

Саприна Т.В.<sup>1</sup>, Прохоренко Т.С.<sup>1</sup>, Новицкий В.В.<sup>1</sup>, Ворожцова И.Н.<sup>1</sup>, Рязанцева Н.В.<sup>2</sup>

## **Механизмы формирования аутоиммунных заболеваний поджелудочной и щитовидной желез**

<sup>1</sup> – ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г.Томск, ул. Московский тракт, д. 2

<sup>2</sup> – ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, г.Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

В обзоре представлены сведения о триггерных факторах развития аутоиммунных заболеваний поджелудочной и щитовидной желез, а также систематизирована информация об особенностях реализации клеточных и гуморальных иммунных реакций, определяющих клиническую гетерогенность аутоиммунных заболеваний одной локализации.

**Ключевые слова:** аутоиммунный сахарный диабет, латентный аутоиммунный диабет взрослых, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, механизмы формирования заболевания

**Для корреспонденции:** Саприна Татьяна Владимировна, доктор мед. наук, доцент, доцент каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

**Для цитирования:** 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; (2): 101—106.

**Финансирование.** Работа подготовлена в рамках реализации гранта Совета при Президенте РФ для поддержки ведущих научных школ НШ-4184.2014.7.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Поступила 22.12.14

Saprina T.V.<sup>1</sup>, Prokhorenko T.S.<sup>1</sup>, Novitsky V.V.<sup>1</sup>, Vorozhtsova I.N.<sup>1</sup>, Ryazantseva N.V.<sup>2</sup>

## **Mechanism of formation of autoimmune diseases pancreatic and thyroid glands**

<sup>1</sup> – Siberian State Medical University, 2 Moskovsky trakt, Tomsk, 634055, Russia

<sup>2</sup> – Krasnoyarsk State Medical University named Professor Voyno-Yasenetsky, 1 ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russia

The review provides information about triggering factors in the development of autoimmune diseases of the pancreas and thyroid glands, information about the specific cellular and humoral immune responses, defining the clinical heterogeneity of autoimmune diseases one location.

**Keywords:** autoimmune diabetes mellitus, latent autoimmune diabetes in adults, autoimmune thyroiditis, Graves' disease, mechanisms of disease

**For correspondence:** Tatiana V. Saprina, Doctor of Medical Sciences, assistant professor, Endocrinology and Diabetology Department Siberian State Medical University, 2 Moskovsky trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation, e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru.

**For citation:** 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. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2016; 60 (2): 101—106. (in Russ).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** This work was supported by Grants of the President of the Russian Federation SS-4184.2014.7.

**Information about authors:**

Novitsky V.V., <http://orcid.org/0000-0002-9577-8370>

Received 22.12.14

## Введение

Проблема изучения аутоиммунного сахарного диабета и аутоиммунных тиреопатий (хронический аутоиммунный тиреодит и болезнь Грейвса) относится к числу наиболее актуальных в современной эндокринологии, что во многом объясняется достаточно высокой степенью заболеваемости населения. На мировом уровне активно обсуждаются вопросы поиска новых высокоинформативных предикторов риска развития этих заболеваний, профилактических терапевтических стратегий. Прогрессу в данной области способствует непрерывная консолидация результатов научных исследований, посвященных механизмам формирования аутоиммунного повреждения эндокринных желез, позволяющая открывать новые грани дисрегуляции в системе иммунитета.

## Теории о триггерных факторах

В процессе изучения возможных причин возникновения аутоиммунных эндокринопатий был сформирован ряд концепций. Одной из них является теория молекулярной мимикрии [1—3], согласно которой, пептиды бактериального или вирусного происхождения имеют структурное сходство с аутоантигенами, а специфические клоны иммунокомпетентных клеток реагируют как на чужеродный, так и на аутоантиген. Приводятся данные, что существенный вклад в индукцию аутоиммунных тиреопатий вносят вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус [4], вирус гепатита С, парвовирус В19, вирус Коксаки и вирус герпеса [5]. Предполагается существование мимикрии между бактериальными антигенами *Yersinia Enterocolitica* и антигеном мембраны тиреоцита, включающего рецептор тиреотропного гормона [6]. Установлено, что у ряда вирусов, в частности Коксаки, цитомегаловирусов, часть белковой молекулы состоит из последовательности аминокислот, такой же, как и в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса. В результате сенсибилизированные к вирусам Т-лимфоциты реагируют на собственный белок  $\beta$ -клеток как на вирус, разрушая инсулин-продуцирующие клетки поджелудочной железы [7].

