

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ • REVIEWS

ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

Алимагомедова З.К.*¹, Соломаха С.А.², Лялин В.А.²,
Муродов О.Р.³, Бобобекова Н.Ж.³

DOI: 10.25881/20728255_2025_20_4_112

¹ ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала² ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург³ ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск

Резюме. Обоснование. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) представляет собой органоспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией ткани щитовидной железы, нарушением толерантности к тиреоидным антигенам и продукцией органоспецифических аутоантител.

Цель: обзор современных данных, которые касающихся иммунотерапевтических подходов к лечению АИТ.

Материалы и методы. Анализ проведен на основе литературных источников за 2019 – 2025 годы, отобранных из баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и eLIBRARY. Включению подлежали публикации, посвященные патогенезу АИТ и иммунотерапевтическим подходам, удовлетворяющие критериям оригинальности и научной достоверности.

Результаты. Проанализированы ключевые иммунопатогенетические звенья, участвующие в развитии АИТ: активация аутоагрессивных CD4⁺ клеток, дефицит и функциональная недостаточность регуляторных Т-клеток, гиперактивность В-лимфоцитов и дисрегуляция провоспалительных цитокинов. Приведены актуальные подходы к иммунотерапии, включая использование моноклональных антител (в частности, анти-CD20), терапию с применением регуляторных Т-клеток, введение синтетических пептидных вакцин и таргетинг Toll-подобных рецепторов.

Заключение. Иммунотерапия, ориентированная на восстановление антиген-специфической иммунной толерантности, является перспективным направлением патогенетического лечения АИТ. Наиболее обоснованными представляются подходы, предусматривающие избирательную модуляцию активности ключевых звеньев иммунного ответа. Несмотря на обнадеживающие экспериментальные результаты, внедрение данных стратегий в клиническую практику ограничивается отсутствием масштабных рандомизированных исследований и недостаточной доказательной базой.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, иммунотерапия, тиреоидные антитела, регуляторные Т-клетки, пептидные вакцины, CD20, Toll-подобные рецепторы 2, антиген-специфическая толерантность.

Введение

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) представляют собой гетерогенную группу патологий, характеризующихся нарушением иммунной толерантности и развитием патологической иммунной активности, направленной

IMMUNOTHERAPEUTIC STRATEGIES FOR AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Alimagomedova Z.K.*¹, Solomakha S.A.², Lyalin V.A.², Murodov O.R.³,
Bobobekova N.Z.³¹ Dagestan State Medical University, Makhachkala² First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg³ National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk

Abstract. Rationale. Autoimmune thyroiditis (AIT) is an organ-specific autoimmune disorder characterized by lymphocytic infiltration of the thyroid tissue, impaired tolerance to thyroid antigens, and the production of organ-specific autoantibodies.

Objective. The aim of this study is to review current data regarding immunotherapeutic approaches to the treatment of AIT.

Methods. The analysis was conducted based on literature published between 2019 and 2025, selected from the PubMed, Scopus, Web of Science, and eLIBRARY databases. Included were publications focused on the pathogenesis of AIT and immunotherapeutic approaches that met the criteria of originality and scientific validity.

Results. Key immunopathogenetic mechanisms implicated in AIT development were examined, including activation of autoreactive CD4⁺ cells, deficiency and dysfunction of regulatory T cells, hyperactivity of B-lymphocytes, and dysregulation of pro-inflammatory cytokines. Contemporary immunotherapeutic approaches are presented, encompassing monoclonal antibodies (particularly anti-CD20), therapies utilizing regulatory T cells, administration of synthetic peptide vaccines, and targeting of Toll-like receptors.

Conclusion. Immunotherapy aimed at restoring antigen-specific immune tolerance represents a promising direction in the pathogenetic treatment of AIT. The most substantiated strategies involve selective modulation of critical immune components. Despite encouraging experimental findings, the integration of these approaches into clinical practice is currently limited by the absence of large-scale randomized trials and insufficient evidence base.

