

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Верещагина К.В., Самодова А.В., Добродеева Л.К.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В АРКТИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова»
Уральского отделения РАН, 163000, Архангельск, Россия

Цель работы. Выявить особенности гематологических и иммунных реакций у больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), проживающих в Арктическом регионе Российской Федерации. **Материал и методы.** Обследовано 84 человека в возрасте от 21 до 55 лет, среди них 35 больных АИТ и 49 практически здоровых на момент обследования лиц. Исследование включало определение агрегации эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов, изучение гемограммы, фагоцитарной активности нейтрофилов, проведение иммунопероксидазной реакции, проточной цитометрии, иммуноферментного анализа. **Результаты.** У больных АИТ, проживающих в Арктике, установлено усиление процессов агрегации эритроцитов (82,86% против 65,31%) и тромбоцитов (11,43% против 2,04%), увеличение количества моноцитов с вакуолизацией цитоплазмы и ядра (5,71% против 2,04%) и нейтрофилов с азурофильной зернистостью (14,28% против 10,20%). Патологические процессы при АИТ сочетаются с высокой частотой регистрации нейтропении (34,28% против 18,37%) и дефицитом фагоцитарной защиты (34,28% против 4,08%). Компенсаторная реакция при нейтропении проявляется в высоком уровне регистрации моноцитоза (48,57%) и эозинофилии (17,14%). У пациентов с АИТ выявлено снижение общего содержания лимфоцитов, преимущественно с рецепторами CD3+, CD3-CD16+CD56+, CD71+, CD25+, CD54+, а также уровня sCD25, sCD54 на фоне увеличения концентрации ИФН- γ , ИЛ-6, IgA, M, G. **Заключение.** Патогенетическим механизмом усиления повреждения тканей и воспаления у больных АИТ, проживающих в Арктике, является сочетание повышенного уровня агрегации эритроцитов, тромбоцитов, дегрануляции нейтрофильных гранулоцитов с выходом азурофильных гранул и вакуолизации цитоплазмы и ядра моноцитов. Снижение клеточно-опосредованной цитотоксичности на фоне увеличения гуморальных реакций отражает риск формирования аутоиммунных процессов.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит; агрегация эритроцитов; агрегация тромбоцитов, вакуолизация моноцитов; азурофильная зернистость нейтрофилов; фенотипы лимфоцитов, цитокины, иммуноглобулины, жители Арктики.

Для цитирования: Верещагина К.В., Самодова А.В., Добродеева Л.К. Особенности гематологических и иммунных реакций у больных аутоиммунным тиреоидитом, проживающих в Арктическом регионе Российской Федерации. *Клиническая медицина*. 2023;101(4-5):216–222. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-216-222>

Для корреспонденции: Верещагина Ксения Витальевна — e-mail: vereschagina.ks@yandex.ru

Vereshchagina K.V., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K.

FEATURES OF HEMATOLOGICAL AND IMMUNE REACTIONS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS LIVING IN THE ARCTIC REGION OF THE RUSSIAN FEDERATION

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 163000, Arkhangelsk, Russia

Objective. To identify the features of hematological and immune reactions in patients with autoimmune thyroiditis, living in the Arctic region of the Russian Federation. **Material and methods.** The study involved 84 people aged 21–55, including 35 patients with AIT and 49 practically healthy ones at the time of examination. The study included estimating of erythrocyte aggregation, platelets, neutrophil granulocytes, lymphocytes, hemogram, neutrophil phagocytic activity, immunoperoxidase reaction, flow cytometry, enzyme immunoassay (EIA). **Results.** In patients with AIT living in the Arctic, an increase in the aggregation of erythrocytes (82.86% vs. 65.31%) and platelets (11.43% vs. 2.04%), an increase in the number of monocytes with vacuolization of cytoplasm and nucleus (5.71% vs. 2.04%) and neutrophils with azurophilic granularity (14.28 vs. 10.20%) was found. Pathological processes in AIT are combined with a high frequency of neutropenia incidence (34.28% vs. 18.37%) and a deficiency of phagocytic protection (34.28% vs. 4.08%). The compensatory reaction in neutropenia is manifested in a high level of monocytosis registration (48.57%) and eosinophilia (17.14%). In patients with AIT, a decrease in the total content of lymphocytes was revealed mainly with CD3+, CD3-CD16+CD56+, CD71+, CD25+, CD54+ receptors, as well as the level of sCD25, sCD54 against the background of an increase in the concentration of IFN- γ , IL-6, IgA, M, G. **Conclusion.** The pathogenetic mechanism of tissue damage and inflammation exacerbation in patients with autoimmune thyroiditis (AIT) living in the Arctic is a combination of increased levels of erythrocyte and platelet aggregation, degranulation of neutrophil granulocytes with the release of azurophilic granules, and vacuolization of monocyte cytoplasm and nucleus. Reduction in cell-mediated cytotoxicity alongside an increase in humoral reactions reflects the risk of autoimmune processes formation. **Keywords:** autoimmune thyroiditis; erythrocyte aggregation; platelet aggregation; monocyte vacuolization; azurophilic granulocytes; neutrophils; lymphocyte phenotypes; cytokines; immunoglobulins; Arctic residents.