В отдельную группу триггерных механизмов развития эндокринопатий аутоиммунного генеза можно выделить факторы окружающей среды неинфекционной природы. Так, например, аутоиммунный тиреодит вызывали у крыс воздействием гамма-облучения в сублетальных дозах [8]. Предполагается, что данный эффект связан с модификацией собственных антигенов при действии ионизирующего излучения, в результате чего аутоантигены распознаются иммунной системой как чужеродные [7, 8].

Подобное развитие аутоиммунных заболеваний при действии неблагоприятных факторов внешней среды во многом обусловлено генетической предрасположенностью. Для аутоиммунного сахарного диабета и аутоиммунных тиреопатий выявлена связь с наследованием определенных генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) [9—13]. Особенно детально исследуется связь различных аллелей HLA с развитием аутоиммунного сахарного диабета. Констатируется, что у лиц, предрасположенных к развитию аутоиммунного сахарного диабета, выявлена нестабильность молекулы HLA и сниженная способность к связыванию Т-клеточного рецептора (TCR) и антигена [14, 15]. Предполагается, что подобный дефект ведет к уменьшению сродства комплекса TCR/антиген/HLA и быстрой диссоциации пептидов в процессе негативной селекции в тимусе и ускользанию аутореактивных Т-лимфоцитов на периферию. С учетом накопленных данных, полученных на примере изучения патогенеза аутоиммунного сахарного диабета, была сформулирована теория о роли взаимодействия генов, способствующих или препятствующих развитию аутоиммунного заболевания.

## Иммунологические аспекты формирования аутоиммунного сахарного диабета

В механизмах формирования (а также прогрессирования) аутоиммунного сахарного диабета (СД) важная роль принадлежит аутореактивным Т-лимфоцитам и регуляторным Т-клеткам.

В качестве основных антигенов, приводящих к активации Т-клеток с последующим формированием клеточного инфильтрата поджелудочной железы, рассматриваются декарбоксилаза глутаминовой кислоты (GAD), тирозинфосфатоподобный пептид, инсулин и поверхностный антиген  $\beta$ -клеток островков Лангерганса [16]. При аутореактивном инсулите поджелудочную железу в большом количестве инфильтрируют CD4-лимфоциты Th1- и Th2-типа и цитотоксические CD8-лимфоциты [17], приводя к клеточно-опосредованной аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Кроме того, лимфоциты выделяют широкий спектр цитокинов, выполняющих функции медиаторов межклеточной коммуникации, привлекающих в поджелудочную железу различные иммунокомпетентные клетки, индуцируя механизмы деструкции инсулинпродуцирующей паренхимы [18—20].

Особая роль в патогенезе аутоиммунного диабета принадлежит регуляторным Т-лимфоцитам (T-reg), способным подавлять аутоиммунный ответ [21]. В Т-регуляторных клетках экспрессируется транскрипционный фактор FOXP3, биологическая функ-

ция которого заключается в блокировании транскрипционных факторов NFAT и NF- $\kappa$ B, и, как следствие, депрессии продукции цитокинов (IL-2, -4, IFN $\gamma$ ), а также снижению функциональной активности аутореактивных клеток [22, 23]. У пациентов с аутоиммунным диабетом рядом исследований установлено значительное снижение супрессорной функции T-reg, по сравнению с T-reg-клетками здоровых доноров, в то время как их количество в крови остается либо нормальным [24], либо снижается [25].

Дополнительный вклад в дисбаланс между эффекторными и регуляторными свойствами T-лимфоцитов вносят такие антигенпредставляющие клетки, как моноциты, макрофаги и, особенно, дендритные клетки [26]. При попадании в очаг воспаления незрелые дендритные клетки взаимодействуют с антигенами, под воздействием провоспалительных сигналов созревают и обретают способность стимулировать пролиферацию антигенспецифичных T-reg-клеток [27], поддерживая тем самым иммунологическую толерантность. При аутоиммунном диабете в эксперименте на линии NOD-мышей выявлено затруднение созревания дендритных клеток и снижение способности к стимуляции ими T-лимфоцитов [28—30].