Keywords: autoimmune thyroiditis, immunotherapy, thyroid antibodies, regulatory T cells, peptide vaccines, CD20, Toll-like receptors, antigen-specific tolerance.

против собственных тканей организма [1]. По данным исследования Miller F.W. распространенность АИЗ на 2020 г. в мире составляла от 7,6% до 9,4% населения, и отмечалась тенденция к ежегодному увеличению заболеваемости и распространенности на 19,1% и 12,5%, соответственно [2].

* e-mail: alimagomedova.zarema@rambler.ru

Одним из наиболее распространенных органоспецифических АИЗ является аутоиммунный тиреоидит (АИТ), также известный как тиреоидит Хашимото [3]. Глобальная распространенность АИТ на 2022 год среди взрослого населения по данным Hu X. et al. составляла: у женщин – 17,5%, а у мужчин – 6,0% [4].

Стандартным методом лечения АИТ является заместительная терапия Левотироксином, направленная на компенсацию дефицита тиреоидных гормонов [5]. Однако данный подход не оказывает влияния на аутоиммунный процесс, лежащий в основе АИТ, что может приводить к прогрессированию патологии. Иммуноterapia включает в себя использование биологических агентов, модуляторов иммунного ответа и клеточных технологий и представляет собой перспективное направление в лечении АИЗ.

Цель настоящего исследования заключается в проведении анализа современных литературных данных, посвященных применению иммунотерапии в лечении АИТ.

Материалы и методы

В рамках настоящей работы проведен анализ современных научных публикаций, посвященных вопросам терапии АИТ с акцентом на иммунотерапевтические подходы. Поиск научных статей осуществлялся в период с января 2019 по март 2025 гг. в электронных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и eLIBRARY. Основное внимание уделялось работам, содержащим описание иммунологических механизмов развития АИТ, а также исследованиям, в которых рассматриваются потенциальные и экспериментальные методы иммунотерапии в контексте данного заболевания. Поиск литературы осуществлялся с использованием следующих ключевых слов: на русском языке – «аутоиммунный тиреоидит», «иммунотерапия», «лечение», «иммунные механизмы», «тиреоидные антитела»; на английском языке – «autoimmune thyroiditis», «immunotherapy», «treatment», «immune mechanisms», «thyroid antibodies».

Отбор публикаций проводился с учетом их актуальности, принадлежности к рецензируемым научным источникам, а также наличия достоверных клинических или теоретических данных. В обзор включались оригинальные статьи, метаанализы и обзоры на русском и английском языках. Основными критериями включения являлись: соответствие теме исследования, наличие данных о патогенезе АИТ и обсуждение терапевтических стратегий с иммуномодулирующим эффектом. Критериями исключения были работы с малым объемом выборки и низким качеством доказательности данных.

Результаты

В настоящее время заместительная терапия Левотироксином является стандартом лечения гипотиреоза, развивающегося на фоне АИТ [4]. Ее основной задачей является восполнение дефицита тиреоидных гормонов

и достижение стабильного эутиреоидного состояния, что обеспечивает устранение клинических проявлений, ассоциированных с гормональной недостаточностью. Препарат обладает высокой биодоступностью, стабильным фармакокинетическим профилем и позволяет титровать дозы индивидуально для каждого пациента в зависимости от концентрации тиреотропного гормона в сыворотке крови.

Несмотря на широкое распространение и клиническую эффективность в коррекции метаболических нарушений, терапевтический эффект Левотироксина ограничен исключительно гормональной субституцией и не оказывает влияния на ключевые иммунопатогенетические механизмы АИТ. Заместительная терапия не препятствует аутоиммунному воспалению, лимфоидной инфильтрации паренхимы щитовидной железы и продукции органоспецифических аутоантител (антитела к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину).

Отсутствие иммуномодулирующего действия при использовании Левотироксина ограничивает возможности патогенетического воздействия на заболевание и подчеркивает необходимость разработки альтернативных терапевтических стратегий, направленных на селективную модуляцию иммунного ответа, снижение активности аутоагрессии и стабилизацию морфофункционального состояния щитовидной железы.

