

**Механизм влияния генетических факторов на развитие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы**

1. Вовк Ольга Алексеевна, студентка 2 курса 2-го медицинского факультета. Медицинская Академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского. г. Симферополь, Россия
2. Купша Елена Ивановна, Доцент, кандидат медицинских наук. Медицинская Академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского. г. Симферополь, Россия

В данной статье рассказывается о механизме влияния различных генетических факторов, влияющих на развитие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, обусловленные генами предрасположенности, находящиеся в q-плече 6 хромосомы человека, к ним относятся HLA сублокуса DR в 3, 5, 74 ( $\beta$ -цепи) положении, также основные антигенные участки THSR такие как антигены к сублокусу A, аутоантитела к антителам В-клеток щитовидной железы, ТРО и тиреоглобулина. Влияние IL-34 на резистентность тироцитов к апоптозу. Описание действия левотироксина на щитовидную железу и провоцирование переключения между тиреотропин регулируемыми антителами. Появление родового и послеродового тиреоидита у матери и врожденных нарушений щитовидной железы в следствии действия антител, относящихся к IgG. Вышеуказанные факторы могут вызываться генетическими, стресс-ассоциированными причинами, ненормированным приемом препаратов. Исследования аутоиммунитета щитовидной железы проведенные за последние 40 лет могут представлять неплохую перспективу на будущее, но несмотря на эффективную терапию гипертиреоза Грейвса и тиреоидита Хашимото. А также стресс факторы и внешние факторы среды, плохая экология, пониженное содержание йода в воздухе и пище, вредные привычки, социально-экологические факторы, которые являются триггерными при дисфункции щитовидной железы и безвозвратно вызывают структурные, генетические и функциональные изменения органа. Ключевые слова: аутоиммунные заболевания щитовидной железы, антитела к TSHR, антитела к ТРО, антитела к тиреоглобулину, действие левотироксина.

**The mechanism of the influence of genetic factors on the development of autoimmune diseases of the thyroid gland**

1. Vovk Olga Alekseevna, second year student of the 2st medical faculty. Medical Academy named after S.I. Georgievsky FGAOU VO KFU them V. I. Vernadsky. Simferopol, Russia
2. Kupsha Elena Ivanovna, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences. Medical Academy named after S.I. Georgievsky FGAOU VO KFU them V. I. Vernadsky. Simferopol. Russia

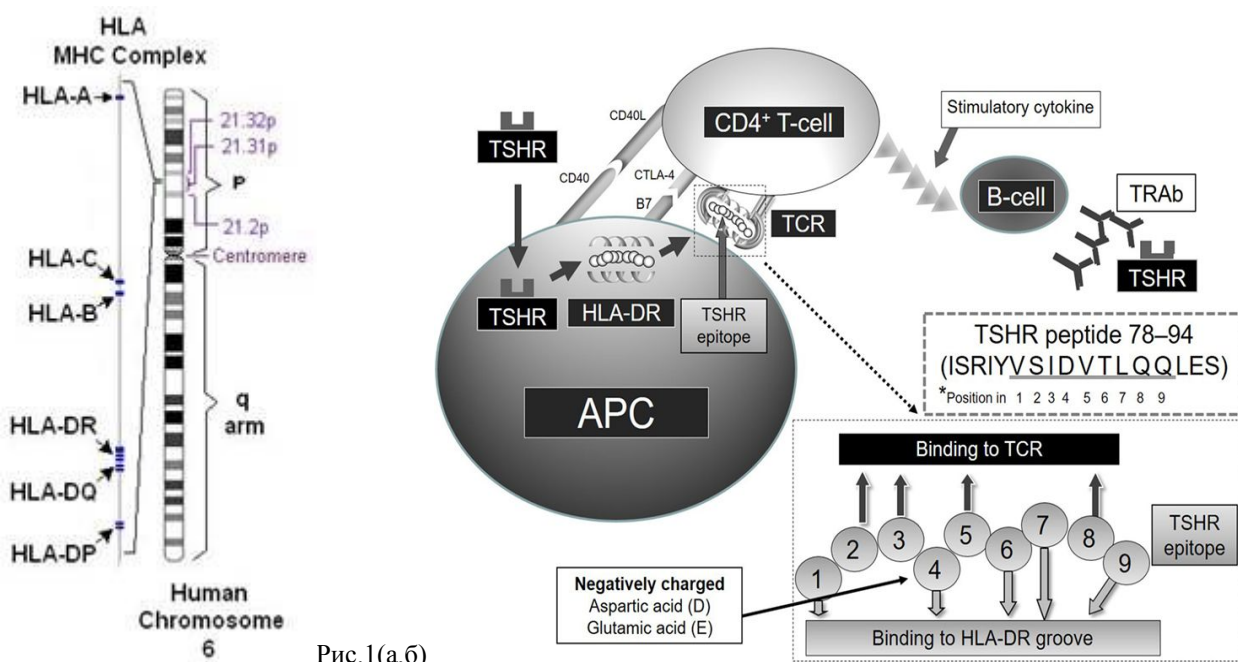
This article describes the mechanism of influence of various genetic factors affecting the development of autoimmune diseases of the thyroid gland caused by predisposition genes located in q-arm 6 of the human chromosome, these include the HLA sublocus DR in 3, 5, 74 ( $\beta$ -chains) position, also the main antigenic sites of the THSR, such as antigens to sublocus A, autoantibodies to antibodies of B-cells of the thyroid gland, TPO and thyroglobulin. The effect of IL-34 on thyrocyte resistance to apoptosis. A description of the action of levothyroxine on the thyroid gland and provoking a switch between thyrotropin regulating antibodies. The appearance of maternal and postpartum thyroiditis in the mother and congenital disorders of the thyroid gland

