

# 3. **СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ АУТОИММУННЫХ ТИРЕОИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Иммунология сегодня переживает этап бурного развития, буквально на глазах раскрывая и уточняя механизмы аутоиммунных заболеваний, в том числе АИТЗ.

В настоящее время установлено, что аутоиммунные нарушения в ЩЖ — процесс многоступенчатый, требующий взаимодействия ряда генетических и внешних факторов для развертывания полной картины заболевания. Аутоиммунная патология имеет в своей основе потерю толерантности или естественной неотвечаемости по отношению к собственным антигенам. Как следствие, происходит продукция аутоантител или цитотоксических клеток, которые ведут к развитию заболевания.

Естественная иммунологическая толерантность, согласно теории Бернета, базируется на том, что во время эмбрионального развития все клоны иммунокомпетентных клеток, которые могли бы реагировать с антигенами собственных тканей, элиминируются или инактивируются, и поэтому на более поздних стадиях развития иммунный ответ на антигены собственного организма отсутствует. По мнению Бернета, аутореактивные клетки элиминируются вилочковой железой, то есть уже в процессе становления иммунной системы формируется способность организма отличать свое от чужого.

На сегодняшний день выделяют два возможных способа аутоиммунизации организма.

1. Аутоиммунизация с помощью антигенов, к которым не выработана иммунологическая толерантность.
2. Отмена естественной иммунологической толерантности с помощью модифицированных антигенов или иммунокомпетентных клеток.

В то же время в организме имеется ряд структур, содержащих антигены, у которых в период становления естественной иммунологической толерантности был ограничен или отсутствовал во-

обще контакт с клетками иммунной системы. Это так называемые естественные аутоантигены. Для индукции иммунного ответа на эти аутоантигены нет необходимости в изменении их структуры или отмене иммунологической толерантности. Например, особенности анатомического строения ряда органов и тканей в значительной мере ограничивают доступ иммунокомпетентных клеток к антигенам этих так называемых «забарьерных» органов и тканей. А к ним благодаря гематоэнцефалическому, гистогематическому барьерам и базальным мембранам относятся: кора головного мозга, семенники, хрусталик глаза и коллоид ЩЖ (Хмельницкий О.К., 2002). Однако в условиях патологического процесса происходит образование большого количества новых антигенов, и к ним вырабатываются аутоантитела. Именно такой механизм выработки АТ к тиреоглобулину имеет место при воспалительных заболеваниях ЩЖ.

Аутоиммунизации способствуют также первичные изменения иммунной системы (чаще всего — дефект Т-супрессоров), связанные с нарушением механизмов поддержания нормальной иммунологической толерантности организма. Характерным для АИТЗ является образование антител к различным белкам, в частности к ТГ, ТПО, к рецептору ТТГ и, как сравнительно недавно установлено, к другим белкам, которые экспрессируются на тиреоцитах или внутритиреоидальных Т-лимфоцитах (например, антитела к белку температурного шока) (McGrogan A., 2008).

Почти 50 лет в нашем распоряжении имеются методы определения аутоантител к ТГ, и общепринято считать, что такие АТ являются эпифеноменом и не участвуют в процессах деструкции ЩЖ. Однако лишь в последние годы получены данные, показывающие, что АТ к ТГ являются гетерогенными. Это обусловлено наличием двух видов эпитопов ТГ, которые могут быть идентифицированы высокоспецифичными моноклональными антителами (Spencer C., 2013). При анализе АТ к ТГ, которые встречаются у практически здоровых лиц, оказалось, что выявляемые у них АТ направлены только к одному из эпитопов ТГ. Не исключается, что при АИТЗ в патогенез развития заболевания могут быть вовлечены не все, а только так называемые болезнь-специфические эпитопы (Okosieme O.E., 2003). В исследованиях на животных показано, что иммуногенность ТГ зависит от степени йодирования. Так, высокойодированный ТГ более иммуногенен по сравнению с ТГ, йодирование которого незначительно.

