

## МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ ХАШИМОТО (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

<sup>1</sup>Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди,  
Харків, Україна

<sup>2</sup>Комунальний заклад «Костянтинівський медичний фаховий коледж»,  
Костянтинівка, Україна

*Мета дослідження.* Систематизувати та проаналізувати матеріал останніх досліджень молекулярних механізмів патогенезу аутоімунного тиреоїдиту Хашимото.

*Матеріали та методи.* У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи.

*Результати.* Аутоімунний тиреоїдит Хашимото – хронічне запальне захворювання щитоподібної залози аутоімунного генезу, при якому в результаті порушення толерантності до аутоантигенів щитоподібної залози відбувається хронічна прогресуюча лімфоїдна інфільтрація з подальшою поступовою деструкцією паренхіми щитоподібної залози. Захворювання частіше спостерігається у віці 45-65 років і є поліфакторним - в його розвиток роблять внесок як генетична схильність, так і фактори середовища. Співвідношення хворих жінок та чоловіків становить приблизно 10-20:1, при чому за останні роки поширеність аутоімунного тиреоїдиту Хашимото зросла більш ніж у 10 разів. При морфологічному дослідженні на розрізі щитоподібна залоза дифузно збільшена, поверхня розрізу бліда, жовто-коричневого кольору, щільна та вузлувата. При мікроскопічному дослідженні в паренхімі виявляються численні великі мононуклеарні запальні інфільтрати, що складаються з малих лімфоцитів та плазматичних клітин, та добре сформовані гермінативні центри. Для оцінки ступеня вкладу генетичних та середовищних факторів використовується близнюковий метод. Дослідження демонструють значно більшу конкордантність у монозиготних близнюків, ніж у дизиготних, що підтверджує важливу роль генетичних факторів в етіології. Серед основних імунних механізмів пошкодження виділяють: пряма дія цитотоксичних Т-клітин CD8<sup>+</sup> на тиреоцити, шляхом зв'язування через систему Fas-рецептор – Fas-ліганд; вплив цитокінів, зокрема – інтерферону  $\gamma$ , який виробляється T<sub>H</sub>1 клітинами і призводить до активації макрофагів з подальшими пошкодженнями фолікулів, антитіло-

залежну клітинно-опосередковану цитотоксичність, при якій Fc фрагменти антитіл, попередньо зв'язаних з тиреоцитами, є сайтами зв'язування з клітинами, що здійснюють кілінг, зокрема – із NK клітинами. З точки зору пошкодження клітин щитоподібної залози, цитокіни, що виробляються лімфоцитарним інфільтратом, відіграють ключову роль. Це і диференціювання, і передача сигналу, і стимуляція інших клітин до вивільнення прозапальних медіаторів або синтезу антитіл. Варто відзначити їхню здатність стимулювати і самі клітини щитоподібної залози до вивільнення медіаторів запалення, тим самим посилюючи та закріплюючи аутоімунний процес. Дослідники виділяють й інші механізми, при цьому співвідношення їхнього внеску у розвиток загального патологічного процесу є предметом дискусій та може відрізнятися у різних пацієнтів. Одним з пояснень може стати поліфакторність захворювання, зокрема різні генетичні мутації можуть призводити до різних порушень внутрішньоклітинної та міжклітинної сигналізації, проте результируючим фактором буде один – імунна аутоагресія.

*Висновки.* Патогенез аутоімунного тиреоїдиту Хашимото – складний і багатогранний, включає як гуморальний так і клітинний імунітет. Захворювання може бути спровоковане як мутацією в механізмах імунної регуляції, мутацією в клітинах самої щитоподібної залози, так і факторами середовища.

**Ключові слова:** аутоімунний тиреоїдит Хашимото, щитоподібна залоза, аутоантигени, імунні механізми пошкодження, аутоантитіла, тиреоцити, аутоімунне захворювання, тиреотропний гормон, лімфоцити, інтерлейкіни.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Публікація є фрагментом планової науково-дослідної теми кафедри анатомії і фізіології людини імені д.м.н., проф. Я.Р. Синельникова ХНПУ імені Г.С. Сковороди «Вплив

факторів зовнішнього середовища на морфофункціональний стан організму», № держ. реєстрації 0119U002219.

