

TESTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Hašimoto tiroidito rizikos veiksniai ir patogenezė

Gintaras Paknys, Anatolijus Juozas Kondrotas, Egidijus Kėvelaitis

Kauno medicinos universiteto Fiziologijos katedra

Raktažodžiai: autoimuninė skydliaukės liga, skydliaukės antigenai, T ląstelės.

Santrauka. Aptariant Hašimoto tiroidito patogenezę, supažindinama su autoimuninės skydliaukės ligos sąvoka. Tiek Hašimoto tiroiditas, tiek Greivso liga iš esmės yra panašaus autoimuninio proceso skirtingos išraiškos, o klinikinis patologijos pasireiškimas rodo konkretaus ligonio imuninio atsako spektrą. Šio atsako metu gali būti nustatomi citotoksiniai autoantikūnai, blokuojamieji autoantikūnai, stimuliuojamieji autoantikūnai, taip pat pasireiškia ląstelinis autoimunitetas.

Ligoniu, sergančiu klasikiniu Hašimoto tiroiditu, serume randama antikūnų prieš tiroglobuliną ir skydliaukės peroksidazę. Šie antikūnai (ypač antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę) yra komplementą fiksuojantys imunoglobulinai, gali veikti ir citotoksiškai. Be to, daugeliui ligonių susiformuoja ląstelinis imunitetas prieš skydliaukės antigenus. Ląstelinis imunitetas yra svarbi eksperimentinio tiroidito, sukulto gyvūnams, juos imunizuojant skydliaukės antigenu su adjuvantu, grandis.

Hašimoto tiroiditas pirmiausia yra ląstelinio autoimuninio atsako klinikinė išraiška, pasireiškianti skydliaukės folikulų epitelinių ląstelių sunaikinimu, kuris sunkiausiais atvejais sukelia skydliaukės funkcijos nepakankamumą. Taip pat apžvelgiama genetinio komponento ir negenetinių rizikos veiksnių (nėštumo, vaistų, amžiaus, lyties, infekcijos ir spinduliavimo) įtaka Hašimoto tiroiditui pasireikšti. Epidemiologiniai tyrimai parodė, kad genetinis komponentas, kaip Hašimoto tiroidito rizikos veiksnys, yra svarbus ligos patogenezei, nors paveldėjimas nėra Mendelio dėsnų sukeltas, o jam turi įtakos daugelio genų funkcijų pokyčiai. Negenetiniai rizikos veiksniai (aplinkos veiksniai) etiologiškai taip pat svarbūs, nes monozigotiniams dvyniams konkordantiškumas pagal šios ligos pasireiškimą yra mažesnis už 1.

Įvadas

Hašimoto tiroiditas, literatūroje dar vadinamas lėtinio limfocitiniu ar autoimuniniu tiroiditu, pagal patogenezę ir klinikinę eigą yra susijęs su autoimune hipertireoze – Greivso (Basedovo) liga, dėl to abi šios skydliaukės patologijas galima vadinti autoimune skydliaukės liga. Tiek humoralinis, tiek ląstelinis imunitetas turi įtakos autoimuninės skydliaukės ligos pasireiškimui. Diagnozuojant šią ligą, paciento serume randama antikūnų prieš fermentą – skydliaukės peroksidazę (mikrosominiai antikūnai), skydliaukės folikulų koloidą – tiroglobuliną (tiroglobulino antikūnai) ir prieš skydliaukę stimuliuojamąjį hormoną (angl. *thyroid-stimulating hormone* – TSH) receptorių (TSH receptorių antikūnai) (1). Sergant autoimune skydliaukės liga, pačioje skydliaukėje sekretuojami skydliaukės autoantikūnai. Juos sintetuoja subrendusios

B ląstelės (plazmocitai), sudarydamos skydliaukėje esančio limfocitinio infiltrato tam tikrą dalį. Skydliaukės svarbą, sekretuojant antikūnus, rodo tiroidito eksperimentiniai modeliai su gyvūnais, po atliktos strumektomijos, po gydymo tireostatikais ar radioaktyviuoju jodu taip pat nustatomas skydliaukės autoantikūnų titrų sumažėjimas (2).

Ląstelinis imunitetas taip pat nukreiptas prieš tris pirminius skydliaukės antigenus, yra atsakingas už autoimuninės skydliaukės ligos pasireiškimą. Tai matyti iš T ląstelių gebėjimo sekretuoti limfokinus ar reaguoti mitogeniniu atsaku, kai šios ląstelės sąveikauja su skydliaukės antigenais ar su antigenų tam tikromis peptidinėmis sekomis. Ligoniai ir jų giminės dažniau serga kitomis autoimuninės kilmės endokrininėmis ir neendokrininėmis ligomis: pirmojo tipo cukriniu diabetu, piktybine mažakraujyste, sunkiąja miastenija,

antinksčių atrofija, sisteminė raudonąja vilklige, reumatoidiniu artritu, Sjogreno sindromu ir idiopatine trombocitopenine purpura. Autoimunine skydliaukės liga (tiek Hašimoto tiroiditu, tiek Greivso liga) gali sirgti tų pačių šeimų giminaičiai ir jiems dažnai nustatomi bendri žmogaus leukocito antigenai (angl. *human leukocyte antigens* – *HLA*) ir kitų genų, galinčių turėti įtakos ligos pasireiškimui, tie patys haplotipai. Be to, skydliaukės funkcijos nepakankamumas gali atsirasti kai kuriems ligoniams, sergantiems Greivso liga, galutinėje jos fazėje, o hipertireozė ar net orbitopatija pasireiškia daliai ligonių, sergančių Hašimoto tiroiditu, ypač pradinių ligos stadijų metu (3). Taigi, sergant autoimuninės skydliaukės liga, skydliaukės funkcija gali kisti nuo hipertireozės iki hipotireozės. Kad Hašimoto tiroiditas pagal patogenezę yra glaudžiai susijęs su Greivso liga, patvirtina ir histologiniai skydliaukių tyrimai. Dalies ligonių, sergančių Greivso liga, skydliaukėse randama histologinių pokyčių, kurie yra labai panašūs į skydliaukės audinio histologinį vaizdą, sergant autoimuniniu tiroiditu. Tokiems Greivso liga sergantiems ligoniams dažniausiai pasireiškia hipotireozė, jeigu jie operuojami ar jiems taikomas gydymas radioaktyviuoju jodu, o kartais skydliaukės funkcijos nepakankamumas pasireiškia ir spontaniškai.

Limfocitinė skydliaukės infiltracija, cirkuliuojančių kraujyje skydliaukės autoantikūnų nustatymas, klinikinis bei imunologinis persidengimas su kitomis ligomis (pvz., pirmojo tipo cukriniu diabetu ar lėtine obstrukcine plaučių liga), kurių patogenezei svarbūs autoimuniniai komponentai su vyraujančiu ląstelinio imuniniu atsaku (4, 5), rodo, kad Hašimoto tiroiditas (kaip ir Greivso liga) yra autoimuninės kilmės skydliaukės patologija.