Keywords: autoimmune thyroiditis; thyroid hormones; cell aggregation; monocyte vacuolization; azurophilic neutrophil granularity; inhabitants of the Arctic.

For citation: Vereshchagina K.V., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. Features of hematological and immune reactions in patients with autoimmune thyroiditis living in the Arctic region of the Russian Federation. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4-5):216–222. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-216-222>

For correspondence: Ksenia V. Vereshchagina — e-mail: vereschagina.ks@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The work was supported by the competition of scientific projects of young scientists of the FITSKIA Ural Branch of the Russian Academy of Sciences dedicated to the Decade of Science and Technology in the Russian Federation “Development and justification of risk criteria for the formation of homeostasis regulation disorders by the level and activity of autoantibody formation” (No. 122111400008-4).

Received 27.12.2022

Жители, проживающие в Арктическом регионе, наиболее часто подвержены влиянию комплекса экстремальных климатогеографических факторов Арктики. В ряде случаев неблагоприятные условия внешней среды являются пусковым механизмом аутоиммунного процесса [1]. При аутоиммунном тиреоидите (АИТ) наблюдается нарушение иммунной толерантности. Повреждающее действие на ткани щитовидной железы оказывают как клеточные, так и гуморальные иммунные реакции [2]. Основными особенностями иммунной реактивности у практически здоровых людей, проживающих в Арктике, являются повышенная фоновая активность пролиферации лимфоцитов, цитокиновая активность и аутоантителообразование [3]. Напряжение иммунного фона приводит, с одной стороны, к торможению возрастного развития иммунной системы, с другой — к сокращению резервных возможностей регуляции иммунного гомеостаза и формированию вторичных иммунодефицитов [4]. Изучение показателей периферической крови является первичным компонентом диагностического обследования и динамического наблюдения за больными. Кроветворные органы чрезвычайно чувствительны к различным физиологическим и патологическим воздействиям на организм [5]. Поэтому важность изучения гематологических показателей при заболевании АИТ не вызывает сомнения.

В доступной литературе отсутствуют исследования особенностей гематологических и иммунных реакций у больных аутоиммунным тиреоидитом, проживающих на территории, относящейся к экстремально дискомфортной зоне проживания. Таким образом, наше исследование представляет собой актуальную тему для изучения.

Целью нашего исследования явилось выявление особенностей гематологических и иммунных реакций у больных аутоиммунным тиреоидитом, проживающих в Арктическом регионе Российской Федерации.

Материал и методы

В исследовании приняли участие лица, проживающие в Арктическом регионе Российской Федерации, населенных пунктах г. Кандалакша, пос. Ревда, с. Ловозеро Мурманской области (67° с.ш. и 34° в.д.), пос. Нельмин Нос, Красное Ненецкого автономного округа (67° с.ш. и 53° в.д.), которые относятся к экстремально дискомфортной зоне проживания с интенсивным воздействием суровых природно-климатических условий на людей и напряжением адаптационных систем [6]. Обследование пациентов проводили в зимний сезон (с декабря по январь) в 2009–2021 гг.

В работу включены результаты обследования 84 пациентов. Из них группу больных АИТ составили 35 че-

ловек (32 женщины и 3 мужчин) в возрасте от 21 до 55 лет (средний возраст $39,62 \pm 1,45$ года). Длительность заболевания составила $3,25 \pm 1,1$ года. Группу практически здоровых лиц составили 49 человек (40 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 21 до 55 лет (средний возраст $43,84 \pm 1,68$ года).

Критерии включения: коренные жители Арктической зоны Российской Федерации (для двух групп). Основная группа — больные с диагнозом «аутоиммунный тиреоидит». Группа сравнения — практически здоровые лица, не имеющие аутоиммунных заболеваний на момент исследования. **Критерии исключения:** наличие в анамнезе сопутствующей патологии инфекционного и неинфекционного генеза, наличие других форм тиреопатий.

Все исследования проводили с согласия волонтеров в соответствии с требованиями документа «Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (1964 г., с изменением и дополнением от 2013 г.), были одобрены и утверждены комиссией по биомедицинской этике при ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол №5 от 27.11.2020).

Заключения о состоянии здоровья людей и диагностике АИТ получены из записей медицинских документов обследуемых (г. Кандалакша — ГОБУЗ Кандалакшская ЦРБ, пос. Ревда, с. Ловозеро — ГОБУЗ Ловозерская ЦРБ, пос. Нельмин Нос, Красное НАО — ГБУЗ НАО «ЦРПЗРНО»).

Тиреоидный профиль гормонов больных АИТ был выполнен медицинскими работниками центра профессиональной диагностики «Биолам». Гематологические и иммунологические показатели выполнены авторами на базе организации в лаборатории регуляторных механизмов иммунитета.