**Вступ.** Автоімунний тиреоїдит Хашимото (АІТ) – хронічне запальне захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) автоімунного генезу, при якому в результаті порушення толерантності до аутоантігенів ЩЗ відбувається хронічна прогресуюча лімфоїдна інфільтрація з подальшою поступовою деструкцією паренхіми ЩЗ з 70-80% вірогідністю переходу у первинний гіпотиреоз [1-3]. Разом із хворобою Грейвса є найбільш розповсюдженим автоімунним захворюванням ЩЗ. Захворювання найчастіше спостерігається у віці 45-65 років, причому ризик виникнення зростає з віком. Це захворювання поліфакторне – в його розвиток роблять внесок як генетична схильність, так і фактори середовища. Співвідношення хворих жінок та чоловіків становить приблизно 10-20:1 [2, 4]. За останні 20 років поширеність АІТ зросла більш ніж у 10 разів. Під час лабораторної діагностики виявляються антитіла до тиреоглобуліну та тиреопероксидази (S-TG (ТГ)Ab, S-TPO (ТПО) Ab), в подальшому – зниження рівнів тиреоїдних гормонів з підвищенням рівня ТТГ за механізмом негативного зворотного зв'язку. У процесі хронізації захворювання може значно погіршувати якість життя пацієнтів [3-5]. Незважаючи на значні досягнення в галузі молекулярної патофізіології та імунології, повне розуміння патогенезу АІТ, через його багатофакторність, залучення як гуморального, так і клітинного імунітету ще далеко до логічного завершення, а багато досліджень надають суперечливі результати [3, 4].

**Мета дослідження.** Систематизувати та проаналізувати матеріал останніх досліджень молекулярних механізмів патогенезу АІТ.

**Матеріал та методи дослідження.** У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи.

Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 45 джерел сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури, що присвячена патогенезу АІТ, молекулярним механізмам, що призводять до ураження ЩЗ, пошуку окремих генів, відповідних за розвиток захворювання.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При АІТ на розрізі ЩЗ дифузно збільшена, поверхня розрізу бліда, жовто-коричневого кольору, щільна та вузлувата. При мікроскопічному дослідженні в паренхімі виявляються численні великі мононуклеарні запальні інфільтрати, що складаються з малих лімфоцитів та плазматичних клітин, та добре сформовані гермінативні центри. Фолікули ЩЗ атрофічні, часто вистелені епітеліальними клітина-

ми з добре вираженою еозинофільною зернистою цитоплазмою – клітинами Гюртле, які з'являються внаслідок метаплазії кубічного фолікулярного епітелію. Також збільшується обсяг інтерстиціальної сполучної тканини, при фіброзному варіанті – виражена атрофія фолікулів з наявністю колоїдоподібної фіброзної тканини з великих пучків колагенових волокон без клітин, що оточує залишки тканини ЩЗ [1, 6-7].

На відмінності в поширеності АІТ серед чоловіків і жінок є кілька точок зору. З одного боку, ризик автоімунної патології у жінок загалом вищий внаслідок інгібуючого впливу естрогенів на Т-супресори. З іншого боку, можливим механізмом втрати імунологічної толерантності при АІТ є асиметрична інактивація Х-хромосом (ХСІ). У жіночому організмі одна з Х-хромосом завжди інактивована. Внаслідок конкуренції у ранньому ембріональному періоді між Х-хромосомами в організмі жінки часто утворюються дві клітинні лінії в середньому співвідношенні 50:50, з яких у першій половині експресується Х-хромосома батька, у другій – матері. При асиметричній ХСІ це співвідношення змінюється, на одній з хромосом аутоантигени можуть не експресуватися в потрібній кількості в тканинах, відповідальних за підтримку толерантності, наприклад – тимусі. У такому разі експресія в інших органах може призвести до аутоагресії [2].

Для оцінки ступеня вкладу генетичних та середовищних факторів використовується близнюковий метод. Дослідження демонструють значно більшу конкордантність у монозиготних близнюків (МЗ), ніж у дизиготних, що підтверджує важливу роль генетичних факторів в етіології. Проте серед МЗ рівень конкордантності був набагато нижчим за 100%. Лише у 73% випадків виявлялася генетична схильність, відповідно у 27% основну роль відігравали фактори середовища [2, 4]. Також зазначено, що поширеність АІТ значно вища серед осіб, які страждають на інші автоімунні захворювання, такі як хвороба Аддисона, цукровий діабет I типу, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак [4-6].