Eksperimentinis autoimuninis tiroiditas

Eksperimentinis autoimuninis tiroiditas yra autoimuninės skydliaukės ligos prototipinis gyvūno modelis. 1956 m. Rose ir Witebsky įrodė, kad triušį imunizacija triušio tiroglobulinu (autoantigenu) sukelia skydliaukės infiltraciją limfocitais (t. y. tiroiditą) ir tiroglobulino antikūnų susidarymą (6). Norint pasiekti tokių rezultatų, tiroglobulinas buvo skiriamas su adjuvantu, medžiagų mišiniu, kuris sustiprina imuninį atsaką į antigeną. Šiuo atveju adjuvantu pasirinktas mineralinio aliejaus ir sunaikintų mikobakterijų mišinys (Freundo adjuvantas), kuris stiprina imunogeniškumą, nes aliejus sudarė sąlygas antigenui išlikti, o mikobakterijos sukėlė nespecifinę įvairių imuninių atsakų stimuliaciją. Kartu buvo padidinta ir specifinio antigeno atpažinimo galimybė.

Šie eksperimentai parodė, kad autoreaktyviųjų T ir B ląstelių turi sveiki gyvūnai ir, esant ekstremalioms sąlygoms, jos gali būti suaktyvintos bei sąveikauti su audiniui specifiniais autoantigenais. Vėliau eksperimentinis autoimuninis tiroiditas, naudojant tą pačią metodiką, buvo sukeltas įvairioms gyvūnų rūšims. Atliekant eksperimentus su įgimtos pelės modelio gyvūnais, greitai buvo pastebėta, kad autoimuniniam atsakui į tiroglobuliną įtakos turi pagrindinio audinių suderinamumo komplekso (angl. *major histocompatibility complex* – *MHC*) II klasės genai, nuo kurių priklauso, kokia bus gyvūno reakcija į šį antigeną. Šis skirtumas, matyt, rodo tam tikrų MHC II klasės molekulių gebėjimą susijungti su tiroglobulino epitopais ir veikti į T ląstelių struktūrą. Kiti genai taip pat gali turėti įtakos autoimuninio atsako susidarymui. Ypač MHC I klasės genai, kurie yra atsakingi už tai, ar individualus tiroglobulino epitopas, atpažintas CD8+ citotoksinių T ląstelių, bus suformuotas bei susijęs su MHC I klasės molekulėmis skydliaukės folikulų epitelinės ląstelės paviršiuje, ar ne.

Naudojant monokloninius antikūnus, kurie gali eliminuoti T ląstelių sublinijas, įrodyta, kad ir CD4+ T ląstelės, ir CD8+ T ląstelės yra būtinos eksperimentinio autoimuninio tiroidito po imunizacijos pasireiškimui. Tiroglobulinui specifinės CD4+ T ląstelės gali būti klonuotos iš sergančių gyvūnų ir auginamos audinių kultūroje: maži šių ląstelių kiekiai sukelia eksperimentinį autoimuninį tiroiditą, kai perkeliama sveikam recipientui. Tiroglobulinui ir MHC I klasės antigenams specifinės CD8+ T ląstelės yra atsakingos už skydliaukės folikulų epitelinės ląstelės žūtį, o tiroglobulino antikūnų poveikis pagrindiniams tirocitams *in vitro* ar *in vivo* yra silpnas. Taigi, ligai pasireikšti įtakos turi T ląstelės: CD4+ T limfocitai svarbūs autoimuninio atsako atsiradimui, o CD8+ T limfocitai sukelia skydliaukės audinio pažeidimą (7).

Tai, kad T ląstelių vaidmuo eksperimentinio autoimuninio tiroidito pasireiškimui yra svarbiausias, nustatyta, veikiant T ląstelės struktūrą ir be imunizacijos tiroglobulinu. Užkrūčio liaukos pašalinimas kai kurioms pelių ir žiurkių padermėms T ląstelės vystymosi kritinės stadijos metu gali sukelti eksperimentinį autoimuninį tiroiditą, tiroglobulino antikūnų susidarymą ir skydliaukės infiltraciją limfocitais. Tam įtakos turi du mechanizmai. Užkrūčio liaukos pašalinimo pasekmė – autoreaktyviųjų T ląstelių, kurios būtų eliminuotos vėlesniu jų vystymosi etapu, išlikimas ir taip pat svarbių imunoreguliacinių T ląstelių, kurios kontroliuoja specifinių T ląstelių, atsakingų už tiroglobulino netoleravimą, sunaikinimas. Pastaroji galimybė yra patvirtinta pernašos eksperimentais: eksperimen-

tinio autoimuninio tiroidito eiga pagerėdavo šiems gyvūnams, jeigu jie gaudavo T ląstelių iš sveikų donorų, kurių imunoreguliacinis tinklas buvo nepaliestas. Užkrūčio liaukos pašalinimas bei kitos T ląstelės eliminavimo formos sukelia kitas autoimunines ligas, tokias kaip piktybinę anemiją, ooforitą ir pirmojo tipo cukrinį diabetą, priklausomai nuo gyvūno rūšies ir aplinkos veiksnių įtakos.

Naujausi eksperimentinio tiroidito tyrimai rodo reguliacinių T ląstelių svarbą, slopinant gyvūnų, kurie buvo imunizuoti tiroglobulinu, tiroiditą. Taip pusiau subrendusios dendritinės ląstelės, kurios suformuojamos veikiant granulocitų ir makrofagų kolonijas stimuliuojamajam faktoriui, suaktyvina tiroglobulinui specifines CD4+, CD25+ T ląsteles, o šios gali slopinti tiroiditą, sintezuodamos interleukiną-10 (8). Kitame naujame mokslinio tyrimo modelyje imunizacijai panaudota homologinė (pelės) skydliaukės peroksidazė, ir šiuo metodu buvo sukeltas tiroiditas bei mikrosominių antikūnų susidarymas, nors nė vienai iš imunizuotų pelių nepasireiškė hipotireozė (9). Neseniai yra sukurtas HLA-DRB1*0301 (DR3) transgeninės pelės modelis, kurio gyvūnai turi polinkį į tiroiditą, sukeltą po jų imunizacijos tiroglobulinu. Priešingai, DR2 transgeninės pelės modelio gyvūnai nėra linkę į šią patologiją. Tai patvirtina nuomonę, kad HLA-DRB1 polimorfizmas lemia jautrumą autoimuniniam tiroiditui. Be to, šio gyvūno modelio metu pastebėta, kad padidintas jodo kiekis maiste paspartina skydliaukės ligos susiformavimą, o CD4+, CD25+ T ląstelių stygius sunkina jodo sukeltą tiroidito eigą (10). Dar vieno naujo tyrimo metu tyrėjai pastebėjo, kad nekrotizavusios skydliaukės folikulų epitelinės ląstelės gali sukelti dendritinių ląstelių subrendimą *in vitro*, po to šias dendritines ląsteles sušvirkštus atgal autologinėms pelėms, sukeliamas eksperimentinis autoimuninis tiroiditas, kurio metu būna limfocitinė skydliaukės infiltracija ir nustatoma tiroglobulinui specifinių imunoglobulinų G (11).