Комплекс гематологического анализа включал изучение гемограммы (количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, общее содержание гемоглобина в крови, лейкограмма с 5-компонентной дифференциацией лейкоцитов) на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония). Уровни агрегации эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов изучали методом микроскопии в мазках крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе, из расчета частоты встречаемости агрегированных клеток на 100 полей зрения [7–9].

Уровень моноцитов с вакуолизацией цитоплазмы и ядра, нейтрофилов с азурофильной зернистостью оценивали с помощью микроскопии в мазках крови, окрашенных по методу Романовского–Гимзы, в 100 полях зрения.

Иммунологическое исследование включало изучение фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоци-

тов периферической крови в мазках крови, окрашенных по методу Романовского–Гимзы; содержание фенотипов лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD3–CD16+CD56+, CD71+, CD54+, CD25+) — методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы Beckman Coulter (США) реактивами Immunotech а Beckman Coulter Company (Франция) и методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», «Сорбент», Москва); концентрации цитокинов фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ) -6, ИЛ-10, иммуноглобулинов классов А, М, G, свободных молекул sCD25, sCD54 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis фирмы Bio-RAD (Германия).

Результаты исследования обработаны статистически с определением средних величин и представлены как средняя арифметическая \pm ошибка средней ($M \pm m$), достоверность различий оценивали с помощью t -критерия Стьюдента. Использовался пакет компьютерной программы Microsoft Excel MX. Статистический анализ данных был проведен с применением пакета прикладных программ SPSS Statistics 21.0.

Результаты

У больных АИТ, проживающих в Арктике, средние концентрации тиреоидных гормонов находились в пределах физиологической нормы (табл. 1). У 62,86% пациентов регистрировали высокое содержание антител к тиреопероксидазе ($90,53 \pm 2,58$ МЕ/мл). Данный показатель является одним из критериев диагностики АИТ. В патогенезе АИТ определенную роль играет гуморальный иммунный ответ, обусловленный антителами к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, которые способствуют развитию и хронизации АИТ, являясь причиной гибели фолликулярных клеток щитовидной железы за счет индукции механизмов повреждения и апоптоза [10].

При АИТ выше содержание эритроцитов ($4,63 \pm 0,14$ и $4,32 \pm 0,18 \times 10^{12}$ кл/л; $p < 0,01$), гемоглобина ($145,12 \pm 3,31$ и $132,08 \pm 5,15$ г/л; $p < 0,01$), тромбоцитов ($248,33 \pm 19,08$ и $233,7 \pm 18,82 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,01$), что подтверждается

Таблица 1
Тиреоидный профиль больных АИТ, проживающих в Арктике ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	$M \pm m$	Уровни референсных значений
Тиреотропный гормон (ТТГ), мМЕ/л	$0,90 \pm 0,22$	0,3–4,0
Тироксин (Т4), мкг/мл	$6,40 \pm 0,72$	4,7–12,4
Трийодтиронин (Т3), нг/мл	$1,05 \pm 0,08$	0,8–2,1
Тироксин (Т4) свободный, пмоль/л	$12,59 \pm 1,50$	10–25
Трийодтиронин (Т3) свободный, пмоль/л	$3,70 \pm 0,23$	2,5–5,8
Аутоантитела к тиреоидной пероксидазе, МЕ/мл	$90,53 \pm 2,58$	До 30

увеличением частоты регистрации эритроцитоза в 2 раза ($45,71 \pm 3,38$ и $20,41 \pm 0,92\%$ соответственно) и тромбоцитоза в 2,7 раза ($5,71 \pm 0,49$ и $2,04 \pm 0,84\%$). Установлено увеличение уровней агрегации эритроцитов и тромбоцитов у обследованных лиц с АИТ (рис. 1; рис. 2 и 3 — см. стр. 3 обложки).

У больных АИТ, проживающих в Арктике, выявлено увеличение уровня моноцитов с вакуолизацией цитоплазмы и ядра, нейтрофилов с азурофильной зернистостью (рис. 4; рис. 5, 6 — см. стр. 3 обложки).

У больных АИТ содержание лейкоцитов не изменяется по сравнению с практически здоровыми лицами, проживающими в Арктике ($5,90 \pm 0,24$ и $5,96 \pm 0,29 \times 10^9$ кл/л соответственно). Однако у лиц с АИТ выше абсолютное содержание моноцитов ($0,70 \pm 0,15$ и $0,20 \pm 0,02 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,001$), эозинофилов ($0,22 \pm 0,08$ и $0,10 \pm 0,01 \times 10^9$ кл/л; $p < 0,001$) и ниже — лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов ($2,27 \pm 0,21$ и $2,82 \pm 0,19 \times 10^9$ кл/л, $p < 0,001$; $2,54 \pm 0,17$ и $2,84 \pm 0,19 \times 10^9$ кл/л, $p < 0,01$ соответственно), что соотносится с более высокой частотой регистрации уровня моноцитоза ($48,57 \pm 3,98\%$), эозинофилии ($17,14 \pm 2,49\%$ против $2,04 \pm 0,94\%$), а также лимфопении ($25,71 \pm 2,93\%$ против $10,20 \pm 0,65\%$) и нейтро-