Наряду с гетерогенностью АТ к ТГ при АИТЗ четко определяется гетерогенность и АТ к ТПО, которые, видимо, способны распознавать различные связывающие места в молекуле тиреоидной пероксидазы (Bülow-Pedersen I., 2006). На сегодняшний день обнаружено, что не все АТ к ТПО, содержащиеся в сыворотке крови больных, а лишь некоторые из них обладают способностью к ингибированию активности тиреоидной пероксидазы, причем степень угнетения активности ТПО была более высокой в сыворотке крови больных с АИТ, чем при ДТЗ. Видимо, в случае как с АТ к ТГ, так и с АТ к ТПО имеет место комплексообразование таких АТ с различными эпитопами ТПО. При скрининге большого количества сывороток было показано, что АТ к высокойодированному ТГ, перекрестно реагирующие с АТ к ТПО, выявляются у больных с АИТ в сочетании с гипотиреозом и очень редко выявляются у больных с АИТ без гипотиреоза, что может быть косвенным свидетельством того, что такие АТ ответственны за развитие гипотиреоза (Wang G.C., 2010).

ТТГ опосредует свое трофическое и стимулирующее биосинтез тиреоидных гормонов влияние посредством рецепторов к ТТГ, которые также являются антигеном. При АИТЗ выявляются как тиреоидстимулирующие АТ, ответственные за развитие ДТЗ, так и АТ, ингибирующие связывание ТТГ с рецептором, вероятно, участвующие в патогенезе гипотиреоза. АТ к рецептору ТТГ, подобно АТ к ТПО и ТГ, гетерогенны, но идентификация их гетерогенности затруднена в связи с их низким титром (в 100 раз ниже титра АТ к ТПО) в сыворотке крови больных АИТ (Jaume J.C., 1997). Патогенез АИТ связывают с эффектом блокирующих АТ к рецепторам ТТГ. Несмотря на то, что натрий-йодный симпортер (НИС) был идентифицирован в мембранах тиреоцитов сравнительно недавно, уже установлено, что у больных АИТЗ выявляются АТ к этому белку (Weetman A., 2016).

Циркулирующие в крови АТ к ТГ и ТПО не имеют повреждающего влияния, пока они не скооперируются с Т-лимфоцитами киллерами, которые выделяют цитотоксические факторы, разрушающие клетки (Hidaka Y., 1992). Этот процесс называют антителилозависимой, клеточно-опосредованной цитотоксичностью. Сенсибилизированные к специфическим антигенам Т-лимфоциты выделяют лимфокины, которые участвуют в эффекте цитотоксичности и непосредственно повреждают клетки-мишени. К лимфокинам относятся: лимфотоксин, фактор хемотаксиса, фактор не-

кроза опухолей и т.д. Таким образом, в патогенезе АИТЗ участвуют и клеточные, и гуморальные компоненты иммунного ответа (Балаболкин М.И., 2007).

Доказано, что в деструкции тиреоцитов большую роль играют Th1-опосредованные механизмы, включающие продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-12, ИНФ- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ , чем Th2-опосредованные, управляемые противовоспалительными цитокинами ИЛ-4 и ИЛ-10. Инфильтрация макрофагов-мусорщиков в тиреоидные фолликулы, разрушающая тиреоциты, связана с Th1-опосредованными механизмами. Различия в клинических вариантах течения АИТЗ, видимо, связаны с наличием и превалированием тех или иных аутоантител. Типы аутоантител представлены в табл. 3.1.

Полученные к настоящему времени данные позволяют представить возможный механизм патогенеза АИТЗ (рис. 3.1).