Следует подчеркнуть, что T-клеточная популяция лимфоцитов не является единственной, определяющей развитие аутоиммунного сахарного диабета. Это подтверждает исследование, в котором ингибитор T-клеток (циклоспорин) не предотвращал развитие сахарного диабета, а лишь задерживал его [31]. Большой вклад в развитие заболевания вносят B-лимфоциты, роль которых в патогенезе аутоиммунного сахарного диабета состоит в наработке органоспецифических антител, опосредующих комлемент- и антителозависимый механизм цитотоксичности, а также способности влиять на локальные T-клеточные реакции в поджелудочной железе [32—35].

Рассматривая аутоиммунный сахарный диабет, можно выделить классический сахарный диабет 1 типа (СД1) и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA). Данные заболевания имеют ряд общих генетических и иммунологических черт, однако, между СД1 типа и LADA существует важная отличительная особенность — скорость развития недостаточности инсулина, которая при LADA наступает значительно позже, чем при СД1 [26, 36]. Проведенные исследования указывают на наличие различий в реактивности иммунных клеток при LADA и СД1 [37-39], что подразумевает существование разных механизмов формирования и прогрессирования этих форм диабета. Существуют указания на то, что при СД1 иммунный ответ поддерживается Th1- и Th17-клонами лимфоцитов [40, 41]. В свою очередь, LADA (диабет, протекающий с преобладанием тит-

ров GAD-антител [42-44]) связан с пролиферацией Th2-клонов лимфоцитов [45]. При этом существовавшая гипотеза о строгой поляризации иммунного ответа по Th1-типу иммунного ответа при СД1 и Th2-типу при LADA существенно изменилась. В качестве причин различий между СД1 и LADA в скорости развития инсулиновой недостаточности все больше рассматриваются дефекты реализации рецепторного (в частности Fas- и TNF-зависимого) пути апоптоза аутореактивных клонов лимфоцитов, а также разная степень выраженности дисрегуляции системы цитокинов [39, 46, 47].

### Иммунологические аспекты формирования аутоиммунных тиреопатий

Подобно аутоиммунному СД, при аутоиммунных тиреопатиях, несмотря на наличие общего аутореактивного компонента, существуют определенные различия в механизмах развития каждой нозологии, что в первую очередь отражается на функции эндокринной железы.

При хроническом аутоиммунном тиреоидите (АИТ) в регуляцию клеточно-опосредованного иммунного ответа вовлечены CD8-лимфоциты и Th-клоны лимфоцитов, выделяющие цитокины различного спектра действия. В патогенезе АИТ преобладающим считают Th1-иммунный ответ, но при этом реализуют свое действие Th2- и Th3-клоны лимфоцитов. Th1-клетки посредством локальной продукции цитокинов могут ослабить функцию щитовидной железы через изменение синтеза гормонов и снижение числа тиреоцитов путем активации их гибели. Th2-клоны лимфоцитов, очевидно, участвуют в контроле производства антител, подавлении иммунного ответа, а синтезируемые цитокины Th2-профиля способны блокировать тиреоспецифический эффект цитокинов Th1-профиля [3, 48, 49].

Активация гуморального звена иммунитета в присутствии аутоантигенов сопровождается синтезом аутоантител к структурам фолликулярного эпителия. Считается, что наиболее выраженное цитотоксическое действие на тиреоциты оказывают антитела к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину [50]. Помимо действия комлементфиксирующих цитотоксических аутоантител, гибель тиреоцитов связана с активацией программы апоптоза. Наиболее изучен путь активации апоптотической программы, в которой задействован Fas-рецептор (CD95), экспрессирующийся на мембране тиреоцитов [50—52]. Исследователи отмечают, что в щитовидной железе у больных АИТ количество тиреоцитов, экспрессирующих CD95 и претерпевающих апоптоз, повышено. Наибольшее число апоптотических тиреоцитов находится

вблизи от лимфоцитарного инфильтрата. Данный факт согласуется с информацией о том, что при АИТ инфильтрирующие железу лимфоциты характеризуются повышенной экспрессией FasL. Кроме того, для морфологической картины ткани щитовидной железы при АИТ характерно большое скопление плазматических вокруг CD95-позитивных тиреоцитов [51, 53, 54].

В отличие от АИТ, протекающего с деструкцией тиреоцитов, для болезни Грейвса (БГ) характерна их пролиферация, а также развитие синдрома тиреотоксикоза (вызванного действием стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона).