as a result of the action of antibodies related to IgG. The above factors may be caused by genetic, stress-related causes, abnormal administration of drugs. Thyroid autoimmunity studies conducted over the past 40 years may represent a good future outlook, but despite effective therapy for Graves' hyperthyroidism and Hashimoto's thyroiditis. As well as stress factors and external environmental factors, poor ecology, low iodine content in the air and food, bad habits, social and environmental factors that are triggered by thyroid dysfunction and irreversibly cause structural, genetic and functional changes in the body. Key words: autoimmune thyroid diseases, antibodies to TSHR, antibodies to TPO, antibodies to thyroglobulin, the action of levothyroxine.

В наше время заболевания щитовидной железы являются актуальной проблемой. Так, по данным ВОЗ (всемирная организация здравоохранения), около 31% населения планеты страдает от тиреоидных заболеваний, причем в России заболевания такого характера встречаются довольно часто и составляют около 40% населения, а в некоторых районах достигает и до 95%. Самыми распространенными являются аутоиммунные заболевания щитовидной железы, а именно аутоиммунный тиреоидит или (тиреоидит Хашимото) и диффузный токсический зоб или (болезнь Грейвса), которые составляют 10-15%. Аутоиммунные заболевания обусловлены тем, что иммунная система человека начинает уничтожать клетки щитовидной железы, вследствие чего железа перестает выполнять свои определенные функции. Обычно, такие заболевания чаще встречаются у женщин, около 3-4%, но выявлены случаи и у мужчин, 1-1,5. Также данная патология наблюдается после прохождения курса лечения тиреоидными препаратами, а также у женщин во время беременности. На сегодняшний день выявлено три главных фактора, позволяющих выявить аутоиммунные заболевания, а именно: повышение уровня специфических аутоантител к рецептору ТТГ, тиреопероксидазе и тиреоглобулину, изменение концентрации ТТГ и изменение концентрации Т3, Т4 в крови. Вышеуказанные факторы могут вызываться генетическими, стресс-ассоциированными причинами и ненормированным приемом препаратов. Для лучшего понимания необходимо рассмотреть механизм влияния вышеприведенных причин на дисфункцию щитовидной железы.

Генетические нарушения являются первыми причинами появления аутоиммунных заболеваний. К ним могут относиться различные явления, например: наличие генов предрасположенности, структурные и функциональные нарушения в гене, кодирующим определенные элементы и вещества щитовидной железы. Среди общеизвестных генов предрасположенности наиболее значимый риск создают HLA-DR  $\beta$ 1-Arg74 (человеческий лейкоцитарный антиген сублокуса DR, с аргинином в позиции 74  $\beta$ -цепи), относятся к Т-клеточными эпитопами. Также, что является важным, гены главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II обеспечивают предрасположенность к