Принципы иммунотерапии в контексте АИТ

Патогенез АИТ обусловлен нарушением центральной и периферической иммунной толерантности к тиреоидным антигенам [6]. Основу воспалительного процесса составляют активация аутоагрессивных CD4⁺ Т-хелперов (Т helper type, Th) (преимущественно Th1 и Th17 подтипов), снижение численности и функциональной активности регуляторных Т-клеток (Regulatory T cells, Treg), образование органоспецифических аутоантител В-лимфоцитами, а также локальная продукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерферон-гамма (ИФН-γ). Системное взаимодействие данных компонентов иммунного ответа приводит к прогрессирующей деструкции тиреоцитов и постепенному снижению функциональной активности щитовидной железы.

С позиции патогенетического подхода, иммуноterapia представляет собой направление, ориентированное на модуляцию иммунной реакции с целью восстановления иммунологической толерантности [7]. Мишенями для иммунотерапевтического воздействия в контексте АИТ рассматриваются (Табл. 1).

Концепция иммунотерапии при АИТ базируется на принципах избирательной иммуномодуляции, направленной на восстановление иммунного гомеостаза и снижение аутоагрессивной активности без системной иммуносупрессии. В иммунотерапии при АИТ выделяют два направления: подавление патологической активности иммунной системы (иммуносупрессия) и восстановление

Табл. 1. Мишени для иммунотерапии при АИТ

Мишень для воздействия	Роль в патогенезе АИТ	Подходы к терапевтическому воздействию
Аутоагрессивные Т-лимфоциты	Распознают тиреоидные антигены (тиреоглобулин, тиреопероксидаза), инициируют цитотоксическое воспаление	Блокада костимуляции, индукция апоптоза активированных клеток
Трег-клетки	Поддерживают иммунологическую толерантность, при АИТ их число и функция снижены	Активация через Интерлейкин-2 (низкие дозы)
В-лимфоциты	Продуцируют аутоантитела, способствуют усилению цитотоксичности и активации комплемента	Анти-CD20 терапия
Цитокиновая сеть (ФНО- α , ИЛ-6 и др.)	Обеспечивают хронизацию воспаления, поддерживают активацию аутоагрессивных клеток	Ингибиторы провоспалительных цитокинов

утраченной толерантности к тиреоидным антигенам (индукция иммунотолерантности) [8]. Иммуносупрессивная терапия основана на применении препаратов или биологических агентов, которые неспецифически подавляют активность клеток иммунной системы. В ряде случаев, таких как быстро прогрессирующий АИТ или ассоциированные аутоиммунные синдромы, возможным вариантом лечения может рассматриваться использование глюкокортикоидов или антипролиферативных средств. Однако неспецифическая иммуносупрессия сопряжена с высоким риском системных побочных эффектов, включая инфекционные осложнения, метаболические нарушения и угнетение костномозгового кроветворения.

Альтернативным и более физиологичным подходом является индукция иммунотолерантности, предполагающая селективное восстановление утраченного контроля иммунной системы над аутоагрессией. К данной группе методов терапии АИТ относят применение моноклональных антител, клеточных технологий, а также молекулярно-специфических агентов, которые способны влиять на цитокиновый и рецепторный сигнальные каскады.

Один из подходов иммунотерапии в лечении АИЗ включает использование моноклональных антител, нацеленных на CD20 (Cluster of Differentiation 20), которые являются маркером В-лимфоцитов [9]. Препараты данной группы обеспечивают специфическую деплецию В-клеток, что приводит к снижению продукции аутоантител, ориентированных против антигенов, а также уменьшению их антиген-презентирующей активности и уровня проаутоиммунных цитокинов. Препараты группы моноклональных антител, нацеленных на CD20 активно исследуются в рамках лечения других АИЗ, таких как системная красная волчанка и ревматоидный артрит. В контексте АИТ клинический опыт применения данных препаратов ограничен отдельными наблюдениями и пилотными исследованиями, что требует дальнейшего изучения в рамках рандомизированных клинических испытаний [10].

