

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ И РЕЦЕПЦИИ ЦИТОКИНОВ Th1/Th2-ПРОФИЛЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

*Т.В. Саприна, Т.С. Прохоренко, В.М. Резцова, А.П. Зима,
С.Ю. Мартынова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий*

ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

Т.В. Саприна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО СибГМУ; А.П. Зима – доктор мед. наук, профессор кафедры Фундаментальных основ клинической медицины ГБОУ ВПО СибГМУ; Н.В. Рязанцева – доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальных основ клинической медицины ГБОУ ВПО СибГМУ, проректор по СРИП и Н ГБОУ ВПО СибГМУ; В.В. Новицкий – доктор мед. наук, академик РАМН, зав. кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО СибГМУ, ректор ГБОУ ВПО СибГМУ; С.Ю. Мартынова – врач эндокринологической клиники ГБОУ ВПО СибГМУ; В.М. Резцова – интерн МБФ ГБОУ ВПО СибГМУ; Т.В. Прохоренко – аспирант кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО СибГМУ.

Цитокинам и их рецепторам принадлежит значимая роль как в формировании, так и в последующем течении и исходе аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ). Интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-4 (IL-4) и фактор некроза опухолей альфа (TNF- α) – цитокины, оказывающие многогранное влияние на различные этапы иммунного ответа: развитие воспалительного ответа, пролиферацию клеток-антителопродуцентов, антителогенез и синтез белков острой фазы воспаления. Существующая ранее модель развития аутоиммунных тиреопатий рассматривала аутоиммунный тиреоидит и болезнь Грейвса (БГ) как два противоположных состояния с позиции преобладающего профиля активации Th1/Th2-лимфоцитов. В рамках исследования произведена оценка продукции цитокинов Th1- и Th2-профиля мононуклеарными лейкоцитами крови у пациентов с БГ, оценка состояния рецепторного аппарата лимфоцитов, а также определены иммунофенотипические особенности лимфоцитов крови у пациентов с БГ, влияние функционального состояния ЩЖ на изучаемые показатели. Было показано, что иммунорегуляторные цитокины, как Th1 (IL-2)-, так и Th2 (IL-4)-хелперных лимфоцитов, участвуют в иммунопатогенезе БГ. Уровень продукции IL-2, IL4, а также TNF- α и количество презентующих комплементарные им рецепторы лимфоцитов значимо не различались между подгруппами пациентов с БГ в фазе тиреотоксикоза или эутиреоза. Тем не менее существуют сильные корреляционные связи продукции иммунорегуляторных цитокинов (IL-2, IL-4) с увеличением продукции тиреоидных гормонов и увеличением объема ЩЖ при БГ, что подтверждает “функциональный синергизм” данных цитокинов в отношении развития аутоиммунного воспаления при БГ.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, иммунопатогенез, Th1/Th2-лимфоциты, цитокины.

Th1/Th2 cytokine production and reception features in Graves' disease

*T.V. Saprina, T.S. Prokhorenko, V.M. Reztsova, A.P. Zima,
S.Yu. Martynova, N.V. Ryazantseva, V.V. Novitsky*

GBOU VPO SSMU Health Ministry, Tomsk

Cytokines and their receptors belong to a significant role in the initiation and the subsequent course and outcome of autoimmune thyroid disease. Interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) - cytokines, which have a multifaceted impact on the various stages of the immune response: the development of inflammatory response, cell proliferation, antibody and acute phase proteins synthesis. Pre-existing pattern of development of autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) and Graves' disease (GD) as a state with two opposite positions of the predominant profile of Th1/Th2 lymphocyte activation. The study evaluated the cytokine production by Th1- and Th2 lymphocytes in patients with GD, assessment of lymphocyte receptor system and identified lymphocytes subpopulation in patients with BG, and the impact on the functional state of thyroid gland. It was shown that the immunoregulatory cytokines as Th1 (IL-2) and Th2 (IL-4)-helper lymphocytes are involved in the

Для корреспонденции: Саприна Татьяна Владимировна – 634050? Томск, Московский тракт, д. 2; кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО СибГМУ. E-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

immune mechanism of BG. The level of IL-2, IL4, and TNF- α , and the number complementary lymphocyte receptors were not significantly changed in euthyroid or hyperthyroid GD patient. Nevertheless, there are strong correlations between production of immunoregulatory cytokines (IL-2, IL-4) with the functional state of the thyroid gland and increase of its volume in GD patient, what confirms the “functional synergies” of these cytokines in autoimmune inflammation in the GD.