В щитовидной железе у пациентов с БГ лимфоидная инфильтрация выражена в меньшей степени, чем при АИТ. При этом выявлена корреляция между степенью лимфоидной инфильтрации щитовидной железы и экспрессией маркера пролиферации Ki-67 на тиреоцитах: чем больше выражена очаговая лимфоидная инфильтрация, тем интенсивнее оказываются рост и пролиферация тиреоцитов [50, 55, 56].

Предполагается, что, помимо активации пролиферации, увеличение количества тиреоцитов при БГ связано с замедлением их гибели. Показано, что титр антител к тиреоидной пероксидазе при БГ намного ниже, чем при АИТ, что можно трактовать как минимизацию эффектов антителозависимой комплемент-опосредованной цитотоксичности [50, 57]. Изучение механизмов апоптотической гибели тиреоцитов указывает на ограничение презентации на мембране данных клеток Fas-рецептора [51], что может защищать тиреоциты от воздействия FasL-экспрессирующих лимфоцитов. Представлены также данные об отсутствии выраженной экспрессии рецептора к TNF $\alpha$  клетками фолликулов эпителия щитовидной железы, что свидетельствует об их низкой готовности к TNF-зависимому апоптозу [58].

Большинство внутритиреоидных лимфоцитов при БГ — это Т-лимфоциты. В-клеточные скопления встречаются гораздо реже, чем при АИТ. В отличие от АИТ, среди клеток лимфоидного инфильтрата при БГ преобладают лимфоциты Th2-типа, которые секретируют цитокины, стимулирующие продукцию антител В-лимфоцитами [56]. В то же время показана вовлеченность Th1- и Th3-клонов лимфоцитов в формирование интратиреоидного цитокинового окружения при БГ [48, 59].

При анализе данных о состоянии субпопуляционного состава лимфоцитов в крови при БГ особый интерес представляет информация о функциональном [60] и количественном [61] дефекте натуральных киллеров (NK-клеток). Данные факты согласуются с представлениями о роли вирусных инфекций в развитии тиреопатий. Недостаточность одного из компо-

нентов врожденного иммунного ответа (NK-клеток) угнетает реакции цитотоксичности по отношению к внутриклеточным патогенам, что создает благоприятные условия для возникновения интратиреоидного воспаления под влиянием триггерных инфекций.

С учетом накопленных данных о популяциях Th-лимфоцитов в крови и инфильтрате щитовидной железы, секреции цитокинов при АИТ и БГ формируется мнение о том, что при аутоиммунных тиреопатиях (как и при аутоиммунном СД) отсутствует выраженный пролиферативный сдвиг в сторону Th1- или Th2-типа клеток. При этом течение интратиреоидного воспаления (и, как следствие, особенность клинических проявлений) определяется комбинацией факторов, связанных с выраженностью пролиферативных клеточных реакций и реакций клеточной гибели.

## Заключение

Аутоиммунный процесс представляет достаточно сложную проблему в клинике эндокринных заболеваний, требуя адекватных диагностических подходов и расшифровки молекулярных механизмов индукции и прогрессирования процесса. В последние десятилетия успешно реализованы программы по улучшению диагностики в эндокринологии, освещаются отдельные механизмы формирования осложнений при различных эндокринных заболеваниях, однако понимания молекулярных механизмов индукции заболевания и хронизации аутоиммунного процесса до сих пор нет.

В настоящее время в литературе накоплен значительный фактический материал, в котором раскрывается непосредственное участие иммунной системы в патогенезе аутоиммунных тиреопатий и сахарного диабета, и теоретические знания в данной области непрерывно дополняются новыми фактами. Это позволяет надеяться на появление методов иммунотерапии и иммунопрофилактики, направленных на коррекцию (компенсацию) непосредственных причин развития аутоиммунной патологии эндокринных желез.