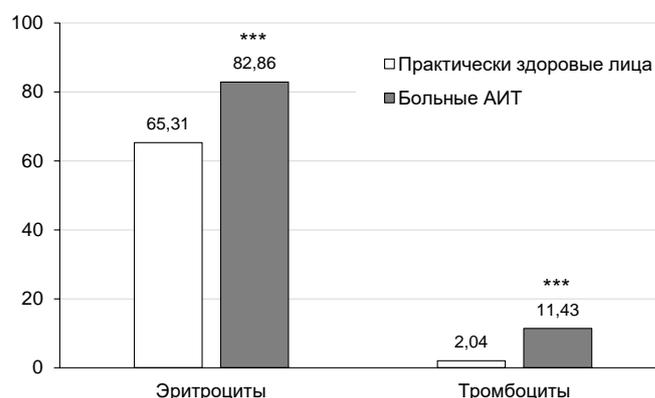


Рис. 1. Уровни агрегации эритроцитов и тромбоцитов у практически здоровых лиц и больных АИТ, проживающих в Арктике (***) $p < 0,001$ — достоверность различий при сравнении с показателями практически здоровых лиц)

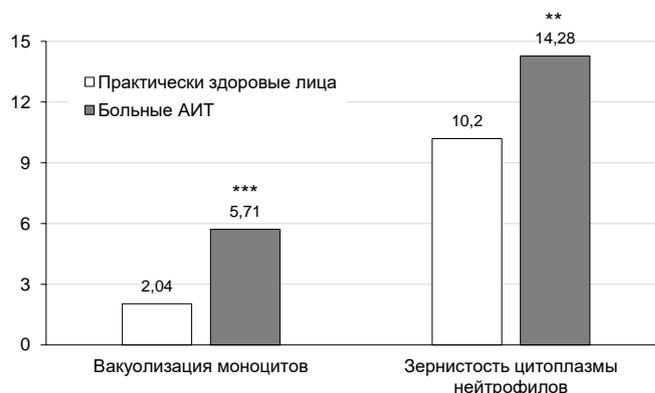


Рис. 4. Уровень моноцитов с вакуолизацией ядра и цитоплазмы и нейтрофилов с азурофильной зернистостью у практически здоровых лиц и больных с АИТ, проживающих в Арктике (***) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$ — достоверность различий при сравнении с показателями практически здоровых лиц)

Таблица 2

Содержание фенотипов лимфоцитов у практически здоровых людей и больных АИТ, проживающих в Арктике

Показатель, × 10 ⁹ кл/л	Практически здоровые жители	Пациенты с АИТ
CD3+	0,81 ± 0,07	0,47 ± 0,06***
CD4+	0,56 ± 0,06	0,47 ± 0,09*
CD3–CD16+CD56+	0,50 ± 0,05	0,33 ± 0,04**
CD71+	0,54 ± 0,05	0,42 ± 0,08**
CD54+	0,42 ± 0,03	0,30 ± 0,06**
CD25+	0,56 ± 0,04	0,43 ± 0,07**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — достоверность различий при сравнении с практически здоровыми лицами.

пении ($37,14 \pm 3,38\%$ против $18,36 \pm 0,46\%$). Фагоцитарная активность нейтрофилов в среднем у больных АИТ ниже ($45,02 \pm 5,50\%$ и $77,98 \pm 2,13\%$; $p < 0,001$) с более высокой частотой регистрации дефицита активных фагоцитов в 8 раз ($34,28\%$ против $4,08\%$).

У пациентов с АИТ снижение общего содержания лимфоцитов происходит преимущественно за счет зрелых Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, молекулы адгезии, активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину и ИЛ-2 (табл. 2).

У больных АИТ выше уровни содержания IgA ($4,08 \pm 0,25$ и $2,02 \pm 0,13$ г/л; $p < 0,001$), IgM ($2,89 \pm 0,18$ и $2,13 \pm 0,11$ г/л; $p < 0,01$) и IgG ($2,80 \pm 0,18$ и $0,26 \pm 0,11$ г/л; $p < 0,001$).

Кроме того, у пациентов с АИТ установлено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов интерферона γ (ИФН- γ) ($12,78 \pm 1,08$ до $22,16 \pm 3,46$ пг/мл; $p < 0,001$) и ИЛ-6 ($3,90 \pm 0,35$ до $18,27 \pm 2,96$ пг/мл; $p < 0,001$) в пределах физиологической нормы.

Обращает внимание, что у больных АИТ по сравнению с группой практически здоровых людей снижается концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ($19,05 \pm 5,54$ до $2,52 \pm 1,59$ пг/мл; $p < 0,001$).

Установлено, что у больных АИТ снижение содержания мембранных лимфоцитов с рецептором к ИЛ-2 (CD25+) и молекуле межклеточной адгезии (CD54+) происходит параллельно со снижением концентрации соответствующих свободных рецепторов sCD25 ($3,84 \pm 0,14$ до $3,47 \pm 0,17$ нг/мл; $p < 0,05$) и sCD54 ($216,88 \pm 9,75$ до $177,96 \pm 7,19$ нг/мл; $p < 0,01$).