Серед основних імунних механізмів пошкодження виділяють: пряма дія цитотоксичних Т-клітин CD8+ на тиреоцити, шляхом зв'язування через систему Fas-рецептор – Fas-ліганд; вплив цитокінів, зокрема – інтерферону  $\gamma$ , який виробляється  $T_H1$  клітинами і призводить до активації макрофагів з подальшими пошкодженнями фолікулів, антитіло-залежну клітинно-опосередковану цитотоксичність, при якій Fc фрагменти антитіл, попередньо зв'язаних з тиреоцитами, є сайтами зв'язування з клітинами, що здійснюють клінінг, зокрема – із NK клітинами [2, 8]. З точки зору пошкодження клітин ЩЗ, цитокіни, що виробляються

лімфоцитарним інфільтратом, відіграють ключову роль. Це і диференціювання, і передача сигналу, і стимуляція інших клітин до вивільнення прозапальних медіаторів або синтезу антитіл. Варто відзначити їхню здатність стимулювати і самі клітини ЩЗ до вивільнення медіаторів запалення, тим самим посилюючи та закріплюючи автоімунний процес [8, 9]. Дослідники виділяють й інші механізми, при цьому співвідношення їхнього внеску у розвиток загального патологічного процесу є предметом дискусій та може відрізнятися у різних пацієнтів. Одним з пояснень може стати поліфакторність захворювання, зокрема різні генетичні мутації можуть призводити до різних порушень внутрішньоклітинної та міжклітинної сигналізації, проте результируючим фактором буде один – імунна аутоагресія [3-5, 10].

Найбільш важливою у презентації антигенів ЩЗ для Т-клітин є роль В-клітин, що секретують антитіла до ЩЗ [9, 10]. У дослідженні Ben-Skowronek із співавторами виявили, що приблизно половину клітин мононуклеарних лімфатичних інфільтратів становили CD79alpha+ В-лімфоцити [11]. Встановлено, що антитіла до тиреоцитів можуть вироблятися в лімфоїдній тканині за межами ЩЗ [8-10]. Найвідомішими представниками антитіл є Ат до ТГ та Ат до ТПО [2-5, 9]. Однак нещодавно були виявлені варіанти АІТ із позитивним IgG4 субкласом проти тиреоцитів. Такі пацієнти демонструють більш високий рівень фіброзу та більш поширену дегенерацію фолікулярних клітин [12]. Також при АІТ можуть виявлятися антитіла проти канала-симпортера натрію-йодиду та пендрину (NIS). NIS опосередковує поглинання йоду ЩЗ, тоді як пендрин відповідає за транспорт йоду в порожнину фолікула. Антитиреоїдні антитіла також мають здатність фіксувати комплемент. В результаті комплементозалежна антитіло-опосередкована цитотоксичність призводить до більшого пошкодження тканини ЩЗ в порівнянні з іншими механізмами агресії [13].

Відомо, що надмірно стимульовані Т-клітини CD4+ відіграють основну роль патогенезі АІТ. Т-клітини виконують дві функції. Т-хелпери типу 2 (Th2) призводять до активної стимуляції та виробництва В-клітин та плазматичних клітин за допомогою IL 4, IL 5, IL 13, які синтезують вищеописані антитіла. Т-хелпери типу 1 (Th1) синтезують переважно інтерферон  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) гамма. Nanba і співавт. встановили, що поліморфізми гена IFN- $\gamma$ , які пов'язані з більш високою продукцією IFN-гамма, частіше зустрічаються у пацієнтів з важкою формою АІТ. Th1-клітини активують цитотоксичні лімфоцити та макрофаги, які безпосередньо впливають на тканину ЩЗ, руйнуючи її фолікулярні клітини. Вважається, що в тканинах ЩЗ у пацієнтів з АІТ

Th1 є переважаючими клітинами, при цьому співвідношення Th1/Th2 зміщено у бік Th1, що призводить до посилення механізмів агресії клітинного імунітету [14]. Однак, в одному з досліджень було виявлено АІТ у 16% із 1239 пацієнтів з алергічним ринітом. Алергічний риніт переважно залежить від реакції Th2, а не від Th1, як у випадку з АІТ. Дані результати вказують на те, що патогенез АІТ може бути набагато складнішим, ніж можна припустити [15].

