітеліоцитами та імунними клітинами антимікробних молекул, хемокінів, матриксних металопротеїназ і прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α), ІЛ-8, гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулювальний фактор (GM-KSF)). Однак при автоімунних запальних станах ці молекули беруть активну участь у пошкодженні тканин [52].

У диференціюванні Th17 ключову роль відіграють цитокіни TGF-β, ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-21 і ІЛ-23. Для ініціації процесу вирішальне значення мають ІЛ-6 і TGF-β1 [28]. ІЛ-6 зв'язується з рецепторним комп-

лексом, утвореним ліганд-зв'язувальним ланцюгом ІЛ-6Ra (CD126) і сигнальною b-субодиницею gp130 (CD130). Субодиниці gp130 димеризуються, що призводить до фосфорилування тирозинкінази сімейства янус-кіназ (JAK) і активації STAT-3 [56]. ІЛ-6 може бути замінений на ІЛ-21, але ІЛ-6 має більшу активність. STAT3 індукує експресію гена RORC, що кодує орфанний рецептор γ, пов'язаний з рецептором ретиноевої кислоти (RORγt). Останній є ключовим трансформувальним фактором, який керує диференціюванням лінії Th17 і безпосередньо регулює експресію специфічних для Th17 генів, таких як CCR6, CD161, ІЛ-17A, ІЛ-17F та ІЛ-23R [28]. У синтезі RORγt провідну роль відіграють транскрипційні фактори сімейства NFAT (ядерні фактори активованих Т-клітин), які зв'язуються з промотором гена RORC і забезпечують необхідну для транскрипції конформацію хроматину в його регуляторних ділянках [57].

RORγ регулює транскрипцію ІЛ-17A, зв'язуючись з ділянкою CNS2 — консервативної некодуючої послідовності, розташованої поблизу гена ІЛ-17A. З ділянкою CNS2 може взаємодіяти і регулятор транскрипції RUNX1, який посилює вплив RORγt на експресію ІЛ-17A. Крім того, RUNX1 бере участь у диференціюванні Th17, зв'язуючись з промотором гена RORC [58].

На відміну від ключових факторів транскрипції T-bet у субпопуляції Th1 і GATA3 у субпопуляції Th2 експресія RORγt у клітинах Th17 не підкріплена петлями позитивного зворотного зв'язку. На синтез RORγ впливають сигнали навколишнього середовища, що забезпечує клітинам Th17 значну функціональну пластичність. Класичні Th17 можуть проходити подальшу диференціацію в патогенні та непатогенні субпопуляції [28].

TGF-β та ІЛ-6/ІЛ-21 індукують у Th17 експресію рецептора до ІЛ-23. Цей цитокін є критичним фактором стабілізації патогенного фенотипу Th17. Тривала дія ІЛ-23 на класичні Th17 спричиняє індукцію в них STAT4, T-bet і перетворення на спеціалізовані патогенні клітини (Th1-подібні (Th17.1)). Останні здатні синтезувати ІФНγ, ФНП-α і GM-KSF, але втрачають можливість виробляти ІЛ-17 [28]. Для клітин Th17.1 характерне збільшення експресії антиапоптотичного фактора BCL2, що забезпечує підвищену виживаність та проліферативні здатності клітин Th17.1. На відміну від Th17 і Th1 клітини Th17.1 мають високу стійкість до Т-регуляторного пригнічення проліферації та експресії цитокінів [59].

Вплив на Th17-клітини цитокінів TGF-β та ІЛ-27 індукує їх перетворення на непатогенні Tr1-подібні клітини, які експресують ІЛ-10 і протидіють активності патогенних Th17-клітин [45].