В 2024 г. группой исследователей было проведено клиническое наблюдение изменения уровня тиреоидных аутоантител у пациентки с сочетанием ревматоидного артрита и АИТ на фоне терапии Ритуксимабом [11]. Было описано клиническое наблюдение 34-летней женщины с серопозитивным ревматоидным артритом, резистентным к традиционным базисным противоревматическим препаратам, и длительно существующим АИТ с узловым зобом. На фоне четырех курсов терапии Ритуксимабом (1000 мг внутривенно дважды с интервалом 2 недели, повтор каждые 6 месяцев) наблюдались изменения в лабораторных параметрах. Уровни антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и тиреоглобулину (анти-ТГ) оценивались до и после лечения. УЗИ щитовидной железы проводилось в динамике, а также фиксировались уровни тиреотропного гормона. До терапии Ритуксимабом: анти-ТПО – 42 U/mL (норма 0-35), анти-ТГ >2000 U/mL (норма 0-115), тиреотропный гормон – 1.4 UI/mL. После 4 курсов Ритуксимаба: анти-ТПО – 7.38 U/mL, анти-ТГ <10 U/mL, тиреотропный гормон – 1.24 UI/mL. УЗИ щитовидной железы не выявило значимых изменений структуры, объема или узловых образований до и после терапии. Пациентка не получала заместительной терапии Левотироксином, а также не подвергалась воздействию высоких доз глюкокортикостероидов, химиотерапии или лучевого лечения. В данной работе наблюдается значительное снижение титров тиреоидных аутоантител после курсов терапии Ритуксимабом при отсутствии сопутствующей тиреоидной терапии, что подтверждает гипотезу о возможной роли В-клеточной деплеции в модификации аутоиммунного ответа при АИТ. Однако для подтверждения причинно-следственной связи и оценки длительности эффекта необходимы проспективные исследования с участием большого числа пациентов, имеющих высокие уровни тиреоидных аутоантител до начала терапии.

Перспективным подходом в терапии АИТ является использование Трег-клеток, которые участвуют в поддержании периферической толерантности [12]. В рамках АИТ наблюдается снижение как численности, так и функциональной активности Трег-клеток, что способствует нарушению иммунного гомеостаза и усилению аутоиммунного ответа. Генетически обусловленное снижение активности Трег-клеток может predispose к развитию АИТ, что было продемонстрировано в исследовании Jinzhou Guo et al. [13], проведенном с использованием метода двухвыборочной Менделевской рандомизации. Данное исследование было направлено на выяснение роли Трег-клеток в развитии и прогрессировании заболевания и на выявление потенциальных иммунных мишеней для терапии. В исследовании использовался метод двухвыборочной Менделевской рандомизации, с применением данных генетических исследований для установления причинных связей между 165 фенотипами Трег-клеток и риском развития АИТ. Генетические данные были получены из доступных публичных баз данных, включая GWAS-каталог

(Genome-Wide Association Study – полногеномное ассоциативное исследование), с использованием выборок из европейской (395 640 участников) и азиатской (173 193 участников) популяций. Анализ был выполнен на основе данных о однонуклеотидных полиморфизмах с широкой значимостью ($p < 1 \times 10^{-5}$). В исследовании европейской популяции было выявлено, что пять фенотипов Treg-клеток, связанных с риском развития АИТ, действуют как защитные факторы.

Покоящиеся Treg-клетки: доля Treg среди $CD4^+$ Т-лимфоцитов (отношение шансов (ОШ) = 0,975; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,954–0,998; $p = 0,030$), экспрессия CD4 (ОШ = 0,938; 95% ДИ: 0,882–0,997; $p = 0,041$), а также экспрессия CD25 на $CD39^+$ покоящихся Treg (ОШ = 0,926; 95% ДИ: 0,864–0,991; $p = 0,026$).

