

# Механізми генетичної схильності до аутоімунних уражень щитоподібної залози

Нагібін В. С., Саєнко Я. А.

## Вступ

Аутоімунні захворювання щитоподібної залози (АЗЩЗ) – одні з найбільш розповсюджених розладів аутоімунного спектру, що включають дві нозології: хворобу Грейвса та тиреоїдит Хашимото. За оціночними епідеміологічними даними у США розповсюдженість цих патологій сягає 5 %, що робить їх мало чи не найбільш поширеними аутоімунними хворобами у цій країні [1]. Ситуація у світі в цілому не набагато краще, й ураження населення АЗЩЗ становить в середньому 2-5 % [2]. При цьому спостерігаються досить значні відхилення захворюваності в залежності від географічного регіону (менше у Латинській Америці, більше у високорозвинених країнах та країнах північно-східної Європи) та раси (рідше на ці захворювання страждають представники негроїдної раси) [3]. Нарешті досить добре відомою але несподівано мало поясненою є нерівномірність у захворюваності на аутоімунні патології взагалі та АЗЩЗ зокрема між жінками та чоловіками. Так, зустрічаємість гіпотиреозу становить 350 на 100 000 населення на рік у жінок та лише 80 на 100 000 населення на рік у чоловіків; зустрічаємість гіпертиреозу – 80 на 100 000 населення на рік у жінок та 8 на 100 000 населення на рік у чоловіків [3]. В Україні у 2016-му році захворюваність на дифузний зоб у I стадії становила 1687 на 100 000 населення, а на тиреоїдити – 421,2 на 100 000 населення [4].

Нагібін В. С., к. мед. н.

Відділ загальної та молекулярної патофізіології,  
Інституту фізіології ім. О.Богомольця,  
НАН України

Саєнко Я. А., к. мед. н.

Кафедра діабетології Національного університету  
охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика

Враховуючи давність вивчення цих патологічних станів, величезну кількість накопиченої інформації щодо їх етіології та патогенезу, а також порівняно недорогої та нескладної діагностики, списати таку нерівномірність на гіпер- чи гіподіагностику, недостатність покриття населення медичним забезпеченням та інші соціо-етнічні фактори досить важко, а отже відзначена різниця у розповсюдженості АЗЩЗ зайвий раз підкреслює важливість генетичних факторів та факторів зовнішнього середовища у виникненні цих захворювань. Ще одним неzapеречним доказом того, що АЗЩЗ носять генетичну природу слугує їх часте поєднання із іншими аутоімунними захворюваннями. Зокрема згідно даним Simmonds як хвороба Грейвса так і тиреоїдит Хашимото найчастіше зустрічаються у комбінації з такими аутоімунними захворюваннями як перніціозна анемія та ревматоїдний артрит [5].

Метою даного огляду літератури не є описання клінічних аспектів АЗЩЗ, тому варто лише коротко сказати, що крім ненормальної продукції гормонів щитоподібною залозою та зміни її розмірів, основним підтвердженням саме аутоімунного ураження цього органу є наявність проти-тиреоїдних аутоантитіл, а також інфільтрація тканин цієї залози Т та В лімфоцитами, що може бути визначена гістологічно при проведенні біопсії (найчастіше ця діагностична процедура проводиться у разі підозри на новоутворення) [6].

## Імунологічна толерантність

Як і будь-яке аутоімунне захворювання АЗЩЗ пов'язані із явищем зриву імунологічної толерантності. Імунологічна толерантність (класифікація якої наведена на схемі 1), тобто здатність імунної системи не реагувати на певні антигени, в першу чергу свої власні, була визначена ще на початку епохи ви-

вчення імунної системи, проте особливого значення набула при експериментах з пересадки органів та тканин. Петер Медавар та Франк Барнет отримали Нобелівську премію 1960-го року за відкриття саме набутої імунологічної толерантності, що зробило можливим трансплантацію органів [7]. Проте найбільш класичним прикладом набутої толерантності є ареактивність імунної системи на певні харчові антигени, що безумовно є чужорідними для даного організму проте в нормі не викликають жодної імунної відповіді. Вроджена імунологічна толерантність – це за аналогією нативна здатність організму еліминувати (знищувати) ті лімфоцити, які потенційно можуть реагувати із антигенами власних клітин, створюючи таким чином загрозу самопошкодження. Елімінація таких лімфоцитів відбувається переважно під час дозрівання лімфоцитів у центральних органах імуногенезу, таких, як в першу чергу, тимус. Тому така імунологічна толерантність називається центральною, відповідно у протиставлення периферійній, яка ніби «підстраховує» центральну вроджену імунологічну толерантність. Іншими словами, якщо аутоімунний Т-лімфоцит «проскочить» етап негативної селекції у тимусі та потрапить у периферійні тканини, то там його активність буде призупинена за рахунок спеціальних клітин, що здатні розпізнавати відповідні антигени, але замість знешкоджувати їх, навпаки виділяють протизапальні речовини та специфічно блокують роботу відповідних Т-кілерів, Т-хелперів чи В лімфоцитів [8, 9].