Важлива роль у патогенезі АІТ відводиться також регуляторним Т-клітинам (Treg). Регуляторні Т-клітини – це Т-хелперні клітини CD4+, які відповідають за придушення аутоімунізації. Вони становлять приблизно 5-10% Т-лімфоцитів. Було показано, що вони не тільки здатні пригнічувати проліферацію та продукцію цитокінів Т-клітинами CD4+CD25, а й пригнічувати проліферацію CD8+ Т-лімфоцитів, дендритних та NK-клітин [16]. Було виявлено дві субпопуляції цих клітин: так звані природні регуляторні Т-клітини та індуковані регуляторні клітини (iTreg; Tr1, Th3 лімфоцити та Tr1-подібні клітини). Природні Treg-клітини CD4+25+ набувають специфічного ядерного фактора транскрипції FoxP3, який відповідає за придушення надмірної реакції імунної системи. FoxP3 блокує експресію прозапальних цитокінів, які активують Th1 лімфоцити. Інша група клітин TCD4+, що виконує регуляторну функцію - це здебільшого Tr1. Вони синтезують IL-10 та TGF $\beta$  [16, 17]. Дослідження, проведені останніми роками, підтвердили регуляторну функцію CD4+CD25+ лімфоцитів, їхню ключову роль в імунній відповіді, а також їх участь у розвитку аутоімунних захворювань ЩЗ. Було виявлено, що у пацієнтів з АІТ є більше Т CD4+ клітин, які демонструють порушену експресію IL-10, TGF $\beta$ , генів транскрипційних факторів FoxP3, STAT1, та STAT3, та критичних генів для Treg клітин (таких як OX40, 4-1BB, ICOS, GITR та CTLA-4). Накопичено дані, що підтверджують асоціацію між локусом CTLA4 та тиреоїдитом Хашимото [17, 18]. Інше дослідження показало зниження рівня регуляторних Т-клітин серед інтратиреоїдних лімфоцитів у осіб з аутоімунною дисфункцією ЩЗ порівняно з контрольною групою. Негативна кореляція спостерігалася між відсотковим вмістом TregCD4+CD25+ лімфоцитів та концентрацією анти-ТПО антитіл у осіб, які не отримували лікування [19].

Нещодавні дослідження вказують на участь у патогенезі АІТ Th17 лімфоцитів. Th17 клітини становлять приблизно 1% CD4+ лімфоцитів у сироватці крові та беруть участь у імунній відповіді проти міжклітинних антигенів. Вони характеризуються експресією таких маркерів, як CCR6 (CD196), IL-23R, IL-12R-beta2, CD49 і CD161 і продукують прозапальні цитокіни, в основному: IL-17A, IL-17F,

IL-21, IL-9, IL-22 та TNF $\alpha$ . Вони розвиваються з Т-хелперних клітин під впливом різних факторів диференціювання, росту та стабілізації, таких як TGF $\beta$  плюс IL-6, IL-21 та IL-23, та транскрипційних факторів, таких як STAT3, ROR $\gamma$  та ROR $\alpha$ . Liu et al та Qin et al виявили, що у пацієнтів з АІТ значно підвищена сироваткова концентрація IL-6 та IL-23 порівняно зі здоровим контролем [20, 21]. Гістопатологічні дослідження показали сильний зв'язок між концентрацією IL-17 та стромальним фіброзом у залозі, що вказує на той факт, що присутність IL-17 посилює місцеве запалення та призводить до фіброзу та атрофії тироцитів [22]. Wang et al. спробували відповісти на питання, чому кількість Th17 збільшується при АІТ. Автори спостерігали підвищену концентрацію прозапального лептину в крові пацієнтів і дійшли висновку, що цей цитокін може індукувати проліферацію Т-лімфоцитів та стимулювати імунну відповідь у напрямку Th17 [23].

Також важлива роль апоптозу у розвитку АІТ. При АІТ апоптоз відіграє важливу роль завдяки зовнішньому шляху апоптозу - індукції через зв'язування FasL (CD95L) з його рецептором Fas (CD95) на поверхні клітини ЩЗ. Після зв'язування у тироциті відбувається каскадна активація прокаспаз та інших проапоптотичних компонентів, що призводить до загибелі клітини [24]. Більш того, активовані в цьому процесі компоненти за допомогою проапоптотичного білка із сімейства Bcl-2, молекули Bid ініціюють внутрішній шлях активації апоптозу, вивільняючи цитохром С. Цитохром С разом з прокаспазою-9 та фактором активації апоптотичної протеази-1 (APAF-1) утворюють комплекс – апоптосому. Всі ці процеси також призводять до загибелі клітки. Внутрішній шлях (мітохондріальний) може бути активований і прямим пошкодженням основних клітинних структур, таких як ДНК. У дослідженнях було продемонстровано, що в результаті спадкової мутації генів Fas або FasL відбувається накопичення Т-клітин та розвиток аутоімунних захворювань, таких як АІТ [25]. Зміни у розподілі маркерів апоптозу на тироцитах також можуть бути викликані прозапальними цитокінами, що виділяються макрофагами та лімфоцитами Th1, такими як IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  та IL-12. Також існує багато відомих інгібіторів апоптозу, а саме FAP-1 (Fas-асоційована фосфатаза 1), FLIP (FLICE-подібний до інгібуючого білок), сімейство білків Bcl-2 (Bcl-2 і Bcl $x$ L), і IAP (інгібуючі апоптотичні білки). Порушення їхньої експресії у тироцитах відіграє важливу роль у патогенезі та руйнуванні паренхіми ЩЗ при АІТ [26].