Активированные Treg: экспрессия CD28 на активированных и секретирующих Treg ассоциирована с иммунозащитным эффектом (ОШ = 0,969; 95% ДИ: 0,942–0,996; $p = 0,025$).

$CD8^+$ клетки: отсутствие CD28 в популяции $CD8^+$ Т-клеток также коррелирует с пониженным риском АИТ (ОШ = 0,983; 95% ДИ: 0,969–0,998; $p = 0,030$).

В азиатской популяции были идентифицированы 4 дополнительных защитных фенотипа:

Высокая экспрессия CD25 на Т-клетках (ОШ = 0,635; 95% ДИ: 0,473–0,852; $p = 0,002$)

Доля $CD4^+$ Treg среди $CD4^+$ клеток (ОШ = 0,829; 95% ДИ: 0,687–1,000; $p = 0,050$),

$CD127-CD8-$ Т-клетки (ОШ = 0,463; 95% ДИ: 0,311–0,687; $p < 0,001$),

Экспрессия CD3 на покоящихся Treg (ОШ = 0,786; 95% ДИ: 0,621–0,994; $p = 0,044$).

Все перечисленные параметры указывают на роль регуляторных и супрессивных Т-клеток в поддержании иммунологической толерантности при АИТ.

Анализ взаимной валидации между европейскими и восточноазиатскими группами показал схожие тенденции, однако статистическая значимость не была достигнута для всех фенотипов. Результаты исследования подтверждают причинную связь между определенными фенотипами Treg-клеток и риском развития АИТ. Полученные результаты служат научной основой для разработки персонализированных клеточных стратегий терапии, направленных на усиление или коррекцию активности Treg, и обосновывают необходимость дальнейших клинических исследований в данной области.

Перспективным направлением патогенетической терапии АИТ является применение пептидных вакцин, основанных на синтетических эпитопах тиреоидных антигенов [14]. Такие вакцинные платформы предназначены для индукции антиген-специфической иммунной толерантности путем орального или парентерального введения, без стимуляции системного иммунного ответа. Основной механизм действия пептидных конструкций заключается в формировании состояния анергии у аутоагрессивных Т-лимфоцитов или в активации

регуляторных звеньев иммунной системы. В качестве молекулярных мишеней преимущественно используются последовательности тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы, обладающие высокой иммуногенностью при АИТ.

Исследование Li C.W. и соавт. заключалось в разработке и экспериментальной валидации антиген-специфического подхода к лечению АИТ, направленного на ингибирование представления тиреоглобулиновых антигенов через HLA-DR β 1-Arg74 (Human Leukocyte Antigen- антигены лейкоцитов человека) (аллель молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса) с использованием ретро-инвертированных D-аминокислотных пептидов (retro-inverso peptides, RID) [14]. Авторы синтезировали два ретро-инвертированных пептида – RT-15 и VT-15, созданные на основе иммуногенных эпитопов тиреоглобулина (ТГ.726 и ТГ.202). С помощью молекулярного моделирования и MM-GBSA-анализа (Molecular Mechanics-Generalized Born Surface Area analysis – Анализ на основе молекулярной механики с генерализованной моделью Борна и учетом поверхностной площади) было предсказано высокоаффинное связывание RID-пептидов с HLA-DR β 1-Arg74. Эффективность пептидов проверялась *in vitro* с использованием DELFIA-анализа (Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay – усиленный диссоциацией флуоресцентный иммуноанализ с использованием лантанидов) связывания; *ex vivo* с использованием модели экспериментального АИТ на гуманизированных мышах NOD-DR3 (Non-Obese Diabetic – линия мышей, предрасположенных к развитию аутоиммунного диабета 1 типа и других аутоиммунных нарушений, экспрессирующих человеческий HLA-DR β 1-Arg74) и *in vivo* – тестирование иммуномодулирующего эффекта при профилактическом введении пептидов RT-15 и VT-15.

