

# Роль апоптоза в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы

*Недосекова Ю.В., Уразова О.И., Кравец Е.Б., Чайковский А.В.*

## The role of apoptosis in development of autoimmune thyroid diseases

*Nedosekova Yu.V., Urasova O.I., Kravets Ye.B., Chaikovskiy A.V.*

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

© Недосекова Ю.В., Уразова О.И., Кравец Е.Б., Чайковский А.В.

Рассмотрены современные представления о роли апоптоза при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, таких как диффузный токсический зоб (ДТЗ) (болезнь Грейвса) и хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (тиреоидит Хасимото), обсуждаются основные патогенетические звенья, иммунологические нарушения при данных заболеваниях. Показаны изменения в ткани железы, а также изменения внутриклеточных про- и антиапоптотических факторов при АИТ и ДТЗ.

**Ключевые слова:** апоптоз, болезнь Грейвса, болезнь Хасимото.

In the review representations about a role apoptosis by autoimmune thyroid diseases, such as Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis, the basic pathogenetic links immunological abnormalities at the these diseases have been discussed. At has been demonstrated changes in a thyroid gland, and also changes endocellular pro- and anti-apoptotic factors are shown at Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease.

**Key words:** apoptosis, Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis.

УДК 616.441-091.818-097

С момента открытия феномена апоптоза, или запрограммированной клеточной гибели, началась эра активного его изучения. Проблема исследования молекулярных механизмов апоптоза клетки стала в последние годы одной из самых трудных и актуальных в фундаментальной медико-биологической науке. Однако, несмотря на большое количество экспериментальных данных, до сих пор остаются спорными механизмы явления, не выяснена дисрегуляция апоптоза отдельных клеток в целостном многоклеточном организме. Актуальность проблемы определяется взаимосвязью нарушений регуляции процесса запрограммированной гибели клетки с развитием большинства заболеваний. Нарушения процессов инициации и реализации летальной программы клеток часто становятся основополагающими в определении характера и тяжести течения патологического процесса [2, 6–8]. К настоящему времени

доказана роль апоптоза в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (аутоиммунных тиреопатий (АИТП)), которые формируют едва ли не самую распространенную группу тиреоидной патологии [3]. Показано, что сама щитовидная железа, а точнее, ее продукты – гормоны могут влиять на процессы запрограммированной гибели клеток и апоптозопосредованной регуляции клеточного гомеостаза. Между тем патогенетические факторы и механизмы дисрегуляции апоптоза в условиях реализации аутоиммунитета еще недостаточно исследованы. Выявление же конкретных механизмов дисрегуляции апоптоза иммунокомпетентных клеток крови (лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов) при АИТП позволит определить причины их формирования, а следовательно, сформулировать патогенетически обоснованные методологические подходы к коррекции имму-

*Недосекова Ю.В., Уразова О.И., Кравец Е.Б., Чайковский А.В. Роль апоптоза в развитии аутоиммунных заболеваний...*

нопатологических изменений, составляющих основу их развития.

**Общие сведения об апоптозе.** Апоптоз — это гибель клеток путем самоликвидации, происходящая в нормальных и патологически измененных тканях. Термин «apoptosis» был введен J.F. Kerr и A.H. Wyllie в 1972 г. для обозначения процесса, противоположного митозу. Апоптоз является широко распространенным общебиологическим механизмом, ответственным за поддержание постоянства численности клеток, формообразование, выбраковку дефектных клеток. Апоптоз — это многоэтапный процесс, в котором принимают участие как эндогенные, так и экзогенные факторы. При этом баланс внутриклеточных и внеклеточных факторов определяет этапы жизненного цикла клетки — находится ли клетка в состоянии покоя, пролиферации, дифференцировки или на пути к смерти.

Процесс регулируемой клеточной гибели условно может быть разделен на несколько фаз: инициация, проведение сигнала, активация каспаз, эндонуклеаз и специфическая деградация ДНК, в результате которой наступает гибель клетки.

