УДК 616.441

[1]Фомина Д.В., [1]Дудина М.А., [1,2]Догадин С.А.

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

[1] Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; [2] КГБУЗ «Краевая клиническая больница», 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3

Резюме. *Иммунологические механизмы потери аутотолерантности к антигенам щитовидной железы и точная роль периферических и интратиреоидных клеток иммунной системы, участвующих в иммунопатогенезе болезни Грейвса? остается неизвестной. До сих пор остается также неясным влияние различных методов лечения на аутоиммунный процесс при болезни Грейвса, следовательно, и методы ее лечения недостаточно эффективны. В обзоре рассмотрены современные представления об иммунопатогенезе заболевания, а также особенности аутоиммунного процесса, функционирующего в периферической крови и ткани щитовидной железы. Особое внимание уделено проблеме отсутствия иммунологических показателей, имеющих прогностическое значение для оценки эффективности длительной тиреостатической терапии, лечения радиоактивным йодом и риска рецидива заболевания. Тем не менее, новые фундаментальные концепции в области молекулярных механизмов действия тиреоидных гормонов и регуляторных влияний системы иммунитета открывают будущие перспективы для создания клинико-иммунологического мониторинга и прогнозирования рецидивирующего течения болезни Грейвса.*

Ключевые слова: *болезнь Грейвса, диффузный токсический зоб, щитовидная железа, иммунитет, антитела, тиреостатическая терапия, радиойодтерапия*

[1]Fomina D.V., [1]Dudina M.A., [1,2]Dogadin S.A.

IMMUNE SYSTEM IN GRAVES' DISEASE

[1]Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Vojno-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russia, 660022;

[2] Regional Clinical Hospital, 3A Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russia, 660022

Abstract*. The immunological mechanisms of the loss of autotolerance to thyroid antigens and the exact role of peripheral and intrathyroid immune cells involved in the immunopathogenesis of Graves' disease remain unclear. Also, the effect of various treatment methods on the autoimmune process in Graves' disease is still uncertain, therefore, treatment methods are not effective enough. The review discusses modern ideas about the immunopathogenesis of the disease, the features of the autoimmune process in peripheral blood and thyroid tissue. Particular attention is paid to the lack of prognostic immunological parameters for predicting the effectiveness of long-term thyrostatic therapy, radioactive iodine treatment and the risk of recurrence. Nevertheless, new fundamental concepts in the field of molecular mechanisms of thyroid hormones action and immune regulatory effects open up future prospects for clinical and immunological monitoring and predicting the recurrence of Graves' disease.*

Key words:*Graves ' disease, diffuse toxic goiter, thyroid gland, immune system, antibodies, thyreostatics therapy, radioiodine therapy.*

Болезнь Грейвса (БГ) – аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ), клинически проявляющееся поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза [1].

Этиология БГ подразумевает нарушение иммунной регуляции: образование АТ, продукция цитотоксических Т-лимфоцитов и широкого спектра цитокинов, которые воздействуют на структуры ЩЖ [2]. К генам предрасположенности относят некоторые локусы HLA-DR генов, а также не-HLA гены, такие как цитотоксический т-лимфоцит-связанный иммуноглобулин-4 (CTLA-4), рецептор из надсемейства рецептора факторов некроза опухоли (tumournecrosisfactor (TNF) (CD40), не рецепторная лимфоидная тирозин-

фосфатаза 22 типа (PTPN22), тиреоглобулин, и гены рТТГ [3]. Развитие аутоиммунного процесса является многофакторным, с эндогенными и средовыми факторами в предрасполагающем генетическом контексте [4, 5]. По данным литературы, около 75-80% в развитии БГ принадлежит генетическим факторам, в то же время 20-25% - факторам окружающей среды [6].

Начальным этапом в патогенезе является презентация аутоантигенов (аутоАГ) через клетки иммунной системы, особенно дендритные клетки (ДК), представляющие собой клетки костного мозга как лимфоидного, так и миелоидного происхождения. В качестве эндогенного АГ выступает рТТГ, он распознается и преобразуется дендритными клеткамив пептиды [7]. Затем пептиды связываются с внутриклеточной молекулой HLAв сложную молекулу HLA-пептида. Адаптивные иммунные реакции при БГ начинаются после воздействия сложной молекулы HLA-пептида с наивной Т-клеткой. Впоследствии Т-клетка активируется ко-стимулирующими молекулами.Активация специфических путей дифференцировки Т-клеток может зависеть от концентрации и типа воздействия АГ, природы исходных иммунных клеток и, предположительно, от генетических и экологических факторов [8]. Т-клетки дифференцируются на CD8+ и CD4+ Т-клетки [9], которые в дальнейшем могут адаптировать свои функции. Полученные сигналы либо активируют, либо снижают регуляцию Т-клеток, в результате появляются различные подмножества эффекторных клеток (Th1, Th2 и Th17) [10] или Treg-клеток, которые соответственно индуцируют или подавляют аутоиммунный ответ, приводя к стимулированию ауто-АТ, которые продуцируются В-лимфоцитами [11].