В ходе исследования были получены следующие результаты: блокирование связывания антигена с HLA-DR β 1-Arg74 *in vitro*, RT-15 и VT-15 ингибировали связывание биотинилированного контрольного пептида АРО с HLA-DR β 1-Arg74 в дозозависимой манере. Максимальный эффект RT-15 достигался при 20 мкмоль/л, VT-15 – при 40 мкмоль/л. Снижение Т-клеточной пролиферации *ex vivo*: RT-15 ингибировал пролиферацию Т-клеток, индуцированную человеческим тиреоглобулином на 31% ($p < 0,001$) и ТГ.2098 (определенный эпитоп тиреоглобулина, расположенный на аминокислотных позициях, начинающихся с остатка 2098.) – на 76% ($p < 0,001$). VT-15 ингибировал пролиферацию, индуцированную ТГ.2098, на 33% ($p = 0,003$), но не был эффективен против человеческого тиреоглобулина. При применении пептидов было зарегистрировано ингибирование продукции цитокинов: RT-15 снижал секрецию ИФН γ при стимуляции человеческим тиреоглобулином ($p = 0,001$) и ТГ.2098 ($p = 0,042$). VT-15 снижал продукцию ИФН γ только при стимуляции человеческим тиреоглобулином ($p < 0,001$).

Эффекты, наблюдаемые *in vivo*: предварительная инъекция смеси RT-15 и VT-15 снижала пролиферативный ответ Т-клеток на тиреоглобулин на 45% ($p = 0,152$) и на Tg.2098 на 36% ($p = 0,094$), хотя различия не достигли статистической значимости. Уровень антител к тиреоглобулину между группами достоверно не отличался.

По окончании исследования, следует вывод, что RID-пептиды RT-15 и VT-15 способны эффективно блокировать связывание тиреоглобулиновых антигенов с молекулой HLA-DR β 1-Arg74 и предотвращать активацию аутоагрессивных Т-клеток. Полученные результаты демонстрируют перспективность разработанного подхода как основы для персонализированной антиген-специфической иммунотерапии АИЗ, особенно у пациентов с аллелем DR β 1-Arg74. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки клинической применимости данного метода.

Еще одно направление в разработке иммунотерапевтических стратегий при АИТ связано с воздействием на элементы врожденного иммунного ответа, в частности, на толл-подобные рецепторы [15]. Экспериментальные данные свидетельствуют о значимой роли отдельных подтипов TLR, включая TLR-7 и TLR-9, в индукции и поддержании аутоиммунного воспаления, что проявляется усиленной продукцией провоспалительных цитокинов и аутоантител. Перспективным представляется применение антагонистов TLR, направленных на ингибирование активации дендритных клеток (ДК) и блокаду первичной стимуляции аутоагрессивных Т-клеток, что может способствовать снижению степени воспалительного процесса в ткани щитовидной железы и восстановлению иммунного гомеостаза.

Целью исследования Klatka M. и соавт. являлось изучение экспрессии TLR2 на моноцитах и ДК у пациенток с АИТ, а также определение концентрации растворимой формы TLR2 в плазме крови [16]. Особое внимание уделялось оценке диагностической значимости TLR2 и его возможному использованию в качестве биомаркера аутоиммунного поражения щитовидной железы. В исследование были включены 35 женщин с впервые диагностированным АИТ и 20 здоровых женщин контрольной группы. Анализ морфологических показателей периферической крови показал снижение уровня лимфоцитов на 30,58% у пациенток с АИТ ($p < 0,05$), в то время как другие параметры не отличались значимо от контрольных значений. Биохимическое исследование выявило достоверное снижение уровня тиреотропного гормона в 267 раз и повышение уровней свободного трийодтиронина (в 4,4 раза и свободного тироксина в 2,08 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$)).