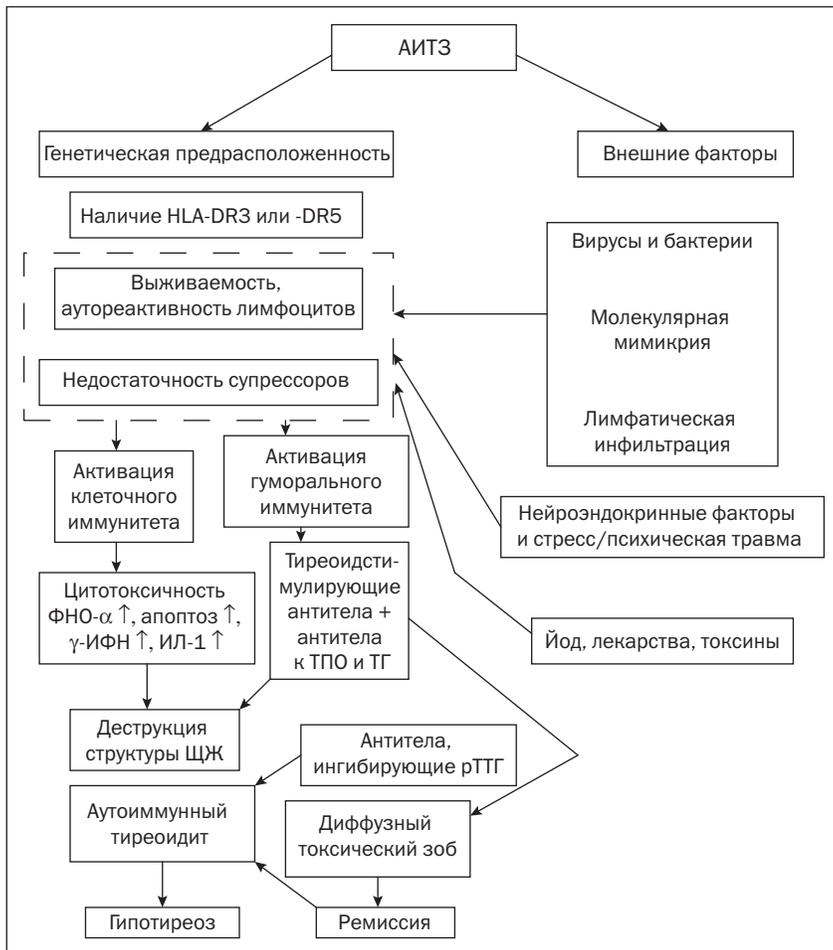
В начальной стадии болезни в ЩЖ аккумулируются антиген-презентирующие клетки (АПК) HLA класса II, в частности дендритные клетки и различные подклассы макрофагов. АПК презентуют тиреоидспецифические аутоантигены наивным T-клеткам, что ведет к их активации и клональной экспансии. Можно говорить

**Таблица 3.1. Характеристика аутоантител при аутоиммунных тиреоидных заболеваниях (Балаболкин М.И., 2007)**

Тип аутоантител	Биологическая активность
АТ к ТПО	В некоторых случаях угнетают активность пероксидазы
АТ, блокирующие связывание ТТГ с рецептором	Угнетение связывания ТТГ с рецептором и блокада действия ТТГ
АТ, угнетающие связывание ТТГ с рецептором	Снижение комплексообразования ТТГ с рецептором и снижение функции ЩЖ
Ростстимулирующие АТ	Стимуляция роста клеток ЩЖ и увеличение ее размеров
Цитотоксические АТ	Цитотоксическое влияние на клетки ЩЖ
АТ к ТГ	Биологическая активность неизвестна
Тиреоидстимулирующие АТ (в высоком титре редко, в основном в первые месяцы и годы заболевания)	Стимуляция биосинтеза тиреоидных гормонов и наличие клинических признаков тиреотоксикоза легкой и средней степени тяжести
АТ к НИС	Блокада захвата йода ЩЖ

об основной роли молекул HLA класса II в реализации иммунного ответа, их необходимости для антигенной активации Т-клеток.

В отличие от В-клеток, которые непосредственно распознают антиген за счет своих иммуноглобулиновых рецепторов, Т-клетки могут распознать его только в том случае, если антиген в виде пептида экспрессирован на клеточной мембране в комплексе с собственной HLA-молекулой.



**Рисунок 3.1. Механизм развития аутоиммунных тиреоидных заболеваний (Балаболкин М.И., 2007)**

Таким образом, **начальная стадия** болезни сопровождается фазой клональной экспансии и созревания аутореактивных Т- и В-лимфоцитов в региональных лимфоузлах.

**Центральная (средняя) фаза** АИТ характеризуется узнаванием лимфоцитами презентруемых антигенов, что вызывает неконтролируемую продукцию аутореактивных CD4+ Т-клеток, CD8+ цитотоксических Т-клеток и аутоантител — иммуноглобулинов G (IgG). Первоначально продукция аутореактивных клеток и аутоАТ происходит в региональных лимфоузлах, позже лимфоидная ткань развивается прямо в ЩЖ. Эта ткань хорошо организована, по периферии пронизана плазматическими клетками, продуцирующими АТ ТГ. Она обычно не деструктивна и мирно сосуществует с окружающими тиреоцитами.