Согласно современным представлениям, существует несколько путей индукции апоптоза — апоптоз, опосредованный физиологическими индукторами (например, гормонами, цитокинами), действие которых реализуется через клеточные рецепторы [28], и инициация апоптоза при так называемой негативной индукции (потере трофического сигнала) [35]. Наиболее хорошо изучена последовательность событий, приводящих клетку к апоптозу в результате взаимодействия белков из семейства фактора некроза опухолей (ФНО) со специфическими рецепторами. Ярким представителем этой группы апоптозиндуцирующих факторов является система Fas/FasL [41]. Следует отметить, что для этой системы не известны другие функции, кроме индукции апоптоза клетки. Fas/APO-1/CD95 — рецептор, по структуре относящийся к рецепторам семейства ФНО. Взаимодействие Fas с FasL (Fas-лигандом) или с моноклональными антителами приводит к апоптозу клетки. Fas конститутивно экспрессируется на поверхности клеток многих типов: на

тимоцитах, лимфобластоидных клеточных линиях, активированных Т- и В-лимфоцитах, а также на фибробластах, гепатоцитах, кератиноцитах, миелоидных клетках и др. В структуре Fas можно выделить внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический домены. Гомология аминокислотной последовательности среди рецепторов семейства ФНО высока. Примерно 80 % аминокислотной последовательности рецептора смерти (DD), который вовлекается в белок-белковое взаимодействие с цитоплазматическими белками, генерируя сигнал смерти [9].

FasL относится к семейству цитокинов ФНО, экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и натуральных киллерах, а также на поверхности клеток так называемых иммунологически привилегированных тканей, защищенных от проявлений активности эффекторных клеток иммунной системы. Примером таких тканей являются внутренние среды глаза (клетки эпителия, эндотелия, радужки, сетчатки, ресничных телец), ткани тестикул (эпителиальные, эндотелиальные и сертолиевы клетки), коллоид щитовидной железы. Экспрессия FasL позволяет этим клеткам «убивать» любую Fas-экспрессирующую клетку, в том числе активированный Т-лимфоцит [12, 21].

При связывании лиганда с соответствующим рецептором происходит олигомеризация цитоплазматических белков: 1) рецепторсвязанного домена смерти — DD; 2) адапторного белка — FADD (Fas-ассоциированный домен смерти), содержащего DED — эффекторный домен смерти; 3) прокаспазы-8. В результате этого происходит активация апоптоз-специфической протеазы — каспазы-8 и развиваются характерные для апоптоза процессы. Мутации в гене FAS или в гене FASL приводят к развитию аутоиммунных заболеваний.

Общепризнанным является мнение, что выживание клетки осуществляется за счет наличия определенных сигналов выживания. При отсутствии подобных сигналов в клетке происходят необратимые изменения, в частности в митохондриях нарушаются процессы гликолиза, образования аденозинтрифосфата, что приводит к повреждению митохондриальной мембра-

ны и выходу проапоптотических факторов, таких как Bax, Bim, Bak и др. Далее из митохондрий происходит высвобождение цитохрома c и фактора APAF-1 (apoptosis protease activating factor-1), которые образуют комплекс с каспазой 9 (так называемая апоптосома) и активируют ее. Каспаза 9 активирует каспазу 3 и другие эффекторные каспазы [15]. Развитие апоптоза в условиях дефицита факторов выживания подавляется при повышении экспрессии антиапоптотических факторов (Bcl-2, Bcl-XL). На примере лимфоцитов таким фактором выживания является интерлейкин-7, повышающий экспрессию антиапоптотического фактора Bcl-2 [19]. При этом данный интерлейкин (ИЛ) несет свою антиапоптотическую роль только при наличии еще одного фактора — LKLF (lung kruppel-like factor) [40].