Обсуждение

Агрегация эритроцитов является исходно нормальным процессом и следствием действия сил потока крови, что обосновано классическими работами R.S. Fahræus (1921) и Н. Schmid-Schonbein (1968). Имеются сведения, что увеличение выраженности и продолжительности агрегации создает риск развития заболеваний [11]. Гиперагрегация эритроцитов и сопутствующее ей повышение вязкости крови выявлены при заболеваниях разного генеза [12]. Подобное нарушение биомеханических свойств крови является патологическим процессом. Ги-

перагрегацию эритроцитов, с одной стороны, рассматривают как деструктивное явление [13], а с другой — как компенсаторную реакцию. Образовавшиеся «монетные столбики» способствуют краевому состоянию или маргинации лейкоцитов (когда эти клетки выходят из осевого кровотока и катятся по эндотелию) и могут интенсифицировать защитные реакции.

При патологии щитовидной железы происходит повышение обратимой агрегации эритроцитов [14], связанной с изменением концентрации белков плазмы крови, дестабилизацией и деструкцией мембран эритроцитов и увеличением активности перекисного окисления липидов [15]. Биологически активные вещества, выделяемые эритроцитами при разрушении, приводят к активации и агрегации тромбоцитов [16]. Известно, что при АИТ увеличивается продолжительность жизни тромбоцитов с повышением количества «старых» тромбоцитов [17].

Ранее нами выявлено, что активность агрегации эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов периферической венозной крови у жителей Арктики выше в 1,5–2,5 раза, чем у лиц, проживающих на неарктическом европейском севере РФ [18].

Вакуолизация цитоплазмы моноцитов свидетельствует об активации гидролитических ферментов лизосом, необходимых для эффективного киллинга возбудителей в анаэробных условиях в отсутствие респираторного взрыва, а вакуолизация ядра является одним из этапов гибели клетки [19]. При этом у больных АИТ 5,71% моноцитов с вакуолизацией ядра и цитоплазмы мигрируют к очагу воспаления.

Увеличение уровня нейтрофилов с азурофильной зернистостью, возможно, связано с нарушением регуляции высвобождения нейтрофильных азурофильных гранул, что вызывает усиление повреждения тканей и воспаления во время аутоиммунного заболевания. Большое значение в секреции азурофильных гранул имеет сигнализация, идущая от рецепторов адгезии, вследствие чего азурофильные гранулы труднее мобилизуются при влиянии растворимых стимуляторов секреции [20].

Установлено, что у больных АИТ, проживающих в Арктике, выявлен высокий уровень частоты регистрации нейтропении и дефицита активных нейтрофильных фагоцитов. Повышенная частота моноцитоза и лимфопении у больных АИТ соотносится с ранее полученными данными [21]. Отличие наблюдается в содержании лимфоцитов. Так, в нашем исследовании выявлено снижение содержания лимфоцитов за счет зрелых Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, молекулы адгезии, активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину и ИЛ-2. Снижение клеточно-опосредованной цитотоксичности происходит, возможно, в результате компенсации при увеличении гуморальных реакций, в том числе аутоиммунных. Некоторые генетические факторы и факторы окружающей среды могут привести к нарушениям функций Т-клеток, В-клеток и антигенпрезентирующих клеток, что изменяет иммунный гомеостаз и приводит к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы. Известно, что механизм срыва аутоотолерантности при

АИТ обусловлен нарушением периферической аутоагрессивности с дефицитом Treg, а наибольшее значение имеет клеточное звено иммунитета — активация CD4+ Т-лимфоцитов (большую роль играет Th1, а также нарушение баланса Treg/Th17), которые в свою очередь активируют цитотоксические лимфоциты и макрофаги [22]. В литературе имеются данные о достоверном снижении абсолютной концентрации CD4+ на фоне повышения натуральных киллеров у пациентов с АИТ, проживающих в условиях Среднего Приобья [23]. Есть сведения о возможном лимфоцитозе у лиц с АИТ за счет Т-хелперов и Т-киллеров при снижении количества Т-супрессоров. Для обследованной группы лиц с АИТ также характерно повышение уровня содержания IgA, IgM и IgG по сравнению с практически здоровыми, проживающими в Арктике. IgG и IgM могут способствовать агрегации эритроцитов [24]. IgG-антитела вызывают деструкцию клеток вследствие присоединения к их поверхности [25]. Однако даже при патологических ситуациях эритроциты защищаются от IgG-зависимого разрушения методом аккумуляции молекул IgG внутри клетки [26]. В литературе имеются данные о том, что повышенный уровень иммуноглобулинов (IgA и IgG) наблюдается у пожилых пациентов с длительным воспалительным процессом в щитовидной железе. Это вызывает патологические изменения, контролируемые негативным реагентом воспаления, включая стимуляцию синтеза цитокинов [27].