Trečioji eksperimentinio autoimuninio tiroidito forma pasireiškia spontaniškai kai kurioms gyvūnų rūšims ir dėl to labai panaši į žmonių autoimuninę hipotireozę. Pavyzdžiui, naudojant nutukusios padermės viščiuko modelį, trys skirtingos genetinės sudedamosios dalys nulemia genetiškai sąlygotą polinkį ligai pasireikšti. Viena vieta yra pagrindinio audinių suderinamumo komplekso viduje, antra – kontroliuoja T ląstelės reguliavimą, trečia – formuoja skydliaukės atsaką į autoimunitetą. Konkretių atsakingų lokusų nėra nustatyta, bet genetiškai sąlygoto polinkio hipotezė, kad šis jautrumas gali būti iš dalies taikiniui – organui specifinis, yra daugelio autoimuninių ligų ryš-

kaus specifiškumo, nukreipto į konkretų organą, paaiškinimas.

Nutukusios padermės viščiukų tiroidito pasireiškimas pirmiausia priklauso nuo T ląstelių. Skydliaukės antikūnai taip pat dalyvauja, sukeliant skydliaukės audinio pažeidimą, kai prisijungia komplementą ir nuo antikūnų priklausomo ląstelių citotoksiškumo metu. Jodas turi įtakos autoimuninio atsako susidarymui. Tiroglobulinas yra sunkiai joduojama molekulė dėl jodo poreikio skydliaukės hormonų sintezei. Tiroglobulino antikūnų susidarymas nutukusios padermės viščiukams priklauso nuo jodo kiekio maiste: tiroglobulinas, esant mažam jodo kiekiui, nesukelia antikūnų susidarymo, matyt, dėl jodo svarbos epitopams, kad juos galėtų atpažinti T ir B ląstelės (12). Be to, eksperimentinis autoimuninis tiroiditas po pelių imunizacijos tiroglobulinu sukeliamas, kai T ląstelė atpažįsta epitopą, turintį jodo, tiroglobulino molekulės toje vietoje, kur sintezuojami skydliaukės hormonai. Dėl to jodo kiekis maiste yra aplinkos veiksnio pavyzdys, kuris, veikdamas su genetiškai sąlygotu polinkiu, nustato, ar autoimuninė skydliaukės liga bus sukurta. Be to, manoma, kad jodo perteklius stimuliuoja spartesnį užkrūčio liaukos išsivystymą ir veikia įvairių imuninių ląstelių funkcijas.

Humoralinis autoimuninis atsakas, sergant Hašimoto tiroiditu

Kaip minėta, yra trys pagrindiniai skydliaukės autoantigenai: tiroglobulinas, skydliaukės peroksidazė – esminis fermentas, dalyvaujantis skydliaukės hormonų sintezėje, ir TSH receptorius, kuris perduoda stimuliuojamąjį signalą iš skydliaukę stimuliuojamojo hormono skydliaukės folikulų epitelinei ląstelei. T ląstelės, kurios atpažįsta tiroglobuliną ir skydliaukės peroksidazę bei reaguoja į juos, gali būti nustatomos ligoniams, sergantiems Hašimoto tiroiditu, ir atsitiktinai žymiai rečiau – sveikiems žmonėms. Todėl galima daryti prielaidą, jog kai kurios skydliaukei specifinės T ląstelės neatpažįsta skydliaukės kaip savos, bet imunoreguliacinių veiksnių pakankamai kontroliuojamos. Ar pirminis šios kontrolės nepakankamumas gali turėti įtakos skydliaukės autoimuniteto atsiradimui, nežinoma, nes autoimuninio atsako pradinėje fazėje tirti ligonius yra sudėtinga (13).

Ryškejant kliniškai išreikštam tiroiditui, įvairūs tiroglobulino ir skydliaukės peroksidazės epitopai atpažįstami polikloninių T ląstelių, kurios turi heterogeniškus T ląstelės receptorius (angl. *T-cell receptor* – *TCR*). Tai yra determinantės paplitimas, kuris seka po atsako tik į vieną dominuojantį epitopą pradinėje ligos fazėje. Kai susiformuoja autoimuninis atsakas,

jis plinta, apimdamas kitus (paslėptus) epitopus, nes, dėl lokalizuoto uždegimo suaktyvėjusios antigenų pristatančios ląstelės ir T ląstelės išskiria citokinus, kurie įveikia bet kokią toleranciją šioms paslėptoms determinantėms. Dėl to mėginimai riboti imuninį pažeidimą, naudojant modifikuotus epitopus ar veikiant į specifinius T ląstelės receptorius, kai jau aiškus ligos klinikinis pasireiškimas, nebuvo sėkmingi. Tai nebūtina gydant ligonius, sergančius autoimuniniu Hašimoto tiroiditu, nes pakaitinė terapija skydliaukės hormonais jiems yra pakankamas gydymas. Bet esant kai kuriai sunkiai autoimuneinei patologijai su panašiu autoimuninio atsako plitimu, toks gydymas galėtų būti veiksmingas.

B ląstelės atsakas į tiroglobuliną ir skydliaukės peroksidazę taip pat yra polikloninis. Autoimuninio proceso metu skydliaukei reaktyviosios T ląstelės aktyvina specifines B ląsteles, kurios bręsta ir pradeda sintetuoti atitinkamus antikūnus (daugiausia G klasės imunoglobulinus) prieš skydliaukės antigenus. Tiroglobulino antikūnų randama kraujo serume ankstyvoje ligos fazėje, jų titras tuomet didelis, vėliau jis mažėja. Šie antikūnai dažniau nustatomi ir sveikiems žmonėms. Mikrosominių antikūnų titras ankstyvoje ligos fazėje yra žemas, bet vėliau jis didėja ir šių antikūnų gali būti daugelį metų nuo susirgimo pradžios (rodo autoimuninio tiroidito lėtinę eigą). Mikrosominiai antikūnai yra didesnio afiniškumo ir specifiškumo imunoglobulinai, palyginus su tiroglobulino antikūnais, jų koncentracija kraujo serume taip pat didesnė. Antikūnų prieš skydliaukės peroksidazę randama didesniais kiekiais, nes antikūnai prieš tiroglobuliną yra susijungę su cirkuliuojančiu tiroglobulinu, dėl to jų koncentracija gali būti nepakankamai įvertinta. Šie antikūnai autoimuninės skydliaukės ligos (tiek Hašimoto tiroidito, tiek Greivso ligos) iš motinos vaikui ir gyvūnams neperneša, jie tiesiogiai vieni autoimuninio tiroidito sukelti negali. Tai patvirtina ir dažnai atskartojantis transplacentinio antikūnų pasąžo iš motinos, sergančios autoimune skydliaukės liga, jos vaisiui natūralus eksperimentas. Jo metu skydliaukės pažeidimo nerandama. Abiejų tipų antikūnai (ypač mikrosominiai antikūnai) dalyvauja autoimuninio proceso metu kaip antrinis atsakas į skydliaukės pažeidimą: jie ligos metu gali prisijungti komplementą, jį aktyvinti, taip pat gali dalyvauti sukeliant nuo antikūnų priklausomą skydliaukės folikulų epitelinės ląstelės citotoksiškumą. Taigi, esant neaiškiai klinicinei būklei, teigiami mikrosominių ir tiroglobulino antikūnų titrai yra autoimuninės skydliaukės ligos diagnostiniai kriterijai (14).