В-клетки играют важную роль в развитии аутоиммунной реакции при БГ через продукцию АТ к рТТГ [13]. В-лимфоциты распознают растворимые АГ через их специфический рецептор клеточной мембраны, синтезируют специфические АТ и представляют фрагменты этих АГ $CD4^{+}$-клеткам. Было показано, что В-лимфоциты не только являются частью лимфоцитарного инфильтрата ЩЖ при БГ, но и активно синтезируют интратиреоидные АТ, что подтверждает значительную роль самой железы в персистенции аутоиммунного воспаления [13]. Данный процесс сопровождается изменением числа и активности субпопуляций Т-лимфоцитов, естественных киллеров, чувствительности $CD4^{+}$ - клеток к тиреоидным АГ(рТТГ, ТПО, ТГ), количества рецепторов к интерлейкину-2(IL-2) [14].

Несмотря на большое количество гипотез, все авторы едины во мнении, что этиологические факторы и основные звенья патогенеза изучены недостаточно, но завершающим этапом развития БГ является выработка АТ к рТТГ клонами В-клеток, инфильтрирующими ткань ЩЖ. Функциональный результат их интратироидного присутствия зависит от концентрации и валентности (стимулирующей или блокирующей). Наиболее изучены 5 вариантов АТ к рТТГ [15]. По воздействию на гормон-продуцирующую функцию железы АТ к рТТГ подразделяют на стимулирующие (TSAb) и блокирующие (TBAb). В литературе имеются описания существования третьего варианта воздействия – связывание АТ с рецептором ТТГ без каких-либо дальнейших функциональных последствий. Кроме функционального результата различие вариантов АТ к рТТГ состоит в зависимости от конкурентного соединения с рТТГ на поверхности его клетки – TSAb связываются исключительно с N-концевым фрагментом молекулы рецептора, тогда как TBAb – только с С-концевым фрагментом. В основе патогенеза БГ лежит выработка TSAb, которые повышают продукцию тиреоцитом цАМФ. Нарушение иммунной толерантности при манифестации гипертиреоза аутоиммунного генеза распространяется и на другие тиреоидные АГ, что обусловливает наличие АТ к тиреопероксидазе и тиреоглобулину у 50–70% больных БГ [16].

К настоящему времени в литературе имеются данные о том, что в ЩЖ больных, оперированных по поводу БГ, обнаруживается выраженная лифоцитарная инфильтрации, а деструкция фолликулов, характерная для аутоиммунного тиреоидита, отсутствует. При БГ среди лимфоцитов в ткани ЩЖ преобладают Т-лимфоциты, реже наблюдается В-клеточная инфильтрация [17]. Чем больше выражена очаговая лимфоидная инфильтрация, тем

большими оказываются рост и пролиферация тиреоцитов. Среди клеток лимфоидного инфильтрата при БГ преобладают Т-хелперы 2 типа, которые секретируют в основномIL-4 и стимулируют продукцию АТ В-лимфоцитами [18]. Постоянно выявляется прямая корреляция между титром этих АТ и гистологическими изменениями в ЩЖ, которые имеются и при АИТ, и при БГ [19]. При БГ наблюдается снижение числа CD25+ лимфоцитов и увеличение CD124+ лимфоцитов, что определяет большую выраженность Th2-иммунных реакций. В этом случае в ЩЖ будут преобладать эффекторные реакции гуморального типа над клеточно-опосредованными цитотоксическими реакциями, что обуславливает пролиферативную направленность морфологических исходов при БГ [17].

В литературе имеются сообщения об особенностях иммунопатогенеза БГ в аспекте других аутоиммунных эндокринопатий (сахарный диабет 1-го типа, АИТ, первичная надпочечниковая недостаточность). Указанные аутоиммунные заболевания клинически проявляются лишь после разрушения большей части желез-мишеней, при БГ, напротив, ЩЖ не подвергается очевидной деструкции, однако изменения внутри железы происходят на уровне системного и интратиреоидного иммунитета. Кроме того, было показано, что тиреоциты больных с БГ, в отличие от нормальных клеток ЩЖ и тиреоцитов больных с АИТ, устойчивы к повреждающему действию собственных сывороточных факторов [18]. По мнению авторов, эта устойчивость связана с потерей рецепторов, в частности, FAS-рецептора, опосредующих гибель тиреоцитов путем апоптоза. Кроме того, было установлено, что при БГ преобладает реакция Т-хелперов 2-го типа, которые секретируют в основном IL-4 и стимулируют продукцию АТ В-лимфоцитами. При других же аутоиммунных заболеваниях активируются в основном Т-хелперы 1-го типа, которые секретируют главным образом интерферон-гамма и стимулируют цитотоксические реакции [8].

Вместе с тем данные о состоянии иммунитета при БГ отличаются противоречивостью. Рядом исследований [20–23] обнаружено, что при БГ снижается абсолютное и относительное количество клеток, несущих маркеры $CD3^+$, $CD4^+$, но повышаются $CD16^+$- и $CD19^+$-клетки. Одновременно уменьшается активность Т-регуляторных клеток ($CD4^+$, $CD25^+$). По данным S.B. Solerte и соавт. [24], у больных БГ существуют дефекты NK-клеток, связанные с нарушением синтеза и секреции TNF и IL-2. Снижение деятельности NK-клеток при БГ сопровождается увеличением соотношения Т/В-лимфоцитов, что в конечном итоге приводит к усилению продукции аутоАТ.