Останні дослідження також вказують на роль молекул, що вивільняються з вмираючих або мертвих клітин і сприяють розвитку запалення, яке,

своєю чергою, активує імунну відповідь. Було показано, що звільнення геномної ДНК активує вроджений імунітет. У серії експериментів дослідники продемонстрували, що гістон H2B, який зв'язує геномну ДНК, відповідає за активацію вродженого імунітету, і тому пошкодження ЩЗ, мабуть, вистачає для запуску тиреоїдного аутоімунітету [27]. Мікро РНК (міРНК), які є невеликими некодуючими ділянками РНК, також були залучені до патогенезу АІТ. Було показано, що різні міРНК контролюють імунні реакції [28]. У тканині ЩЗ з АІТ, отриманої за допомогою тонко-голкової аспірації, було виявлено зниження рівня miR-155\_2, у поєднанні зі збільшенням miR-200a1 порівняно зі здоровою контрольною тканиною ЩЗ [29].

Також дослідження проводяться і у напрямку молекул МНС класу II. Молекули МНС класу II присутні на фолікулярних клітинах ЩЗ у пацієнтів з тиреоїдитом Хашимото, але відсутні у здорових осіб [30]. Експресія цих молекул на фолікулярних клітинах ЩЗ може бути індукована інтерфероном  $\gamma$  та іншими продуктами Т-клітин, коли Т-клітини активовані, наприклад, інфекційним агентом. Клітини ЩЗ, що експресують молекули МНС класу II, здатні представляти власні антигени Т-клітинам, тим самим додатково активуючи останні і призводячи до запуску аутоімунного процесу з синтезом антитіл проти власних антигенів [31, 32].

Як уже було показано, у процес виникнення та розвитку АІТ залучено велику кількість потенційних сигнальних шляхів та молекул. При цьому відомо, що поодинокі міссенс-мутації може призвести до значної зміни третинної структури білка і втрати ним його функціональних властивостей [33, 34]. Для пошуку потенційних генів-винуватців АІТ використовується метод повногеномного пошуку асоціацій (GWAS). Підбивши підсумок, виявлені механізми можна розділити на ті, що контролюють імунну відповідь і ті, які специфічні для ЩЗ і, таким чином, підвищують ризик її ураження [34, 35]. Серед першої групи велика робота була проведена над генами імунної відповіді, що кодуються комплексом HLA, внаслідок чого, наприклад, з'ясувалося, що HLA-B\*46:01 підвищує ризик розвитку АІТ у дітей у Китаї [36]. Досліджуючи вибірку з 444 японських пацієнтів з АІТ, дійшли висновку, що HLA-A\*02:07 та HLA-DRB4 відповідають за схильність, а HLA-A\*33:03-C\*14:03-B\*44:03-DRB1\*13:02-DQB1\*06:04-DPB1\*04:01 гаплотип, навпаки, забезпечує захист [37]. Ці результати підкреслюють складність вивчення навіть одного набору генів, що мають як захисну, так і потенційно несприятливу дію. Залучення до аутоімунітету багатьох інших імунорегуляторних генів, крім тих, що входять до комплексу HLA, в даний час є очевидним; серед них, як уже було показано вище, однонуклеотидні

поліморфізми (SNPs) у CTLA-4, PTPN22, CD40 та IL2R [38-43]. Недавній мета-аналіз SNP A49G у CTLA-4 показав, що він підвищує ризик розвитку АІТ як у вихідців зі Східної Азії, так і у європейців з коефіцієнтами шансів 1,48 та 1,27 відповідно [39]. АІТ – одне з найчастіших і важких аутоімунних захворювань щитоподібної залози, причому захворюваність у популяції продовжує зростати [44, 45].

**Висновки.** Патогенез АІТ складний і багатогранний, включає як гуморальний так і клітинний імунітет. Захворювання є поліфакторним, його частота в популяції продовжує зростати. Воно може бути спровоковане як мутацією в механізмах імунної регуляції, мутацією в клітинах самої ЩЗ, так і

факторами середовища. Було описано молекулярні механізми, що реалізуються під час розвитку захворювання та призводять до ураження ЩЗ. Комплексне розуміння патогенезу АІТ, пошук нових причин його розвитку є необхідним для розробки нових методів профілактики та лікування.

**Перспективи подальших досліджень.** Важливо не забувати і про фактори середовища, які можуть впливати на розвиток АІТ. Наступним етапом є їх детальний аналіз і оцінка, пошук взаємозв'язків між ними та генетичною схильністю, оцінка впливу факторів середовища на реалізацію конкретної генетичної програми, що призводить до розвитку патології.