Основними клітинами, що забезпечують периферійну вроджену імунологічну толерантність є так звані Т регуляторні клітини (Т-рег), які в свою чергу поділяються на центральні (такі, що утворюються у центральних органах імуногенезу, в першу чергу в тимусі) та периферійні, що утворюються у пейєрових бляшках, лімфатичних вузлах та інших периферійних імунних органах [10]. Цікаво, що саме за рахунок виходу певної частини аутоімунних Т-лімфоцитів, а також за рахунок того, що Т-регуляторні клітини та інші механізми периферійної толерантності спрацьовують не миттєво, й забезпечується певний базовий (референтний) рівень аутоантитіл, що існує у кожній людині, навіть якщо вона не страждає на аутоімунне захворювання [9].

Механізми зриву імунологічної толерантності пов'язані із рядом факторів, в першу чергу – з генетичною схильністю. В той самий час спосіб життя, дієта, регіон проживання та інші фактори зовнішнього середовища також відіграють надважливу роль у реалізації спадкової схильності до розвитку зриву імунологічної толерантності взагалі, та специфічно до тканин щитоподібної залози зокрема [9]. Нарешті, як було вказано вище, на частоту виникнення аутоімунних захворювань впливає стать людини, оскільки ці захворювання майже в 4 рази частіше виникають у жінок [3]. Сукупність факторів схильності та ризику виникнення АЗЩЗ підсумована на рис. 2.. Розглянемо детальніше основні спадкові фактори, що призводять до виникнення АЗЩЗ та пов'язані з ними патогенетичні механізми.

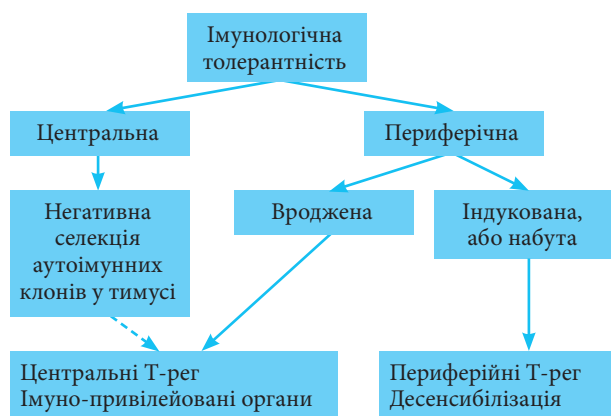


Рис. 1. Класифікація імунологічної толерантності

### Механізми генетичної схильності до АЗЩЗ

Всі гени, поліморфізми яких формують спадкову схильність до АЗЩЗ, можна умовно поділити на такі групи:

- ті, що призводять до зриву центральної імунологічної толерантності;
- ті, що призводять до зриву периферійної імунологічної толерантності;
- ті, що призводять до порушення презентації антигенів;
- ті, що пов'язані із специфічними групами населення (етнічні, статеві).

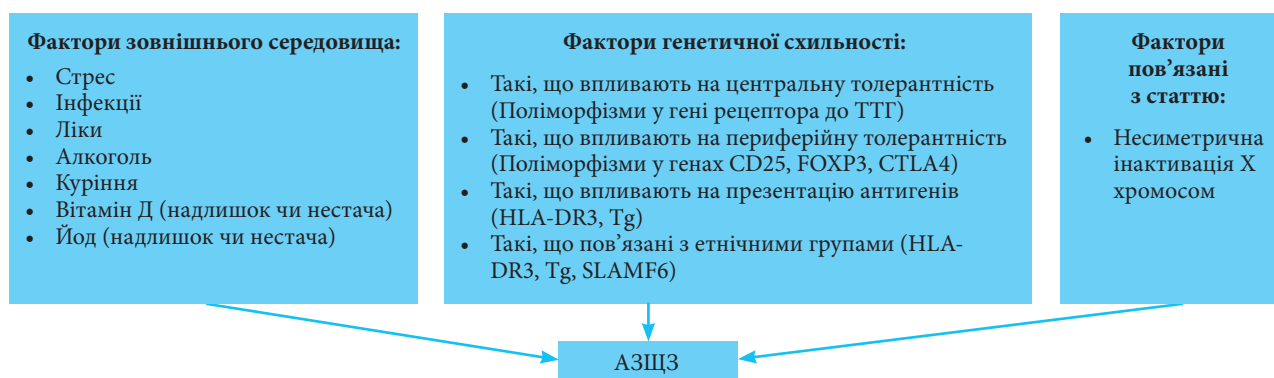


Рис. 2. Фактори, що сприяють розвитку аутоімунних захворювань щитоподібної залози