Накопленные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют о тесной связи между эндокринной и иммунной системами [24]. Тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), – гормоны ЩЖ, которые регулируют как системные иммунные реакции, так и органо специфические [25]. У больных с манифестным гипертиреозом отмечается повышенная миграция полиморфно-ядерных лейкоцитов, пролиферация лимфоцитов, повышенная продукция активных форм кислорода (АФК) макрофагами, особенно перекиси водорода и супероксид-радикала [26–29]. Кроме того, у таких пациентов может наблюдаться не только снижение уровня провоспалительных цитокинов, но и снижение уровня антиоксидантной активности ферментов [30].

Похожие изменения в цитокиновом статусе были обнаружены у больных БГ в разные периоды течения заболевания [31]. Так, при ремиссии БГ средние концентрации TNF-α относительно выше, чем в активной фазе заболевания и при тяжелой рефрактерной к терапии БГ, а концентрация растворимого лиганда CD40, выделяемого активированными Т-клетками, наоборот, ниже. Эти данные указывают на переключение Th2-ответа на Th1-хелперный ответ, необходимый для индукции ремиссии при БГ. Также были выявлены самые высокие сывороточные концентрации рецепторов-«ловушек» TNF-RI и TNF-RI у пациентов с БГ в фазе гипертиреоза, нежели у пациентов в ремиссии БГ. Авторы делают вывод, что подавление системы TNF-α связано с самим заболеванием и с выраженностью его проявлений, и наоборот, активизация этой системы свидетельствует о переключении на «благоприятный» для БГ Th1-хелперный ответ и ассоциирована с благоприятным клиническим течением БГ [31].

Иммунологические аспекты рецидива БГ изучались ранее в аспекте динамики изменения уровня АТ к рТТГ в ходе лечения [32]. В частности, было показано, что у пациентов БГ после тиреоидэктомии наблюдалось постепенное снижение уровня АТ к рТТГ в сыворотке крови, и через год у 50-60% пациентов АТ к рТТГ в сыворотке крови не определялись. Важно отметить, что тиреоидктомия при БГ сразу же купирует риск рецидива гипертиреоза, но подавление аутоиммунного воспаления наступает гораздо позже[33].

Медикаментозная терапия тиреостатическими препаратами при БГ также приводит к снижению уровня АТ к рТТГ [34]. Однако это продолжается только в течение периода приема тиреостатика. После прекращения тионамидной терапии у некоторых пациентов наблюдется реактивация аутоиммунной патологии с повышением или повторным появлением АТ к рТТГ, с развитием рецидива гипертиреоза. При этом риск повторного синдрома гипертиреоза значительно выше у пациентов с сохраняющимся высоким уровнем АТ к рТТГ в конце курса медикаментозной терапии [35].Тиреостатическая терапия может оказывать влияние на регуляторные клетки иммунной системы. Так, у пациентов с БГ, принимающих тиамазол, было описано снижение уровня АТ к рТТГ [36] и повышение уровня активированных Treg [37].

На данный момент в литературе имеется небольшое количество исследований, позволяющих судить о влиянии лечения радиоактивным йодом на аутоиммунный процесс при БГ.

Радиойодтерапия (РЙТ) может индуцировать два терапевтически важных изменения в иммунном ответе на АГ ЩЖ [38]. Их можно рассматривать как первый и второй фазовый ответ. РЙТ приводит к гибели клеток ЩЖ и высвобождению АГ в кровоток. В связи с этим наблюдается резкое повышение уровня АТ к рТТГ и клеточно-опосредованной иммунореактивности к рТТГ и его пептидным эпитопам. Эта первая фаза ответа затем может сопровождаться второй фазой ответа, после ликвидации всей ткани ЩЖ, когда уменьшается антигенная стимуляция с последующим снижением уровня АТ и клеточной иммунореактивности к рТТГ. Этот период характеризуется прогрессирующим снижением иммунореактивности и риска пострадиационного гипертиреоза. Тем не менее, известно, что многие пациенты с БГ являются АТ к рТТГ-позитивными в течение нескольких лет после РЙТ [39]. По данным литературы, РЙТ связана с повышенным риском возникновения или прогрессирования эндокринной офтальмопатии (ЭОП) по сравнению с тиреостатической терапией и тиреоидэктомией. Есть данные о развитии ЭОП или ухудшении уже существующей ЭОП после РЙТ в. 20% случаев [40]. Повышенная экспрессия рТТГв тканях орбиты подтверждает важную роль АТ к рТТГ в патогенезе ЭОП [41].

В исследовании P. Lauberg и соавт. было показано, что аутоиммунная активность при БГ значительно выше в первый месяц после РЙТ, чем после других видов терапии, а после одного курса РЙТ стойкая ремиссия наступает уменьшего числа пациентов [38].