## References

1. Vinay K, Abul K, Jon C. *Robbins basic pathology*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia-Pennsylvania: Elsevier; 2018. 910 p.
2. Karachentsev Yul, Kazakov AV, Kravchun NA, Il'ina IM. *100 izbrannykh lektsiy po endokrinologii* [100 Selected Lectures on Endocrinology]. 2<sup>nd</sup> ed. Kharkov: S.A.M.; 2014. 1000 p. [Ukrainian]
3. Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res*. 2015;47:702-710. PMID: 26361257. doi: 10.1055/s-0035-1548832
4. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44:883-890. PMID: 33332019. PMCID: PMC8049926. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1
5. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Rolinski J. Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far? *J Immunol Res*. 2015;2015:979167. PMID: 26000316. PMCID: PMC4426893. doi: 10.1155/2015/979167
6. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T, et al. Thyroid volume in hypothyroidism due to autoimmune disease follows a unimodal distribution: evidence against primary thyroid atrophy and autoimmune thyroiditis being distinct diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:833-839. PMID: 19088156. doi: 10.1210/jc.2008-1370
7. Iwatani Y, Watanabe M. Normal mechanisms for self-tolerance. In: Volpe R, Ed. *Autoimmune Endocrinopathies*. Totowa, NJ: Humana Press; 1999. p. 1-31. doi: 10.1007/978-1-59259-704-8\_1
8. Weetman AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:405-413. PMID: 15473869. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02085.x
9. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid auto-immune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr*. 2016;63:421-9. PMID: 27234136. doi: 10.1016/j.endonu.2016.04.003
10. Cogni G, Chiovato L. An overview of the pathogenesis of thyroid autoimmunity. *Hormones*. 2013;12:19-29. PMID: 23624128. doi: 10.1007/BF03401283
11. Ben-Skowronek I, Szewczyk L, Kulik-Rechberger B, Korobowicz E. The differences in T and B cell subsets in thyroid of children with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *World J Pediatr*. 2013 Aug;9(3):245-250. PMID: 23335182. doi: 10.1007/s12519-013-0398-0
12. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:R241-R252. PMID: 24609834. doi: 10.1530/EJE-14-0047
13. Brix TH, Hegedüs L, Weetman AP, Kemp HE. Pendrin and NIS antibodies are absent in healthy individuals and are rare in autoimmune thyroid disease: evidence from a Danish twin study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:440-444. PMID: 24612086. doi: 10.1111/cen.12434
14. Nanba T, Watanabe M, Inoue N, Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. *Thyroid*. 2009 May;19(5):495-501. PMID: 19415997. doi: 10.1089/thy.2008.0423
15. Degirmenci PB, Kirmaz C, Oz D, Bilgir F, Ozmen B, Degirmenci M, et al. Allergic rhinitis and its relationship with autoimmune thyroid diseases. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29:257-261. PMID: 26067918. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4189
16. Kim HJ, Verbinnen B, Tang X, Lu L, Cantor H. Inhibition of follicular T-helper cells by CD8+ regulatory T cells is essential for self tolerance. *Nature*. 2010 Sep;467(7313):328-332. PMID: 20844537. PMCID: PMC3395240. doi: 10.1038/nature09370
17. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003 Feb;299(5609):1057-1061. PMID: 12522256. doi: 10.1126/science.1079490