Antikūnai prieš TSH receptorius ligoniams, ser-

gantiems įprastu Hašimoto tiroiditu (gūžine Hašimoto tiroidito forma), dažniausiai nenustatomi. Bet autoantikūnų prieš šiuos receptorius gali susidaryti sergant atrofiniu tiroiditu (atrofine Hašimoto tiroidito forma). Čia jie veikia kaip TSH antagonistai, nes blokuoja ligando (TSH) susijungimo vietą TSH receptoriuje, tačiau nestimuliuoja skydliaukės folikulų epitelinės ląstelių ir dėl to sukelia hipotireozę. Tai skydliaukės stimuliaciją blokuojamieji antikūnai. Šie antikūnai susijungia su epitopais šalia TSH receptoriaus ekstraląstelinės srities karboksilinio galo. Priešingai, skydliaukės funkciją stimuliuojantys antikūnai, kurie nustatomi sergantiesiems Greivso liga, susijungia su TSH receptoriaus ekstraląstelinės srities amino grupės galo epitopais (šalia aminorūgšties 40) (15). Atrofinis tiroiditas diagnozuojamas naujagimiams, vaikams ir suaugusiesiems. Tačiau jis nustatomas žymiai rečiau nei įprastinis Hašimoto tiroiditas. Priešingai nei sergant įprastine (gūžine) Hašimoto tiroidito forma, kurios metu būna progresuojantis ir negrįžtamasis skydliaukės pažeidimas, šių blokuojamųjų antikūnų kiekis kraujyje ligos procese gana dažnai sumažėja ar jų visiškai nenustatoma, ir ligonio skydliaukės funkcija vėl gali normalizuotis. Svyravimai nuo atsako su dominuojančiais skydliaukę (skydliaukės funkciją) stimuliuojamaisiais antikūnais iki atsako su dominuojančiais skydliaukės stimuliaciją blokuojamaisiais antikūnais ligoniams gali sukelti pakaitomis pasikartojančius hipertireozės ir hipotireozės epizodus.

Ląstelinis autoimuninis atsakas sergant Hašimoto tiroiditu

Citotoksinės CD8⁺ T ląstelės, reguliacinės CD4⁺ T ląstelės (T slopintojai), NK ir K ląstelės yra svarbūs skydliaukės folikulų epitelinės ląstelės žūties sukėlėjai, turintys didelę įtaką Hašimoto tiroidito pasireiškimui. Ligonį, susirgusį Hašimoto tiroiditu, T ląstelės proliferuoja, kai sąveikauja su tiroglobulinu ir skydliaukės peroksidaze. Pastaruoju atveju reakcija yra nukreipta prieš skydliaukės peroksidazės molekulėje esančius epitopus, apimančius specifines aminorūgščių peptidines sekas: 110–129, 210–230, 420–439 ir 842–861 (16). Pelių, imunizuotų skydliaukės peroksidaze, T ląstelės stipriai reaguoja su skydliaukės peroksidazės peptidine seka 540–559. Tolesnė pelių imunizacija šiuo peptidu sukelia joms hipotireozę ir tiroiditą. Minėtas peptidas gali būti svarbiausias veiksnys, susidarant autoimunitetui prieš skydliaukės peroksidazę (17). K ir NK ląstelių funkcijos yra suintensyvėjusios sergant Hašimoto tiroiditu. Reguliacinių CD4⁺T limfocitų populiacijos disfunkcija gali sukelti įvairių organų specifines autoimunines

ligas, tarp jų ir Hašimoto tiroiditą (18).

T ląstelės gali paskatinti pagrindinių tirocitų žūtį trimis keliais:

Pirmuoju atveju po autoantigeno atpažinimo, infiltruojančios skydliaukę CD8⁺ citotoksinės T ląstelės sekretuoja perforino molekules, kurios skydliaukės folikulų epitelinėse ląstelėse suformuoja poras, per kurias į ląstelės vidų patenka citotoksinių T ląstelių išskiriamos granulės, kuriose yra granzimų (serininių proteazių), sukeliančių skydliaukės folikulų epitelinės ląstelės apoptozę.

Antruoju atveju T ląstelės, reaguodamos į skydliaukės antigenus ir patekusios į blastinės transformacijos fazę, išskiria citokinus (interleukiną-1 alfa, gama interferoną) (19). Šie citokinai sukelia mirties receptorių CD95 (taip pat žinomų kaip Fas molekulės) raišką skydliaukės folikulų epitelinėse ląstelėse. Apoptozė pasireiškia dėl Fas ligandų – CD95L (FasL molekulės), turinčių CD8⁺ citotoksinių T ląstelių atakos, pagrindinio tirocito mirties receptoriui sąveikaujant su Fas ligandu (20). Ląstelės žūtį gali sukelti ir autoapoptozė (homofilinė apoptozė), kai skydliaukės folikulų epitelinės ląstelės mirties receptorių sąveikauja su Fas ligandu (FasL molekule), kuris susiformuoja pačioje skydliaukės folikulų epitelinėje ląstelėje (autokrininė parakrininė sąveika su Fas) (21). Hašimoto tiroiditu sergančių ligonių pagrindiniuose tirocituose Fas ir FasL molekulės stipriai dažosi, o antiapoptozinio baltymo BCL-2 imunonusidažymas yra silpnas, todėl leidžia daryti prielaidą, kad citokinai yra svarbūs apoptozės suaktyvinimui (22).

Padidėjęs TSH kiekis kraujo serume gali slopinti pagrindinių tirocitų apoptozę, kurią formuoja Fas molekulės (23). Analogiškai būna sergant Greivso liga, nes TSH receptorių stimuliacija skydliaukę (skydliaukės funkciją) stimuliuojamaisiais antikūnais (veikiančiais kaip TSH agonistai) slopina Fas molekulės raišką skydliaukės folikulų epitelinėse ląstelėse. Priešingai, skydliaukės stimuliaciją blokuojamieji antikūnai blokuoja TSH slopinamąjį poveikį apoptozei ir dėl to sukelia skydliaukės atrofiją. Kita vertus, FasL molekulės transgeninė raiška pagrindiniuose tirocituose apsaugo nuo autoimuninio tiroidito susiformavimo, tikriausiai dėl limfocitų infiltracijos slopinimo (24).

Trečiuoju atveju T ląstelių išskiriami citokinai gali pažeisti pagrindinius tirocitus tiesiogiai arba šie citokinai gali aktyvinti kitus uždegiminius kelius, pvz., azoto oksido sintezę.

Sergant Hašimoto tiroiditu, skydliaukę infiltruojančių T ląstelių ir uždegiminių ląstelių sekretuojami citokinai gali įvairiai tiesiogiai ir netiesiogiai paveikti

skydliaukės folikulų epitelines ląsteles. Be minėtos Fas molekulės raiškos indukcijos jie (ypač gama interferonas ir alfa naviko nekrozės faktorius) gali padidinti MHC II klasės molekulių susiformavimą pagrindiniuose tirocituose. MHC II klasės molekulių raiškos reikšmė skydliaukės autoimunitetui nėra visiškai aiški. Manoma, kad MHC II klasės molekulės turinčios skydliaukės folikulų epitelinės ląstelės gali pristatyti autoantigenus T ląstelėms (t. y. būti antigeną pristatančiomis ląstelėmis) tik tada, kai T ląstelės yra gavusios kostimuliuojamuosius signalus (susijusius su B7 kostimuliuojamosiomis molekulėmis) kažkur kitur. Taigi, MHC II klasės molekulių raiška pagrindiniuose tirocituose gali tik paspartinti autoimuninį atsaką, formuojant antrinį, bendrojo veikimo signalą. Ši raiška sunkina Hašimoto tiroidito eigą, bet nėra svarbiausia ligos sukėlimo priežastis.