В иммуномодулирующий процесс после лечения радиоактивным йодом могут быть вовлечены и другие механизмы: как прямое стимулирующее воздействие ^{131}I на иммунную систему, так и подавление функции иммуноцитов [42]. Было показано, что применение высоких доз радиоактивного йода при лечении высокодифференцированного рака ЩЖ действительно вызывает лимфопению, по крайней мере, временно, и даже аплазию костного мозга [43]. Интересно заметить о существующих в литературе сообщениях, описывающих развитие аутоиммунного гипертиреоза и манифестации БГ у пациентов, получивших лечение радиоактивным йодом по поводу многоузлового токсического зоба. Предполагается, что радиойодиндуцированное разрушение фолликулов ЩЖ может вызывать незначительное перифолликулярное воспаление, что приводит к повышению проницаемости сосудов для тиреоцитов и коллоида, высвобождая АГ, которые могут индуцировать аутоиммунный процесс [44]. Другой предполагаемый механизм – это нарушение иммунной регуляции [45, 46]. При этом определенную роль играют факторы индивидуальной предрасположенности, такие как класс HLA, ранее имеющиеся АТ к ТПО, АТ к рТТГ.

Можно отметить, что применение высоких доз радиоактивного йода в лечении

высокодифференцированного рака ЩЖ действительно вызывает лимфопению, по крайней мере временно, и может вызвать депрессию костного мозга [43]. При лечении больных БГ дозы облучения достаточно малы, учитывая избирательный захват йода тканью ЩЖ, облучению подвергается только ЩЖ, где интенсивность излучения в тысячу раз больше, чем в других тканях [47]. Локальное облучение, предположительно, не только разрушает фолликулярные клетки, но и влияет на интратиреоидные клетки иммунной системы, приводя к дисбалансу супрессорных или хелперных лимфоцитов. Это может иметь место, если регуляторным Т-клеткам требуется больше времени для восстановления, чем АТ-продуцирующим В-клеткам, которые, как известно, имеют более высокую скорость пролиферации [48].

К сожалению, в настоящее время ни один из вышеуказанных механизмов не объясняет полностью путей потери аутотолерантности к АГ ЩЖ при рецидиве синдрома гипертиреоза у больных БГ в раннем пострадиоционном периоде. В то же время остается неопределенной точная роль клеток иммунной системы и их медиаторов, в формировании стойкой ремиссии БГ после РЙТ.

Таким образом, отсутствуют достоверные иммунологические показатели, которые могли бы служить прогностическим фактором не только на этапе выбора метода лечения при манифестации БГ, но и при рецидиве заболевания. Это предопределяет необходимость поиска новых клинико-иммунологических маркеров для точного прогнозирования исходов длительной тиреостатической терапии, и разработки персонализированных терапевтических подходов к лечению радиоактивным йодом.

Список литературы:

1. Фадеев В.. Диагностика и лечение болезни Грейвса. Медицинский Совет. 2014. 4. 44-49, doi:doi.org/10.21518/2079-701X-2014-4-44-49.
2. Здор В.В., Маркелова Е.В., Гельцер Б.И. Новые участники нарушения толерантности к антигенам щитовидной железы: к концепции иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Медицинская иммунология. 2016. 18. 209-220, doi:10.15789/1563-0625-2016-3-209-220.
3. Jacobson E.M., Tomer Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: Back to the future. Journal of Autoimmunity. 2007. 28. 85-98, doi:10.1016/j.jaut.2007.02.006.
4. Hall R., Stanbury J.B. Familial studies of autoimmune thyroiditis. Clinical and experimental immunology. 1967. 2. Suppl:719-25 .
5. Tomer Y., Greenberg D.A., Concepcion E., Ban Y., Davies T.F. Thyroglobulin Is a Thyroid Specific Gene for the Familial Autoimmune Thyroid Diseases. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002. 87. 404–404, doi:10.1210/jcem.87.1.8291.
6. Brix T.H., Kyvik K.O., Christensen K., Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001. 86. 930-934, doi:10.1210/jcem.86.2.7242.
7. Lipscomb M.F., Masten B.J. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. Physiological reviews. 2002. 82. 97-130, doi:10.1152/physrev.00023.2001.
8. Rapoport B., McLachlan S.M. Graves' hyperthyroidism is antibody-mediated but is predominantly a Th1-type cytokine disease. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014. 99. 4060-4061, doi:10.1210/jc.2014-3011.
9. O'Shea J., Paul W.E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4 + T cells. Science. 2010. 327. 1098-1102, doi:10.1126/science.1178334.
10. Ben-Skowronek I., Sierocinska-Sawa J., Szewczyk L., Korobowicz E. Interaction of lymphocytes and thyrocytes in graves' disease and nonautoimmune thyroid diseases in immunohistochemical and ultrastructural investigations. Hormone Research. 2009. 71. 350-358, doi:10.1159/000223420.
11. Maldonado R.A., von Andrian U.H. How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells. Advances in immunology. 2010. 108. 111-165, doi:10.1016/B978-0-12-380995-7.00004-5.