Интерлейкинам принадлежит важная роль в регуляции апоптоза клеток иммунной системы. Интенсивно ведутся работы по выяснению механизмов их апоптогенного действия. Было обнаружено, что они являются индукторами апоптоза как в здоровых, так и в онкологических клетках и клеточных линиях. Например, ИЛ-12 индуцирует апоптоз натуральных киллеров, ИЛ-4 и ИЛ-10 — периферических моноцитов человека, ИЛ-10 — Т-лимфоцитов. Однако не только роль индукторов апоптоза свойственна интерлейкинам, цитокины обладают также способностью предотвращать апоптоз. При этом один и тот же ИЛ может быть как индуктором апоптоза, так и его ингибитором, что определяется природой клеток-мишеней и, возможно, зависит от степени их дифференцировки. Значительное внимание исследователей привлекает ИЛ-2. Показано, что с рецептора к ИЛ-2 возможны различные варианты про- и антиапоптотического сигнала [31]. Существует так называемая теория обратной связи в контроле Т-лимфоцитов, согласно которой ИЛ-2 вызывает повышение чувствительности Т-лимфоцитов к апоптозу. Дальнейший путь клетки зависит от уровня антигенного и костимулирующего воздействия. В случае отсутствия антигенного воздействия (через Т-клеточный рецептор для распознавания и связывания антигена — TCR) уровень секретируемого ИЛ-2 падает, и клетки подвергаются

«пассивному» апоптозу в связи с нехваткой ИЛ-2. В данном случае апоптоз опосредуется механизмами, связанными с митохондриями. Этот путь является нормальным путем ограничения иммунного ответа *in vivo* после элиминации патогена [30].

В современной литературе с позиции апоптоза рассматривается патогенез многих заболеваний [10], которые в целом делятся на две большие группы. Первую из них составляют патологии, сопровождающиеся ингибированием апоптоза и, соответственно, повышением выживаемости клеток (например, опухолевые и аутоиммунные заболевания) [34, 37]. Ко второй группе относят заболевания, связанные с усилением процесса апоптоза и увеличением гибели клеток: нейродегенеративные нарушения [36]; состояния, связанные с ишемией органов, например инфаркт миокарда [13]; вирусные инфекции, вызванные вирусами — индукторами апоптоза [26].

Процесс апоптоза выполняет ключевую роль на различных этапах функционирования иммунной системы, а именно: в процессе пролиферации и созревания лимфоцитов, в ходе так называемой отрицательной селекции лимфоцитов в тимусе и периферических тканях [25, 29], необходимой для индукции иммунологической толерантности, а также, как уже указывалось выше, после элиминации антигена, что лежит в основе регуляции иммунного ответа по принципу отрицательной обратной связи [32].

**Современные представления о роли апоптоза при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы.** Основными формами аутоиммунных тиреопатий являются диффузный токсический зоб (ДТЗ) (болезнь Грейвса) и хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (тиреоидит Хасимото) с различными его вариантами. Согласно исследованиям A.P. Weetman и соавт., центральным патогенетическим звеном в развитии аутоиммунных эндокринных заболеваний служит частичный дефект иммунологического надзора, а именно дефицит Т-лимфоцитов-супрессоров (CD8<sup>+</sup>) и активация Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), возникающий на фоне имеющейся генетической предрасположенности (дефекты в си-

стеме гистосовместимости HLA) под действием триггерного фактора (инфекционные агенты, химические вещества, ятрогения, ионизирующее излучение и др.) [1, 12]. Этот дефект допускает выживание «запрещенного» клона органоспецифических Т-лимфоцитов, способных к взаимодействию с собственными антигенами организма. «Запрещенный» клон аутореактивных Т-лимфоцитов взаимодействует с комплементарными органами антигенами (в частности, с антигенами рецепторного аппарата фолликулярного эпителия). Лимфоциты интенсивно инфильтрируют паренхиму щитовидной железы, большая часть из них — это CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоциты, имеющие непосредственное прямое цитотоксическое действие [14]. В итоге возникает деструкция тиреоцитов, что впоследствии клинически проявляется гипотиреозом [45]. В ткани самой железы при АИТ выявляются также В-лимфоциты, которые вырабатывают антитела к высвобождающимся антигенам щитовидной железы, например тиреопероксидазе и тиреоглобулину.