Цитофлуориметрический анализ показал статистически значимое увеличение доли иммунных клеток, экспрессирующих TLR2:

- миелоидные ДК BDCA-1 (Blood Dendritic Cell Antigen – маркер для миелоидных ДК) + CD19– TLR2+: увеличение в 3,99 раза;

- плазматоидные ДК BDCA-2+ CD123+ TLR2+: увеличение в 3,14 раза;
- классические моноциты CD14+ CD16– TLR2+: увеличение в 3,67 раза;
- неклассические моноциты CD14+ CD16+ TLR2+: увеличение в 3,45 раза.

Концентрация растворимой формы TLR2 в плазме у пациенток с АИТ превышала значения контрольной группы в 6,45 раза ($p < 0,001$). Корреляционный анализ выявил достоверные положительные взаимосвязи между экспрессией TLR2 на различных субпопуляциях иммунных клеток и биохимическими параметрами функции щитовидной железы:

- умеренная положительная корреляция между уровнем рDC (plasmacytoid dendritic cells – плазматические ДК) BDCA-2+ CD123+ TLR2+ и концентрацией свободного трийодтиронина;
- высокая положительная корреляция между классическими моноцитами CD14+ CD16– TLR2+ и свободным трийодтиронином;
- слабая положительная корреляция между неклассическими моноцитами CD14+ CD16+ TLR2+ и свободным трийодтиронином;
- умеренная положительная корреляция между классическими и неклассическими моноцитами с TLR2;
- слабая корреляция между уровнем TLR2 на неклассических моноцитах и уровнем тиреотропного гормона.

ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic – характеристика качества классификации) подтвердил высокую диагностическую ценность показателей:

- AUC (Area Under the Curve — площадь под кривой) для тиреотропного гормона составила 1,0;
- AUC для CD14+ CD16– TLR2+ – 0,899;
- AUC для CD14+ CD16+ TLR2+ – 0,833, что свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности маркеров при дифференцировке пациенток с АИТ.

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о значимой вовлеченности TLR2 в иммунопатогенез аутоиммунного тиреоидита, в том числе за счет участия моноцитов и дендритных клеток. Выявленные механизмы демонстрируют потенциал TLR2 в качестве диагностического биомаркера и перспективной мишени для иммунотерапии АИТ. Однако, с учетом ограниченного объема выборки, необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмической роли TLR2 и перспектив его клинического применения в диагностике и мониторинге аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

Обсуждение

Представленные в статье данные подтверждают возрастающий интерес исследовательского сообщества к проблеме патогенетической терапии АИТ. Современные иммунотерапевтические подходы, включая использование моноклональных антител, терапию, основанную на

Трег-клетках, а также молекулярно-специфические технологии, такие как пептидные вакцины и антагонисты TLR, открывают перспективы для селективной модуляции иммунного ответа без системной иммуносупрессии. Тем не менее, каждое из указанных направлений находится на различных этапах клинической валидации. Основное ограничение внедрения новых стратегий связано с недостаточной доказательной базой, ограниченным объемом выборок и отсутствием масштабных рандомизированных клинических исследований, способных объективно оценить соотношение риск-польза.

На сегодняшний день отсутствуют зарегистрированные препараты, ориентированные на антиген-специфическое вмешательство при АИТ, что связано, в том числе, с высокой гетерогенностью клинических форм заболевания, разнообразием HLA-фенотипов и индивидуальными паттернами иммунного ответа. Указанные факторы затрудняют универсализацию терапевтических решений и диктуют необходимость разработки персонализированных подходов на основе иммуногенетического профилирования пациентов. Актуальным остается вопрос критериев отбора больных, которым может быть показана иммунотерапия. Учитывая потенциальные риски, связанные с иммуносупрессией и вмешательством в регуляторные механизмы иммунной системы, необходимо четкое разграничение групп пациентов, нуждающихся в патогенетическом лечении. Возможно, к числу таких следует отнести больных с активной фазой АИТ, высокой титром аутоантител, выраженными признаками воспалительной деструкции щитовидной железы или сочетанием АИТ с другими аутоиммунными синдромами.