### Поліморфізми генів, що призводять до зриву центральної імунологічної толерантності

Як не дивно одними з основних винуватців зриву центральної імунологічної толерантності виявилися самі антигени щитоподібної залози. Так, наприклад, серед 5 описаних поліморфізмів поодиноких нуклеотидів першого інтрону гену, що кодує рецептор до тиротропного гормону, як мінімум один варіант (Т/Т) поліморфізму rs12101261 призводить до суттєво зниженої презентації цього рецептору у тимусі. Це дозволяє ефекторним Т-лімфоцитам, що здатні розпізнавати відповідний рецептор, із більшою вірогідністю та у більшій кількості проходити етап негативної селекції у тимусі, виходити у периферійні тканини та розпочинати аутоімунне ураження щитоподібної залози [11, 12, 13, 14].

Подібна патологічна ситуація описана й для іншого варіанту поліморфізму поодиноких нуклеотидів у гені рецептора до тиротропного гормону – rs179247. А/А або А/Г алелі цього поліморфізму також призводять до зниження експресії зазначеного рецептору в тимусі, на відміну від G/G алелю. Особливо вираженим це зниження спостерігалось у осіб із комбінацією патологічних алелей обох зазначених поліморфізмів, що відповідно призводило до більш раннього дебюту та більш прогресивної форми хвороби Грейвса у таких пацієнтів [15].

Ще більш вражаючим є те, що патологічний варіант поліморфізму rs12101261 гену

рецептора до тиротропного гормону призводить до пригнічення експресії цього гену в тимусі за рахунок епігенетичної регуляції опосередкованої альфа-інтерфероном [14]. Останній є одним із ключових цитокінів протівірусної відповіді, а його асоціація із виникненням хвороби Грейвса була описана вже досить давно, що певний час призводило до дещо помилкового пояснення виникнення цієї нозології перенесеною вірусною інфекцією.

Як бачимо, головним у зриві центральної толерантності є не певні особливості імунної системи, а ступінь експресії, а отже й презентації, певних антигенів у тимусі при негативній селекції. При цьому вираженість цієї експресії залежить від генетичної схильності та епігенетичних механізмів. Варто зазначити, що останні тільки-но починають вивчатися і можна сподіватися, що цей шлях відкриє багато нового й корисного у розумінні патогенезу АЗЩЗ та аутоімунних захворювань взагалі.

Втім можливість виходу аутоімунних ефекторних Т-лімфоцитів з тимусу залишається й при нормальному рівні презентації своїх антигенів, адже із механізмами зриву центральної імунологічної толерантності частково пов'язані також поліморфізми рецепторів до певних цитокінів (зокрема інтерлейкіну 2), а також деякі алелі антиген-презентуючих молекул (наприклад HLA-DR3) на імунних клітинах, про що мова піде у відповідних розділах.

*Поліморфізми генів, що призводять до зриву периферійної імунологічної толерантності*

Як вже зазначалося вище, основними клітинами, що забезпечують периферійну імунологічну толерантність є так звані регуляторні Т-лімфоцити (Т-рег). Ці клітини можуть утворюватися у тимусі за рахунок співпадіння двох основних факторів: низької афінності (тобто сили зв'язку) їхнього Т-клітинного рецептору до відповідного антигену та одночасної дії декількох цитокінів, в першу чергу – інтерлейкіну 2 (ІЛ-2). За цих умов такий Т-лімфоцит не гине при проходженні негативної селекції проте набуває протилежних щодо звичайних ефекторних Т-лімфоцитів властивостей: замість вбивати клітини, що несуть відповідний антиген, як Т-кілер, або стимулювати імунну відповідь на них, як Т-хелпер, ці клітини навпаки пригнічують діяльність інших Т-лімфоцитів і, таким чином, попереджають автоімунні процеси. Такі Т-рег клітини мають назву центральні, бо походять із тимусу. На периферії Т-лімфоцити, що також мають невисоку афінність до певного антигену можуть стати Т-рег клітинами за умов наявності надлишку, – дійсно величезної кількості, – певного антигену, та за умов їх додаткової стимуляції певними цитокінами, в першу чергу тим самим ІЛ-2. Такі Т-рег клітини мають назву периферійні [9, 10].