У низці досліджень доведено важливу роль Th17 у патогенезі автоімунних тиреоїдних захворювань. У роботі Q. Qin та співавт. (2012) встановлено збільшення експресії ІЛ-17 у пацієнтів з АІТ

[60]. Подальші дослідження підтвердили підвищений вміст ІЛ-17 і Th17-клітин у периферійній крові та тканині щитоподібної залози у пацієнтів з АІТ і ХГ [61, 62]. Н. Хуе та співавт. (2015) виявили зменшення величини співвідношення кількості клітин Treg і Th17, вищий рівень ІЛ-17А та нижчий – TGF- β у сироватці крові у пацієнтів з АІТ порівняно з контрольною групою. Відзначено обернено пропорційний зв'язок між Treg/Th17 і титром сироваткових антитіл до ТПО і тиреоглобуліну [63]. М. Vitales-Noyola та співавт. (2017) зареєстрували збільшення величини співвідношення патогенних та непатогенних Th17 в осіб з АІТ і ХГ [64]. J. R. Li та співавт. (2013) виявили експресію рецептора ІЛ-17А на тироцитах, причому у пацієнтів з нелікованою ХГ кількість рецепторів була значно більша порівняно з контрольною групою. Автори підтвердили функціональне значення рецепторів ІЛ-17А експериментально *in vitro* на клітинах щитоподібної залози у пацієнтів з ХГ: при стимуляції тироцитів ІЛ-17А виявлено значне підвищення експресії прозапальних молекул ІЛ-6, CXCL10 та ICAM-1, тоді як у тироцитах здорових осіб такого ефекту не було [65].

Залишається відкритим питання про механізми збільшення кількості Th17-клітин у пацієнтів з аутоімунною тиреоїдною патологією. Однією з потенційних молекул, які регулюють кількість і функції Th17 при цих захворюваннях, є лептин. S. Wang та співавт. (2013) при вивченні впливу лептину на Th17 у пацієнтів з тиреоїдитом Хашимото не виявили значущого зв'язку між рівнем лептину в плазмі та кількістю клітин Th17 у крові. Однак після виділення CD4⁺-Т-клітин з периферичної крові та культивування їх у спеціальному середовищі встановлено сильний прямо пропорційний зв'язок між концентрацією лептину в супернатантах і відносною кількістю Th17 у культурі. Виявлено значне підвищення рівня лептину, ІЛ-17 і матричної рибонуклеїнової кислоти ROR γ t у тканині щитоподібної залози пацієнтів з АІТ порівняно з контрольною групою. Крім того, відзначено зменшення кількості Th17 після нейтралізації лептину *in vitro*. Отримані дані свідчать про те, що лептин, секретований Т-клітинами, але не лептин у плазмі сприяє диференціюванню Th17-клітин у пацієнтів з АІТ. Автори припустили, що причина того, що лептин здатний модулювати клітини Th17, може бути подібність структури і сигнального шляху з ІЛ-6, який відіграє важливу роль у диференціюванні Th17 [66].

В-лімфоцити

В-клітини відіграють провідну роль при ХГ, оскільки є джерелом аутоантитіл до рТТГ, які

активують. Хоча значення антитіл у патогенезі тиреоїдиту Хашимото не настільки велике, як при ХГ, антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність є одним з чинників, відповідальних за апоптоз фолікулярних клітин щитоподібної залози при АІТ [67]. В-клітини можуть також виконувати функцію антигенпрезентувальних клітин і бути фрагментами антигенів CD4⁺-Т-клітин з використанням молекул МНС-II [27].

В-лімфоцити беруть участь не лише у прозапальних процесах. Нещодавно виявлено регуляторні В-клітини (Breg), які можуть пригнічувати імунну відповідь. Вони сприяють підтримці периферичної толерантності за рахунок вироблення ІЛ-10 і TGF- β . Через продукцію ІЛ-10 ці клітини отримали іншу назву «В10-лімфоцити» [68].

Установлено, що незрілі та зрілі В-клітини, плазмобласти мають здатність диференціюватися у Breg. Це підтверджує концепцію про те, що основною умовою диференціювання Breg є не експресія фактора, специфічного для цієї лінії клітин, а середовище, в якому міститься В-клітина [69].