Sveikiems gyvūnams eksperimentinis tiroiditas gali būti sukeltas ir be MHC II klasės molekulių raiškos skydliaukės folikulų epitelinėse ląstelėse, tik po to jos suformuoja šias molekules. Kad tokia raiška nėra ligos sukėlimo iniciatorė, patvirtina ir transgeninių pelių, kurioms yra suformuotos MHC II klasės molekulės skydliaukės folikulų epitelinėse ląstelėse, modelis. Tokie gyvūnai neserga tiroiditu, o jų skydliaukės funkcija normali (25). Be to, yra nuomonių, kad pagrindiniai tirocitai, pristatydami antigenus potencialiai autoreaktyvioms, bet vis dar neturėjusioms kontakto su antigenais T ląstelėms, gali sukelti anergijos būseną šiose ląstelėse, t. y. vietoje šių T ląstelių stimuliacijos MHC II klasės molekulių raiška skydliaukės folikulų epitelinėse ląstelėse formuoja periferinės tolerancijos mechanizmą (26).

Hašimoto tiroidito susiformavimo grandys

Hašimoto tiroiditas yra autoimuninė liga, kurios metu imuninė sistema reaguoja į įvairius skydliaukės antigenus. Hašimoto tiroidito pagrindinis histopatologinis požymis – laipsniškai didėjanti skydliaukės infiltracija limfocitais bei fibrozė. Autoimuninis atsakas sukelia progresuojantį skydliaukės folikulų epitelinių ląstelių suardymą, folikulų atrofiją ir jų nykimą. Pamažu didėjančio skydliaukės pažeidimo metu gūžinės hipotireozės klinikinis vaizdas gali pereiti į pirminės hipotireozės su „atrofinio“ tiroidito požymiais klinikinę išraišką. Pirminė hipotireozė yra Hašimoto tiroidito galinė stadija. Įvairūs imunologiniai mechanizmai gali turėti įtakos pagrindinio tirocito žūčiai (27). Autoreaktyviųjų T ląstelių sensibilizacija skydliaukės antigenams autoimuninio atsako metu pasireiškia pirmiausia. Po sąveikos su antigenais suaktyvintos T ląstelės proliferuoja ir diferencijuojasi į

citozinas, gaminančius T pagalbininkus, ir citotoksines T ląsteles. CD4⁺ T ląstelės iš TH2 subpopuliacijos aktyvina B ląsteles, kurios virsta plazmocitais, sintezuojančiais autoantikūnus, specifiskus konkrečiam antigenui.

Skydliaukės folikulų epitelinės ląstelės žūties sukėlimo mechanizmuose svarbūs:

1. CD8⁺ citotoksinės T ląstelės, kurios sukelia apoptozinį skydliaukės folikulų epitelinės ląstelės suardymą, sekretuodamos perforino/granzimų molekules ir reaguodamos su ląstelės žūtį sukeliančiais receptoriais (Fas molekulėmis) ląstelėje taikinyje. Fragmentuota DNR, būdingas apoptozės požymis, yra dažnai nustatoma sergančiųjų Hašimoto tiroiditu pagrindiniuose tirocituose (28).
2. T ląstelių sekretuojami citokinai: CD4⁺ T ląstelės iš TH1 subpopuliacijos išskiria uždegiminius citokinus, tokius kaip gama interferoną, aplink tirocitą. To pasekmė – makrofagų mobilizacija ir jų suaktyvinimas bei skydliaukės folikulų pažeidimas.
3. Plazmocitų sekretuojami skydliaukės autoantikūnai (tiroglobulino ir mikrosominiai antikūnai), kurie po susijungimo su skydliaukės antigenais, dalyvauja, sukeliant nuo antikūnų priklausomą skydliaukės folikulų epitelinės ląstelės citotoksiškumą ir taip pat prisijungia komplementą, skatindami šios ląstelės lizę.

Neretai eksperimentinio autoimuninio tiroidito metu nustatomas didelis neatitikimas tarp tiroidito histologinio vaizdo (su skydliaukės folikulų suirimo požymiais) ir antikūnų titrų, rodo, kad pirmiausia ląstelinis imuninis atsakas (T ląstelės) yra atsakingas už skydliaukės pažeidimą ir skydliaukės folikulų epitelinių ląstelių suardymą.

Rizikos veiksniai

Genetinis polinkis

Epidemiologiniai tyrimai parodė, kad genetinis komponentas, kaip Hašimoto tiroidito rizikos veiksnys, yra svarbus ligos patogenezei. Paveldėjimo būdas šios patologijos metu nėra Mendelio dėsnio sukeltas, o jam įtakos turi daugelio genų subtilūs funkcijų pokyčiai. Monozigotiniams dvyniams konkordantiškumas pagal šios ligos pasireiškimą yra nuo 30 iki 60 proc. (29), o Hašimoto tiroiditu sergančių ligonių – iki 50 proc. pirmos eilės besimptomų giminaičių nustatomi cirkuliuojantys antikūnai prieš skydliaukės antigenus (30). Keletas chromosominių anomalijų yra susiję su skydliaukės autoimunitetu. Taigi, ligoniams, sergantiems Ternerio sindromu, yra nustatomas didelis cirkuliuojančių autoantikūnų prieš skydliaukės antigenus titras, o šių pacientų ketvirtadaliui pasireiškia

subklinikinė ar kliniškai ryški hipotireozė, kuri niekuo nesiskiria nuo Hašimoto tiroidito. Šis tiroiditas dažniau pasitaiko ir sergantiems Dauno sindromu.

Kaip ir Greivso ligos atveju, taip ir sergant Hašimoto tiroiditu, nustatomas aiškus, bet silpnas ryšys tarp šios patologijos ir HLA žymenų: HLA-DR3, HLA-DR5. Priešingai nei sergant cukriniu diabetu, audinių suderinamumo specifinių antigenų ryšį su autoimuline skydliaukės liga sudėtinga įvertinti. Tai, kad skydliaukės folikulų epitelinės ląstelės gali formuoti HLA-DR antigenus, rodo tokių ląstelių potencialinę reikšmę, įtvirtinant ar paspartinant imuninį atsaką (bet ne jį sukeliant). Neabejojama, kad Hašimoto tiroiditas yra susijęs ne tik su HLA žymenimis, bet ir su keleta kitų jautrių lokusų, kaip chromosomoje 6p ir 12q (31). Juose gali slypėti genai, sąlygojantys šią ligą. Citotoksinės T ląstelės antigeno-4, kuris yra pagrindinis ląstelinio imuniteto funkcijų negatyvus reguliatorius, geno polimorfizmas yra sietinas su kai kuriomis autoimuninėmis ligomis, taip pat ir su polinkiu sekretuoti skydliaukės autoantikūnus ir dėl to gali būti svarbus genetinio polinkio komponentas autoimuninės skydliaukės ligos pasireiškimui (32).