18. Chistiakov DA, Turakulov RI. CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease. *J Mol Endocrinol*. 2003 Aug;31(1):21-36. PMID: 12914522. doi: 10.1677/jme.0.0310021
19. Bossowski A, Moniuszko M, Dąbrowska M. Analysis of T regulatory cells in the peripheral blood in children and adolescents with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynologia Pediatryczna*. 2011;34(1):37-48.
20. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and T 17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Oct;11(10):763-776. PMID: 23023676. doi: 10.1038/nrd3794
21. Wilke CM, Bishop K, Fox D, Zou W. Deciphering the role of Th17 cells in human disease. *Trends Immunol*. 2011 Dec;32(12):603-611. PMID: 21958759. PMCID: PMC3224806. doi: 10.1016/j.it.2011.08.003
22. Shi Y, Wang H, Su Z, Chen J, Xue Y, Wang S, et al. Differentiation imbalance of Th1/Th17 in peripheral blood mononuclear cells might contribute to pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Scand J Immunol*. 2010 Sep;72(3):250-5. PMID: 20696023. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02425.x
23. Wang S, Baidoo SE, Liu Y, Zhu C, Tian J, Ma J, 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 Jan;171(1):63-8. PMID: 23199324. PMCID: PMC3530096. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04670.x
24. Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*. 1997 Feb 14;275(5302):960-3. PMID: 9020075. doi: 10.1126/science.275.5302.960
25. Kaczmarek E, Lacka K, Jarmolowska-Jurczyszyn D, Sidor A, Majewski P. Changes of B and T lymphocytes and selected apoptosis markers in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Pathol*. 2011;64:626-630. PMID: 21242329. doi: 10.1136/jcp.2010.086553
26. Marique L, Van RV, Gerard AC, Craps J, Senou M, Marbaix E, et al. The expression of dual oxidase, thyroid peroxidase, and caveolin-1 differs according to the type of immune response (TH1/TH2) involved in thyroid autoimmune disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1722-1732. PMID: 24476075. doi: 10.1210/jc.2013-3469
27. Ishii KJ, Suzuki K, Coban C, Takeshita F, Itoh Y, Matoba H, et al. Genomic DNA released by dying cells induces the maturation of APCs. *J Immunol*. 2001;167: 2602-2607. PMID: 11509601. doi: 10.4049/jimmunol.167.5.2602
28. Xiao C, Rajewsky K. MicroRNA control in the immune system: basic principles. *Cell*. 2009;136:26-36. PMID: 19135886. doi: 10.1016/j.cell.2008.12.027
29. Bernecker C, Lenz L, Ostapczuk MS, Schinner S, Willenberg H, Ehlers M, et al. MicroRNAs miR-146a1, miR-155\_2, and miR-200a1 are regulated in autoimmune thyroid diseases. *Thyroid*. 2012;22:1294-1295. PMID: 22957494. doi: 10.1089/thy.2012.0277
30. Voorby HA, Kabel PJ, de Haan M, Jeucken PH, van der Gaag RD, de Baets MH, et al. Dendritic cells and class II MHC expression on thyrocytes during the autoimmune thyroid disease of the BB rat. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990;55:9-22. doi: 10.1016/0090-1229(90)90065-X
31. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid auto-immune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr*. 2016;63:421-9. PMID: 27234136. doi: 10.1016/j.endonu.2016.04.003
32. Kambayashi T, Laufer TM. Atypical MHC class II-expressing antigen presenting cells: can anything replace a dendritic cell? *Nat Rev Immunol*. 2014;14:719-30. PMID: 25324123. doi: 10.1038/nri3754
33. Jabrocka-Hybel A, Skalniak A, Piątkowski J, Turek-Jabrocka R, Vyhouskaya P, Ludwig-Słomczyńska A, et al. How much of the predisposition to Hashimoto's thyroiditis can be explained based on previously reported associations? *J Endocrinol Invest*. 2018;41:1409-1416. PMID: 29931474. PMCID: PMC6244553. doi: 10.1007/s40618-018-0910-4
34. Brčić L, Barić A, Gračan S, Brekalo M, Kaličanin D, Gunjača I, et al. Genome-wide association analysis suggests novel loci for Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2019;42:567-576. PMID: 30284222. doi: 10.1007/s40618-018-0955-4
35. Lo MS, Towne M, VanNoy GE, Brownstein CA, Lane AA, Chatila TA, et al. Monogenic Hashimoto thyroiditis associated with a variant in the thyroglobulin (TG) gene. *J Autoimmun*. 2018;86:116-119. PMID: 28942902. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.003
36. Huang CY, Chang TY, Chu CC, Lo FS, Ting WH, Lin CH, et al. The HLA-B gene and Hashimoto disease in Han Chinese children: a case-control and familybased study. *Tissue Antigens*. 2012;80:431-436. PMID: 23020308. doi: 10.1111/tan.12003
37. Ueda S, Oryoji D, Yamamoto K, Noh JY, Okamura K, Noda M, et al. Identification of independent susceptible and protective HLA alleles in Japanese autoimmune thyroid disease and their epistasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E379-E383. PMID: 24285682. doi: 10.1210/jc.2013-2841
38. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:82-90. PMID: 26235382. PMCID: PMC4628844. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009
39. Donner H, Rau H, Walfish PG, Braun J, Siegmund T, Finke R, et al. CTLA4 alanine-17 confers genetic susceptibility to graves' disease and to type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(1):143-6. PMID: 8989248. doi: 10.1210/jc.82.1.143