Цитокиновый профиль больных АИТ, проживающих в Арктике, характеризуется увеличением концентрации провоспалительных цитокинов ИФН- γ и ИЛ-6 в пределах физиологической нормы и снижением уровня естественного иммунодепрессанта иммунной реакции ИЛ-10.

Известно, что ИФН- γ играет ключевую роль в инициации аутоиммунных заболеваний и регуляции продукции аутоантител, подавляя транскрипцию гена тиреоглобулина и модулируя функционирование и пролиферацию фолликулярных клеток щитовидной железы, экспрессию HLA II класса на поверхности тиреоцитов [28]. ИФН- γ нормализует количество клеток с рецептором CD95+, стимулирует процессы репарации ДНК и является фактором защиты клеток от преждевременной гибели [29].

ИЛ-6 вырабатывается Т-лимфоцитами после стимуляции антигеном и действует на поздних стадиях созревания В-клеток, стимулируя синтез секреторных иммуноглобулинов, активирует и повышает цитотоксичность Т-клеток, способствует пролиферации тимоцитов [29]. Поддержание концентрации ИФН- γ и ИЛ-6 в крови в референсных пределах содержания у пациентов с АИТ свидетельствует о благоприятном прогнозе заболевания.

ИЛ-10 подавляет продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α разными клетками и влияет на развитие аутоиммунного процесса. ИЛ-10 участвует в регуляции микроциркуляции и изменении общего сопротивления сосудов, а также снижает экспрессию генов адгезивных молекул, изменяя тем самым соотношение маргинального и циркулирующего пула клеток, активность их адгезии к эндотелию и хоминга [30].

Получены интересные, на наш взгляд, данные о параллельном снижении содержания мембранных и сывороточных форм рецепторов к ИЛ-2 (CD25+) и молекуле межклеточной адгезии (CD54+) у больных АИТ, проживающих в Арктике. В предыдущих работах нами установлено, что у практически здоровых жителей Арктики по сравнению с лицами, проживающими на европейском севере РФ, в 2–3 раза чаще регистрируются повышенное содержание в крови sCD71, sCD23, sCD25, sCD54 и sCD62L, которое взаимосвязано с относительно высоким уровнем активированности иммунного фона и напряжением регуляторных систем [4]. Кроме этого, имеются многочисленные сведения о прогностическом и диагностическом значении повышенных внеклеточных рецепторных структур при различных патологических процессах [31]. Возможно, у больных АИТ, проживающих в Арктике, снижение уровня sCD25, sCD54 свидетельствует о низкой функциональной активности клеток, что подтверждается уменьшением содержания активированных Т-лимфоцитов к ИЛ-2. Известно, что снижение содержания клеток с рецептором к ИЛ-2 регистрируется при врожденных иммунодефицитах, аутоиммунных процессах, ВИЧ-инфекции, грибковых и бактериальных инфекциях, воздействии ионизирующей радиации, старении, отравлении тяжелыми металлами [32].

Адгезивные молекулы играют важную роль в различных воспалительных и иммунных реакциях, включая активацию и сенсибилизацию лимфоцитов [31]. Их экспрессия на лимфоцитах и тиреоцитах индуцируется ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИФН- γ . sCD54 были выявлены в сыворотке крови здоровых лиц, а более высокие концентрации установлены при многих заболеваниях (опухолевых процессах, аутоиммунных заболеваниях, остром коронарном синдроме, хронической ИБС, инфекциях и других патологических процессах) [33].

Таким образом, выявленные особенности характеризуют патологическое течение аутоиммунного процесса у жителей Арктического региона РФ.

Заключение

Итак, у больных АИТ, проживающих на арктических территориях РФ, выявлен повышенный уровень агрегации эритроцитов (82,86%) и тромбоцитов (11,43%), являющийся важным показателем патогенеза АИТ. В условиях патологии ухудшение реологических свойств крови может стать первоосновой нарушения функций внутренних органов, что во многом способно определить тяжесть состояния пациента и дальнейший прогноз. Кроме всего прочего, патологические процессы при АИТ сочетаются с высокой частотой регистрации нейтропении (34,28 против 18,37%) и дефицитом фагоцитарной защиты (34,28% против 4,08%). Компенсаторная реакция при нейтропении проявляется в высоком уровне регистрации моноцитоза (48,57%) и эозинофилии (17,14%). Также патогенетическим механизмом усиления повреждения тканей и воспаления при АИТ является дегрануляция нейтрофильных гранулоцитов с выходом аузофильных гранул и вакуолизация цитоплазмы и ядра моноци-