Існують дані, які свідчать про порушення популяції Breg при аутоімунній патології щитоподібної залози. Так, А. Bossowski та співавт. (2015) виявили значне зменшення кількості циркулюючих В10-лімфоцитів у дітей з вперше виявленими ХГ і АІТ порівняно зі здоровими однолітками [70]. J. Qin та співавт. (2017) відзначили, що кількість Breg-субпопуляції у пацієнтів при маніфестації ХГ статистично значущо менша, ніж у контрольній групі [71]. Однак у дослідженні В. Kristensen (2015) не виявлено зменшення вмісту В10-клітин у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози. Автори припустили можливість дисфункції регуляторних В-клітин і наголосили на необхідності вивчення фенотипічних відмінностей В10-клітин у пацієнтів з АІТ і здорових осіб [72].

Аутоімунні захворювання щитоподібної залози є результатом втрати толерантності до органоспецифічних аутоантигенів. Раніше домінувала дихотомічна концепція, згідно з якою основою патогенезу АІТ вважали клітинну Th1-опосередковану відповідь, а основою патогенезу ХГ – Th2-залежний гуморальний імунітет. Нині накопичено дані на користь того, що імунний процес при цих захворюваннях містить елементи як Th1-підтипу, так і Th2-підтипу. Важливу роль у патогенезі тиреоїдної патології відіграють нещодавно описані субпопуляції клітин Th17 і Treg. Подальші дослідження допоможуть з'ясувати, чи можуть вони стати потенційною мішенню для патогенетичних методів лікування зазначених хвороб.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – Н. В. Волкова, А. В. Солнцева; збір та обробка матеріалу, написання тексту – Н. В. Волкова; редагування тексту – А. В. Солнцева.