12. Weetman A.P. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. Clinical endocrinology. 2004. 61. 405-413, doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02085.x.
13. Nagayama Y., Nakahara M., Abiru N. Animal models of Graves' disease and Graves' orbitopathy. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2015. 22. 381-386, doi:10.1097/MED.0000000000000186.
14. McLachlan S.M., Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: Changing concepts in thyroid autoimmunity. Endocrine Reviews. 2014. 35. 59-105, doi:10.1210/er.2013-1055.
15. Vos X.G., Endert E., Zwinderman A.H., Tijssen J.G.P., Wiersinga W.M. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016. 101. 1381-1389. doi:10.1210/jc.2015-3644.
16. Wemeau J.-L., Klein M., Sadoul J.-L., Briet C., Velayoudom-Cephise F.-L., Wémeau J.-L., Klein M., Sadoul J.-L., Briet C., Vélayoudom-Céphise F.-L. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. Annales d'endocrinologie. 2018. 79. 599-607, doi:10.1016/j.ando.2018.09.002.
17. Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н. Цитокинопосредованные механизмы формирования аутоиммунных тиреопатий. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2010. 6. 22-27 .
18. Кандрор В.И. Механизмы развития болезни Грейвса и действия тиреоидных гормонов. Клиническаяиэкспериментальнаятиреодология. 2008. 1 .
19. Rose N.R., Burek C.L. Autoantibodies to thyroglobulin in health and disease. Applied biochemistry and biotechnology. 2000. 83. 245–51; discussion 251-4, 297-313, doi:10.1385/abab:83:1-3:245.
20. Liu Y., Yuan X., Li X., Cui D., Xie J. Constitutive Changes in Circulating Follicular Helper T Cells and Their Subsets in Patients with Graves' Disease. Journal of immunology research. 2018. 2018. 8972572, doi:10.1155/2018/8972572.
21. Wang F., Chen L., Shen Q., Liu T., Jiang L., Gu X., Chen L., Sun J., Liu C. Characterization and clinical relevance of circulating CD4+CD28- T cells in Graves' disease. Immunology Letters. 2015. 165. 47-51, doi:10.1016/j.imlet.2015.03.010.
22. Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B., Smoleń A., Pyzik D., Roliński J. Frequencies of PD-1- positive T CD3+CD4+, T CD3+CD8+ and B CD19+ lymphocytes in female patients with Graves' disease and healthy controls– preliminary study. Molecular and Cellular Endocrinology. 2017. 448. 28-33, doi:10.1016/j.mce.2017.03.006.
23. Teniente-Serra A., Soldevila B., Quirant-Sánchez B., Fernández M.A., Ester Condins A., Puig-Domingo M., Pujol-Borrell R., Martínez-Cáceres E.M. Distinct pattern of peripheral lymphocyte subsets in Graves' disease with persistency of anti-TSHR autoantibodies. Autoimmunity. 2019. 52. 220-227, doi:10.1080/08916934.2019.1646253.
24. Jara E.L., Muñoz-Durango N., Llanos C., Fardella C., González P.A., Bueno S.M., Kalergis A.M., Riedel C.A. Modulating the function of the immune system by thyroid hormones and thyrotropin. Immunology Letters. 2017, 184, 76-83.
25. De Vito P., Balducci V., Leone S., Percario Z., Mangino G., Davis P.J., Davis F.B., Affabris E., Luly P., Pedersen J.Z., et al. Nongenomic effects of thyroid hormones on the immune system cells: New targets, old players. Steroids. 2012. 77. 988-95, doi:10.1016/j.steroids. 2012.02.018.
26. Marino F., Guasti L., Cosentino M., De Piazza D., Simoni C., Piantanida E., Cimpanelli M., Klersy C., Bartalena L., Venco A., et al. Thyroid hormone regulation of cell migration and oxidative metabolism in polymorphonuclear leukocytes: Clinical evidence in thyroidectomized subjects on thyroxine replacement therapy. Life Sciences. 2006. 78. 1071-1077, doi:10.1016/j.lfs.2005.06.016.
27. Wolach B., Lebanon B., Jedeikin A., Shapiro M.S., Shenkman L. Neutrophil chemotaxis, random migration, and adherence in patients with hyperthyroidism. Acta endocrinologica. 1989. 121. 817-20, doi:10.1530/acta.0.1210817.