## References

1. Davies J.M. . Molecular mimicry: can epitope mimicry induce autoimmune disease? *Immunol. Cell. Biol.* 1997; 75(2): 113-26.
2. Roep B.O., Hiemstra H.S., Schloot N.C., De Vries R.R., Chaudhuri A., Behan P.O. et al. Molecular mimicry in type 1 diabetes: immune cross-reactivity between islet autoantigen and human cytomegalovirus but not Coxsackievirus. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2002; 958: 163-5.
3. Weetman A.P. Cellular immune responses in autoimmune thyroid. *Clin. Endocrinol.* 2004; 61: 405-13.
4. Kravets E.B., Urazova O.I., Nedosekova Ju.V., Rogaleva A.V. About apoptosis of lymphocytes in autoimmune

- thyropathies. *Problemy jendokrinologii*. 2010; 3: 16-20. (in Russian)
5. Mori K., Yoshida K. Viral infection in induction of Hashimoto's thyroiditis: a key player or just a bystander? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010; 5: 418-24.
  6. Wilkin T.J. The primary lesion theory of autoimmunity: a speculative hypothesis. *Autoimmunity*. 1990; 7(4): 225-35.
  7. Sarvilina I.V., Karpishhenko V.N., Gorshkova Ju.V. *Interdisciplinary research in medicine. [Mezhdisciplinarnye issledovaniya v medicine]*. Moscow: Tehnosfera; 2007. 368 p. (in Russian)
  8. Seddon B., Mason D. Peripheral autoantigen induced regulatory T cells that prevent autoimmunity. *J. Exp. Med.* 1999; 189(5): 877-82.
  9. Nerup J., Christy M., Kromann H., Platz P., Ryder L.P., Thomsen M. et al. HLA and insulin-dependent diabetes mellitus. *Postgrad Med. J.* 1979; 55(2): 8-13.
  10. Eisenbarth G.S., Atkinson M.A. Type 1 diabetes: news perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001; 358: 221-9.
  11. Atkinson M.A. Thirty years of investigating the autoimmune basis for the type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54: 1253-63.
  12. Tommer Y. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid*. 2010; 20(7): 715-25.
  13. Jang H.W., Shin H.W., Cho H.J., Kim H.K., Lee J.I., Kim S.W. et al. Identification of HLA-DRB1 alleles associated with Graves' disease in Koreans by sequence-based typing. *Immunol. Invest.* 2011; 40(2): 172-82.
  14. Atkinson M.A., Leiter E.H. The NOD mouse model of type 1 diabetes: as good as it gets? *Nat. Med.* 1999; 5: 601-4.
  15. Corper A.L., Stratmann T., Apostolopoulos V., Scott C.A., Garcia K.C., Kang A.S. et al. A structural framework for deciphering the link between I-Ag7 and autoimmune diabetes. *Science*. 2000; 288(5465): 505-11.
  16. Pugliese A. Pathogenesis of type 1 diabetes: genetics. *Int. Diabetes*. 2010; 22: 101-11.
  17. Dogan Y., Akarsu S., Ustundag B., Yilmaz E., Gurgoze M.K. Serum IL-1beta, IL-2, and IL-6 in insulin-dependent diabetic children. *Mediators Inflamm.* 2006; 1: 59206-10.
  18. Rabinovitch A. Immunoregulation by cytokines in autoimmune diabetes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003; 520: 159-93.
  19. Chang Y., Piao S.L., Gao S., Zheng D.M. Regulatory effects of micronutrient complex on the expression of Th1 and Th2 cytokines in diabetic C57BL mice. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2005; 34(1): 64-6.
  20. Kravets E.B., Saprina T.V., Lazarenko F.Je., Prokhorenko T.S., Ryazanceva N.V. The role of cytokines in the pathogenesis of autoimmune diabetes, immuno-intervention questions. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2010; 1: 76-83. (in Russian)
  21. Cools N., Ponsaerts P., Van Tendeloo V.F., Zwi N. Regulatory T Cells and Human Disease. *Clin. Dev. Immunol.* 2007; 34: 543-57.