Несмотря на достигнутый прогресс в понимании патогенеза АИТ и разработке терапевтических мишеней, клиническая реализация иммунотерапии в рутинной практике пока ограничена. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение молекулярных механизмов, участвующих в развитии заболевания, валидацию новых биомаркеров и проведение контролируемых испытаний, способных оценить долгосрочную эффективность и безопасность предлагаемых подходов.

Выводы

Иммунотерапевтические стратегии, направленные на селективную модуляцию аутоиммунного ответа, представляют собой перспективное направление патогенетического лечения АИТ. Особый интерес представляют подходы, основанные на применении моноклональных антител, регуляторных Т-клеток, пептидных вакцин и ингибиторов Toll-подобных рецепторов. Полученные экс-

периментальные данные демонстрируют эффективность антиген-специфических и клеточно-опосредованных вмешательств, однако их клиническая реализация требует дополнительных исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Xiao ZX, Miller JS, Zheng SG. An updated advance of autoantibodies in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(2): 102743. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102743.
2. Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol.* 2023; 80: 102266. doi: 10.1016/j.coi.2022.102266.
3. 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): 101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367.
4. Hu X, Chen Y, Shen Y, et al. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022; 10: 1020709. doi: 10.3389/fpubh.2022.1020709.
5. Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, et al. Precision Medicine in Autoimmune Thyroiditis and Hypothyroidism. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 750380. doi: 10.3389/fphar.2021.750380.
6. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol.* 2023; 19: 509-524. doi: 10.1038/s41581-023-00720-1.
7. Song Y, Li J, Wu Y. Evolving understanding of autoimmune mechanisms and new therapeutic strategies of autoimmune disorders. *Sig Transduct Target Ther.* 2024; 9: 263. doi: 10.1038/s41392-024-01952-8.
8. Kaur J, Jialal I. Hashimoto thyroiditis. *StatPearls.* Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/>. Accessed 24.04.2025.
9. Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, et al. Novel therapies for thyroid autoimmune diseases: An update. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020; 34(1): 101366. doi: 10.1016/j.beem.2019.101366.
10. Stramazzo I, Mangino G, Capriello S, et al. CD20+ T lymphocytes in isolated Hashimoto's thyroiditis and type 3 autoimmune polyendocrine syndrome: a pilot study. *J Endocrinol Invest.* 2024; 47(11): 2865-2871. doi: 10.1007/s40618-024-02370-x.
11. Demirci H, Aydoğan E, Ceydilek B. Transition of Thyroid Autoantibodies by Rituximab Treatment in Women with Rheumatoid Arthritis. *Gazi Med J.* 2024; 35(4): 449-451. doi: 10.12996/gmj.2024.4237.
12. Fisher MS, Sennikov SV. T-regulatory cells for the treatment of autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology.* 2025; 16: 1511671. doi: 10.3389/fimmu.2025.1511671.
13. Guo J, Si G, Si F. Treg cells as a protective factor for Hashimoto's thyroiditis: a mendelian randomization study. *Frontiers in Endocrinology.* 2024; 15: 1347695. doi: 10.3389/fendo.2024.1347695.
14. Li CW, Osman R, Menconi F, et al. Effective Inhibition of Thyroid Antigen Presentation Using Retro-Inverso Peptides in Experimental Autoimmune Thyroiditis: A Pathway Toward Immune Therapies of Thyroid Autoimmunity. *Thyroid.* 2023; 33(4): 492-500. doi: 10.1089/thy.2022.0511.
15. Kim HJ, Kim H, Lee JH, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging. *Immun Ageing.* 2023; 20: 67. doi: 10.1186/s12979-023-00383-3.
16. Klatka M, Polak A, Mertowska P, et al. The Role of Toll-like Receptor 2 (TLR2) in the Development and Progression of Hashimoto's Disease (HD): A Case Study on Female Patients in Poland. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24(6): 5344. doi: 10.3390/ijms24065344.