**В финальной, деструктивной стадии** АИТ аутореактивные Т-клетки диффузно аккумулируются в большом количестве и инфилтрируют паренхиму ЩЖ.

Тиреоидная деструкция при АИТ как результат органоспецифического аутоиммунного процесса в ЩЖ, естественно, определяет интерес исследователей к особенностям апоптоза при данной патологии (Giordano С., 2001; Fountoulakis S., 2004; Bretz J.D., 2001).

## **Аутоиммунные тиреоидные заболевания и апоптоз. Современные представления**

Апоптоз — необходимый механизм в метаболизме зрелой ткани, с помощью которого происходит элиминация пулов клеток:

- продуцируемых в избытке;
- неправильно развивающихся;
- инфицированных;
- имеющих значительные генетические повреждения или более не нужных для функционирования тканей.

Он играет важную роль в нормальной физиологии организма, поддерживая динамическое равновесие между пролиферацией и гибелью клеток.

Апоптоз характеризуется серией морфологических и биохимических изменений:

- уменьшением объема;

- фрагментацией нуклеарного хроматина, компактностью цитоплазматических органелл;
- дилатацией эндоплазматического ретикулула;
- преобразованием плазмменных мембран в апоптотические тельца.

Апоптотические тельца содержат в себе интактные органеллы и доли ядра. Они быстро распознаются и поглощаются профессиональными фагоцитами.

Идентифицированы некоторые биохимические маркеры апоптоза, включающие фрагментацию ядерной ДНК, активацию аспартатспецифических протеаз, известных как каспазы, и экстернализацию остатков фосфолипида фосфатидилсерина (ФС) на клеточной поверхности.

В условиях АИТ аутоиммунные нарушения характеризуются преобладанием деструктивного процесса над способностью восстановления тиреоидной ткани примерно в 5–10 раз. Признаки апоптоза имеют место и в нормальной ЩЖ, но при АИТ он растет, особенно при манифестном гипотиреозе.

Установлено, что в нормальной ЩЖ имеются тщательно регулируемые механизмы клеточной смерти и самозащиты против атак инфильтрирующих активных Т-клеток, вызванных апоптозом. По мере продукции новых тиреоцитов разрушаются старые клетки, и при этом поддерживаются нормальные размеры и функция ЩЖ, то есть клеточный апоптоз осуществляется на низком уровне.

Инициировать неконтролируемый апоптотический процесс в тиреоидной клетке могут различные негенетические повреждения, которые влияют на экспрессию ингибитора апоптоза молекулы Bcl-2 или мембранного лиганда FasL (Arscott P.L., 1998).

Тиреоциты в ЩЖ при АИТ способны к гиперпродукции Fas и FasL на своей поверхности, индуцируя таким путем «братоубийственный» апоптоз. Кроме того, в такой ЩЖ продуцируется большое количество ИЛ-1 $\beta$ , которые, в свою очередь, индуцируют экспрессию Fas в нормальных тиреоцитах, что ведет к массивному апоптозу клеток. Все это может играть роль в прогрессировании деструктивного процесса в ЩЖ, свойственного АИТ.

АИТ характеризуется высокой экспрессией Fas-FasL системы, причем апоптотические клетки определяются в участках, инфильтрированных лимфоцитами, даже на фоне длительной заместительной терапии левотироксином (Dong Z., 2002).

Установлено, что и в зонах, которые контактируют с лимфоидными инфильтратами, тиреоидные клетки имеют признаки апоптоза.

На сегодня рассматриваются три механизма, посредством которых Т-клетки могут влиять на деструкцию тиреоцитов (Walker L.S., 2002; Кандроп В.И., 2002; Usharauli D., 2003; Anderson M.S., 2005).

1. Клеточный лизис может вызвать появление перфорин-экспрессирующих Т-клеток, которые способствуют перфорации поверхности клеток-мишеней.