Кроме изучения разнообразных нарушений регуляции апоптоза иммунокомпетентных клеток при АИТ огромное значение придается апоптозу клеток самой щитовидной железы. Как известно, у нормально функционирующих тиреоидных клеток экспрессия FasR на их мембране незначительна на фоне активной экспрессии FasL [18]. Исследования С. Giordano и соавт. указывают на то, экспрессия FasL на тиреоцитах является обязательной [20]. Вероятно, такой механизм защищает тиреоидную ткань от воздействия клеток собственной иммунной системы [17]. При аутоиммунных процессах в щитовидной железе на поверхности мембраны тиреоцитов происходит повышение экспрессии FasR, в чем особенно велика роль ИЛ-1. В результате на эпителиальных клетках щитовидной железы одновременно экспрессируется большое количество молекул обоих видов (FasL и FasR), и аутокринное взаимодействие между ними индуцирует сигнал для включения генов запрограммированной гибели тиреоцитов. Важно отметить, что данный процесс существенно ингибируется тиреотропным гормоном (ТТГ) [27]. Кроме того, повышенная экспрессия FasR на тиреоцитах делает их до-

ступными для цитотоксических CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, которые в результате их активации экспрессируют FasL на собственной мембране, что усиливает процесс гибели тиреоцитов и прогрессирование аутоиммунного процесса. На подобные факты указывают и данные L.J. Hammond и соавт., в исследованиях которых в тканях больных АИТ показано повышение количества апоптотических телец с наличием выраженной периферийной инфильтрации лимфоцитами [22, 44].

Интерес вызывает и тот факт, что концентрация FasR повышается при гипотиреозе, причем степень этого повышения находится в обратной зависимости от степени тяжести гипотиреоза. Если при субклиническом гипотиреозе экспрессия FasR достаточно высока, то при клинически выраженном его концентрация снижается, однако остается существенно выше, чем у здоровых лиц (при субклиническом гипотиреозе отмечается повышение уровня FasR в 2,9 раза, а при клинически выраженном гипотиреозе — в 2 раза по сравнению с контролем) [5]. Вероятно, данный факт свидетельствует о причине перехода субклинического гипотиреоза в более выраженный, обуславливая утяжеление течения заболевания, наряду с чем имеет место включение серьезных протективных механизмов на поздних этапах развития заболевания (в частности, ингибирующее влияние возрастающего при гипотиреозе ТТГ).

Кроме того, доказано, что при АИТ в клетках обнаруживается низкий уровень Bcl-2 в отличие от тканей здоровой щитовидной железы, где имеется высокий уровень экспрессии этого белка. Эти данные свидетельствуют о том, что при тиреоидите Хасимото тиреоидные клетки подвергаются апоптозу посредством up-регуляции Fas и FasL и down-регуляции белка Bcl-2. Инфильтрировавшие тиреоидную ткань лимфоциты, вероятно, обеспечивают соответствующую среду цитокинов, результатом которой и является up-регуляция Fas-рецепторов и Fas-лигандов и впоследствии активация механизма апоптоза [22, 33]. По данным P.L. Arscott и соавт., присутствие только одного рецептора смерти недостаточно для запуска каскада реакций апоптотических реакций [11]. Fas-зависимый путь «бло-

кируется» в определенный момент особым нестабильным белком-ингибитором. Подобные ингибиторы Fas-опосредованного апоптоза могут иметь протективный эффект для тиреоцитов в отношении грозящего им апоптоза.

А. Kawakami и соавт. предполагают, что тиреотропный гормон гипофиза может препятствовать экспрессии Fas на тиреоцитах и, соответственно, блокировать Fas-опосредованный апоптоз тиреоцитов *in vitro* [27]. Подобными ингибирующими свойствами обладают также Fas-связанная фосфатаза (FAP-1) и ингибиторы апоптозных белков (IAP). FAP-1-фосфатаза тирозина участвует в дефосфорилировании цитоплазматической части Fas и тем самым предотвращает сигнал трансдукции FADD [48]. IAP принадлежит к семейству вирусных белков-ингибиторов, которые связывают DD с FADD, предотвращая его взаимодействия с FLICE и, следовательно, активацию каспаз. Этот белок, называемый FLIP, или FLICE-ингибиторный белок (I-FLICE), блокирует Fas-опосредованный (либо вызванный другими рецепторами смерти) апоптоз тиреоцитов.

Также в последних исследованиях, касающихся патогенеза АИТ, важное место отводится изучению уровня различных цитокинов в сыворотке крови больных. Известно, что ИЛ-1 $\beta$  является единственным цитокином, способным индуцировать на клетках щитовидной железы экспрессию Fas-рецептора [39]. Так, по данным С.И. Крайновой и соавт., у больных АИТ и ДТЗ спонтанная продукция данного цитокина периферическими мононуклеарами оказывается значительно выше нормы, причем при АИТ зафиксированы значительно более высокие уровни данного цитокина, чем при ДТЗ [4].