Поліморфізми гену, що кодує альфа субодиницю рецептору до ІЛ-2 асоціюються з АЗЩЗ. Сама альфа субодиниця рецептору до ІЛ-2 є класичним кластером диференціації клітин, тобто так званим CD маркером, тому для її позначення частіше використовують назву CD25. Ураження гену, що кодує CD25 супроводжується вираженням, іноді летальним автоімунним процесом [16]. Описано як мінімум два поліморфізми поодиноких нуклеотидів CD25 гену: rs41295061 та rs11594656. Їх мінорні алелі асоціюються із значно підвищеним ризиком розвитку хвороби Грейвса (але не тиреоїдиту Хашимото), оскільки порушують формування як центральних так і периферійних Т-рег клітин (процесу, що відбувається за участі

ІЛ-2), значно знижуючи, таким чином, розвиток периферійної толерантності [13, 17].

Але ж наступним питанням є те, за рахунок яких внутрішньоклітинних факторів Т-рег клітини набувають своїх імуносупресивних властивостей. Як відомо експресія тих чи інших генів знаходиться під контролем транскрипційних факторів. Основним транскрипційним фактором у Т-рег клітинах, що й активується у відповідь на дію зокрема, але не тільки, ІЛ-2 є молекула під назвою forkhead box P3 (FOXP3). Транскрипційний фактор FOXP3 належить до великої групи «вилко-голових» (forkhead) ДНК-зв'язуючих молекул, названих так через те, що одна з ділянок цих білків має схожу на вилку структуру [10]. Миші, мутантні за геном FOXP3, що мають назву Scurfy, демонструють летальні поліоргани автоімунні ураження [18]. Мутації гену FOXP3 у людей викликають Х-пов'язаний синдром, що характеризується імунною дисрегуляцією, поліендокринопатією та ентеропатією (так званий IPEX синдром) [19, 20]. У гені FOXP3 також були виявлені певні поліморфізми, що впливали на збільшення вірогідності розвитку АЗЩЗ. Наприклад, А/С поліморфізм в позиції -3279 гену FOXP3 асоціюється із розвитком стійкої до лікування хвороби Грейвса, а СС генотип в позиції -2383 – з тяжкою формою тиреоїдиту Хашимото [21]. Описаний також варіант альтернативного сплайсінгу гену FOXP3, що має назву FOXP3Δ6, хоча його роль у схильності до АЗЩЗ поки що не доведена [22]. Не варто забувати також і про епігенетичну регуляцію цього гену, що на даний момент є майже невивченою [14] та залишає широкі перспективи для пошуку нових механізмів формування схильності до тих чи інших автоімунних захворювань опосередковано через вплив на функції Т-рег клітин, які є визначальними у формуванні периферійної імунологічної толерантності.

Варто коротко сказати й про те, що Т-рег є не єдиними клітинами, що формують периферійну імунологічну толерантність. Останнім часом особливу увагу дослідників привернули так звані супресорні клітини мієлоїдного походження (myeloid-derived suppressor cells, MDSC), які до недавньої

пори вважалися (та й досі вважаються багатьма вченими) суто патологічним типом клітин [23]. Проте вже є доведеною їх роль у виникненні толерантності до плода при вагітності [24], у зупинці надто вираженого та тривалого запалення, тощо [23]. Зважаючи на це можна пропонувати ці клітини на роль потенційних учасників формування периферійної імунологічної толерантності, хоча, враховуючи на неспецифічну природу їхньої відповіді, вони скоріше за все спрацюють тоді, коли пошкодження клітин вже почалося. Для виконання своїх супресивних функцій MDSC використовують серед іншого й так звані молекули контрольних точок (check-points molecules), за відкриття яких була вручена Нобелівська премія в галузі фізіології та медицини 2018 року [25]. Однією з таких молекул є ліганд програмованої смерті 1 (programmed death ligand 1, PD-L1), що здатен взаємодіяти із специфічними рецепторами на поверхні Т-кілерів та Т-хелперів, приводячи їх в стан анергії, коли вони не реагують на присутність антигену в оточуючих тканинах та на інші стимулюючі подразники, такі як цитокіни, коstimуляторні молекули, тощо [26, 27]. Отже не дивно, що знижений вміст PD-L1 спостерігається при автоімунних тиреоїдитах [8, 28], проте причини такого зниження та їх генетична етіологія, згідно нашим даним, лишаються майже невивченими, і, таким чином, безумовно доведеною у формуванні схильності до АЗЩЗ все ще є роль зазначених поліморфізмів у генах CD25 та FOXP3, що є головними регуляторами утворення та функціонування Т-рег клітин, які в свою чергу визначають ступінь активності периферійної імунологічної толерантності.