Hašimoto tiroidito pasireiškimui įtakos turi ir negenetiniai (aplinkos) rizikos veiksniai: lytis ir nėštumas, jodas ir jo turintys vaistai, amžius, infekcija ir spinduliavimas. Dėl to aišku, kad žmonėms, susirgusiems Hašimoto tiroiditu jaunystėje, genetinis polinkis į šią ligą yra žymiai stipriau išreikštas nei susirgus šia patologija vyresniame amžiuje. Jeigu potenciali genų kombinacija yra paveldėta, autoimuninė skydliaukės liga pasireiškia jauniems žmonėms, nesant didesnės aplinkos veiksmų įtakos. Tuo tarpu silpnas imunogenetinis polinkis sukelia ligą tik kartu su atitinkamais negenetiniais rizikos veiksniais, kurių poveikiui reikalingas konkretus laikas.

Lytis ir nėštumas

Hašimoto tiroiditu 4–10 kartų dažniau serga moterys nei vyrai. Šis lyčių skirtumas pradeda ryškėti po lytinio subrendimo. Bandymai, atlikti eksperimentinio autoimuninio tiroidito metu, rodo, kad ligos galima išvengti skiriant patelėms testosteroną, galima ją ir pagreitinti, skiriant patinams estrogenus ar juos iškastuojant. Taigi, lytiniai hormonai turi įtakos autoimuninio atsako susiformavimui, pvz., estrogenai stimuliuoja DNR seką, kuri atsakinga už gama interferono, padedančio indukuoti autoimuninį atsaką, sintezę. Egzistuoja hipotetinė priežastis, paaiškinanti, kodėl moterys serga Hašimoto tiroiditu dažniau nei vyrai. Tam turi įtakos neatsitiktinės X chromosomos inaktyvacija, nustatoma ligoniams, sergantiems skle-

rodermija ir autoimunine skydliaukės liga. Dėl to pasireiškia kai kurių autoantigenų, kurie buvo ekspresuoti vienoje X chromosomoje, nepakankama raiška, kad liga galėtų pasireikšti (33).

Pagrindiniai limfocitų – endotelio sąveikos pokyčiai po nėštumo gali būti estradiolio ir progesterono sukelti, taip pat šie hormonai gali tiesiogiai paveikti T ląstelių sekretuojamus citokinus. Nėštumo metu pasireiškia imunosupresija: tiek T ląstelių, tiek B ląstelių funkcijos yra susilpnėjusios. Imuninės sistemos atsigavimas, pasibaigus šiai imunosupresijai, gali turėti reikšmės laikino pogimdyminio tiroidito pasireiškimui. Tyrimai rodo, kad nuo 8 iki 10 proc. moterų pogimdyminiu laikotarpiu turi vienokių ar kitokių tiroidito požymių su įvairiomis pasekmėmis. Dėl to nėštumas yra svarbus rizikos veiksnys pogimdyminiam tiroiditui pasireikšti ir skydliaukės funkcijos nepakankamumui išsivystyti kelerių metų laikotarpiui po gimdymo ar visam likusiam gyvenimui (34).

Panašūs pokyčiai būna ir moterims, kurios susirgo lengvos formos Hašimoto tiroiditu prieš nėštumą. Joms liga prislopsta nėštumo metu, o metų laikotarpiu po gimdymo liga suaktyvėja, po to dauguma moterų pasveiksta, o nedidelei daliai ligonių pasireiškia nuolatinė klinikinė hipotireozė. Panaši analogija pastebėta ir su cirkuliuojančiais kraujyje mikrosominiais antikūnais. Jų titras, rodantis autoimuninio tiroidito sunkumą, nėštumo metu mažėja, bet pogimdyminiu laikotarpiu padidėja. Antikūnų titro padidėjimo piko metu sukauptos skydliaukės hormonų atsargos dėl skydliaukės pažeidimo gali patekti į kraują ir sukelti trumpalaikę tireotoksikozę. Jeigu autoimuninis procesas užsitęsia, skydliaukės hormonų atsargos išsenka ir ligonei sunkesniais atvejais pasireiškia hipotireozė. Kai mikrosominių antikūnų titras sumažėja, skydliaukės funkcija dažniausiai sunormalėja, bet autoimuninis tiroiditas moteriai gali pasikartoti.

Motinos mikrochimerizmas (vaisiaus ląstelių buvimas motinos audiniuose) taip pat gali būti svarbus veiksnys, turintis įtakos skydliaukės autoimunitetui pasireikšti (35). Tyrimais įrodyta, kad mikrochimerizmas gali būti nustatomas moterų, sergančių autoimunine skydliaukės liga, skydliaukių parenchimoje, kaip ir šia liga nesergančių moterų skydliaukėse. Ar gali toks izoliuotas vaisiaus audinys pastūmėti skydliaukę į aloautoimuninį atsaką ir būti atsakingas už autoimuninės skydliaukės ligos (taip pat ir Hašimoto tiroidito) paūmėjimą, nustatoma pogimdyminiu laikotarpiu. Jeigu taip, šis faktas padėtų paaiškinti autoimuninės skydliaukės ligos dažną paplitimą tarp moterų. Nauji eksperimentai su gyvūnais patvirtina tokią galimybę, nes nustatyta, kad imuninės kilmės vaisiaus

ląstelės susikaupia pelių, kurioms yra sukeltas autoimuninis eksperimentinis tiroiditas, skydliaukėse, nėštumo metu ir ankstyvuju pogimdyminiu laikotarpiu (36). Priešingai, naujas daugiau kaip 3700 moterų tyrimas neparodė jokio ryšio tarp skydliaukės autoantikūnų ir šios analogijos. Tai kelia abejonių dėl šio reiškinio svarbos skydliaukės autoimuniteto susiformavimui bent B ląstelės lygmenyje (37).

Jodas ir vaistai

Jodas ir jodo turintys vaistai (pvz., amiodaronas) gali turėti įtakos autoimuninio tiroidito pasireiškimui tiroiditui jautriems žmonėms. Tai reikėtų skirti nuo skydliaukės hormonų sintezės tiesioginės blokados ir skydliaukės suirimo veikiant jodui. Manoma, kad nedidelis jodo stygius iš dalies apsaugo nuo autoimuninės skydliaukės ligos, nors yra ir priešingų nuomonių (38). Regionuose, kur jodo turintis maistas (jūros dumbliai) yra plačiai vartojamas (pvz., Japonijoje), jodo perteklius maiste (1000 mikrogramų jodo per dieną ir daugiau) gali sukelti laikiną hipotireozę ligoniams, kuriems nustatytas subklininis autoimuninis tiroiditas. Ši problema lengvai išsprendžiama sumažinus jodo vartojimą. Tokios įtakos mechanizmas nežinomas. Tačiau pagal gyvūno modelių eksperimentuose tyrimuose sukaupią informaciją galime teigti, kad padidintas tiroglobulino jodavimas sustiprina jo imunoreaktyvumą, o su T ląstele reaguojantys peptidai po jodavimo gali būti labiau antigeniški.

Taigi, jodas yra svarbus ne tik skydliaukės hormonų sintezei, bet yra reikšmingas sukeliant bei moduluojant skydliaukės autoimunitetą. Jodo stygius susilpnina linkusiems į autoimunitetą žmonėms autoimuninio tiroidito pasireiškimą. Ir priešingai, jodo perteklius pagreitina tokiems žmonėms Hašimoto tiroidito pasireiškimą, taip pat pablogina ligos procesą, nes dėl padidėjusio tiroglobulino jodavimo palengvėja paslėpto, patogeninio peptido selektyvus apdorojimas ir pristatymas T ląstelei (39).