Key words: Graves' disease, immunopathogenesis, Th1/Th2- lymphocytes, cytokines.

Введение

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) относятся к числу многофакторных патологических процессов, развитие которых определяется генетическими и гормональными факторами, а также факторами внешней среды. В настоящее время установлено, что процессы клеточной активации регулируются целым каскадом цитокинов. По мнению исследователей, цитокинам и их рецепторам принадлежит значимая роль как в формировании, так и в последующем течении и исходе аутоиммунной патологии ЩЖ [2, 3, 11].

Интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-4 (IL-4) и фактор некроза опухолей альфа (TNF- α) – цитокины, оказывающие многогранное влияние на различные этапы иммунного ответа: развитие воспалительного ответа, пролиферацию клеток-антителопродуцентов, антителогенез и синтез белков острой фазы воспаления. Однако детальные механизмы участия цитокинов в патогенезе аутоиммунных заболеваний ЩЖ до сих пор полностью не уточнены. В исследованиях содержания цитокинов в сыворотке крови больных аутоиммунными тиреопатиями зачастую получают спорные результаты [5].

На этом основании в рамках данного исследования проведена оценка продукции цитокинов Th1 и Th2-профиля мононуклеарными лейкоцитами крови у пациентов с болезнью Грейвса (БГ), оценка состояния рецепторного аппарата лимфоцитов, а также определены иммунофенотипические особенности лимфоцитов крови у пациентов с БГ и влияние функционального состояния ЩЖ на изучаемые показатели.

Материал и методы

В основную группу были включены 47 пациентов (13 мужчин, 34 женщины, средний возраст $42,9 \pm 1,5$ года) с БГ. Группа больных БГ в зависимости от функционального состояния ЩЖ была разделена на подгруппы пациентов: в фазе медикаментозно (тиамазол) достигнутого эутиреоза (16 женщин, 3 мужчин, средний возраст $38,6 \pm 1,3$ года) и в фазе тиреотоксикоза (10 мужчин, 15 женщин, средний возраст $43,8 \pm 1,2$ года). Данные о концентрации в сыворотке ТТГ, св. Т₄ и св.Т₃, антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и антител к рецептору ТТГ (АТ- рТТГ) в обеих подгруппах представлены

в табл. 2. Давность заболевания у больных БГ составила $2,6 \pm 1,5$ года.

Контрольная группа включала 30 человек (средний возраст $45,3 \pm 5,6$ года) и была сопоставима по полу и возрасту с группами пациентов с аутоиммунными тиреопатиями, не страдавших аутоиммунными заболеваниями, с учетом аналогичных критериев исключения из программы исследования.

Исследование соответствовало требованиям локального этического комитета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000 г. и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными приказом Минздрава Российской Федерации от 19.06.03 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие.

Материалом исследования являлась венозная кровь обследованных лиц, взятая утром натощак и стабилизированная гепарином (25 Ед/мл).

Мононуклеарные лейкоциты выделяли на градиенте плотности фиколл–верографин (Pharmacia, Швеция) ($\rho = 1,077$ г/см³). Для получения супернатантов выделенные клетки ресуспендировали в полной питательной среде, стандартизируя их количество до $2,0 \cdot 10^6$ /мл с дальнейшей инкубацией клеточных суспензий в течение 24 ч.

Определение концентраций IL-2, IL-4, TNF- α в супернатантах клеточных культур проводили с использованием твердофазного иммуноферментного анализа по инструкциям, предлагаемым производителем тест-систем (“ВекторБест”, Россия). Учет результатов иммуноферментного анализа осуществляли с помощью фотометра для микропланшетов Multiscan EX (ThermoLabSystems, Финляндия) при длине волны 450 нм.