Помимо экспрессируемого Fas-рецептора существует еще и так называемая растворимая форма Fas — sFas. Образование данной формы рецептора возможно двумя путями — путем протеолитического сдвигивания с поверхности мембраны (шеддинг) либо за счет альтернативного сплайсинга мРНК, приводящего к образованию транскрипта, соответствующего растворимой форме рецептора. Чаще всего это укороченный транскрипт, не содержащий участка, отвечающего трансмембранному регио-

ну [23]. По данным A.P. Weetman и соавт., сброс FasR с поверхности клеточной мембраны может приводить к утяжелению иммунопатологических реакций [46]. Помимо растворимой формы рецептора имеется также и растворимый FasL (sFasL), образующийся в результате того же протеолитического шеддинга. Растворимая форма FasL связывается с Fas-рецептором и запускает апоптотический сигнал в несущие на своей поверхности Fas клетки. Таким образом, изменение активности системы Fas/FasL играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний [43].

В основе развития ДТЗ также лежит нарушение иммунологической толерантности, возникшее под действием триггерного фактора (инфекционные агенты, ятрогения, ионизирующее излучение, психотравма и др.) [1, 12] на фоне предшествующего генетического дефекта (дефекты в системе гистосовместимости HLA). В результате аутореактивные лимфоциты (CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоциты, В-лимфоциты) при помощи адгезивных молекул (ICAM-1, ICAM-2, CD44, LFA-1, LFA-3) инфильтрируют паренхиму щитовидной железы. На следующем этапе секретлируемые ими цитокины и сигнальные молекулы инициируют антиген-специфическую стимуляцию В-лимфоцитов, результатом чего является продукция стимулирующих аутоантител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ). Эти антитела связываются с рецептором к ТТГ, таким образом активируя его (активация каскадных реакций циклического аденозинмонофосфата и фосфоинозитолов) и увеличивая пролиферацию и гормонпродуцирующую функцию тиреоцитов [47].

Кроме того, возможно, что увеличение количества тиреоцитов при ДТЗ *in vivo* определяется не только стимуляцией пролиферации данных клеток, но и замедлением их гибели из-за потери рецепторов, которые опосредуют цитотоксическое действие комплементфиксирующих антител, или потери других факторов, например FasL [3, 38]. В динамике развития болезни Грейвса *in vivo* подобная «утрата» поверхностных рецепторов с тиреоцитов, сопровождающаяся замедлением их гибели, становится, очевидно,

*Недосекова Ю.В., Уразова О.И., Кравец Е.Б., Чайковский А.В. Роль апоптоза в развитии аутоиммунных заболеваний...*

основным и необходимым условием увеличения количества этих клеток и гиперплазии железы [4].

Несмотря на выявление Fas и FasL в ткани щитовидной железы при болезни Грейвса, апоптотические тельца определяются не всегда [23], вероятнее всего это связано с высоким уровнем антиапоптотического белка Bcl-2, а также временных белков-ингибиторов (о которых было сказано выше) [11]. По другим данным, в патогенезе ДТЗ не последняя роль отводится sFas, в результате действия которого происходит подавление Fas-опосредованного апоптоза. Имеются данные, что при болезни Грейвса количество sFas в сыворотке увеличивается за счет его выработки самими тиреоцитами [24]. В данной ситуации именно sFas-форма способна блокировать проапоптотические сигналы для В-лимфоцитов, что приводит к длительному сохранению аутореактивных клеток и к продолжению синтеза аутоантител к рецептору ТТГ [16].

Многие исследователи предполагают, что ключевым аспектом, отличающим АИТ и ДТЗ, является факт, что при ДТЗ Т-хелперы 2-го типа вырабатывают ИЛ-4 и ИЛ-10 в отличие от Т-хелперов 1-го типа при АИТ, которые вырабатывают интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ). Таким образом, иммунологически АИТ и ДТЗ – это две диаметрально противоположные болезни, обусловленные эффектами цитокинов: ИФН- $\gamma$  вызывает увеличение восприимчивости тиреоцитов к Fas-опосредованному апоптозу при АИТ, тогда как цитокины, вырабатываемые Т-хелперами 2-го типа, повышают устойчивость экспрессии Fas на тиреоцитах через выражение c-FLIP и Bcl-XL при ДТЗ [42].