Крім вже згаданих клітин з імуносупресивною функцією гальмувати відповідь ефекторних лімфоцитів можуть і самі антиген-презентуючі клітини. Під час презентації антигенів Т-лімфоцитам антиген-презентуючі клітини додатково взаємодіють із лімфоцитами за допомогою так званих коstimуляторних молекул (наприклад, CD28). Вочевидь, рецептори до цих коstimуляторних молекул на Т-лімфоцитах при-

зводять до активації імунної відповіді, але з іншого боку самі ефекторні Т-лімфоцити в умовах надмірної стимуляції одним і тим самим антигеном мають своєрідні «клапани», для того, щоб уникнути надмірної активації. З цієї метою використовуються інші рецептори Т-лімфоцитів, які відповідають на ті самі коstimуляторні молекули антиген-презентуючих клітин повністю протилежним чином: вводять лімфоцити у стан анергії, так само як і при дії PD-L1 [29]. До таких рецепторів належить зокрема молекула CTLA-4 (CD152), що розшифровується як антиген цитотоксичних Т лімфоцитів 4. Вона з'являється на поверхні «занадто» стимульованих Т-лімфоцитів, призводячи до призупинення їх агресивної діяльності. Декілька поліморфізмів у CTLA-4 асоціюються із підвищеним ризиком АЗЩЗ. Так, наприклад, A/G поліморфізм поодиноких нуклеотидів у позиції 49 першого екзону гену, що кодує CTLA-4 призводить до порушення глікозування молекули CTLA-4, що робить її нестабільною. Відповідно, така нестабільна молекула не здатна взаємодіяти з коstimулюючою молекулою антиген-презентуючої клітини, призводячи до надмірної та подовженої активації Т-лімфоцитів і створюючи додаткові умови для формування схильності до АЗЩЗ [30, 31, 32].

#### *Поліморфізми генів, що призводять до порушення презентації антигенів*

Мабуть найбільш відомою генетичною асоціацією із АЗЩЗ є HLA-DR3 алель молекули головного комплексу гістосумісності класу II. Оскільки ці молекули беруть участь у презентації антигенних пептидів імунним клітинам, теоретично виникла гіпотеза, що саме такий алельний варіант молекули HLA певним чином краще, або сильніше, або в більшій кількості презентує одні пептиди перед іншими, створюючи, відповідно, більш виражену імунну відповідь на одні антигени, аніж на інші. Більш детальні сучасні дослідження з використанням методів секвенування та біоінформатичного симулювання частково підтвердили цю гіпотезу. Серед іншого було продемонстровано,

що наявність аргініну у 74-й позиції бета ланцюга молекули HLA-DR зустрічається у великій кількості пацієнтів з АЗЩЗ, в той час, як наявність глютаміну в цій самій позиції може вважатися протективною, оскільки зустрічається найчастіше в групі людей без АЗЩЗ. Тобто така модифікація HLA-DR створює певну механічну форму антиген-презентуючої кишені або ж модифікує її хімічні властивості, призводячи до того, що якісь антигени презентуються краще за інші, а отже й здатні викликати на себе більш сильну імунну відповідь [33, 34, 35].

І отут ми маємо повернутися до того, з чого починали: у розвитку АЗЩЗ часто виявляються винні певні алельні варіанти білків самої щитоподібної залози. Як відомо, тиреома основними білками цього ендокринного органу, що викликають на себе аутоагресію імунної системи є рецептор до тиреотропного гормону, тироглобулін та тиропероксидаза [6]. В гені, що кодує тироглобулін також було виявлено декілька поліморфізмів поодиноких нуклеотидів, і от один з них призводить до заміни амінокислоти триптофан на аргінін у 1999-му положенні білка тироглобуліну. Така заміна, що не справляє впливу на функцію білку призводить в той самий час до утворення з цього білка пептидів, які сильніше за звичайні презентуються саме такою молекулою HLA, в бета ланцюзі якої в 74 положенні перебуває аргінін [36, 37, 38]. Співпадіння цих двох поліморфізмів у однієї людини в разі підвищує вірогідність виникнення АЗЩЗ у носія такого гаплотипу [37, 38]. Варто зазначити, що наведений приклад є не єдиним поєднанням поліморфізмів антиген-презентуючих молекул із білками, специфічними до щитоподібної залози, що змінює реактивність імунної системи щодо цього органу в той чи інший бік [38].

Отже, головним фактором спадкової схильності до АЗЩЗ, як бачимо, є не тільки алельні поліморфізми генів, що регулюють імунологічну толерантність. Досить часто важливою причиною формування такої схильності та ступеню її вираженості є співпадіння поліморфізмів як у імунокомпетентних генах так і у генах білків самої

щитоподібної залози. Саме така комбінація і визначає специфічність розвитку аутоімунного процесу, тобто напрямок ураження того чи іншого органу, специфічність білка-мішені, що викликає захворювання, тощо.