ЛІТЕРАТУРА

- Li Q. et al. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes – Cytokines circuits beyond the Th1–Th2 paradigm // *J. Cell. Physiol.* – 2019. – Vol. 234, N 3. – P. 2204–2216. doi.org/10.1002/jcp.27180.
- Wiersinga W. M. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 2 – P. 134–142. doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30046-8.
- Huang Y. et al. Progress in the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy and new drug development // *Taiwan. J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 3. – P. 174–180. doi.org/HYPERLINK «https://dx.doi.org/10.4103%2Ftjo.tjo_18_20»10.4103/tjo.tjo_18_20.
- Dankers W. et al. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 7. – Art. 697. doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697»2016.00697.
- Infante M. et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, N 9. – P. 2185. doi.org/10.3390/nu11092185.
- Charoenngam N., Holick M. F. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, N 7. – P. 8413. doi.org/10.3390/nu12072097.
- Mansournia N. et al. The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis // *J. Endocrinol. Investig.* – 2014. – Vol. 37. – P. 473–476. doi.org/10.1007/s40618-014-0064-y.
- Maciejewski A. et al. Assessment of vitamin D level in autoimmune thyroiditis patients and a control group in the polish population // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 24. – P. 801–806. doi.org/10.17219/acem/29183.
- Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis // *Hormones.* – 2016. – Vol. 15, N 3. – P. 385–393. doi.org/10.14310/horm.2002.1681.
- Giovinazzo S. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D3 levels in Hashimoto's thyroiditis // *Endocrine.* – 2017. – Vol. 55, N 3. – P. 599–606. doi.org/10.1007/s12020-016-0942-5.
- Metwalley K. A. Vitamin D status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis // *J. Endocrinol. Invest.* – 2016. – Vol. 39, N 7. – P. 793–797. doi.org/10.1007/s40618-016-0432-x.
- Sönmezgöz E. et al. Hypovitaminosis D in children with Hashimoto's thyroiditis // *Rev. Med. Chil.* – 2016. – Vol. 144, N 5. – P. 611–616. doi.org/10.4067/S0034-98872016000500009.
- Evliyaoglu O. et al. Vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a critical vitamin D level for this association? // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 7, N 2. – P. 128–133. doi.org/HYPERLINK «https://dx.doi.org/10.4274%2Fjcrpe.2011»10.4274/jcrpe.2011.
- Planck T. et al. Vitamin D in Graves' disease: levels, correlation with laboratory and clinical parameters, and genetics // *Eur. Thyroid J.* – 2018. – Vol. 7, N 1. – P. 27–33. doi.org/10.1159/000484521.
- Mangaraj S. et al. Evaluation of vitamin D status and its impact on thyroid related parameters in new onset Graves' disease- A cross-sectional observational study // *Indian. J. Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 23, N 1. – P. 35–39. doi.org/10.4103/ijem.IJEM_183_18.
- Xu M. Y. et al. Vitamin D and Graves' disease: A meta-analysis update // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7, N 5. – P. 3813–3827. doi.org/10.3390/nu7053813.
- Unal A. D. et al. Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis // *Cent. Eur. J. Immunol.* – 2014. – Vol. 39, N 4. – P. 493–497. doi.org/10.5114/ceji.2014.47735.
- Shin D. Y. et al. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis // *Yonsei Med. J.* – 2014. – Vol. 55, N 2. – P. 476–481. doi.org/10.3349/ymj.2014.55.2.476.
- Wang X. et al. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid-globulin antibody in female individuals // *Int. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. 285290. doi.org/10.1155/2015/285290.
- ElRawi H. A. et al. Study of vitamin D level and vitamin D receptor polymorphism in hypothyroid Egyptian patients // *J. Thyroid Res.* – 2019. – Art. 3583250. doi.org/10.1155/2019/3583250.
- Çamurdan O. M. et al. Vitamin D status in children with Hashimoto thyroiditis // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 25, N 5–6. – P. 467–470. doi.org/10.1515/jpem-2012-0021.
- Dizdar O. S. et al. Effects of Vitamin D treatment on thyroid autoimmunity // *J. Res. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 21. – Art. 85. doi.org/10.4103/1735-1995.192501.