40. Hadj-Kacem H, Rebuffat S, Mnif-Feki M, Belguith-Maalej S, Ayadi H, Peraldi-Roux S. Autoimmune thyroid diseases: genetic susceptibility of thyroid-specific genes and thyroid autoantigens contributions. *Int J Immunogenet.* 2009;36:85-96. PMID: 19284442. doi: 10.1111/j.1744-313X.2009.00830.x
41. Figueroa-Vega N, Alfonso-Pérez M, Benedicto I, Sánchez-Madrid F, González-Amaro R, Marazuela M. Increased circulating proinflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:953-62. PMID: 20016049. doi: 10.1210/jc.2009-1719
42. Song RH, Wang Q, Yao QM, Shao XQ, Li L, Wang W, et al. TNFSF4 gene variations are related to early-onset autoimmune thyroid diseases and hypothyroidism of Hashimoto's thyroiditis. *Int J Mol Sci.* 2016;7:1369. PMID: 27556446. PMCID: PMC5000764. doi: 10.3390/ijms17081369
43. Wang Y, Zhu YF, Wang Q, Xu J, Yan N, Xu J, et al. The haplotype of UBE2L3 gene is associated with Hashimoto's thyroiditis in a Chinese Han population. *BMC Endocr Disord.* 2016;16:18. PMID: 27094594. PMCID: PMC4837539. doi: 10.1186/s12902-016-0098-6
44. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, et al. Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:801-9. PMID: 21357288. doi: 10.1530/EJE-10-1155
45. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015;14:174-80. PMID: 25461470. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016

UDC 616.441-002-092.19

### **Molecular Mechanisms of Pathogenesis of Autoimmune Hashimoto's Thyroiditis (Literature Review)**

**Holieva H. Yu.**

**Abstract.** *The purpose of the study* was to systematize and analyze material of recent studies on molecular mechanisms of pathogenesis of autoimmune Hashimoto's thyroiditis.

*Materials and methods.* Analytical and bibliosemantic methods were used in the study.

*Results and discussion.* Autoimmune Hashimoto's thyroiditis is a chronic inflammatory disease of the thyroid gland of autoimmune genesis in which impaired tolerance to thyroid autoantigens results in chronic progressive lymphoid infiltration followed by gradual destruction of thyroid parenchyma. The disease is more often observed at the age of 45-65 years and is multifactorial – both genetic predisposition and environmental factors contribute to its development. The ratio of female to male patients is approximately 10-20:1, and in recent years, the prevalence of autoimmune Hashimoto's thyroiditis has increased more than tenfold. On morphological examination, the section of the thyroid is diffusely enlarged, the surface of the section is pale, yellow-brown in color, dense and nodular. Microscopic examination reveals numerous large mononuclear inflammatory infiltrates in the parenchyma, consisting of small lymphocytes and plasma cells, well-formed germinal centers. A twin method is used to assess the degree of contribution of genetic and environmental factors. Studies demonstrate significantly greater concordance in monozygotic twins than in dizygotic twins, confirming the important role of genetic factors in the etiology. Among the main immune mechanisms of damage are: direct action of CD8+ cytotoxic T cells on thyrocytes by binding through the Fas-receptor – Fas ligand system; the influence of cytokines, in particular – interferon  $\gamma$ , produced by TH1 cells and leading to macrophage activation with subsequent damage to follicles, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, in which Fc fragments of antibodies previously bound to thyroid cells are binding sites to cells that commit killing, in particular – to the natural killer cells. In terms of thyroid cell damage, cytokines produced by the lymphocytic infiltrate play a key role. These include differentiation, signal transduction, and stimulation of other cells to release proinflammatory mediators or synthesize antibodies. Their ability to stimulate the thyroid cells themselves to release inflammatory mediators should be noted, thereby enhancing and perpetuating the autoimmune process. Researchers have identified other mechanisms, and the ratio of their contribution to the overall pathological process is a matter of debate and may vary from patient to patient. One explanation may be the multifactorial nature of the disease. In particular, different genetic mutations can lead to different disorders of intracellular and intercellular signaling, but the resulting factor will be one – immune autoaggression.

*Conclusion.* The pathogenesis of autoimmune Hashimoto's thyroiditis is complex and multifaceted, involving both humoral and cellular immunity. The disease may be provoked both by mutations in the mechanisms of immune regulation, by mutations in the thyroid cells themselves, and by environmental factors.

**Keywords:** autoimmune Hashimoto's thyroiditis, thyroid, autoantigens, immune mechanisms of damage, autoantibodies, thyrocytes, autoimmune disease, thyroid hormone, lymphocytes, interleukins.

**ORCID and contributionship:**

Hanna Y. Holieva: 0000-0001-5142-8849<sup>A-F</sup>

---

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

**CORRESPONDING AUTHOR****Hanna Y. Holieva**

HS Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University

Department of Human Anatomy and Physiology named after Doctor of Medicine, Prof. Ya.R. Sinelnikov  
2, Valentinovskaya St., Kharkiv 61168, Ukraine

tel: +380997141475, e-mail: golevaanna0706@gmail.com

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 10.12.2021 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*