аутоиммунным заболеваниям. Тем не менее было подтверждено, что в домене MHC присутствуют различные гены предрасположенности, которые также участвуют в развитии заболеваний щитовидной железы. Некоторые гены уникальны для диффузного токсического зоба, такие как HLA-DR3 или для тиреоидита, HLA-DR5, которые находятся в q-плече 6 хромосомы человека. (рис. 1(a)). К факторам окружающей среды, являющимися триггерными в развитии болезни Грейвса и тиреоидита, относят: несбалансированная диета, избыточное поступление йода в организм, а также курение. [4, с.74-75]



На поверхности нормально функционирующей щитовидной железы находятся определенные рецепторы для тиреотропного гормона TSHR (Thyrotropin Stimulate Hormone Receptor), с которыми могут связываться определенные антитела TRA (Thyrotropin Regulate Antibodies) оказывающие стимулирующие- TSA (Thyrotropin Stimulate Antibodies) и блокирующее- TBA (Thyrotropin Block Antibodies) влияние на щитовидную железу. Эти самые антитела необходимы для поддержания нормальной функции щитовидной железы и регуляции выработки ее гормонов. Антитела связываются с определенным доменом рецептора и взаимодействуют с ним, оказывая либо активирующее, либо ингибирующее влияние. Известно более 50 различных нарушений в отдельных генах, вследствие которых нарушается экспрессия TSHR на поверхности клетки и связывание TSA и TBA с данными рецепторами становится невозможным.<sup>[1]</sup> К примеру, внеклеточная А-субъединица TSHR является основным антигеном, с которым связываются патологические антитела. Также, находящиеся на поверхности В-клеток щитовидной железы антитела являются высокоэффективными «антигенными рецепторами», с которыми связываются аутоантитела.<sup>[3]</sup> особое значение имеет концентрация и аффинность антител TSHR, которые играют решающую роль в переключении функциональных активностей TSA и TBA in

vivo<sup>[1]</sup>. В дополнение к описанным выше Т-клеточным эпитопам многочисленные исследования выявили В-клеточные эпитопы TSHR-ECD. Структура Fab-фрагмента IgG определяет аффинность связывания с TSHR. Исследования показывают, что TSA взаимодействуют с N-концевой областью TSHR свободной субъединицы А и трансдуцирует сигнал через сайты связывания, отличные от сайта связывания TSH. TBA распознает С-концевую область TSHR-ECD, также субъединицы А (рис.1(б) и рис.2). Разрабатываются новые формы терапии, такие как блокаторы малых молекул рецептора TSH (TSHR), но полное выздоровление не гарантировано и может потребоваться прохождение дальнейшего лечения. Измерение TRA играет важную роль в клинической практике. Метаанализ показал, что общая чувствительность и специфичность анализов TRA второго и третьего поколений в болезни Грейвса и тиреоидите Хашимото составляют 97,1 и 97,4%, 98,3 и 99,2%, соответственно. [11, 12]

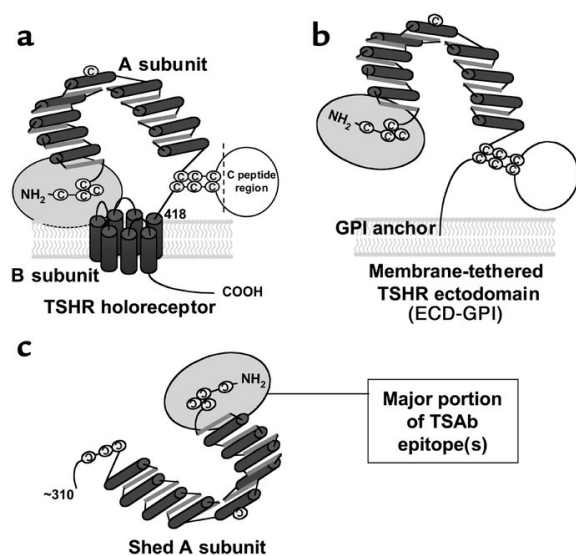


Рис.2

Также важным является антитела к тиреоглобулину (TgAb), которые имеют схожий патогенез. Они представляют собой иммуноглобулин класса G. С клинической точки зрения, определение наличие TgAb в крови является важным так как они мешают прогнозированию дисфункции щитовидной железы. Повышение тиреоглобулина может свидетельствовать о разных заболеваниях, например рак щитовидной железы, но наличие аутоантител затрудняет достоверно определить тиреоглобулин в крови, что может повлиять на своевременное обнаружения заболевания. При уменьшении количества тиреоглобулина так же влияет на функцию щитовидной железы, как и уменьшение пероксидазы. [9]. Интересный факт, что гены предрасположенности HLA-DR3-5, являются главными антигенами тиреоглобулина и вызывают те же нарушения что и в TSHR, поэтому при болезни Хашимото наблюдается повышение антител, как и к TSHR, так и к ТРО.