- Chaudhary S. et al. Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 20, N 3. – P. 391–398. doi.org/10.4103/2230-8210.179997.
- Krysiak R. et al. The effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in levothyroxine-treated women with Hashimoto's thyroiditis and normal vitamin D status // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2017. – Vol. 125, N 4. – P. 229–233. doi.org/10.1055/s-0042-123038.
- Krysiak R. et al. Selenomethionine potentiates the impact of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid women with Hashimoto's thyroiditis and low vitamin D status // *Pharmacol. Rep.* – 2018. – Vol. 71, N 2. – P. 367–373. doi.org/10.1016/j.pharep.2018.12.006.
- Fabbri A. et al. Editorial – Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2020. – Vol. 24, N 7. – P. 4048–4052. doi.org/10.26355/eurev_202004_20876.
- Ramos-Levi A. M., Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms // *Endocrinol. Nutr.* – 2016. – Vol. 63, N 8. – P. 421–429. doi.org/10.1016/j.endonu.2016.04.003.
- Stadhouders R. et al. A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity // *J. Autoimmun.* – 2018. – Vol. 87. – P. 1–15. doi.org/10.1016/j.jaut.2017.12.007.
- Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls // *Dan. Med. J.* – 2016. – Vol. 63, N 2. – Art. B5177.
- Bogner U. et al. Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity against human thyroid cells in Hashimoto's thyroiditis but not Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1984. – Vol. 59, N 4. – P. 734–738. doi.org/10.1210/jcem-59-4-734.
- Guo J. et al. Recombinant thyroid peroxidase-specific fab converted to immunoglobulin G (IgG) molecules : evidence for thyroid cell damage by IgG1, but not IgG4, autoantibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, N 3. – P. 925–931. doi.org/HYPERLINK «https://doi.org/10.1210/jcem.82.3.3831»10.1210/jcem.82.3.3831.
- Siebenkotten G., Radbruch A. Towards a molecular understanding of immunoglobulin class switching // *Immunologist.* – 1995. – Vol. 3. – P. 141–145. doi.org/10.1146/annurev.iy.08.040190.003441.
- Aalberse R. C. et al. Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response // *J. Immunol.* – 1983. – Vol. 130, N 2. – P. 722–726.
- McLachlan S. M., Rapoport B. Thyroid peroxidase as an autoantigen // *Thyroid.* – 2007. – Vol. 17, N 10. – P. 939–948. doi.org/10.1089/thy.2007.0169.
- Weetman A. P. et al. Thyroid-stimulating antibody activity between different immunoglobulin G subclasses // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol. 86, N 3. – P. 723–727. doi.org/10.1172/JCI114768.
- Gershon R. K., Kondo K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes // *Immunology.* – 1970. – Vol. 18, N 5. – P. 723–737.
- Sakaguchi S. et al. Immunologic selftolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alphachains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 155, N 3. – P. 1151–1164.
- Hori S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 // *Science.* – 2003. – Vol. 299, N 5609. – P. 1057–1061. doi.org/10.1126/science.1079490.
- Grant C. R. et al. Regulatory T-cells in autoimmune diseases: Challenges, controversies and –yet – unanswered questions // *Autoimmunity Reviews.* – 2015. – Vol. 14, N 2. – P. 105–116. doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.012.
- Gasteiger G., Kastenmuller W. Foxp3+ regulatory T-cells and IL-2: The Moirai of T-cell fates? // *Front Immunol.* – 2012. Vol. 3. – Art. 179. doi.org/10.3389%2Ffimmu.2012.00179». 2012.00179.
- Plitas G. et al. Regulatory T cells: differentiation and function // *Cancer Immunol. Res.* – 2016. – Vol. 4, N 9. – P. 721–725. doi.org/10.1158%2F2326-6066.CIR-16-0193»10.1158/2326-6066.CIR-16-0193.
- Groux H. et al. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis // *Nature.* – 1997. – Vol. 389, N 6652. – P. 737–744. doi.org/10.1038/39614»10.1038/39614.
- Roncarolo M. G. et al. Autoreactive T cell clones specific for class I and class II HLA antigens isolated from a human chimera // *J. Exp. Med.* – 1988. – Vol. 167, N 5. – P. 1523–1534. doi.org/10.1084%2Fjem.167.5.1523»10.1084/jem.167.5.1523.
- Gagliani N. et al. Coexpression of CD49b and LAG-3 identifies human and mouse T regulatory type 1 // *Nat. Med.* – 2013. – Vol. 19, N 6. – P. 739–746. doi.org/10.1038/nm.3179.
- Roncarolo M. et al. The biology of T regulatory Type 1 cells and their