тов, свидетельствующие об активации гидролитических ферментов лизосом и дальнейшей клеточной гибели. Снижение клеточно-опосредованной цитотоксичности возможно в результате компенсации при увеличении гуморальных реакций, в том числе аутоиммунных. Так, у больных АИТ выше уровень содержания IgA, IgM и IgG. Установлено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ИФН- γ и ИЛ-6 в пределах физиологической нормы и снижение естественного иммунодепрессанта ИЛ-10. У больных АИТ снижение содержания мембранных лимфоцитов с рецептором к ИЛ-2 (CD25+) и молекуле межклеточной адгезии (CD54+) происходит параллельно со снижением концентрации соответствующих свободных рецепторов sCD25 и sCD54.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана конкурсом научных проектов молодых ученых ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, посвященным десятилетию науки и технологии в Российской Федерации «Разработка и обоснование критериев риска формирования нарушений регуляции гомеостаза по уровню и активности аутоантителообразования» (№ 122111400008-4).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shidlovskyy O.V., Shidlovskyy V.O., Sheremet M.I. et al. Pathogenetic mechanisms, clinical signs and consequences of the autoimmune thyroiditis impact on body systems. *Inter. J. Endocrinol.* 2022;18(1):70–77. DOI: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1147
- Ragusa F., Fallahi P., Elia G. et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;33(6):1–13. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101367
- Ставинская О.А., Добродеева Л.К. Митохондриальный путь инициации апоптоза лимфоцитов на фоне подавления пролиферации Т-клеток при лимфопении у практически здоровых жителей Арктики. *Экология человека.* 2018;5:22–27. [Stavinskaja O.A., Dobrodeeva L.K. Mitochondrial pathway of initiation of lymphocyte apoptosis against the background of suppression of T-cell proliferation in lymphopenia in practically healthy Arctic residents. *Ekologija cheloveka.* 2018;5:22–27. (In Russian)].
- Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН: 2014. [Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Karjakina O.E. Interrelations in the immune system. Ekaterinburg: RIO UrO RAN: 2014. (In Russian)].
- Гематология. Под ред. О.Н. Полозюк. Донской ГАУ, 2019. [Gematologiya. Ed by O.N. Polozjuk. Donskoy GAU, 2019. (In Russian)].
- Васильев В.В., Селин В.С. Метод комплексного природоохранный районирования и выделение южной границы Российской Арктики. *Вестник Кольского научного центра РАН.* 2014;16(1):64–71. [Vasil'ev V.V., Selin V.S. The method of integrated environmental management zoning and allocation of the southern border of the Russian Arctic. *Vestnik Kol'skogo nauchnogo tsentra RAN.* 2014;16(1):64–71. (In Russian)].
- Carneiro J., Lima R., Campos J.B.L.M. et al. A microparticle blood analogue suspension matching blood rheology. *Soft. Matter.* 2021;17(14):3963–3974. DOI: 10.1039/d1sm00106j
- Ашкинази И.Я. Метод количественной визуальной оценки агрегации эритроцитов. Л., 1986. [Ashkinazi I.Ya. Method of quantitative visual assessment of erythrocyte aggregation. Leningrad., 1986. (In Russian)].
- Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования. Под ред. И.А. Зупанец. Харьков: «Золотые страницы», 2005. [Clinical laboratory diagnostics: research methods. Ed. by I.A. Zupanets. Khar'kov, «Zolotyie stranitsy», 2005. (In Russian)].
- Ates I., Arikani M.F., Altay M. et al. The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis. *Arch. Physiol. Biochem.* 2018;124(4):351–356. DOI: 10.1080/13813455.2017.1408660
- Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2020;19(1):82–92. [Litvickij P.F. Disorders of regional blood flow and microcirculation. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikroциркуляция.* 2020;19(1):82–92. (In Russian)].
- Caimi G., Lo Presti R., Carlisi M. Reflections on the unexpected laboratory finding of hemorheological alterations observed in some haematological disorders. *Microvasc. Res.* 2021;136:104–171. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104171
- Schmid-Schonbein H., Rieger H., Gallasch G. et al. Pathological red cell aggregation (clump aggregation). Molecular and electrochemical factors. *Bibliotheca Anatomica.* 1977;16(2):484–489.
- Кравец Е.Б., Новицкий В.В., Грацианова Н.Д. Обратимая агрегация эритроцитов у детей с патологией щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии.* 1998;45(2):17–19. [Kravets E.B., Novitskii V.V., Gratsianova N.D. Reversible aggregation of erythrocytes in children with thyroid pathology. *Problemy endokrinologii.* 1998;45(2):17–19. (In Russian)].
- Salerno M., Improda N., Capalbo D. Management of endocrine disease. Subclinical hypothyroidism in children. *Eur. J. Endocrinol.* 2020;183(2):13–28. DOI: 10.1530/EJE-20-0051
- Duan R., Goldmann L., Li Y. et al. Spontaneous Platelet Aggregation in Blood Is Mediated by Fc γ RIIA Stimulation of Bruton's Tyrosine Kinase. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;23(1):76. DOI: 10.3390/ijms23010076
- Баранов Д.З., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Состояние тромбоцитарного звена гомеостаза у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом. *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2015;10(2):542–551. [Baranov D.Z., Stroeve Yu., Churilov L.P. The state of the platelet link of homeostasis in patients with autoimmune thyroiditis with hypothyroidism. *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya.* 2015;10(2):542–551. (In Russian)].
- Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Balashova S.N., et al. Inter-cellular interactions in peripheral venous blood in practically healthy residents of high latitudes. *Bio.Med. Res. International.* 2021;2021:7086108. DOI: 10.1155/2021/7086108
- Perera R.M. Zooming in on the cell biology of disease. *Mol. Biol. Cell.* 2021;32(22):4–8. DOI: 10.1091/mbc.E21-09-0459
- Ottonello L., Epstein A.L., Mancini M. et al. Monoclonal LYM-1 antibody-dependent cytotoxicity by human neutrophils exposed to GM-CSF: auto-regulation of target cell attack by catapsin G. *J. Leukocyte Biol.* 2004;75(1):99–105. DOI: 10.1189/jlb.0403133
- Клиническая эндокринология: руководство для врачей. под ред. Е.А. Холодовой. М., Медицинское информационное агентство, 2011. [Clinical Endocrinology: a guide for doctors. Ed by E.A. Xolodovoj. Moscow, Medical Informational Agency, 2011. (In Russian)].
- Liu C., Yang H., Shi W. et al. MicroRNA-mediated regulation of T helper type 17/regulatory T-cell balance in autoimmune disease. *Immunology.* 2018;155(4):427–434. DOI: 10.1111/imm.12994
- Болотская Л.А., Тарлюн А.А. Оценка и вклад в патогенез аутоиммунотиреоидита отдельных параметров гормонального и иммунного статуса. *Дневник казанской медицинской школы.* 2017;4(18):30–32. [Bolotskaja L.A., Tarljun A.A. Assessment and contribution to the pathogenesis of autoimmune thyroiditis of individual parameters of hormonal and immune status. *Dnevnik kazanskoy medicinskoj shkoly.* 2017;4(18):30–32. (In Russian)].
- Izumida Y., Seiyama A., Maeda N. Erythrocyte aggregation: bridging by macromolecules and electrostatic repulsion by sialic acid. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1991;1067(2):221–226. DOI: 10.1016/0005-2736(91)90047-c
- Kaufmann S.H.E. Corrigendum: immunology's coming of age. *Frontiers in Immunology.* 2019;10:12–14. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01214
- Brittain N.J., Erexson C., Faucette L. et al. Non-opsonising aggregates of IgG and complement in haemoglobin C erythrocytes. *British Journal of Haematology.* 2007;136(3):491–500. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06446.x
- Aghayev R.M., Sadikhov F.G., Aliyev F.C. Evaluation of immunological changes in patients with diffuse form of autoimmune thyroiditis during laser photodynamic therapy. *Bulletin of Surgery of Kazakhstan.* 2021;4(69):32–37. DOI: 10.35805/bsk2021iv032
- Свириденко Н.Ю., Бессмертная Е.Г., Беловалова И.М. и др. Аутоантитела, иммуноглобулины и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(5):15–23. [Sviridenko N.Yu., Bessmertnaya E.G., Belovalova I.M. et al. Autoantibodies, immunoglobulins and cytokine profile in patients with Graves' dis-