Citokinai

Egzogeniniai citokinai, skirti gydymui, taip pat gali pabloginti autoimuninės skydliaukės ligos procesą. Antikūnų susidarymą, jau esančios autoimuninės skydliaukės ligos suaktyvėjimą galima nustatyti kai kuriems onkologinėmis ligomis sergantiems ligoniams, kai jie prieš tai buvo gydyti interleukinu-2, interleukinu-2a + limfokinais aktyvuotomis K ląstelėmis ir (arba) gama interferonu. Manoma, kad šis reiškinys gali rodyti limfocitų suaktyvėjimą dėl limfocinų stimuliacijos ir limfocinų bei ląstelinio imuniteto ląstelių poveikį skydliaukės audiniui (40).

Suaktyvinti limfocitai sekretuoja alfa naviko nekrozės faktorių ir gama interferoną, kurie gali pažeisti pagrindinį tirocitą ir slopinti jo funkciją. Gama interferonas taip pat gali didinti skydliaukės folikulų epitelinėse ląstelėse MHC II klasės molekulių raišką, kuri leidžia pagrindiniams tiroцитams pristatyti autoantigenus. Paūmėjusio lėtinio hepatito C gydymas alfa interferonu taip pat sunkina jau esančios skydliaukės autoimuninės ligos procesą ir gali sukelti autoimuninę hipotireozę (41).

Spinduliavimas

Skydliaukės autoantikūnai dažniau nustatomi žmonėms, gavusiems radioaktyviojo jodo mažas dozes, kaip buvo įvykę po Černobylio atominės elektrinės avarijos. Bet neaišku, ar tokius pokyčius sukelia autoantigeno išsilaisvinimas, ar tai pasireiškia dėl limfocitų, kurie yra jautrūs jonizuojamajam spinduliavimui, poveikio (42). Jonizuojamosios radiacijos poveikis radiologams gali būti autoimuninio tiroidito rizikos veiksnys (43).

Amžius

Autoimuninis skydliaukės nepakankamumas gali pasireikšti per visą suaugusio žmogaus gyvenimą, bet ligos dažnumas didėja su amžiumi ir gali rodyti auto-tolerantiškumo mažėjimą (44).

Infekcija

Skydliaukės folikulų epitelinių ląstelių pažeidimą gali sukelti virusinis tiroiditas (pvz., sergant kiaulyte)

arba nežinomos kilmės poūmis tiroiditas. Bet visais atvejais autoantikūnų randama tik laikinai ir tik žemo titro, o progresuojančių skydliaukės pažeidimų dažniausiai nebūna (45). Virusinis (ar poūmis) tiroiditas autoimuninės hipotireozės nesukelia, o virusų nerandama pažeistame skydliaukės audinyje. Taigi, nėra tiesioginių įrodymų, kad infekcija sukelia žmonėms autoimuninį tiroiditą. Tačiau nemažai virusinių infekcijų, kuriomis serga gyvūnai, turi įtakos jų skydliaukės autoimuniteto atsiradimui. Teoriškai neatmetama galimybė, kad virusinė (ar bakterinė) infekcija, sukeldama vietinį skydliaukės ar distancinį pažeidimą, gali skatinti autoimuninį atsaką, o ligos klinikinis pasireiškimas būtų pastebimas praėjus tik mėnesiams ar metams po šio įvykio. Tokios ligos stadijos infekuoto organizmo nebuvimas labai tikėtinas.

Išvados

1. Hašimoto tiroiditas – tai autoimuninės skydliaukės ligos vienas iš klinikinių pasireiškimų, kurio metu skydliaukę paveikia agresyvus imuninis atsakas, sukeliantis progresuojančio pobūdžio histopatologinius skydliaukės pokyčius: skydliaukės folikulų epitelio suardymą, skydliaukės folikulų atrofiją ir jų nykimą, limfocitų infiltraciją skydliaukėje.

2. Hašimoto tiroiditas – tai pirmiausia ląstelinio autoimuniteto sukulto skydliaukės pažeidimo klinikinis pasireiškimas.

3. Hašimoto tiroidito susiformavimui svarbūs tiek daugelio genų subtilūs funkcijų pokyčiai, tiek aplinkos rizikos veiksniai.

Risk factors and pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis

Gintaras Paknys, Anatolijus Juozas Kondrotas, Egidijus Kėvelaitis

Department of Physiology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: autoimmune thyroid disease; thyroid antigens; T cells.

Summary. *The aim of this review is to summarize the current knowledge on Hashimoto's thyroiditis and its pathogenesis and to introduce the readers to the basic concept of autoimmune thyroid disease.*

Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease are different expressions of a basically similar autoimmune process, and the clinical appearance reflects the spectrum of the immune response in a particular patient. During this response, cytotoxic autoantibodies, stimulatory autoantibodies, blocking autoantibodies, or cell-mediated autoimmunity may be observed.

Persons with classic Hashimoto's thyroiditis have serum antibodies reacting with thyroglobulin and thyroid peroxidase. These antibodies (particularly antibodies against thyroid peroxidase) are complement-fixing immunoglobulins and may be cytotoxic. In addition, many patients have cell-mediated immunity directed against thyroid antigens. Cell mediated-immunity is also a feature of experimental thyroiditis induced in animals by injection of thyroid antigen with adjuvants.

Hashimoto's thyroiditis is predominantly the clinical expression of cell-mediated immunity leading to destruction of thyroid cells, which in its severest form causes thyroid failure.

The significance of genetic component and nongenetic risk factors (pregnancy, drugs, age, sex, infection, and irradiation) in the development of Hashimoto's thyroiditis is also reviewed. Epidemiologic studies have demonstrated that the genetic component is important in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis, although the pattern of inheritance is non-Mendelian and is likely to be influenced by subtle variations in the functions of multiple genes. Nongenetic risk factors (environmental factors) are also etiologically important, because the concordance rate in monozygotic twins is below 1.

Correspondence to G. Paknys, Department of Physiology, Kaunas University of Medicine, A. Mickevičiaus 9, 44307 Kaunas, Lithuania. E-mail: gintpak@gmail.com