28. Duarte C.G., Azzolini A.E.C.S., Assis-Pandochi A.I. Effect of the period of treatment with a single dose of propylthiouracil on the antibody response in rats. International Immunopharmacology. 2003. 3. 1419-1427, doi:10.1016/S1567-5769(03)00139-5.
29. De Vito P., Incerpi S., Pedersen J.Z., Luly P., Davis F.B., Davis P.J. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2011. 21. 879-90, doi:10.1089/thy.2010.0429.
30. Del Mar Montesinos M., Pellizas C. Thyroid hormone action on innate immunity. Frontiers in Endocrinology 2019, 10.
31. Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Новицкий В.В., Ворожцова И.Н., Рязанцева Н.В. Механизмы формирования аутоиммунных заболеваний поджелудочной и щитовидной желез. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016. 60. 101-106, doi:10.25557/0031-2991.2016.02.101-106.
32. Barbesino G., Tomer Y. Clinical utility of TSH receptor antibodies. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013, 98, 2247-2255.
33. Takamura Y., Nakano K., Uruno T., Ito Y., Miya A., Kobayashi K., Yokozawa T., Matsuzuka F., Kuma K., Miyauchi A. Changes in Serum TSH Receptor Antibody (TRAb) Values in Patients with Graves' Disease after Total or Subtotal Thyroidectomy. Endocrine Journal. 2003. 50. 595-601, doi:10.1507/endocrj.50.595.
34. Volpé R. The immunomodulatory effects of anti-thyroid drugs are mediated via actions on thyroid cells, affecting thyrocyte-immunocyte signalling: a review. Curr Pharm Des. 2001. 7. 451-60.
35. Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? European Journal of Endocrinology 2006, 155, 783-786.
36. McGregor A.M., Smith B.R., Hall R., Petersen M.M., Miller M., Dewar P.J. Prediction of relapse in hyperthyroid Graves' disease. Lancet (London, England). 1980. 1. 1101-3, doi:10.1016/s0140-6736(80)91551-2.
37. Klatka M., Grywalska E., Partyka M., Charytanowicz M., Kiszczak-Bochynska E., Rolinski J. Th17 and Treg cells in adolescents with Graves' disease. Impact of treatment with methimazole on these cell subsets. Autoimmunity. 2014. 47. 201-211, doi:10.3109/08916934.2013.879862.
38. Laurberg P., Wallin G., Tallstedt L., Abraham-Nordling M., Lundell G., Törring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: A 5-year prospective randomized study. European Journal of Endocrinology. 2008. 158. 69-75, doi:10.1530/EJE-07-0450.
39. Lindgren O., Asp P., Sundlöv A., Tennvall J., Shahida B., Planck T., Åsman P., Lantz M. The effect of radioiodine treatment on TRAb, Anti-TPO, and Anti-TG in graves' disease. European Thyroid Journal. 2019. 8. 64-69, doi:10.1159/000495504.
40. Ponto K.A., Zang S., Kahaly G.J. The Tale of Radioiodine and Graves' Orbitopathy. Thyroid. 2010. 20. 785-793, doi:10.1089/thy.2010.1640.
41. Bahn R.S. TSH receptor expression in orbital tissue and its role in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. Journal of Endocrinological Investigation. 2004. 27. 216-220, doi:10.1007/BF03345269.
42. Захарова Н.А., Балаян М.К., Серебрякова О.В., Просяник В.И. Влияние терапии радиоактивным йодом на показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных диффузным токсическим зобом. Сибирский медицинский журнал. 2012. 108. 42-44.
43. Prinsen H.T., Hesselink E.N.K., Brouwers A.H., Plukker J.T.M., Sluiter W.J., Van Der Horst-Schrivers A.N.A., Van Imhoff G.W., Links T.P. Bone marrow function after 131I therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015. 100. 3911-3917, doi:10.1210/jc.2015-2124.
44. Davies T.F., Ando T., Lin R.Y., Tomer Y., Latif R. Thyrotropin receptor-associated diseases: From adenomata to Graves disease. Journal of Clinical Investigation. 2005. 115. 1972-1983, doi:10.1172/JCI26031.

45. Degroot L.J. Radioiodine and the immune system. Thyroid. 1997. 7. 259-264, doi:10.1089/thy.1997.7.259.
46. Mcgregor A.M., Rees Smith B., Mclachlan S.M., Hall R. Effect of irradiation on thyroid-autoantibody production. The Lancet. 1979. 314. 442–444, doi:10.1016/S0140-6736(79)91494-6.
47. Цыб А.Ф., Древаль А.В., Гарбузов П.И. Радиойодтерапия тиреотоксикоза; ГЭОТАР-Мед.; Москва, 2009.
48. Riley A.S., Mc Kenzie G.A.G., Green V., Schettino G., England R.J.A., Greenman J. The effect of radioiodine treatment on the diseased thyroid gland. International Journal of Radiation Biology. 2019. 95. 1718-1727, doi:10.1080/09553002.2019.1665206.

References:

1. Fadeev V.V. Diagnosis and treatment of Graves disease. Meditsinskii Sovet = Medical Council. 2014. (4). 44-49. doi:doi.org/10.21518/2079-701X-2014-4-44-49. in Russian.
2. Zdor V.V., Markelova E.V., Geltser B.I. New players in altered tolerance to thyroid gland antigens: an immunopathogenesis concept of autoimmune thyroid disease (review). Medical immunology. 2016. 18. 209-220 , doi:10.15789/1563-0625-2016-3-209-220.in Russian.
3. Jacobson E.M., Tomer Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: Back to the future. Journal of Autoimmunity. 2007. 28. 85-98, doi:10.1016/j.jaut.2007.02.006.
4. Hall R., Stanbury J.B. Familial studies of autoimmune thyroiditis. Clinical and experimental immunology. 1967. 2. Suppl:719-25.
5. Tomer Y., Greenberg D.A., Concepcion E., Ban Y., Davies T.F. Thyroglobulin Is a Thyroid Specific Gene for the Familial Autoimmune Thyroid Diseases. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002. 87. 404-404, doi:10.1210/jcem.87.1.8291.
6. Brix T.H., Kyvik K.O., Christensen K., Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001. 86. 930-934, doi:10.1210/jcem.86.2.7242.
7. Lipscomb M.F., Masten B.J. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. Physiological reviews. 2002. 82. 97-130, doi:10.1152/physrev.00023.2001.
8. Rapoport B., McLachlan S.M. Graves' hyperthyroidism is antibody-mediated but is predominantly a Th1-type cytokine disease. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014. 99. 4060-4061, doi:10.1210/jc.2014-3011.
9. O'Shea J., Paul W.E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4 + T cells. Science. 2010. 327. 1098-1102, doi:10.1126/science.1178334.
10. Ben-Skowronek I., Sierocinska-Sawa J., Szewczyk L., Korobowicz E. Interaction of lymphocytes and thyrocytes in graves' disease and nonautoimmune thyroid diseases in immunohistochemical and ultrastructural investigations. Hormone Research. 2009. 71. 350-358, doi:10.1159/000223420.
11. Maldonado R.A., von Andrian U.H. How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells. Advances in immunology. 2010. 108. 111–165, doi:10.1016/B978-0-12-380995-7.00004-5.
12. Weetman A.P. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. Clinical endocrinology. 2004. 61. 405-413, doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02085.x.
13. Nagayama Y., Nakahara M., Abiru N. Animal models of Graves' disease and Graves' orbitopathy. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2015. 22. 381-386, doi:10.1097/MED.0000000000000186.
14. McLachlan S.M., Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: Changing concepts in thyroid autoimmunity. Endocrine Reviews. 2014. 35. 59-105, doi:10.1210/er.2013-1055.
15. Vos X.G., Endert E., Zwinderman A.H., Tijssen J.G.P., Wiersinga W.M. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016. 101. 1381-1389, doi:10.1210/jc.2015-3644.