IL-34 был впервые описан в 2008 году, и только недавно было выявлено его участие в развитии многих аутоиммунных заболеваний, однако неясно, является ли IL-34

регуляторным фактором при аутоиммунном тиреоидите. Он экспрессируется на эпителиальных клетках щитовидной железы и участвует в апоптозной резистентности тироцитов при тиреоидите и может быть потенциальным индикатором для оценки повреждения тироцитов. Но при аутоиммунных заболеваниях его экспрессия значительно снижается в ткани щитовидной железы, из-за чего может возникать массовая гибель тироцитов<sup>[7]</sup>

Ко второй группе причин относятся тиреоидит во время беременности и послеродовой, и терапия лекарственными средствами. Дисфункция щитовидной железы во время беременности классифицируется как форма гипотиреоза (положительность аутоантител щитовидной железы), гипертиреоза, аутоиммунное заболевание и также узлы щитовидной железы, рак и йодная недостаточность.<sup>[2]</sup> Эти состояния могут оказывать неблагоприятное воздействие на мать и плод, включая потерю беременности, преждевременные роды, недоношенность плода, отслойку плаценты и послеродовое кровоизлияние. Существует доказательство того, что аутоиммунитет щитовидной железы при ее нарушении отрицательно влияет на зачатие и результаты беременности, так как антитела TSHR преимущественно относятся к иммуноглобулинам класса IgG, которые могут проникать через плацентарный барьер и агрессивно влиять на развитие плода, а также оказывать негативное влияние на щитовидную железу и повышать риск врожденных отклонений. Необходимо подчеркнуть, что гормоны щитовидной железы оказывают влияние на развитие нервной и половой систем плода, органогенез и созревание гипоталамуса, гипофиза и щитовидной железы, так, в качестве примера, приведен случай, связанный с возникновением у ребенка 2,5-летнего болезни Грейвса. Девочка была госпитализирована с тахикардией и субфебрильной температурой, общей слабостью. При физическом обследовании у ребенка была обнаружена увеличенная щитовидная железа, а при лабораторных исследованиях выявили увеличение как FT3 (> 30 пг / мл), так и FT4 (3,43 нг / дл), а уровни антител против тиреоглобулина и к пероксидазе не были идентифицированы. Была диагностирована болезнь Грейвса. Через 2 месяца после поставленного диагноза у матери ребенка была диагностирована болезнь Хашимото.<sup>[8]</sup>

Наиболее интересным препаратом, который влияет на функцию щитовидной железы является левотироксин (LT4). Фармакологическое действие левотироксина — это восполнение дефицита гормонов щитовидной железы. Механизмы метаболических эффектов включают рецепторное связывание с геномом, изменения окислительного обмена в митохондриях и регулирование потока субстратов и катионов вне и внутри клетки. В больших дозах угнетает выработку тиреотропин-рилизинг гормона гипоталамуса и тиреотропного гормона гипофиза. Переключение между TBA и TSA (или наоборот)

происходит у пациентов после терапии LT4. Появление TSA после введения LT4 может быть достаточным для противодействия ингибированию TBA. Возникновение «переключения» подчеркивает необходимость тщательного мониторинга и управления пациентами, а также необходимость отслеживания уровней TSA и TBA, так как аутоантитела к рецепторам ТТГ в повышенных концентрациях могут быть обнаружены также у больных с зобом Хашимото, что может быть использовано для контроля эффективности проводимого лечения.<sup>[4, 6]</sup> В случае матери терапия левотироксина должна проходить на ранних стадиях беременности. Распространенность явного гипотиреоза при беременности составляет около 0,3-0,5%. Распространенность субклинического гипотиреоза варьирует от 4 до 17% и сильно зависит от определения ТТГ в крови. Гипертиреоз происходит в 0,1-1% от всех беременностей. Положительные показатели антител против пероксидазы щитовидной железы (ТРОAb) распространена у женщин детородного возраста с частотой заболеваемости 5,1-12,4%. ТРО-положительность может рассматриваться как проявление общего аутоиммунного состояния, которое может изменить процессы оплодотворения и имплантации или вызвать ранние аборты. Женщины, положительные на ТРО, подвергаются значительному риску развития гипотиреоза во время беременности и послеродового периода. [Ошибка! Источник ссылки не найден.]