- therapeutic application in immune-mediated diseases // *Immunity*. — 2018. — Vol. 49, N 6. — P. 1004–1019. doi.org/ 10.1016/j.immuni.2018.12.001.
46. Jørgensen N. et al. The tolerogenic function of regulatory T cells in pregnancy and cancer // *Front Immunol*. — 2019. — Vol. 10. — Art. 911. doi.org/10.3389%2Fimmu.2019.00911»10.3389/fimmu.2019.00911.
47. Rodríguez-Muñoz A. et al. Levels of regulatory T cells CD69+NKG2D+IL-10+ are increased in patients with autoimmune thyroid disorders // *Endocrine*. — 2015. — Vol. 51, N 3. — P. 478–489. doi.org/10.1007/s12020-015-0662-2.
48. Marazuela M. et al. Regulatory T cells in human autoimmune thyroid disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2006. — Vol. 91, N 9. — P. 3639–3646. doi.org/10.1210/jc.2005-2337.
49. Vitales-Noyola M. et al. Patients with autoimmune thyroiditis show diminished levels and defective suppressive function of Tr1 regulatory lymphocytes // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2018. — Vol. 103, N 9. — P. 3359–3367. doi.org/10.1210/jc.2018-00498.
50. Bossowski A. et al. Decreased proportions of CD4 + IL17+/CD4 + CD25 + CD127- and CD4 + IL17+/CD4 + CD25 + CD127 + Foxp3+ T cells in children with autoimmune thyroid diseases // *Autoimmunity*. — 2016. — Vol. 49, N 5. — P. 320–328. doi.org/10.1080/08916934.2016.1183654.
51. Pandiyan P., Zhu J. Origin and functions of pro-inflammatory cytokine producing Foxp3(+) regulatory T cells // *Cytokine*. — 2015. — Vol. 76, N 1. — P. 13–24. doi.org/10.1016/j.cyt.2015.07.005.
52. Rydzewska M. et al. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases // *Thyroid. Research*. — 2018. — Vol. 11. — Art. 2. doi.org/10.1186/s13044-018-0046-9.
53. Figueroa-Vega N. I. et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2010. — Vol. 95, N 2. — P. 953–962. doi.org/10.1210/jc.2009-1719.
54. Aggarwal S. et al. Interleukin-23 promotes a distinct Cd4 Tcell activation state characterized by the production of interleukin-17 // *J. Biol. Chem*. — 2003. — Vol. 278, N 3. — P. 1910–1914. doi.org/10.1074/jbc.M207577200.
55. Okada S. et al. Immunodeficiencies. Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic RORC mutations // *Science*. — 2015. — Vol. 6248, N 349. — P. 606–613. doi.org/10.1126/science.aaa4282»10.1126/science.aaa4282.
56. Zhou L. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 ameliorates collagen-induced arthritis via suppression of Th17 cells through miR-124 mediated inhibition of IL-6 signaling // *L. Front. Immunol*. — 2019. — Vol. 10. — Art. 178. doi.org/10.3389/fimmu.2019.00178.
57. Yahia-Cherbal H. et al. NFAT primes the human RORC locus for RORγt expression in CD4 + T cells // *Nat. Commun*. — 2019. — Vol. 10, N 1. — P. 4698. doi.org/10.1038/s41467-019-12680-x.
58. Capone A., Volpe E. Transcriptional regulators of T Helper 17 cell differentiation in health and autoimmune diseases // *Front. Immunol*. — 2020. — Vol. 11. — Art. 348. doi.org/HYPERLINK «https://dx.doi.org/10.3389%2Fimmu.2020.00348»10.3389/fimmu.2020.00348.
59. Hamburg J. P., Tas S. W. Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis // *J. Autoimmun*. — 2018. — Vol. 87. — P. 69–81. doi.10.1016/j.jaut.2017.12.006.
60. Qin Q. 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. — Vol. 145, N 12. — P. 1202–1208. doi.org/ 10.1590/S0100-879X2012007500168.
61. Peng D. et al. A high frequency of circulating Th22 and Th17 cells in patients with new onset Graves' disease // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, N 7. — e68446. doi.org/10.1371/journal.pone.0068446.
62. Li D. et al. Th17 plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients // *Clin. Immunol*. — 2013. — Vol. 149, N 3. — P. 411–420. doi.org/10.1016/j.clim.2013.10.001.
63. Xue H. 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. — Vol. 50, N 3. — P. 665–673. doi.org/10.1007/s12020-015-0569-y.
64. Vitales-Noyola M. et al. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders // *Endocrine*. — 2017. — Vol. 57, N 3. — P. 409. — Art. 417. doi.org/10.1007/s12020-017-1361-y.
65. Li J.-R. et al. Functional interleukin-17 receptor A are present in the thyroid gland in intractable Graves. // *Cell. Immunol*. — 2013. — Vol. 281, N 1. — P. 85–90. doi.org/10.1016/j.cellimm.2013.02.002.
66. Wang S. et al. T cell-derived leptin contributes to increased frequency of T helper type 17 cells in female patients with Hashimoto's thyroiditis // *Clin. Exp. Immunol*. — 2013. — Vol. 171, N 1. — P. 63–68. doi.org/HYPERLINK «https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1365-2249.2012.04670.x»10.1111/j.1365-2249.2012.04670.x.
67. Fröhlich E., HYPERLINK «%20//%20Wahl»Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases // *Front. Immunol*. — 2017. — Vol. 8. — Art. 521. doi.org/10.3389%2Fimmu.2017.00521»10.3389/fimmu.2017.00521.
68. Maravillas-Montero J. L., Acevedo-Ochoa E. Human B regulatory cells: the new players in autoimmune disease // *Rev. Invest. Clin*. — 2017. — Vol. 69, N 5. — P. 243–246. doi.org/10.24875/ric.17002266.
69. Rosser E. C., Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function // *Immunity*. — 2015. — Vol. 42, N 4. — P. 607–612. doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.005.
70. Bossowski A. et al. Analysis of B regulatory cells with phenotype CD19+CD24hiCD27+IL-10+ and CD19+IL-10+ in the peripheral blood of children with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis // *Pediatr Endocrinol*. — 2015. — Vol. 10, Suppl. 1, — P. 40. doi.org/10.18544/EP-02.14.01.1552.
71. Qin J. et al. Increased circulating Th17 but decreased CD4 + Foxp3 + Treg and CD19 + CD1d hi CD5 + Breg subsets in new-onset Graves' disease // *Biomed Res Int*. — 2017. — Art. 8431838. doi.org/10.1155/2017/8431838.
72. Kristensen B. et al. Characterization of regulatory B cells in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10, N 5. — Art. e0127949. doi.org/10.1371/journal.pone.0127949.