16. Wemeau J.-L., Klein M., Sadoul J.-L., Briet C., Velayoudom-Cephise F.-L., Wémeau J.-L., Klein M., Sadoul J.-L., Briet C., Vélayoudom-Céphise F.-L. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. Annales d'endocrinologie. 2018. 79. 599-607, doi:10.1016/j.ando.2018.09.002.
17. Saprina T.V., Prochorenko T.S., Ryasanzeva N.V., Vorochzova I.N. Cytokine-Dependent Mechanisms In Development Of Autoimmune Thyroid Disorders. Clinical and experimental thyroidology. 2010. 6. 22-27. in Russian.
18. Kandror V.I. Pathogenesis of Graves Disease and Mechanism of Action of Thiroid Hormones. Clinical and experimental thyroidology. 2008. 1. in Russian.
19. Rose N.R., Burek C.L. Autoantibodies to thyroglobulin in health and disease. Applied biochemistry and biotechnology. 2000. 83. 245-51; discussion 251-4, 297-313, doi:10.1385/abab:83:1-3:245.
20. Liu Y., Yuan X., Li X., Cui D., Xie J. Constitutive Changes in Circulating Follicular Helper T Cells and Their Subsets in Patients with Graves' Disease. Journal of immunology research. 2018. 2018. 8972572, doi:10.1155/2018/8972572.
21. Wang F., Chen L., Shen Q., Liu T., Jiang L., Gu X., Chen L., Sun J., Liu C. Characterization and clinical relevance of circulating CD4+CD28- T cells in Graves' disease. Immunology Letters. 2015. 165. 47-51, doi:10.1016/j.imlet.2015.03.010.
22. Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B., Smoleń A., Pyzik D., Roliński J. Frequencies of PD-1- positive T CD3+CD4+, T CD3+CD8+ and B CD19+ lymphocytes in female patients with Graves' disease and healthy controls– preliminary study. Molecular and Cellular Endocrinology. 2017. 448. 28-33, doi:10.1016/j.mce.2017.03.006.
23. Teniente-Serra A., Soldevila B., Quirant-Sánchez B., Fernández M.A., Ester Condins A., Puig-Domingo M., Pujol-Borrell R., Martínez-Cáceres E.M. Distinct pattern of peripheral lymphocyte subsets in Graves' disease with persistency of anti-TSHR autoantibodies. Autoimmunity. 2019. 52. 220-227, doi:10.1080/08916934.2019.1646253.
24. Jara E.L., Muñoz-Durango N., Llanos C., Fardella C., González P.A., Bueno S.M., Kalergis A.M., Riedel C.A. Modulating the function of the immune system by thyroid hormones and thyrotropin. *Immunology Letters* 2017, *184*, 76–83.
25. De Vito P., Balducci V., Leone S., Percario Z., Mangino G., Davis P.J., Davis F.B., Affabris E., Luly P., Pedersen J.Z., et al. Nongenomic effects of thyroid hormones on the immune system cells: New targets, old players. Steroids. 2012. 77. 988-95, doi:10.1016/j.steroids.2012.02.018.
26. Marino F., Guasti L., Cosentino M., De Piazza D., Simoni C., Piantanida E., Cimpanelli M., Klersy C., Bartalena L., Venco A., et al. Thyroid hormone regulation of cell migration and oxidative metabolism in polymorphonuclear leukocytes: Clinical evidence in thyroidectomized subjects on thyroxine replacement therapy. Life Sciences. 2006. 78. 1071-1077, doi:10.1016/j.lfs.2005.06.016.
27. Wolach B., Lebanon B., Jedeikin A., Shapiro M.S., Shenkman L. Neutrophil chemotaxis, random migration, and adherence in patients with hyperthyroidism. Acta endocrinologica. 1989. 121. 817-20, doi:10.1530/acta.0.1210817.
28. Duarte C.G., Azzolini A.E.C.S., Assis-Pandochi A.I. Effect of the period of treatment with a single dose of propylthiouracil on the antibody response in rats. International Immunopharmacology. 2003. 3. 1419–1427, doi:10.1016/S1567-5769(03)00139-5.
29. De Vito P., Incerpi S., Pedersen J.Z., Luly P., Davis F.B., Davis P.J. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2011. 21. 879-90, doi:10.1089/thy.2010.0429.
30. Del Mar Montesinos M., Pellizas C. Thyroid hormone action on innate immunity. *Frontiers in Endocrinology* 2019, *10*.
31. Saprina T.V., Prokhorenko T.S., Novitsky V.V., Vorozhtsova I.N., Ryazantseva N.V.. Mechanism Of Formation Of Autoimmune Diseases Pancreatic And Thyroid Glands. Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2016. 60. 101-106, doi:10.25557/0031-2991.2016.02.101-106.in Russian.