- ease and endocrine ophthalmopathy. *Problemy endokrinologii*. 2020;66(5):15–23. (In Russian). DOI: 10.14341/probl12544
29. Luty J., Ruckemann-Dziurdzińska K., Witkowski J.M. et al. Immunological aspects of autoimmune thyroid disease — Complex interplay between cells and cytokines. *Cytokine*. 2019;116:128–133. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.01.003
 30. Hebeda C.B., Teixeira S.A., Tamura E.K. et al. Nitric oxide modulates lipopolysaccharide-induced endothelial platelet endothelial cell adhesion molecule expression via interleukin-10. *Clin. Exp. Immunol.* 2011;165(2):172–179. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04396.x
 31. Новиков В.В. Растворимые дифференцировочные молекулы при воспалительных процессах (Вторая жизнь белков): монография. Нижний Новгород, Издательский салон, 2022. [Novikov V.V. Soluble differentiation molecules in inflammatory processes (The second life of proteins): monograph. Nizhnij Novgorod, Izdatelskij salon, 2022 (In Russian)].
 32. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004;3(2):16–21. [Simbircev A.S. Cytokines: classification and biological functions. *Tsitokiny i vospalenie*. 2004;3(2):16–21. (In Russian)].
 33. Гусев Д.Е., Палицева Е.М., Потиевский Б.Г. Молекулы адгезии sVCAM-1 и sICAM-1 при различных формах ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2009;2:11–14. [Gusev D.E., Palitseva E.M., Potievskiy B.G. Adhesion molecules sVCAM-1 and

sICAM-1 in various forms of coronary heart disease. *Kardiologiya*. 2009;2:11–14. (In Russian)].

Поступила 27.12.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Верещачина Ксения Витальевна (Vereshchagina Kseniya V.) — аспирант, ст. лаборант лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова» Уральского отделения РАН, <https://orcid.org/0000-0002-8649-208X>

Самодова Анна Васильевна (Samodova Anna V.) — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова» Уральского отделения РАН, <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>

Добродеева Лилия Константиновна (Dobrodeeva Liliya K.) — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета, директор Института физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова» Уральского отделения РАН, <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>