Витамин D и аутоиммунные заболевания щитовидной железы (часть 1)

Н. В. Волкова¹, А. В. Солнцева²

¹ 2-я городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь

Аутоиммунный тиреоидит и болезнь Грейвса являются распространенными аутоиммунными заболеваниями. По оценкам, встречаются у 5 % лиц в общей популяции. В настоящее время изучают возможность применения патогенетических способов лечения аутоиммунной патологии с использованием селективных иммуносупрессивных агентов. Большой интерес вызывает витамин D, известный противовоспалительными и иммунорегуляторными свойствами. Первая часть статьи посвящена роли иммунных клеток в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, что необходимо для раскрытия механизмов терапевтического действия кальцитриола при этой группе патологии. Традиционно аутоиммунный тиреоидит рассматривали как поражение щитовидной железы, опосредованное Т-хелперами 1 типа (Th1), а болезнь Грейвса — как заболевание с преобладанием аутоиммунного ответа, управляемого Т-хелперами 2 типа (Th2). В основе этого заблуждения лежало представление о том, что гуморальный иммунитет управляется цитокинами Th2, а клеточный иммунитет — Th1. В течение последних десятилетий изучают значение в патогенезе аутоиммунных тиреоидных заболеваний новых субпопуляций иммунных клеток. Установлено, что Т-хелперы 17 типа (Th17) играют важную роль в развитии воспалительных и аутоиммунных болезней, которые ранее классифицировали как Th1-зависимые патологии. Особый интерес также вызывает участие в аутоиммунном процессе Т- и В-регуляторных лимфоцитов. Установлено, что у пациентов с тиреоидной патологией эти клетки накапливаются в воспаленной ткани щитовидной железы, однако неспособны эффективно супрессировать иммунный ответ. Дальнейшие исследования помогут выяснить, какие иммунные клетки могут стать мишенью для агонистов витамина D при комплексном лечении аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: витамин D, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, цитокины.

Vitamin D and autoimmune thyroid diseases (part 1)

N. V. Volkova¹, A. V. Solntseva²

¹ 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

² Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Republic of Belarus

Autoimmune thyroiditis (AIT) and Graves' disease (GD) are common autoimmune diseases, and their prevalence assessed as 5 % of general population. Currently, selective immunosuppressive agents for pathogenetic treatment of autoimmune pathology are being developed. Vitamin D with the known antiinflammatory and immunoregulatory properties, is also of great interest. The first part of the article reviews the roles of various immune cells in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases, which is necessary to reveal the therapeutic potential of calcitriol in these disorders. Classically, AIT was considered to be mediated by Thelpers type 1 (Th1), and GD — by Thelpers type 2 (Th2). This misunderstanding was based on the idea that humoral immunity is controlled by Th2 cytokines, and cellular immunity — by Th1. In the past decades, the role of new subsets of immune cells in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases is being studied, displacing the traditional paradigm of Th1/Th2 dichotomy. It has been established that Thelpers type 17 (Th17) play an important role in the development of various inflammatory and autoimmune diseases, previously classified as Th1dependent pathologies. The involvement of T and Bregulatory lymphocytes in the autoimmune process is also of particular interest. It was found that these cells accumulate in inflamed thyroid tissue in patients with thyroid pathology, but they are unable to suppress the immune response effectively. Further research will help to find out which immune cells can become targets for vitamin D agonists in the complex treatment of autoimmune diseases.

Key words: vitamin D, autoimmune thyroiditis, Graves' disease, T-lymphocytes, B-lymphocytes, cytokines.