  22. Bettelli E., Carrieri J., Gao W., Korn T., Strom T.B., Oukka M. et al. Reciprocal developmental pathways for the generations of pathogenic effector Th17 and regulatory T-cells. *Nature*. 2006; 441: 235-8.
  23. Rudensky A.Y., Gavin M., Zheng Y. FOXP3 and NFAT: partners in tolerance. *Cell*. 2006; 126(2): 253-6.
  24. Lindley S., Dayan C.M., Bishop A., Roep B.O., Peakman M., Tree T.I. Defective suppressor function in T-cells from patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54(1): 92-9.
  25. Lawson J.M., Tremble J., Dayan H., Beyan H., Leslie R.D., Peakman M. et al. Increased resistance to CD4+CD25hi regulatory t cell-mediated suppression in patients with type 1 diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 154(3): 353-9.
  26. Korf H., Gysemans C., Overbergh L. Pathogenesis of type 1 diabetes: immunological pathways. *Int. Diabetes*. 2010; 22: 121-7.
  27. W.K., A., H.A. Animal models of endocrine/organ-specific autoimmune diseases: do they really help us to understand human autoimmunity? *Springer Semin Immunopathol.* 2002; 24(3): 297-321.
  28. Tandon N., Metcalfe R.A., Barnett D. Expression of the costimulatory molecule B7/BB1 in autoimmune thyroid disease. *Q. J. Med.* 1994; 87: 231-6.
  29. Many M.C., Maniratunga S., Varis I. Two-step development of Hashimoto-Like thyroiditis in genetically autoimmune non-obese diabetic mice: effects of iodine-induced cell necrosis. *J. Endocrinol.* 1995; 147: 311-20.
  30. Salmaso C., Olive D., Pesce G. Costimulatory molecules and autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*. 2002; 35: 159-67.
  31. Carel J.C., Boitard C., Eisenbarth G. Cyclosporine delays but does not prevent clinical onset in glucose intolerant pre-type 1 diabetic children. *J. Autoimmun.* 1996; 9(6): 739-45.
  32. Kolesnik Ju.M., Orlovskij M.A. Pancreatic islets: some aspects of morphology, physiology and destruction processes in diabetes mellitus type 1. *Problemy endokrinologii*. 2004; 2: 3-10. (in Russian)
  33. Wong F.S., Hu C., Xiang Y., Wen L. To B or not to B-pathogenic and regulatory B cells in autoimmune diabetes. *Curr. Opin. Immunol.* 2010; 22(6): 723-31.
  34. Chamberlain J.L., Attridge K., Wang C.J., Ryan G.A., Walker L.S. B cell depletion in autoimmune diabetes: insights from murine models. *Expert. Opin. Ther. Targets*. 2011; 15(6): 703-14.
  35. Salinas G.F., Braza F., Brouard S., Tak P.P., Baeten D. The role of B lymphocytes in the progression from autoimmunity to autoimmune disease. *Clin. Immunol.* 2013; 146(1): 34-45.
  36. Tuomi T., Andersen M., Lundgren V. LADA: is it distinct from type 1 diabetes? *Int. Diabetes*. 2010; 22: 128-31.
  37. Naik R.G., Brooks-Worrell B.M., Palmer J.P. Latent autoimmune diabetes in adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 4635-44.
  38. Saprina T.V., Lazarenko F.Je., Prokhorenko T.S., Ryazanceva N.V., Vorozhcova I.N. The role of Th1/Th2 immune response imbalance determination in clinical features of autoimmune diabetes. *Saharnyj diabet*. 2011; 2: 12-7. (in Russian)
  39. Prokhorenko T.S., Saprina T.V., Lazarenko F.Je., Ryazanceva N.V., Novitsky V.V., Vorozhcova I.N. System tumor necrosis factor  $\alpha$  in the pathogenesis of autoimmune diabetes. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2011; 1: 64-9. (in Russian)
  40. Dardalhon V., Korn T., Kuchroo V.K., Anderson A.C. Role of Th1 and Th17 cells in organ-specific autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2008; 31(3): 252-6.
  41. Saprina T.V., Lazarenko F.Je., Prokhorenko T.S., Ryazantseva N.V., Vorozhcova I.N. Features of cytokine