Literatūra

- Salvi M, Fukazawa H, Bernard N. Role of autoantibodies in the pathogenesis and association of endocrine autoimmune disorders. *Endocr Rev* 1988;9:450-66.
- Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003;139:346-51.
- Bell PM, Sinnamon DG, Smyth PPA. Hyperthyroidism following primary hypothyroidism in association with polyendocrine autoimmunity. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1996;108:491-7.
- Paknys G, Kondrotas AJ, Kėvelaitis E. Cukrinis diabetas ir ląstelinis imunitetas. (Diabetes mellitus and cellular immunity.) *Medicina (Kaunas)* 2006;42(1):1-8.
- Urbanienė D, Sakalauskas R, Šitkauskienė B. Autoimuninio mechanizmo reikšmė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos patogenezėi. (Autoimmunity in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease.) *Medicina (Kaunas)* 2005;41(3):190-4.
- Weigle WO, Nakamura RM. The development of autoimmune thyroiditis in rabbits following injection of aqueous preparations of heterologous thyroglobulins. *J Immunol* 1967;99:223.
- Taguchi O, Takahashi T. Mouse models of autoimmune disease suggest that self-tolerance is maintained by unresponsive autoreactive T cells. *Immunology* 1996;89:13-9.
- Verginis P, Li HS, Carayanniotis G. Tolerogenic semimature dendritic cells suppress experimental autoimmune thyroiditis by activation of thyroglobulin-specific CD4⁺, CD25⁺ T cells. *J Immunol* 2005;174:7433-9.
- Ng HP, Banga JP, Kung AWC. Development of a murine model of autoimmune thyroiditis induced with homologous mouse thyroid peroxidase. *Endocrinology* 2004;145:809-16.
- Flynn JC, Meroueh C, Snower DP, David CS, Kong YM. Depletion of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells exacerbates sodium iodide-induced experimental autoimmune thyroiditis in human leucocyte antigen DR3 (DRB1*0301) transgenic class II-knock-out non-obese diabetic mice. *Clin Exp Immunol* 2007;147:547-54.
- Li HS, Verginis P, Carayanniotis G. Maturation of dendritic cells by necrotic thyrocytes facilitates induction of experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 2006;144:467-74.
- Dai YD, Rao VP, Carayanniotis G. Enhanced iodination of thyroglobulin facilitates processing and presentation of a cryptic pathogenic peptide. *J Immunol* 2002;168:5907-11.
- Tamai H, Uno H, Hirota Y. Immunogenetics of Hashimoto's and Graves diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:62-6.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646.
- Kosugi S, Ban T, Akamizu T, Kohn LD. Identification of separate determinants on the thyrotropin receptor reactive with Graves' thyroid-stimulating antibodies and with thyroid-stimulating blocking antibodies in idiopathic myxedema: these determinants have no homologous sequence on gonadotropin receptors. *Mol Endocrinol* 1992;6:168-80.
- Kawakami Y, Fisfalen M-E, DeGroot LJ. Proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells from patients with autoimmune thyroid disease to synthetic peptide epitopes of human thyroid peroxidase. *Autoimmunity* 1992;13:17-26.
- Ng HP, Kung AW. Induction of autoimmune thyroiditis and hypothyroidism by immunization of immunoactive T cell epitope of thyroid peroxidase. *Endocrinology* 2006;147(6):3085-92.
- Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N, Kuniyasu Y, Shimizu J, Otsuka F, et al. Thymus and autoimmunity: production of CD25⁺CD4⁺ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance. *J Immunol* 1999;162:5317-26.
- Phelps E, Wu P, Bretz J, Baker JR Jr. Thyroid cell apoptosis: a new understanding of thyroid autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:375-88.
- Stassi G, Di Liberto D, Todaro M. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat Immunol* 2000;1:483-8.
- Stassi G, Todaro M, Bucchieri F, Stoppacciaro A, Farina F, Zummo G, et al. Fas/Fas ligand-driven T cell apoptosis as a consequence of ineffective thyroid immunoprivilege in Hashimoto's thyroiditis. *J Immunol* 1999;162:263-7.
- Mitsiades N, Poulaki V, Kotoula V, Mastorakos G, Balafouta S, Koutras DA, et al. Fas/Fas ligand up-regulation and BCL-2 down-regulation may be significant in the pathogenesis of Hashimoto' thyroiditis. *J Clin Endo Metab* 1998;83:2199.
- Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, Tsuboi M, Kawabe Y, Ishikawa N, et al. Thyroid-stimulating hormone inhibits Fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes in vitro. *Endocrinology* 1996;137:3163.
- Batteux F, Lores P, Bucchini D, Chiochia G. Transgenic expression of Fas ligand on thyroid follicular cells prevents autoimmune thyroiditis. *J Immunol* 2000;164:1681-8.
- Li YS, Kanamoto N, Hataya Y, Moriyama K, Hiratani H, Nakao, et al. Transgenic mice producing major histocompatibility complex class II molecules on thyroid cells do not develop apparent thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;145: 2524-30.
- Marelli-Berg F, Weetman AP, Frasca L, Deacock SJ, Inami N, Lombardi G, et al. Antigen presentation by epithelial cells induces anergic immunoregulatory CD45RO⁺ T cells and deletion of CD45RA⁺ T cells. *J Immunol* 1997;159:5853-61.
- Stassi G, DeMaria R. Autoimmune thyroid disease: new

- models of cell death in autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2002;2:195-204.
28. Kotani T, Aratake Y, Hirai K, Fukazawa Y, Sato H, Ohtaki S. Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity* 1995;20:231.
29. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:536-9.
30. Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29(2):357-74.
31. Tomer Y. Common and unique susceptibility loci in Graves' and Hashimoto's diseases: results of whole – genome screening in a data set of 102 multiplex families. *Am J Hum Genet* 2003;73(4):736-47.
32. Tomer Y, Greenberg DA, Barbesino G. CTLA-4 and not CD28 is a susceptibility gene for thyroid autoantibody production. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1687-93.
33. Brix TH, Knudsen GPS, Kristiansen M, Kyvik KO, Orstavik KH, Hegedus L. High frequency of skewed X-inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for female predisposition to thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5949-53.
34. Stagnaro-Green A. Recognizing, understanding, and treating postpartum thyroiditis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:417-30.
35. Lambert NC, Evans PC, Hashizumi TL. Cutting edge: persistent fetal microchimerism in T lymphocytes is associated with HLA-DQA1*0501: implications in autoimmunity. *J Immunol* 2000;164:5545-8.
36. Imaizumi M, Pritsker A, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinology* 2002;143:247-53.
37. Bulow Pedersen I, Laurberg P, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, et al. Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in a population study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol* 2006;154:39-45.
38. Nagata K, Takasu N, Akamine H, Ohshiro C, Komiya I, Murakami K, et al. Urinary iodine and thyroid antibodies in Okinawa, Yamagata, Hyogo, and Nagano, Japan: the differences in iodine intake do not affect thyroid antibody positivity. *Endoc J* 1998;45:797-803.
39. Ruwof C, Drexhage HA. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. *Thyroid* 2001;11:427-36.
40. Atkins MB, Mier JW, Parkinson DR, Gould JA, Berkman EM, Kaplan MM. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *N Engl J Med* 1988;318:1557-63.
41. Carella C, Mazziotti G, Amato G, Braverman LE, Roti E. Interferon- α -related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3656-61.
42. Vermiglio F, Castagna MG, Volnova E, Lo Presti VP, Moleti M, Violi MA, et al. Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia. *Thyroid* 1999;9:781-6.
43. Volzke H, Werner A, Wallaschofski H. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4587-92.
44. Bonar BD, McColgan B, Smith DF. Hypothyroidism and aging: the Rosses' survey. *Thyroid* 2000; 10:821-827.
45. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocrine Rev* 1993;14:107-20.

Straipsnis gautas 2008 06 27, priimtas 2009 07 07

Received 27 June 2008, accepted 7 July 2009

Gydytojų dėmesiui

Pranešimai VVKT faksu apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą nemokami.

Nemokamas fakso numeris: 8 800 20131

Pranešimo formą galima rasti internete VVKT puslapyje adresu

<http://www.vvkt.lt/IKTK/default.htm>