Количество клеток крови, несущих мембранно-связанные рецепторы к IL-2, IL-4, TNF-RI, оценивали методом проточной лазерной цитометрии на цитометре BD FACS Canto^{III} (США) с использованием меченых моноклональных антител (МКАТ) к IL-2R α (CD25) и IL-4R (CD124), TNF- α (TNF-RI). После культивирования клетки отмывали фосфатным буфе-

Таблица 1. Содержание субпопуляций лимфоцитов у пациентов с БГ [Ме(Q_1-Q_3)]

Количество лимфоцитов, %	Здоровые доноры	Пациенты с БГ, фаза эутиреоза	Пациенты с БГ, фаза гипертиреоза
CD3 ⁺	69,7 (65,94–70,9)	75,00 (72,34–75,45) $p_1 = 0,01$	74,06 (69,30–79,18) $p_1 = 0,024$ $p_2 > 0,05$
CD8 ⁺	24,28 (23,93–29,48)	28,45 (21,69–29,12) $p_1 > 0,05$	26,05 (24,10–28,82) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
CD4 ⁺	44,3 (36,16–45,55)	41,16 (39,69–41,88) $p_1 > 0,05$	44,07 (40,51–51,96) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
CD16 ⁺ CD56 ^{low}	17,24 (16,66–18,92)	10,93 (8,02–12,94) $p_1 < 0,001$	7,74 (5,4–9,21) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,004$
CD19 ⁺	10,78 (8,47–11,62)	11,51 (10,66–13,98) $p_1 > 0,05$	11,73 (9,05–17,65) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p_1 – достоверность различий показателя по сравнению с аналогичным показателем у здоровых доноров, p_2 – по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с БГ в фазе медикаментозного эутиреоза.

ром (рН = 7,2) и окрашивали стандартными фикоэритринмеченными флюоресцирующими ($\lambda = 585$ нм) МКАТ к IL-2R α и IL-4R (Beckman Coulter, США).

Содержание лимфоцитов, несущих CD3, CD4, CD8, CD16/CD56^{low}, CD19, антигены для оценки иммунного статуса определяли методом проточной лазерной цитометрии на цитометре BD FACS Canto^{tm11} (США) с использованием меченых флюоресцирующих моноклональных антител BD Multitest 6-color TBNK Reagent (BD Biosciences, США).

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета программ SPSS 11.5. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Рассчитывали медиану (Ме) и интерквартильный размах (Q_1-Q_3). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался менее 0,05, при межгрупповом сравнении использовали непараметрический U -критерий Манна–Уитни. Оценку силы взаимосвязей между исследуемыми параметрами осуществляли методом ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты и их обсуждение

У лиц с БГ показан дефект субпопуляций натуральных киллеров (НК-клеток), который проявляется

как снижением спонтанной и стимулированной IL-2 и IFN- β цитотоксичности, так и нарушением выработки ими цитокинов, в частности TNF- α [20]. Субпопуляция натуральных киллеров (CD16⁺) способна продуцировать некоторые Th2-цитокины, такие как IL-5, IL-13, которые могут увеличивать активность В-лимфоцитов и косвенно подавлять Th1-клеточно-опосредованный иммунный ответ. Некоторые исследования показали, что НК-клетки могут выполнять иммунорегуляторную роль не только за счет продукции определенных цитокинов, но и за счет уничтожения аутореактивных лимфоцитов или других вспомогательных эффекторных клеток, таких как дендритные [10]. Считается, что дефект субпопуляции натуральных киллеров может быть вовлечен в патогенез аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Так, ослабление функциональной активности НК-клеток может индуцировать распространение и активацию В- и Т-клеточных субпопуляций за счет усиления Th1-клеточно-опосредованного механизма. Полученные в ходе настоящего исследования данные подтверждают снижение содержания НК-клеток у больных с БГ, что указывает на их вовлеченность в патогенез данных заболеваний, как фактор, способствующий активному развитию аутоиммунного воспаления (табл. 1).