2. Т-клетки, которые экспрессируют FasL, особенно фенотип CD8+ Т-лимфоцитов, могут индуцировать апоптоз в тиреоцитах, экспрессирующих Fas. В свою очередь, экспрессия Fas на тиреоцитах происходит под влиянием ИЛ-1 $\beta$ , тогда как активированные рецепторы ТТГ ингибируют экспрессию Fas. Поэтому такой механизм апоптоза может вести к развитию АИТ, но не ДТЗ. Таким образом, различный алгоритм Fas-/FasL-экспрессии объясняет высокий при АИТ и низкий при ДТЗ апоптоз тиреоцитов.

3. Цитокины Т-клеточного происхождения могут непосредственно повреждать тиреоциты, приводя к функциональной недостаточности.

На сегодняшний день доказано, что при АИТ и ДТЗ молекулярные механизмы, включающие клеточный апоптоз, детерминируют противоположный фенотипический исход, а именно — тиреоидную деструкцию при АИТ и тиреоидную гиперплазию при ДТЗ.

Темп апоптоза тиреоцитов определяют клинические проявления тиреоидного аутоиммунитета. Медленный в нормальной ЩЖ, он значительно растет при АИТ, но не при ДТЗ. Поэтому регуляция выживания тиреоцитов — стержневой патогенетический фактор (Фадеев В.В., 2005).

## Т-регуляторные клетки

Существенным достижением в углублении понимания иммуногенеза АИЗ стало выделение популяции CD4+ CD25+ Т-клеток, которые названы Т-регуляторными (T<sub>рег</sub>) (Гольцев А.Н., 2007; Piccirillo С.А., 2004).

Установлено, что эти клетки с регуляторными функциями являются доминирующей Т-клеточной популяцией, которая опосре-

дует периферическую толерантность и предупреждает активацию аутореактивных Т-клеток.

$T_{\text{рег}}$  составляют 5–10 % от всех CD4+ Т-клеток у людей. Отсутствие или блокада этих клеток обостряет АИЗ и активирует патогенные Т-клетки.

В норме  $T_{\text{рег}}$  генерируются в кортикальном эпителии тимуса. Когда тимоциты дифференцируются в  $T_{\text{рег}}$ , они экспрессируют FoxP3 у людей — специфический генетический маркер, экспрессия которого в большом количестве происходит только на  $T_{\text{рег}}$ . Экспрессия FoxP3 необходима не только для генерации  $T_{\text{рег}}$  в тимусе, но и для поддержки их на периферии.

FoxP3 ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов, которые участвуют в активации Т-клеток, то есть избыточная экспрессия FoxP3 ингибирует активацию Т-клеток (Sakaguchi S., 2005).

Вовлечение Т-клеточных рецепторов необходимо для опосредования механизмов супрессии путем ингибирования продукции ИЛ-2 через секрецию противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-10, TGF- $\beta$ , и/или путем непосредственного контакта «клетка-клетка» с антигеном. Следует отметить, что в большинстве публикаций поддерживается мысль, что опосредованная  $T_{\text{рег}}$  супрессия осуществляется антигенспецифическим способом (Leech M.D., 2008; Vasu C., 2003).

Регуляторные Т-клетки впервые описаны в 1970-х годах и были отнесены к супрессорным Т-клеткам. В эксперименте было показано, что  $T_{\text{рег}}$  могут непосредственно подавлять пролиферацию и CD4+, и CD8+ Т-клеток. Однако последние данные свидетельствуют, что *in vivo*  $T_{\text{рег}}$  воздействуют на ДК и удерживают их в толерантном состоянии, лишая эти клетки способности активировать другие аутореактивные Т-клетки.

Sakaguchi и соавт. (2005) продемонстрировали, что удаление  $T_{\text{рег}}$  инициирует мультиорганный аутоиммунный процесс у реципиента. В соответствии с этим больные с различными АИЗ имеют дефицит  $T_{\text{рег}}$ . У мышей, дефицитных по FoxP3, развиваются тяжелые лимфопролиферативные аутоиммунные расстройства. Мутация гена FoxP3 у людей ведет к синдрому IPEX (иммунодисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-linked (врожденный комбинированный иммунодефицит, сцепленный с X-хромосомой)), который на фоне тяжелого АИТЗ приводит к смерти.

Эффект  $T_{\text{рег}}$  является антигенспецифичным и контролируется специфическим T-супрессорным рецептором, экспрессируемым на  $T_{\text{рег}}$ .