**Возможности терапии на основе знаний об апоптозе.** Нарушение регуляции апоптоза приводит к возникновению различных заболеваний, связанных с усилением или, наоборот, ингибированием апоптоза. Следовательно, изучение механизмов регуляции данного процесса позволит определенным образом воздействовать на его отдельные этапы с целью их модуляции или коррекции. На основе знаний о программированной гибели клетки уже используется

ряд препаратов для контроля этого процесса в различных типах клеток. Так, сведения о рецепторопосредованной регуляции апоптоза клеток позволяют использовать их для терапии гормонзависимых новообразований. С использованием андрогенблокирующей терапии лечат рак простаты. Рак молочной железы часто подвергается регрессии при применении антагонистов эстрогеновых рецепторов. Информация о биохимических сигналпередающих путях регуляции апоптоза позволяет эффективно применять антиоксидантную терапию, а также использовать препараты, регулирующие концентрацию кальция либо активирующие (ингибирующие) различные протеинкиназы. Осознание роли апоптоза в гибели клеток интенсифицировало поиск фармакологических средств, защищающих их от апоптоза. Активно изучаются ингибиторы каспаз в качестве фармакологических агентов. Это, как правило, три- или тетрапептиды, содержащие аспарагин. Ограничением их терапевтического использования является их низкая способность проникать в клетку. В ближайшие годы можно ожидать появления новых лекарственных препаратов для лечения и предупреждения различных заболеваний, в основу действия которых будет заложен принцип направленной персонализированной регуляции процессов апоптоза.

Многообещающими являются также подходы, связанные с регуляцией апоптоз-специфических генов и реализующиеся, в частности, в генной терапии – одной из самых перспективных областей современной медицины – при лечении заболеваний, вызванных нарушением функционирования отдельных генов. Идентификация морфологических и биохимических маркеров апоптоза должна в перспективе способствовать более глубокому пониманию механизмов патогенеза заболеваний, улучшению дифференциальной диагностики и созданию принципиально новых направлений терапии.

#### Литература

1. *Абрамова Н.А., Фадеев В.В. и др.* Консервативное лечение болезни Грейвса: принципы, маркеры рецидива и ремиссии // Проблемы эндокринологии.