Таблица 2. Содержание TNF- α , IL-2 и IL-4 у больных АИТ и БГ [Ме (Q_1 – Q_3)]

Показатель, пг/мл	Здоровые доноры (n = 30)	Пациенты с БГ, фаза эутиреоза (n = 19)	Пациенты с БГ, фаза гипертиреоза (n = 28)
TNF- α	47,13 (31,07–206,45)	13,05 (10,90–16,04) $p_1 = 0,000$	16,51 (12,21–28,44) $p_1 = 0,000$ $p_2 > 0,05$
IL-2	16,31 (7,78–21,99)	13,47 (7,78–30,52) $p_1 > 0,05$	21,99 (13,47–45,58) $p_1 = 0,02$ $p_2 > 0,05$
IL-4	16,09 (14,92–17,72)	15,85 (15,39–16,32) $p_1 > 0,05$	16,32 (15,85–19,12) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Концентрация антител к структурам фолликулярного эпителия ЩЖ в сыворотке крови у пациентов с аутоиммунными тиреопатиями [Ме (Q_1 – Q_3)]			
АТ-ТПО, МЕ/мл	–	9,0 (5,70–10,25)	585,00 (159,60–800,00) $p_2 = 0,02$
АТ-рТТГ, Ед/л	–	3,5 (2,65–26,65)	34,70 (33,20–37,07) $p_2 = 0,006$
ТТГ, мМЕ/л	1,5 (0,8–2,7)	0,29 (0,02–0,56)	0,05 (0,01–0,19)
Св. Т ₄ , пмоль/л	18,7 (12,1–21,1)	56,8 (28,4–71,2)	15,7 (15,3–16,2)
Св. Т ₃ , пмоль/л	3,4 (2,3–4,2)	6,5 (2,3–13,0)	3,8 (2,9–4,8)

Обнаруженное нами увеличение количества Т-лимфоцитов в группе больных БГ в стадии тиреотоксикоза также свидетельствует о стимулирующем влиянии тиреоидных гормонов на клеточный иммунный ответ. Кроме того, в нашем исследовании показано снижение относительного количества НК-клеток у пациентов в стадии тиреотоксикоза. Этот факт уже был ранее обнаружен и описан другими исследователями при БГ [15]. Однако в настоящее время нет ясной картины относительно влияния тиреоидных гормонов на показатели врожденного иммунитета. Исследования, проведенные на лабораторных животных, показали как ингибирующий, так и стимулирующий эффект терапии тиреоидными гормонами в отношении активности НК-клеток при аутоиммунном воспалении в зависимости от срока лечения [9, 17]. По мнению некоторых исследователей, обнаруженное уменьшение цитолитической активности НК-клеток связано именно с аутоиммунным процессом, лежащим в основе БГ, вместо

того, чтобы непосредственно зависеть от влияния избытка гормонов ЩЖ [8].

В результате иммуноферментного исследования базальной продукции IL-2 и IL-4 мононуклеарными лейкоцитами, выделенными из периферической крови пациентов с БГ как в фазе тиреотоксикоза, так и в фазе медикаментозного эутиреоза, было установлено, что продукция данных цитокинов не отличалась от аналогичных параметров в контрольной группе здоровых добровольцев (см табл. 2). Только в группе больных с БГ с манифестным тиреотоксикозом незначительно увеличивалась продукция IL-2 ($p = 0,02$).

С другой стороны, количество лимфоцитов с комплементарными рецепторами к IL-2, IL-4 изменялось при БГ следующим образом: количество лимфоцитов, несущих CD125⁺, уменьшалось у пациентов с БГ независимо от функционального состояния, а количество CD124⁺-лимфоцитов статистически значимо увеличивалось (табл. 3).