Выявлена значительная роль  $T_{\text{рег}}$  в предотвращении АИЗ, а также развитии аутоиммунных реакций на аллотрансплантаты, что является очень важным и перспективным для использования в профилактических целях (Ganesh V.B. et al., 2006).

## Дендритные клетки

Дендритные клетки — это семейство профессиональных АГ-презентирующих клеток (АПК), которые играют ключевую роль в инициации адаптивного иммунитета через активацию наивных T-клеток. ДК являются тканевыми макрофагами — производными моноцитов. Моноциты периферической крови и тканевые макрофаги происходят из полипотентной стволовой клетки. Попав в кровяное русло, моноциты в течение 2–3 суток расселяются в ткани, где они превращаются в различные тканевые макрофаги (Bromley S.K., 2002; Hochrein H., 2001):

- плевральные и перитонеальные макрофаги;
- звездчатые ретикулоэндотелиоциты (купферовские клетки) печени;

- альвеолярные макрофаги;
- интердигитальные клетки лимфатических узлов;
- макрофаги вилочковой железы (тимические);
- костномозговые макрофаги;
- остеокласты;
- синовиальные клетки (тип А);
- глиальные макрофаги (микроглиоциты) мозга;
- мезангиальные клетки почек;
- поддерживающие клетки (клетки Sertoli) яичка;
- дендритные клетки лимфатических узлов и селезенки;
- клетки Лангерганса кожи и слизистых оболочек.

Как и другие АПК, ДК являются высокомобильными и мигрируют от периферических тканей, где они широко распространены, в лимфоидные органы через кровь и/или лимфу.

Незрелые ДК экспрессируют низкий уровень HLA класса II и коstimуляторных молекул. В условиях созревания при появлении соответствующих антигенов или воспалительных стимулов этот

уровень драматически возрастает. Периферические незрелые ДК специализируются на захвате АГ, по мере вызревания они теряют такую способность и становятся высокоэффективными АПК. Эти ДК могут активировать Т-клетки путем непосредственного взаимодействия с рецепторами Т-клеток, через некоторые мембранные рецепторы-лиганды, а также через продукцию цитокинов. ДК также способны представлять АГ. Они встречаются в периферических тканях даже после их миграции из Т-клеточных зон в лимфоидные органы. Это способствует аккумуляции и персистенции (в течение 100 часов) HLA классов I-/II-пептидных комплексов, формирующих иммунологические комплексы с наивными Т-клетками. И наоборот, внутриклеточная изоляция пептидного комплекса класса I или блокада взаимодействия пептидной связи с HLA в незрелых ДК может отсрочить презентацию пептидов HLA (Manickasingham S.P., 2000; 2003).

Зрелые ДК имеют по меньшей мере две отдельные линии: лимфоидную (CD8a+) и миелоидную (CD8a-) (Steinman R.M., 2003).

CD8a+ ДК определяются в зонах, богатых Т-клетками, а CD8a- ДК локализуются в маргинальных зонах в селезенке и лимфоузлах, которые под воздействием АГ-стимуляции быстро мигрируют в зону Т-клеток. И CD8a+, и CD8a- экспрессируют высокие уровни HLA класса II, а также костимуляторные молекулы и могут действовать как эффективные АПК. Они также индуцируют различные АГ-специфические Th-ответы: CD8a+ ДК — преимущественно Th1-ответ, а CD8a- ДК — Th2-ответ.

Поскольку ДК необходимы для активации наивных Т-клеток, то они также играют значительную роль в срыве аутоотолерантности. ДК — одни из самых ранних клеток, инфильтрирующих ткани-мишени при АИЗ. Они способствуют привлечению и/или активации аутореактивных Т- и В-клеток (Serafini B., 2000).

Установлено, что только связанные с ДК (а не с другими АПК) аутоантигены могут индуцировать АИЗ. В условиях эксперимента введенные ДК (полученные от донора с острым АИТ или *in vitro* в условиях, способствующих их вызреванию) в присутствии хемокинов, продуцируемых в ткани-мишени, вовлекаются в формирование организованной лимфоидной структуры.