2005. Т. 51. № 6. С. 44–49.
2. **Белушкина Н.Н., Северин С.Е.** Молекулярные основы патологии апоптоза // *Арх. патологии.* 2001. № 1. С. 51–60.
  3. **Кандрор В.И., Крайнова С.И., Крюкова И.В. и др.** Антитиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания // *Проблемы эндокринологии.* 1997. № 3. С. 25–30.
  4. **Крайнова С.И., Крюкова И.В., Мкртумова Н.А. и др.** Стимуляция роста «нормальных» тиреоцитов лимфоцитами, инфильтрирующими ткань диффузного токсического зоба // *Проблемы эндокринологии.* 2001. № 3. С. 3–5.
  5. **Пивень Н.В., Новиков В.В., Лухверчик Л.Н., Кузьменко-ва Е.И.** Иммуноферментный анализ FAS-рецептора (CD95) у лиц с патологией щитовидной железы // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2001. № 3. С. 15–20.
  6. **Самуилов В.Д., Алексин А.В., Лагунова Е.М.** Программированная клеточная гибель // *Биохимия.* 2000. Т. 65. № 8. С. 1029–1046.
  7. **Ярилин А.А.** Природа феномена и его роль в целостном организме // *Патолог. физиология.* 1998. № 2. С. 38–48.
  8. **Ярилин А.А.** Апоптоз и его место в иммунных процессах // *Иммунология.* 1996. № 6. С. 10–22.
  9. **Aravid L., Dixit V.M., Koop E.V.** The domains of death: evolution of the apoptosis machinery // *Trends Biochem. Sci.* 1999. V. 24. P. 47–53.
  10. **Arends M.J., Wyllie A.H.** Mechanism and role in pathology // *Intern. Rev. Exp. Pathol.* 1991. V. 32. P. 223–254.
  11. **Arcsott P.L., Knapp J., Rymaszewski M., Bartron J.L. et al.** Fas (APO-1, CD95)-mediated apoptosis in thyroid cells is regulated by a labile protein inhibitor // *Endocrinology.* 1997. V. 138. P. 5019–5027.
  12. **Bellgrau D., Gold D., Selawry H. et al.** A role for CD95 ligand in preventing graft rejection // *Nature.* 1995. V. 377. P. 630–632.
  13. **Bennett M.R.** Apoptosis in the cardiovascular system *Heart* // 2002. V. 87. № 5. P. 480–487.
  14. **Bermann M., Magee M., Koenig R.J.** Differential autoantibody responses to thyroid peroxidase in patients with Grave's disease and Hashimoto thyroiditis // *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1993. V. 77. P. 1098–1101.
  15. **Boice L.H., Minn A.J., June C.H. et al.** Growth factors can enhance lymphocyte survival without committing the cell to undergo cell division // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. V. 92. P. 1223–1232.
  16. **Combadiere B., Reise Sousa C., Trageser C. et al.** Differential TCR signaling regulates apoptosis and immunopathology during antigen responses *in vivo* // *Immunity.* 1998. V. 9. P. 305–313.
  17. **De Flora A., Franco L., Guida L., Bruzzone S. et al.** Ectocellular CD38-catalyzed synthesis and intracellular Ca<sup>2+</sup>-mobilizing activity of cyclic ADP-ribose // *Cell Biochem. Biophys.* 1998. V. 28. P. 45–62.
  18. **De Maria R., Testi R.** Fas-FasL interactions: a common pathogenetic mechanism in organ-specific autoimmunity // *Immunol. Today* 1998. V. 19. P. 121–125.
  19. **Fry T.J., Connick E., Falloon J. et al.** A potential role for interleukin-7 in T-cell homeostasis // *Blood.* 2001. V. 97. P. 2983–2990.
  20. **Giordano C., Stassi G., De Maria R. et al.** Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis // *Science.* 1997. V. 275. P. 960–963.
  21. **Griffith T.S., Brunner T., Fletcher S.M. et al.** Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege // *Science.* 1995. V. 270. P. 1189–1192.
  22. **Hammond L.J., Lowdell M.W., Cerrano P.G. et al.** Analysis of apoptosis in relation to tissue destruction associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis // *J. of Pathology.* 1997. V. 182. P. 138–144.
  23. **Hiromatsu Y., Bednarczuk T., Soyejima E. et al.** Increased serum soluble Fas in patients with Graves' disease // *Thyroid.* 1999. V. 9. P. 341–345.
  24. **Hiromatsu Y., Hoshino T., Yagita H. et al.** Functional Fas ligand expression in thyrocytes from patients with Graves' disease // *J. Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1999. Vol. 84. P. 2896–2902.
  25. **Ju S.T. et al.** Fas (CD95)/FasL interactions required for programmed cell death after activation // *Nature.* 1995. V. 373. P. 444.
  26. **Kalkeri G., Khalap N., Garry R.F. et al.** Hepatitis C virus protein expression induced apoptosis in HepG2 cells // *Virology.* 2001. V. 282. №1. P. 26–37.
  27. **Kawakami A., Eguchi K., Matsuoka N. et al.** Thyroid-stimulating hormone inhibits Fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes *in vitro* // *Endocrinology.* 1996. V. 137. P. 3163–3169.
  28. **Kidd V.J.** Proteolytic activities that mediate apoptosis // *Annu. Rev. Physiol.* 1998. V. 60. P. 533–573.
  29. **Krammer P.H.** CD95's deadly mission in the immune system // *Nature.* 2000. V. 407. P. 789–795.
  30. **Lenardo M., Chan F.K.-M., Hornug F. et al.** Nature T-lymphocyte apoptosis-immune regulation in a dynamic and unpredictable antigenic environment // *Annu. Rev. Immunol.* 1999. V. 17. P. 221–253.
  31. **Lord J.D., McIntoch B.C., Greeberg Ph.D., Nelson B.H.** The IL-2 receptor promotes lymphocyte proliferation and induction of the *c-myc*, *bcl-2*, and *bcl-x* genes through the trans-activation domain of Stat5 // *J. Immunol.* 2000. V. 164. P. 2533–2541.
  32. **Mei X.W. et al.** Induction and detection of apoptosis in human peripheral blood T-cells // *J. Immunological methods.* 1997. V. 206. P. 153–162.
  33. **Mitsiades N., Poulaki V., Kotoula V. et al.** Fas/Fas ligand up-regulation and Bcl-2 down-regulation may be significant in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis // *J. Clin. Endocrinology and Metabolism.* 1998. V. 83. P. 2199–2203.
  34. **Mountz J.D., Wu J., Cheng J., Zhou T.** Autoimmune disease: A problem of defective apoptosis // *Arthritis Rheum.* 1994. V. 37. P. 1415–1420.
  35. **Mountz J.D., Zhang H.G., Hsu H.C. et al.** Apoptosis and cell death in the endocrine system // *Recent Progress in Hormone Research.* 1999. V. 54. P. 235–269.
  36. **Nishimoto I., Okamoto T., Gramorella U., Iwatsubo T.** Apoptosis in neurodegenerative disease // *Adv. Pharmacol.* 1997. V. 41. P. 337–369.
  37. **Pan H., Yin C., Dyke T.** Apoptosis and cancer mechanisms // *Cancer Surveys.* 1997. V. 29. P. 305–327.
  38. **Palazzo F.F., Ammond L.J., Goode A.W., Mirakian R.** Death of the autoimmune thyrocyte: is it pushed or does it jump? // *Thyroid.* 2000. V. 10. P. 561–572.
  39. **Paolieri F., Salmaso C., Battifora M. et al.** Possible pathogenetic relevance of interleukin-1 beta in «destructive» organ-specific autoimmune disease (Hashimoto's thyroiditis) // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999. V. 22. № 876. P. 221–228.