Таблица 3. Количество лимфоцитов крови у больных АИТ и БГ, презентующих рецепторы к TNF- α , IL-2 и IL-4 [Me(Q₁-Q₃)]

Показатель, %	Здоровые доноры (n = 30)	Пациенты с БГ, фаза эутиреоза (n = 19)	Пациенты с БГ, фаза гипертиреоза (n = 28)
TNF-R1	7,3 (6,3–7,6)	2,75 (0,95–6,15) $p_1 = 0,002$	1,3 (0,7–4,1) $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,5$
IL-2R	23,9 (21,6–37,8)	16,80 (13,10–18,60) $p_1 = 0,036$	17,30 (13,10–22,70) $p_1 = 0,04$ $p_2 > 0,05$
IL-4R	4,4 (3,8–4,5)	7,40 (4,20–13,40) $p_1 = 0,008$	6,55 (3,60–35,45) $p_1 = 0,005$ $p_2 > 0,05$

Опираясь на данные литературы, указывающие на увеличение при БГ концентрации растворимого рецептора к IL-2 как в сыворотке крови, так и в супернатантах культур мононуклеарных лейкоцитов [12], можно предположить, что в данном случае имеет место повышенный шеддинг рецепторов к IL-2 с мембраны лимфоцитов. Однако точные механизмы этого процесса не раскрыты. Поскольку взаимодействие IL-2 с комплементарными ему рецепторами на поверхности лимфоцитов является важным элементом активации клеточного звена иммунного ответа, направленного на деструкцию фолликулярных клеток ЩЖ, то снижение количества CD25⁺-лимфоцитов при БГ можно рассматривать в качестве фактора, способствующего большей сохранности тиреоцитов при БГ, чем при аутоиммунном тиреоидите (АИТ).

Очевидно, что CD124⁺-лимфоциты при БГ, как и при АИТ, участвуют в Т-зависимой В-клеточной активации, ведущей к продукции аутоантител. Как показывают результаты наших исследований, при БГ как при тиреотоксикозе, так и в фазе эутиреоза в крови определяется повышенный уровень АТ-ТПО и рецептору ТТГ. Это указывает на то, что при данном заболевании в ЩЖ сочетаются процессы активации гормонпродуцирующей функции фолликулярных клеток за счет стимулирующего действия аутоантител к рТТГ и гибели тиреоцитов, вызванной анти-ТПО-зависимой цитотоксичностью [4].

В группе пациентов с БГ количество TNF-R1-презентирующих лимфоцитов значимо снижалось в 2 подгруппах, а также отмечалось достоверное снижение продукции TNF- α мононуклеарными лейкоцитами по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе (см.табл. 2, 3). Эти данные согласуются с результатами других исследователей,

отмечающих снижение TNF- α при БГ [1]. Известно, что TNF- α играет важную роль в развитии БГ. Так, наряду с IL-2 и IFN- γ он участвует в регуляции продукции аутоантител, стимулирует пролиферацию антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов, образующих клоны к различным антигенным эпитопам, а также синтез гликозаминогликанов в ретроорбитальных фибробластах, способствуя развитию офтальмопатии при БГ. Также при БГ TNF- α усиливает aberrantную экспрессию молекул адгезии и HLA II класса на поверхности тиреоцитов, что может способствовать запуску аутоиммунных процессов в ЩЖ, кроме того, TNF- α модулирует функционирование и пролиферацию фолликулярных клеток ЩЖ. Многими авторами показано, что продукция TNF- α лимфоцитами крови больных с БГ была близка к нормальной и возрастала на фоне терапии радиоактивным йодом, а сывороточная концентрация TNF- α не была увеличена [13]. В некоторых исследованиях было обнаружено, что уровни TNF- α мРНК в ткани ЩЖ у больных с БГ были ниже, чем у пациентов с АИТ. По мнению исследователей, дефицит интратиреоидной продукции TNF- α у пациентов с рецидивом БГ соответствует дефициту продукции TNF- α клонами Т-лимфоцитов, изолированных от ЩЖ [7, 16, 19]. Согласно данным некоторых исследований, уровень апоптоза лимфоцитов при БГ не повышается, в отличие от АИТ, что может свидетельствовать о пролиферативной направленности патологических процессов при БГ на фоне выраженного аутоиммунного воспаления, реализуемого через механизмы аутоантителопродукции [4]. Этот факт можно рассматривать и как следствие уменьшения количества TNF-R1-презентирующих лимфоцитов, что было обнаружено нами в ходе исследования (см. табл. 3).