production by Th1/Th2-profile in patients with different clinical variants autoimmune diabetes. *Citokiny i vospalenie*. 2012; 2: 51-7. (in Russian)

42. Amrouche C., Jamoussi Kamoun H., Trabelsi N., Blouza Chabchoub S. Latent autoimmune diabetes in Tunisian adults (LADA): identification of autoimmune markers *Tunis. Med.* 2008;86(4): 316-8.

43. Andersen M.K., Lundgren V., Turunen J.A., Forsblom C., Isomaa B., Groop P.H. et al. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed after the age of 35 years. *Diabetes Care*. 2010; 33(9): 2062-4.

44. Maruyama T., Nakagawa T., Kasuga A., Murata M. Heterogeneity among patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27: 971-4.

45. Zhang Y., Zhou Z.G., Yang L., Lin J., Li X., He W.M. Abnormal T cell autoimmunity against GAD65 in LADA patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010; 90(28): 1963-5.

46. Kim K.A., Lee M.S. *Front Biosci*. 2009; 14: 657-64.

47. Saprina T.V., Prokhorenko T.S., Lazarenko F.Je., Zima A.P., Vasil'eva O.A., Ryazantseva N.V. et al. The role of Fas and Fas-L systems in mechanisms of development latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Byulleten' SO RAMN*. 2012; 4: 59-65. (in Russian)

48. Glazanova T.V., Bubnova L.N., Trunin E.M., Kuzmichev A.S., Pavlova I.E., Rozanova O.E. Production of some cytokines in patients with autoimmune thyroid disease. *Problemy endokrinologii*. 2004; 3: 29-32. (in Russian)

49. Poncin S., Lengele B., Colin I.M., Gerard A.C. Differential interactions between Th1/Th2, Th1/Th3, and Th2/Th3 cytokines in the regulation of thyroperoxidase and dual oxidase expression, and of thyroglobulin secretion in thyrocytes in vitro. *Endocrinol*. 2008; 149(4): 1534-42.

50. Kandror V.I., Krajnova S.I., Krjukova I.V., Mkrtumova N.A. About the mechanisms of cell proliferation and death thyrocytes in autoimmune diseases of the thyroid gland. *Vestnik RAMN*. 2006; 9-10: 56-60. (in Russian)

51. Krajnova S.I., Krjukova I.V., Mkrtumova N.A., Kushlinskij N.E., Antonova S.S., Jushkov P.V. et al. Complement dependent cytotoxicity antithyroid sera of patients with autoimmune thyroid disease. *Problemy endokrinologii*. 2004; 5: 7-11. (in Russian)

52. Stojanovic J., Srefanovic D., Vulovic D., Puskas L., Markovic L. Role of apoptosis in pathogenesis of thyroiditis. *Med. Pregl*. 2009; 62(1-2): 49-52.

53. Bretz J.D., Baker J.R. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a TRAIL to thyroid destruction? *Clin. Endocrinol*. 2001; 55(1): 1-11.

54. Gevorkjan A.G., Cogoev A.S., Bolieva L.Z. Comparative characteristics of the immune status of patients with diffuse toxic goiter and autoimmune thyroiditis. *Vestnik novykh meditsinskikh tehnologii*. 2007; 3: 155-6. (in Russian)

55. Arao T., Morimoto I., Karinuma A., Ishida O., Zeki K., Tanaka Y. et al. Thyrocyte proliferation by cellular adhesion to infiltrating lymphocytes through the intercellular adhesion molecule 1/lymphocyte function-associated antigen-1 pathway in Graves disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000; 85(1): 382-9.

56. Kandror V.I. Mechanisms of development of Graves' disease and thyroid hormone action. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2008; 1: 26-34. (in Russian)

57. Isaeva M.A., Bogatyreva Z.I., Suchkova E.N., Cagurija K.G., Anciferov M.B., Pal'cev M.A. et al. Antibodies of different levels of specificity and functionality in the pathogenesis and diagnosis of autoimmune thyroid disease. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2007; 4: 27-34. (in Russian)

58. Saprina T.V., Prokhorenko T.S., Martynova S.Ju., Dzjuman A.N., Zima A.P., Popov O.S. et al. System imbalance «ligand-receptor» tumor necrosis factor  $\alpha$  and TNF-RI expression in the thyroid gland in patients with Graves' disease tissue. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2013; 3: 56-65. (in Russian)

59. Gianoukakis A.G., Khadavi N., Smith T.J. Cytokines, Graves' Disease, and Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Thyroid*. 2008; 18(9): 953-8.

60. Solerte S.B. Defect of a subpopulation of natural killer immune cells in Graves disease and Hashimotos thyroiditis: normalizing effect of dehydroepiandrosterone sulfate. *Eur. J. Endocrinol*. 2005; 152: 703-12.

61. Saprina T.V. Features of production and reception of interleukin-2 and of interleukin-4 in autoimmune thyropathies. *Meditsinskaya immunologiya*. 2012; 4-5: 365-72. (in Russian)

### Сведения об авторах:

Прохоренко Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент каф. биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

Новицкий Вячеслав Викторович, доктор мед. наук, проф., акад. РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. каф. патофизиологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Ворожцова Ирина Николаевна, доктор мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Рязанцева Наталья Владимировна, доктор мед. наук, проф., каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО КрасГМУ Минздрава России