**Недосекова Ю.В., Уразова О.И., Кравец Е.Б., Чайковский А.В. Роль апоптоза в развитии аутоиммунных заболеваний...**

40. **Schober S.L., Kuo C.T., Schluns K.S. et al.** Expression of the transcription factor lung Krüppel-like factor is regulated by cytokines and correlates with survival of memory T cells *in vitro* and *in vivo* // J. Immunol. 1999. V. 163. P. 3662—3667.
41. **Sheikh M.S., Fornace A.J.** Death and decoy receptors and p53-mediated apoptosis // Leukemia. 2000. V. 14. P. 1509—1513.
42. **Stassi G., Di Liberto D., Todaro M. et al.** Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins // Nat. Immunol. 2000. V. 1. P. 483—488.
43. **Tanaka M., Suda T., Haze K. et al.** Fas ligand in human serum // Nat. Med. 1996. V. 2. P. 317.
44. **Tanimoto C., Hirakawa S., Kawasaki H. et al.** Apoptosis in thyroid diseases: a histochemical study // Endocrine Journal. 1995. V. 42. P. 193—201.
45. **Weetman A.P., McGregor A.M.** Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding // Endocrine Reviews. 1994. V. 15. P. 788—830.
46. **Weetman A.P., McGregor A.M.** Antigen presentation in the pathogenesis of autoimmune endocrine disease // J. Autoimmun. 1995. V. 3. P. 305—312.
47. **Weetman A.P.** Graves' disease // N. Engl. J. Med. 2000. V. 343. P. 1236—1248.
48. **Yanagisawa J., Takahashi M., Kanki H. et al.** The molecular interaction of Fas and FAP-1: a tripeptide blocker of human Fas interaction with FAP-1 promotes Fas-induced apoptosis // J. Biol. Chem. 1997. V. 272. P. 8539—8545.

Поступила в редакцию 18.07.2008 г.

**Сведения об авторах**

**Ю.В. Недосекова** — аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**О.И. Уразова** — д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**Е.Б. Кравец** — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

**А.В. Чайковский** — студент VI курса педиатрического факультета СибГМУ (г. Томск).

**Для корреспонденции**

**Недосекова Юлия Васильевна**, тел. 8-905-992-38-46.