#### *Генетичні особливості, що пов'язані із специфічними групами населення (етнічні, статеві)*

Метою даного огляду не є детальний опис етнічних відмінностей у поліморфізмах генів, які відповідають за функціонування імунної системи чи є специфічними для щитоподібної залози. Таких відмінностей описано досить багато, а їх функціональне, а отже й патогенетичне, значення далеко не завжди є зрозумілим й досі. Зазначимо тільки, що у європейців в патогенезі АЗЩЗ переважають комбінації HLA-DR3 алелей з поліморфізмами генів, специфічних для щитоподібної залози, в той час, як у, наприклад, китайських дослідженнях із залученням великої кількості як пацієнтів так і умовно здорових людей була продемонстрована етіологічна роль зовсім інших гаплотипів. Цим відмінностям присвячений ряд чудових робіт [39, 40, 41, 42].

Але зазначена раніше, велика відмінність у частоті виникнення аутоімунних захворювань між чоловіками та жінками викликає справжній інтерес. Слід одразу сказати, що повністю це явище не вивчене, і дати однозначну відповідь на запитання про таку нерівномірність у захворюваності неможливо. Проте найбільш актуальною на даний момент вважається теорія несиметричної інактивації X хромосоми. Відомо, що у самиць багатьох видів відбувається інактивація однієї з X хромосом, що забезпечується складним епігенетичним механізмом, пов'язаним із довгою некодуючою РНК XIST [43]. Яка з X хромосом – материнська чи батьківська – вважається випадковим процесом. І от за умов, коли у тимусі на етапі негативної селекції були представлені білки, закодовані на X хромосомі лише одного з батьків (внаслідок чого до них виробилася центральна імунологічна толерантність), а на периферії, як результат певного випад-

кового неспівпадіння (асиметричної інактивзації), почали зчитуватися білки з Х хромосоми іншого з батьків, то останні, звісно, будуть здаватися чужорідними для власної імунної системи [44]. Саме таким чином теорія несиметричної інактивзації Х хромосоми пояснює значно більшу вірогідність виникнення будь-яких аутоімунних захворювань у жінок. При цьому якими б схожими не були певні білки між чоловіками та жінками, як зазначалося вище, існує досить висока вірогідність їх відмінностей хоча б в одну амінокислоту (поліморфізм), що може додатково співпасти із особливостями антиген-презентуючих молекул чи алельними формами інших білків, які регулюють імунну систему.

### Висновки

У даному огляді ми не зупинилися на багатьох інших аспектах, що реалізують генетичну схильність до АЗЩЗ. Звувившись тільки до аспектів генетичної схильності, ми не обговорювали вплив факторів способу життя, харчування та інших особливостей зовнішнього середовища. Ми також не включили у цей огляд досить велику

кількість наявної інформації про мікрофлору, зокрема кишківника, що має дуже потужний вплив на формування периферійної імунологічної толерантності. Проте навіть із сказаного можна зробити кілька основних висновків:

1. Базовий, або референтний, рівень аутоантитіл, наявних у здорової людини пояснюється неповноцінністю центральної імунологічної толерантності, але коригується в нормі периферійною імунологічною толерантністю.
2. Визначення підвищення рівня аутоантитіл з діагностичною метою достатньо проводити один раз, бо якщо вони вже підвищені і запустили АЗЩЗ, то подальші коливання їх рівня майже не мають прогностичного чи терапевтичного впливу.
3. Комбінації великої кількості поліморфізмів генів з абсолютно різними функціями, створюючи унікальність кожної людини, можуть призводити до більш або менш вираженої схильності до АЗЩЗ, коригувати яку на сучасному етапі розвитку медицини та генетичних технологій можна тільки способом життя та факторами зовнішнього середовища.

### Література

1. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clinical immunology and immunopathology*. 1997; 84:223–43.
2. Global burden of diseases. Статистичний веб-ресурс. <http://www.healthdata.org/gbd>.
3. McGrogan AI, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(5):687–96.
4. Ендокринологія. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2016 рік. Київ 2017.
5. Simmonds MJ. GWAS in autoimmune thyroid disease: redefining our understanding of pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(5):277–87.
6. İbili ABP, Selver Eklioglu B, Atabek ME. General properties of autoimmune thyroid diseases and associated morbidities. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(4):509–515.
7. "The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1960". Nobel Media AB. Retrieved 30 May 2015. (<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1960/summary/>).
8. Percik R, Shoenfeld Y. Check point inhibitors and autoimmunity: Why endocrinopathies and who is prone to? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;5:101411.
9. Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: учебник. М.: Медицина, 2000.
10. Caramalho I, Nunes-Cabaço H, Foxall RB, Sousa AE. Regulatory T-Cell Development in the Human Thymus. *Front Immunol*. 2015;6:395.
11. Dechairo BM, Zabaneh D, Collins J, Brand O, Dawson GJ, Green AP, et al. Association of the TSHR gene with Graves' disease: the first disease specific locus. *European journal of human genetics: EJHG*. 2005; 13:1223–30.
12. Ploski R, Brand OJ, Jurecka-Lubieniecka B, Franaszczyk M, Kula D, Krajewski P, et al. Thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) intron 1 variants are major risk factors for Graves' disease in three European Caucasian cohorts. *PLoS one*. 2010; 5:e15512.
13. Tomer Y, Hasham A, Davies TF, Stefan M, Concepcion E, Keddache M, et al. Fine mapping of loci linked to autoimmune thyroid disease identifies novel susceptibility genes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013; 98:E144–52.