Способность ДК или индуцировать толерантность, или активировать и наивные, и активированные Т-клетки, как выявлено, зависит от их субтипа и степени матурации (зрелости), а также от уровня экспрессии костимуляторов и других вспомогательных

молекул. Презентация аутоантигенов незрелыми ДК ведет к элиминации/супрессии аутореактивных Т-клеток. Введение ДК с аутоантигенными пептидами может индуцировать толерантность в отношении некоторых системных, а также органоспецифических АИЗ (Penna G., 2002; Voisine C., 2002).

Итак, степень зрелости ДК, которые представляют антигены, является определяющим фактором характера иммунного ответа.

В последних исследованиях также показано, что дефект апоптоза ДК может стать независимым фактором манифестации аутоиммунного процесса, то есть эти клетки могут быть ключевым инициатором аутоиммунного ответа у лиц с дефицитом их апоптоза. Также это свидетельствует о центральной роли этих клеток в поддержке ауто толерантности. Селективная активация различных подгрупп ДК может стать эффективным средством супрессии аутоиммунных нарушений.

Схема развития аутоиммунного процесса в щитовидной железе представляется следующим образом (по Weetman A., DeGroot L.J., 2016).

1. Антиген захватывается дендритными клетками ЩЖ и затем перемещается в близлежащий лимфоузел, где происходит презентация АГ Т-клеткам, приводя к последующей активации В-лимфоцитов и дифференцировке их в плазматические клетки.

2. Т-клетки активно вторгаются в ЩЖ, инициируя иммунную атаку с вовлечением различных эффекторных механизмов, в частности антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность и другие формы цитотоксичности, приводя к развитию тиреоидита и деструкции железы.

Результаты экспериментальных исследований относительно механизмов инициации и прогрессирования АИЗ позволили обобщать один из путей их профилактики и лечения.

Установлено, что переключение иммунного ответа преимущественно с Th1- на преимущественно Th2-тип при экспериментальном АИТ (ЭАИТ) является эффективным профилактическим мероприятием. Степень протекции зависит от метода и времени инициации терапии. Такие исследования показывают, что аутоиммунный ответ регулируется тонким балансом между Th1- и Th2-цитокинами, а аккуратное манипулирование этим балансом может или вызвать, или предупредить развитие ЭАИТ. При использовании ряда подходов для переключения иммунного ответа при аутоиммунных тиреоидных состояниях для снижения риска развития или

профилактики рецидивов заболевания исход болезни варьировал от полного выздоровления до тяжелых обострений. Наиболее вероятно, это связано с разницей во времени и в методе терапии. Экспериментальными исследованиями установлено, что устойчивость против аутореактивных Т-клеток может быть индуцирована и путем разрушения костимуляторных сигналов. В то же время выявлено, что ДК включены в механизмы как поддержки ауто толерантности к тиреоидным антигенам, так и индукции АИТ (Zhang W., 2001).

Фенотипическое переключение может играть очень важную роль в контроле АИТ. Мишенями для фенотипического переключения могут быть провоспалительные цитокины (ИЛ-12, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2), продукция которых ответственна за развитие Т-клеточно-опосредованной аутоиммунной патологии (Th1-тип иммунного ответа), либо противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, -5, -10), участвующие в формировании Th2-иммунного ответа, а также ИЛ-17, вовлеченный в аутоиммунные процессы. Следует подчеркнуть, что фенотипическое переключение определяется не только природой антигена и генетическими особенностями животного, но и подтипом ДК, которые вовлечены в Т-клеточный ответ (Chen K., 2001).

ДК делятся на CD8a+ (лимфоидные) и CD8a- (миелоидные) клетки, которые лежат в основе индукции Th1- и Th2-ответа соответственно. Таким образом, фенотипическое переключение можно воспроизвести путем использования цитокиновых модуляторов, влияющих на Т-клетки, и/или ДК.

## **Современные представления о роли инфекции в патогенезе аутоиммунной тиреоидной патологии**

К настоящему времени среди немалого числа еще не выясненных моментов в патогенезе АИТЗ остается вопрос: какие факторы или механизмы заставляют ДК, которые являются антигенпрезентирующими клетками, передвигаться в ЩЖ? Если судить по сегодняшним публикациям, которые касаются роли инфекции в активизации аутоиммунных процессов, то можно сделать вывод, что ведущая их направленность связана с исследованиями внутриклеточных патогенов (вирусы, микоплазма (Мп), уреоплазма, хла-