В заключении, вышеописанные данные дают понять, что важным является своевременная идентификация аутоиммунных заболеваний, чтобы как можно скорее начать лечение и предотвратить необратимые патологии органа. Эта цель требует прогресса в понимании патогенеза аутоиммунных заболеваний, «ключи» к которым являются сами аутоантигены щитовидной железы. Также важным аспектом является лабораторная диагностика дисфункции щитовидной железы населения, которая основана на концентрации в сыворотке ТТГ, Т3, Т4 и специфических антител. В настоящее время в большинстве стран предпочтение отдается методам отбора граждан с высоким уровнем риска заболевания для более тщательного контроля и предотвращения возможных рецидивов. Исследования аутоиммунитета щитовидной железы проведенные за последние 40 лет могут представлять неплохую перспективу на будущее, но несмотря на эффективную терапию гипертиреоза Грейвса и тиреоидита Хашимото, полное выздоровление невозможно. Но стоит отметить, что на сегодняшний день первостепенной причиной возникновения любых аутоиммунных заболеваний является- стресс. Современное общество с каждым годом становится все более подвержено стрессу. При стрессе все системы организма работают на износ, вследствие чего организм становится более подвержен внешним факторам среды, а они не всегда благоприятны- плохая экология, пониженное содержание йода в воздухе и пище, вредные привычки, социально-

экологические факторы, все это безвозвратно вызывает структурные, генетические и функциональные изменения органов, и один из органов-мишеней стресса является щитовидная железа. Опираясь на статистику за 2016-2017г. по Южно-Федеральному округу заболеваемость гипо- и гипертиреозами увеличилась 34600 человек до 37300, прибавка составляет почти в 7%.

Список литературы:

1. McLachlan SM, Rapoport B. *Thyroid*. 2013 Jan;23(1):14-24. doi: 10.1089/thy.2012.0374.
2. Medenica S, Nedelicovic O, Radojevic N, Stoikovic M, Trboievic B, Paiovic B. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(6):977-87
3. McLachlan SM, Rapoport B. *Horm Metab Res*. 2018 Oct 24. doi: 10.1055/a-0725-9297.
4. Tomer Y., Hasham A., Davies T.F. et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan; 98(1): E144–E152. P. 74-75. doi: [10.1210/jc.2012-2408]
5. Colin Dayan and Vijay Panicker <sup>PMID</sup> 29375671; *Thyroid research* 2018 Jan;11(?):1 Published online 2018 Jan 17. doi: [10.1186/s13044-018-0045-x]
6. Dr. Sarantis Livadas, Dr. Christina Bothou, Dr. Ioannis Androulakis, Dr. Anastasios Boniakos, Dr. Nicholas Angelopoulos, and Prof. Leonidas H. Puntas. *Thyroid*. 2018 Oct 23. doi: 10.1089/thy.2018.0014.
7. Wang S, Lui Y, Zhao N, Cui X, Huang M, Li Y, Teng W. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Oct 23; 9:629. doi: 10.3389/fendo.2018.00629. eCollection 2018.
8. Jonak O, Polubok J, Barg E. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2016;22(2):76-79. doi: 10.18544/PEDM-22.02.0055.
9. Jo K, Lim DJ. *Korean J Intern Med*. 2018 Nov;33(6):1050-1057. doi: 10.3904/kjim.2018.289. Epub 2018 Oct 30.
10. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017 Mar;54(2):102-116. doi: 10.1080/10408363.2016.1269309. Epub 2017 Jan 19.
11. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun* (2015) 64:82. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009
12. Schaarschmidt J, Nagel MB, Huth S, Jaeschke H, Moretti R, Hintze V, et al. Rearrangement of the extracellular domain/extracellular loop 1 interface is critical for thyrotropin receptor activation. *J Biol Chem* (2016) 291(27):14095–108. doi:10.1074/jbc.M115.709659