Увеличение количества лимфоцитов, презентующих IL-4R, регистрируемое при БГ как в стадии тиреотоксикоза, так и в фазе медикаментозно достигнутого эутиреоза, может говорить о поляризации иммунного ответа в сторону Th2. На это также указывает тенденция к увеличению количества В-лимфоцитов в данной группе, а также снижение количества НК-клеток.

При БГ обнаружено большое количество сильных взаимосвязей (см. рисунок), а именно: прямая зависимость уровня IL-2 и объема ЩЖ ($r = 0,482$, $p = 0,032$), сильная прямая взаимосвязь уровня IL-4 и объема ЩЖ ($r = 0,566$, $p = 0,004$). Продукция IL-2 значимо коррелировала с уровнями тиреоидных гормонов: положительно с концентрацией T_3 ($r = 0,897$, $p < 0,001$) и T_4 ($r = 0,744$, $p < 0,001$), отрицательно с уровнем ТТГ в сыворотке крови ($r = -0,727$, $p < 0,001$). Аналогичные взаимосвязи обнаружены нами между концентрацией IL-4 и содержанием гормонов ЩЖ. Так, выявлена значимая положительная корреляция между уровнем IL-4 и уровнями свободного T_3 ($r = 0,897$, $p < 0,001$) и T_4 ($r = 0,457$, $p = 0,025$), а также отрицательная корреляция с уровнем ТТГ в сыворотке крови ($r = -0,657$, $p < 0,001$). Кроме того, обнаружена сильная прямая зависимость уровня свободного T_4 в сыворотке крови от уровня TNF- α ($r = 0,619$, $p = 0,006$).

Данные результаты позволяют предположить, что имеет место косвенное стимулирующее влияние уровня IL-2 на процессы пролиферации клеток ЩЖ и их функциональную активность, что играет немаловажную роль в патогенезе БГ. Таким образом, очевидно, что IL-2 играет различные роли в патогенезе заболеваний ЩЖ, активируя или угнетая пролиферацию и функционирование клеток ЩЖ через вовлечение в данный процесс различных иммунокомпетентных клеток.

Корреляционный анализ взаимодействий системы IL-4 с показателями функциональной активности ЩЖ в группе пациентов с БГ показал сходные с системой IL-2 взаимодействия. Содержание IL-4 также было положительно связано с объемом ЩЖ и содержанием свободного T_3 и T_4 , отрицательно – с уровнем ТТГ, что говорит о подобном IL-2 стимулирующем влиянии IL-4 на пролиферацию и функционирование тиреоцитов. Таким образом, IL-2 и IL-4 проявляют некоторый “функциональный” синергизм во влиянии на функциональное состояние ЩЖ при БГ, что отражает их вовлеченность в иммунопатогенез данного заболевания, но через участие в разных звеньях иммунного ответа на аутоантигены.

Заключение

Существующая ранее модель развития аутоиммунных тиреопатий рассматривает АИТ и БГ как два противоположных по механизму развития заболевания. Так, АИТ характеризуется развитием клеточного иммунного ответа, в то время как для БГ свойственно усиление гуморального звена иммунитета. При этом доминирующей популяцией лимфоцитов в развитии АИТ является Th1, а при БГ – соответственно Th2- лимфоциты [6, 18, 14]. Однако полученные нами данные показывают сходство иммунных механизмов, имеющих место при данных патологиях. При этом значимую роль в патогенезе АИТ и БГ играют компоненты как Th1-, так и Th2- иммунного ответа, что, несомненно, расширяет существующую модель. Таким образом, различия клинического течения аутоиммунных тиреопатий могут быть отражением дисбаланса Th1/ Th2-иммунного ответа.