32. Barbesino G., Tomer Y. Clinical utility of TSH receptor antibodies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013, *98*, 2247-2255.
33. Takamura Y., Nakano K., Uruno T., Ito Y., Miya A., Kobayashi K., Yokozawa T., Matsuzuka F., Kuma K., Miyauchi A. Changes in Serum TSH Receptor Antibody (TRAb) Values in Patients with Graves' Disease after Total or Subtotal Thyroidectomy. Endocrine Journal. 2003. 50. 595-601, doi:10.1507/endocrj.50.595.
34. Volpé R. The immunomodulatory effects of anti-thyroid drugs are mediated via actions on thyroid cells, affecting thyrocyte-immunocyte signalling: a review. Curr Pharm Des. 2001. 7. 451-60.
35. Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *European Journal of Endocrinology* 2006, *155*, 783-786.
36. McGregor A.M., Smith B.R., Hall R., Petersen M.M., Miller M., Dewar P.J. Prediction of relapse in hyperthyroid Graves' disease. Lancet (London, England). 1980. 1. 1101-3, doi:10.1016/s0140-6736(80)91551-2.
37. Klatka M., Grywalska E., Partyka M., Charytanowicz M., Kiszczak-Bochynska E., Rolinski J. Th17 and Treg cells in adolescents with Graves' disease. Impact of treatment with methimazole on these cell subsets. Autoimmunity. 2014. 47. 201-211, doi:10.3109/08916934.2013.879862.
38. Laurberg P., Wallin G., Tallstedt L., Abraham-Nordling M., Lundell G., Törring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: A 5-year prospective randomized study. European Journal of Endocrinology. 2008. 158. 69-75, doi:10.1530/EJE-07-0450.
39. Lindgren O., Asp P., Sundlöv A., Tennvall J., Shahida B., Planck T., Åsman P., Lantz M. The effect of radioiodine treatment on TRAb, Anti-TPO, and Anti-TG in graves' disease. European Thyroid Journal. 2019. 8. 64-69, doi:10.1159/000495504.
40. Ponto K.A., Zang S., Kahaly G.J. The Tale of Radioiodine and Graves' Orbitopathy. Thyroid. 2010. 20. 785-793, doi:10.1089/thy.2010.1640.
41. Bahn R.S. TSH receptor expression in orbital tissue and its role in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. Journal of Endocrinological Investigation. 2004. 27. 216-220, doi:10.1007/BF03345269.
42. Zakharova N.A., Balayan M.K., Serebryakova O.V., Prosyanic V.I. Influence Of Radioactive Iodine Therapy On Indications Of Cellular And Humoral Immunity In Patients With Struma Diffusa Toxica. Siberian Medical Journal.2012. 108. 42-44. in Russian.
43. Prinsen H.T., Hesselink E.N.K., Brouwers A.H., Plukker J.T.M., Sluiter W.J., Van Der Horst-Schrivers A.N.A., Van Imhoff G.W., Links T.P. Bone marrow function after 131I therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015. 100. 3911–3917, doi:10.1210/jc.2015-2124.
44. Davies T.F., Ando T., Lin R.Y., Tomer Y., Latif R. Thyrotropin receptor-associated diseases: From adenomata to Graves disease. Journal of Clinical Investigation. 2005. 115. 1972-1983, doi:10.1172/JCI26031.
45. Degroot L.J. Radioiodine and the immune system. Thyroid. 1997. 7. 259-264, doi:10.1089/thy.1997.7.259.
46. Mcgregor A.M., Rees Smith B., Mclachlan S.M., Hall R. Effect of irradiation on thyroid-autoantibody production. The Lancet. 1979. 314. 442-444, doi:10.1016/S0140-6736(79)91494-6.
47. Tsyb A.F., Dreval' A.V., Garbuzov P.I. Radioiodine therapy for thyrotoxicosis. Moscow: GEOTAR-Media. 2009. in Russian.
48. Riley A.S., McKenzie G.A.G., Green V., Schettino G., England R.J.A., Greenman J. The effect of radioiodine treatment on the diseased thyroid gland. International Journal of Radiation Biology. 2019. 95. 1718-1727, doi:10.1080/09553002.2019.1665206.