14. Stefan M, Wei C, Lombardi A, Li CW, Concepcion ES, Inabnet WB 3rd, et al. Genetic-epigenetic dysregulation of thymic TSH receptor gene expression triggers thyroid autoimmunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014; 111:12562–7.
15. Colobran R, Armengol Mdol P, Faner R, Gartner M, Tykocinski LO, Lucas A, et al. Association of an SNP with intrathymic transcription of TSHR and Graves' disease: a role for defective thymic tolerance. *Human molecular genetics*. 2011; 20:3415–23.
16. Bayer AL, Yu A, Adeegbe D, Malek TR. Essential role for interleukin-2 for CD4(+)CD25(+) T regulatory cell development during the neonatal period. *The Journal of experimental medicine*. 2005; 201:769–77.
17. Chistiakov DA, Chistiakova EI, Voronova NV, Turakulov RI, Savost'anol KV. A variant of the Il2ra / Cd25 gene predisposing to graves' disease is associated with increased levels of soluble interleukin-2 receptor. *Scandinavian journal of immunology*. 2011; 74:496–501.
18. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, Paeper B, Clark LB, Yasayko SA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nature genetics*. 2001; 27:68–73.
19. Chatila TA, Blaese F, Ho N, Lederman HM, Voulgaropoulos C, Helms C, et al. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2000; 106:R75–81.
20. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nature genetics*. 2001; 27:20–1.
21. Inoue N, Watanabe M, Morita M, Tomizawa R, Akamizu T, Tatsumi K, et al. Association of functional polymorphisms related to the transcriptional level of FOXP3 with prognosis of autoimmune thyroid diseases. *Clinical and experimental immunology*. 2010; 162:402–6.
22. Li CW, Concepcion E, Tomer Y. Dissecting the role of the FOXP3 gene in the joint genetic susceptibility to autoimmune thyroiditis and diabetes: a genetic and functional analysis. *Gene*. 2015; 556:142–8.
23. Gabrilovich DI. Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(1):3–8
24. Ahmadi M, Mohammadi M, Ali-Hassanzadeh M, Zare M, Ghahesi-Fard B. MDSCs in pregnancy: Critical players for a balanced immune system at the fetomaternal interface. *Cell Immunol*. 2019;346:103990.
25. Xingxing Zang. 2018 Nobel Prize in medicine awarded to cancer immunotherapy: Immune checkpoint blockade – A personal account. *Genes Dis*. 2018 Dec; 5(4): 302–303.
26. Weber R, Fleming V, Hu X, Nagibin V, Groth C, Altevogt P, Utikal J, Umansky V. Myeloid-Derived Suppressor Cells Hinder the Anti-Cancer Activity of Immune Checkpoint Inhibitors. // *Front Immunol*. 2018 11;9:1310.
27. Fleming V, Hu X, Weller C, Weber R, Groth C, Riester Z, Hüser L, Sun Q, Nagibin V, Kirschning C, Bronte V, Utikal J, Altevogt P, Umansky V. Melanoma Extracellular Vesicles Generate Immunosuppressive Myeloid Cells by Upregulating PD-L1 via TLR4 Signaling. // *Cancer Res*. 2019;79(18):4715–4728.
28. Chen M, Gilbert N, Liu H. Reduced expression of PD-L1 in autoimmune thyroiditis attenuate trophoblast invasion through ERK/MMP pathway. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):86.
29. Miko E, Meggyes M, Doba K, Barakonyi A, Szereday L. Immune Checkpoint Molecules in Reproductive Immunology. *Front Immunol*. 2019;10:846.
30. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997; 82:143–6.
31. Nithiyanathan R, Heward JM, Allahabadia A, Franklyn JA, Gough SC. Polymorphism of the CTLA-4 gene is associated with autoimmune hypothyroidism in the United Kingdom. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2002; 12:3–6.
32. Braun J, Donner H, Siegmund T, Walfish PG, Usadel KH, Badenhoop K. CTLA-4 promoter variants in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Tissue antigens*. 1998; 51:563–6.
33. Ban Y, Davies TF, Greenberg DA, Concepcion ES, Osman R, Oashi T, et al. Arginine at position 74 of the HLA-DR beta1 chain is associated with Graves' disease. *Genes and immunity*. 2004; 5:203–8.
34. Menconi F, Monti MC, Greenberg DA, Oashi T, Osman R, Davies TF, et al. Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 105:14034–9.
35. Simmonds MJ, Howson JM, Heward JM, Cordell HJ, Foxall H, Carr-Smith J, et al. Regression mapping of association between the human leukocyte antigen region and Graves disease. *American journal of human genetics*. 2005; 76:157–63.
36. Tomer Y, Ban Y, Concepcion E, Barbesino G, Villanueva R, Greenberg DA, et al. Common and unique susceptibility loci in Graves and Hashimoto diseases: results of whole-genome screening in a data set of 102 multiplex families. *American journal of human genetics*. 2003;73:736–47.
37. Ban Y, Greenberg DA, Concepcion E, Skrabanek L, Villanueva R, Tomer Y. Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003; 100:15119–24.
38. Hodge SE, Ban Y, Strug LJ, Greenberg DA, Davies TF, Concepcion ES, et al. Possible interaction between HLA-DRbeta1 and thyroglobulin variants in Graves' disease. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2006; 16:351–5.
39. Zhao SX, Xue LQ, Liu W, Gu ZH, Pan CM, Yang SY, et al. Robust evidence for five new Graves' disease risk loci from a staged genome-wide association analysis. *Human molecular genetics*. 2013; 22:3347–62.
40. Menard L, Cantaert T, Chamberlain N, Tangye SG, Riminton S, Church JA, et al. Signaling lymphocytic activation molecule (SLAM)/SLAM-associated protein pathway regulates human B-cell tolerance. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014; 133:1149–61.
41. Chen XJ, Gong XH, Yan N, Meng S, Qin Q, Jiang YF, et al. RNASET2 tag SNP but not CCR6 polymorphisms is associated with autoimmune thyroid diseases in the Chinese Han population. *BMC medical genetics*. 2015; 16:11.
42. Szymanski K, Bednarczuk T, Krajewski P, Ploski R. The replication of the association of the rs6832151 within chromosomal band 4p14 with Graves' disease in a Polish Caucasian population. *Tissue antigens*. 2012; 79:380–3.
43. Robert Finestra T, Gribnau J. X chromosome inactivation: silencing, topology and reactivation. *Curr Opin Cell Biol*. 2017;46:54–61.
44. Selmi C, Brunetta E, Raimondo MG, Meroni PL. The X chromosome and the sex ratio of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2012;11(6-7):A531–7.