Список литературы

1. *Апельганс Т. В., Маклакова Т. П.* Интерлейкины и уровень α_2 -макроглобулина при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. *Мед. иммунол.* 2006; 8 (2–3): 217.
2. *Болотская Л.А., Маркова Т.П.* Клинико-иммунологическая характеристика больных аутоиммунным тиреодитом. *Иммунология* 2002; 3: 175–177.
3. *Глазанова Т.В., Бубнова Л.Н., Трунин Е.М.* Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. *Пробл. эндокринологии.* 2004; 3: 29–32.
4. *Дрометр Д.А.* Иммунологические аспекты формирования патологических состояний щитовидной железы, сопровождающихся синдромом тиреотоксикоза (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. Наук. Екатеринбург, 2009.
5. *Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н.* Цитокинопосредованные механизмы формирования аутоиммунных тиреопатий. *Клин. и экспер. тиреолог.* 2010; 6 (4): 22–27.
6. *Ajjan R.A., Weetman A.P.* Cytokines in thyroid autoimmunity. *Autoimmunity* 2003; 36: 351–359.
7. *Aust G., Heuer M., Laue S. et al.* Expression of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) mRNA and protein in pathological thyroid tissue and carcinoma cell lines. *Clin. Exper. Immunol.* 1996; 105: 148–154.
8. *Botella-Carretero J.I., Prados A., Manzano L. et al.* The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 153: 223–230.
9. *Dorshkind K., Horseman D.* The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models

- of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocrin. Rev.* 2000; 21; 292–312.
10. Fort M.M., Leach M.W., Rennick D.M. A Role for NK Cells as Regulators of CD4+ T Cells in a Transfer Model of Colitis. *J. Immunol.* 1998; 161; 3256–3261.
 11. Heuer M., Aust G., Ode-Hakim S., Scherbaum W. Different cytokine mRNA profiles in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and nonautoimmune thyroid disorders determined by quantitative PCR. *Thyroid.* 1996; 6: 97–106.
 12. Jiskra J., Antošová M., Limanová Z. et al. The relationship between thyroid function, serum monokine induced by interferon gamma and soluble interleukin-2 receptor in thyroid autoimmune diseases. *Clin. Exper. Immunol.* 2009; 156: 211–216.
 13. Jones B., Kwok C., Kung A. Effect of radio-active iodine therapy on cytokine production in Graves' disease: transient increase in IL-4, IL-6, IL-10 and TNF-alpha, with longer term increase in IFN-gamma production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 4106–4110.
 14. Mazziotti G., Sorvillo F., Naclerio C. et al. Type-1 response in peripheral CD4+ and CD8+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Europ. J. Endocrinol.* 2003; 148: 383–388.
 15. Papic M., Stein-Streilein J., Zakarija M. et al. Suppression of peripheral blood natural killer cell activity by excess thyroid hormone. *J. Clin. Invest.* 1987; 73: 404–408.
 16. Paschke R., Kist A., Janicke R. Lack of intrathyroidal tumor necrosis factor alpha in Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76: 97–102.
 17. Provinciali M., Muzzioli M., Di Stefano G., Fabris N. Recovery of spleen cell natural killer activity by thyroid hormone treatment in old mice. *Nat. Immun. Cell. Growth Regul.* 1991; 10: 226–236.
 18. Roura-Mir, Catalfamo M., Sospedra M. et al. C. Single-cell analysis of intrathyroidal lymphocytes shows differential cytokine expression in Hashimoto's and Graves' disease. *Europ. J. Immunol.* 1997; 27: 3290–3302.
 19. Salvi M., Pedrazzoni M., Girasole G. et al. Serum concentrations of proinflammatory cytokines in Graves' disease: effect of treatment, thyroid function, ophthalmopathy and cigarette smoking. *Europ. J. Endocrinol.* 2000; 143: 197–202.
 20. Solerte S.B., Precerutti S., Gazzaruso C. et al. Defect of a subpopulation of natural killer immune cells in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: normalizing effect of dehydroepiandrosterone sulfate. *Europ. J. Endocrinol.* 2005; 152: 703–712.