## Механізми генетичної схильності до автоімунних уражень щитоподібної залози

Нагібін В. С., Саєнко Я. А.

### Резюме

Автоімунні захворювання щитоподібної залози (АЗЩЗ) – одні з найбільш розповсюджених розладів автоімунного спектру, що включають дві нозології: хворобу Грейвса та тиреоїдит Хашимото. У даному огляді ми звузились тільки до аспектів генетичної схильності, проте можна зробити кілька основних висновків: базовий, або референтний, рівень ауто-антитіл, наявних у здорової людини пояснюється неповноцінністю центральної імунологічної толерантності, але коригується в нормі периферійною імунологічною толерантністю. Визначення підвищення рівня аутоантитіл з діагностичною метою достатньо проводити один раз. Комбінації великої кількості поліморфізмів генів з абсолютно різними функціями, створюючи унікальність кожної людини, можуть призводити до більш або менш вираженої схильності до АЗЩЗ, коригувати яку на сучасному етапі розвитку медицини та генетичних технологій можна тільки способом життя та факторами зовнішнього середовища.

**Ключові слова:** автоімунні захворювання щитоподібної залози, поліморфізм генів, хвороба Грейвса, тиреоїдит Хашимото.

## Mechanisms of genetic predisposition to autoimmune lesions of the thyroid gland

Nagibin V.S., Sayenko Ya.A.

### Abstract

Autoimmune thyroid diseases (ATDs) are one of the most widespread disorders of the autoimmune spectrum, which include two nosologies: Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. In this review, we narrowed down only to aspects of genetic predisposition, however, several main conclusions can be drawn: the basic, or reference, level of autoantibodies present in a healthy person is explained by the deficiency of the central immunological tolerance, but is normally corrected by peripheral immunological tolerance. Determination of an increased level of autoantibodies for diagnostic purposes is sufficient to perform only once. Combinations of a large number of gene polymorphisms with completely different functions, creating the uniqueness of each person, can lead to more or less affected predisposition to ATDs, which can be corrected at the current stage of development of medicine and genetic technologies only by way of life and environmental factors.

**Keywords:** autoimmune thyroid diseases, gene polymorphisms, Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis.