

Роль Т-регуляторных клеток в аутоиммунном тиреоидите

С.И. Жукова¹, ORCID: 0000-0002-4123-8213, e-mail: szhukova06@gmail.com

И.Д. Каннер¹, ORCID: 0000-0003-4632-0547, e-mail: dwilya4@mail.ru

Т.М. Мамонтова¹, ORCID: 0000-0001-5922-0807, e-mail: tatianamamontova@inbox.ru

Е.М. Шеломенцева¹, ORCID: 0000-0002-9675-3693, e-mail: emshelomentseva@gmail.com

М.Л. Максимов², ORCID: 0000-0002-8979-8084, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

² Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

Резюме

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, обусловленным активацией CD4⁺-аутореактивных Т-клеток. Т-регуляторные клетки (Treg) – популяция Т-клеток, которые играют центральную роль в иммунологической толерантности путем супрессии аутореактивных клеток. CD4⁺-Treg делятся на тимические (tTreg) и периферические (pTreg). tTreg осуществляют свои функции путем цитокин-независимых механизмов, pTreg – за счет IL-10, TGF-β и IL-35. Treg выполняют защитную функцию по отношению к АИТ. Исследования уровня Treg при АИТ показывают различные результаты, в большинстве случаев уровень Treg повышен, при этом нарушена их функция. На функцию Treg при АИТ оказывает влияние множество факторов, например уровень тиреоглобулина, витамина D и др. Кроме уровня непосредственно Treg, при АИТ большое значение имеет соотношение Th17/Treg. Активация Treg и изменение соотношения Th17/Treg могут быть использованы при лечении АИТ.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит, Treg, pTreg, tTreg, Th17/Treg, FOXP3

Для цитирования: Жукова С.И., Каннер И.Д., Мамонтова Т.М., Шеломенцева Е.М., Максимов М.Л. Роль Т-регуляторных клеток в аутоиммунном тиреоидите. *Медицинский совет*. 2020;(21):152–159. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-152-159.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of regulatory T cells in autoimmune thyroiditis

Sofiya I. Zhukova¹, ORCID: 0000-0002-4123-8213, e-mail: szhukova06@gmail.com

Ilia D. Kanner¹, ORCID: 0000-0003-4632-0547, e-mail: dwilya4@mail.ru

Tatiana M. Mamontova¹, ORCID: 0000-0001-5922-0807, e-mail: tatianamamontova@inbox.ru

Ekaterina M. Shelomentseva¹, ORCID: 0000-0002-9675-3693, e-mail: emshelomentseva@gmail.com

Maxim L. Maximov², ORCID: 0000-0002-8979-8084, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

¹ Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

² Kazan State Medical Academy; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Autoimmune thyroiditis is an organ-specific autoimmune disease caused by the activation of self-reactive CD4⁺ T cells. Regulatory T (Treg) cells are a population of T cells that play a central role in immunological tolerance by suppressing self-reactive cells. CD4⁺ Tregs are divided into thymic (tTreg) and peripheral (pTreg). tTregs perform their functions through cytokine-independent mechanisms, pTregs – through IL-10, TGF-β and IL-35. Tregs perform a protective function against AIT. Studies of Treg level in AIT show different results, in most cases Treg level is increased, and their function is impaired. Treg function in AIT is affected by many factors, such as the level of thyroglobulin, vitamin D etc. Apart from the Treg level itself, the Th17/Treg ratio is also crucial in AIT. Activation of Tregs and modification of the Th17/Treg ratio can be used in AIT treatment.

Keywords: autoimmune thyroid disease, autoimmune thyroiditis, Treg, pTreg, tTreg, Th17/Treg, FOXP3

For citation: Zhukova S.I., Kanner I.D., Mamontova T.M., Shelomentseva E.M., Maximov M.L. The role of regulatory T cells in autoimmune thyroiditis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):152–159. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-152-159.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунность – это нарушение иммунологической аутоотолерантности. Выделяют органоспецифическую и системную аутоиммунность. Первая характеризуется атакой, опосредованной Т-клетками или антителами, на конкретный орган, вторая представляет собой неконтролируемый иммунный ответ на аутоантигены во всем организме [1]. В здоровом организме центральная и периферическая толерантность способствует устранению аутореактивных Т- и В-клеток. Находясь в тимусе или костном мозге, Т- и В-клетки, соответственно, проходят проверку для определения их аутореактивности, процесс удаления аутореактивных клеток в этих органах представляет собой центральную толерантность. Основным механизм центральной толерантности – негативная селекция, которая заключается в устранении развивающихся Т- и В-клеток при условии, что их рецепторы (TCR и BCR соответственно) связываются с аутоантигеном с высокой аффинностью. Т- и В-клетки, связывающиеся с аутоантигеном с низкой аффинностью, покидают тимус и костный мозг соответственно [2, 3]. Дальнейшие механизмы включают в себя периферическую толерантность, в т. ч. анергию, а также работу Т- и В-регуляторных клеток [4, 5].

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы представляют собой группу заболеваний, включающую первичную микседему, тиреоидит Хашимото (аутоиммунный тиреоидит), болезнь Грейвса и эндокринную офтальмопатию, которые характеризуются иммунной реактивностью к тиреоидным аутоантигенам. Тиреоидит Хашимото, или аутоиммунный тиреоидит (АИТ), характеризуется клеточным аутоиммунным ответом со значительной инфильтрацией клеток воспаления, что приводит к разрушению тиреоидных фолликулов и формированию герминативных центров. АИТ – наиболее частая причина гипотиреоза [6, 7]. У детей и подростков наиболее частой формой АИТ является хронический АИТ [8]. Он характеризуется активацией аутореактивных CD4⁺-Т-лимфоцитов, интенсивной инфильтрацией щитовидной железы Т-клетками, а также прогрессирующим разрушением тиреоцитов [9].

При АИТ также наблюдается продукция аутоантител и пролиферативный ответ Т-клеток на тиреоидные аутоантигены. Главным аутоантигеном является тиреоглобулин [10]. Циркулирующий тиреоглобулин выделяется в кровь вместе с тироксином (тетрайодтиронином) как побочный продукт его синтеза [11]. Также аутоантигеном может быть тиреоидная пероксидаза, что наблюдается у большого количества пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [12].

Взаимодействие между клетками тиреоидных фолликулов, антиген-представляющими клетками и аутореактивными Т- и В-клетками отвечает за развитие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [7].

Часто при АИТ у пациентов также наблюдается потеря слуха, которую связывают с вторичным иммуноопосредованным заболеванием внутреннего уха. Внутреннее ухо имеет схожие клеточные рецепторы с щитовидной железой, поэтому аутоантитела, продуцируемые организмом при АИТ, могут поражать и слух [13].

РАЗВИТИЕ И СУБПОПУЛЯЦИИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК

Т-регуляторные клетки (Treg) – популяция CD4⁺CD25⁺-Т-клеток, которые играют центральную роль в формировании иммунологической толерантности посредством снижения уровня воспалительного ответа против аутоантигенов и составляют примерно 5–10% от всех CD4⁺-клеток [14, 15]. Кроме CD4⁺-Treg существуют также CD8⁺ и NK Treg. CD4⁺-Treg делятся на тимические (tTreg) и периферические (pTreg) (рис. 1) [16].

tTreg (CD4⁺CD25⁺CTLA-4⁺GITR⁺FOXP3⁺) развиваются в тимусе и мигрируют на периферию [17]. Дифференцировка по типу tTreg обусловлена наличием TCR средней аутореактивности, данный процесс известен как селекция агонистов [18]. Для активации tTreg необходим IL-2 [19].

pTreg дифференцируются из эффекторных Т-клеток (Teff) (CD4⁺CD25⁻). Они идентифицируются благодаря своей способности секретировать IL-10 и TGF-β [17, 20]. Существует мнение, что pTreg не гетерогенная популяция, а две субпопуляции, названные Tr1 и Th3, различающиеся секретируемыми цитокинами. Tr1 преимущественно секретирует IL-10, а Th3 – TGF-β [21]. Конвертация Teff в pTreg происходит после распознавания антигена и при участии CTLA-4, TGF-β или IL-10, а также после стимуляции через CD46 [17, 22, 23].

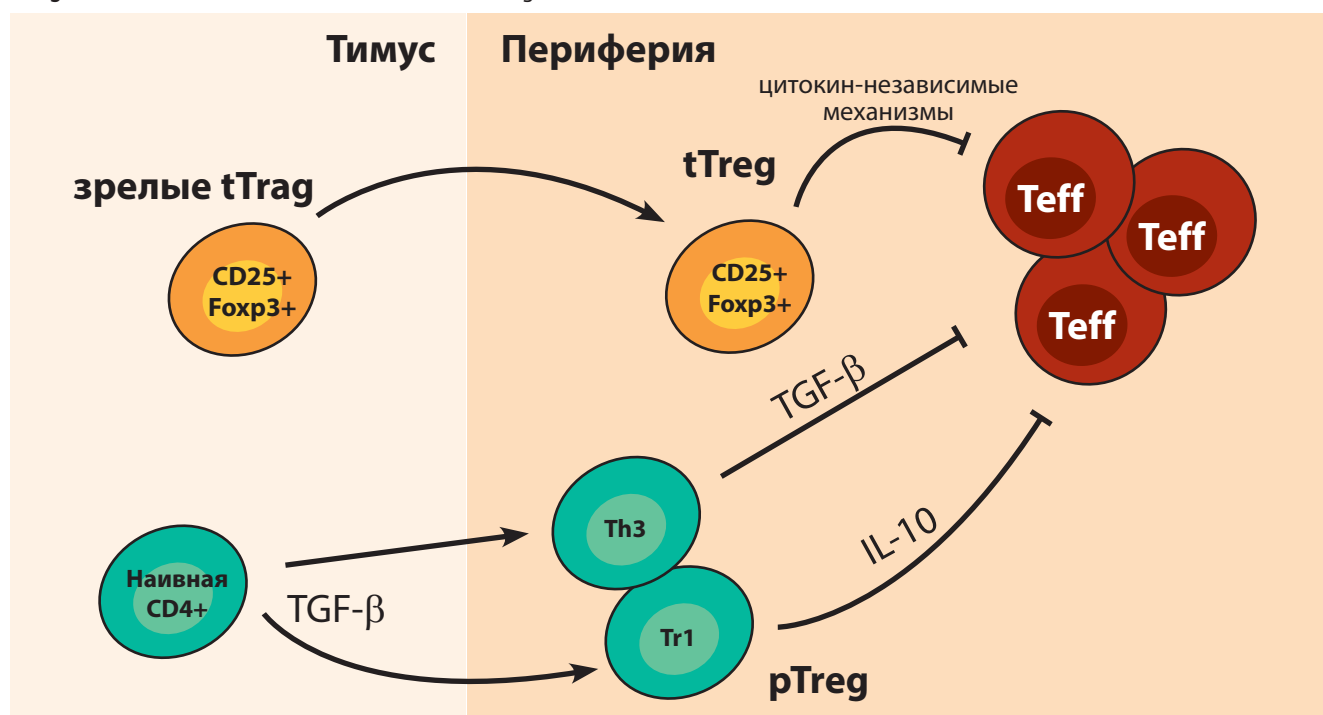
Недавно была выделена новая группа Treg, которая получила название «фолликулярные регуляторные Т-клетки» (T follicular regulatory cells – Tfr). Они имеют схожие фенотипические характеристики с Treg и с фолликулярными хелперными Т-клетками (T follicular helper cells – Tfh). Tfh являются CD4⁺-Т-клетками, которые можно обнаружить на периферии В-клеточных фолликулов [24].

ФУНКЦИИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК

Treg способны подавлять иммунный ответ против экзогенных антигенов до того, как они могут стать опасны для организма. Эти клетки оказывают регуляторное воздействие на CD4⁺- и CD8⁺-Т-клетки, В-клетки и дендритные клетки, при этом субпопуляции Treg различаются механизмами действия [25].

Поскольку tTreg развиваются в тимусе, они могут быть специфичны для аутоантигенов, что позволяет им подавлять активность аутореактивных Т- и В-клеток с помощью механизмов, опосредованных контактами между клетками [26]. Также tTreg могут элиминировать свободный IL-2, что приводит к апоптозу или деактивации, поскольку IL-2 необходим для их роста и выживания, но в целом tTreg осуществляют свои функции путем цитокин-независимых механизмов [17, 27].

● **Рисунок 1.** Классификация и дифференцировка Treg
 ● **Figure 1.** Classification and differentiation of Treg



pTreg также играют важную роль в возникновении иммунологической толерантности. Они способны прямо и косвенно влиять на продукцию цитокинов CD4⁺-Т-клетками за счет IL-10, TGF- β и IL-35 [17, 28], которые ингибируют антиген-специфичные Т-клеточные ответы [29]. Косвенное влияние на продукцию цитокинов CD4⁺-Т-клетками и их пролиферативную способность заключается в том, что pTreg действуют на функцию, продукцию цитокинов и экспрессию костимуляторных молекул антиген-представляющими клетками [17]. Также было показано, что TGF- β способен *in vitro* направлять наивные клетки в сторону экспрессии FOXP3 и приобретения фенотипа Treg [30–32].

Y. Liu et al. показали, что Tfh стимулируют выработку В-клетками антител [24] и их уровень значительно повышается при различных аутоиммунных заболеваниях [33]. Субпопуляция Treg Tfr способна экспрессировать рецептор CXCR5, который направляет их к герментативному центру фолликула, где они влияют на уровень Tfh, а также на пролиферацию и дифференцировку В-клеток. Тем самым Tfr ингибируют В-клеточный ответ. Помимо этого, Tfr экспрессируют на своей поверхности Bcl6, PD-1, ICOS, FOXP3, CD25, CTLA-4 and IL-10, которые являются типичными маркерами Tfh и Treg, что дает еще одно основание предполагать наличие схожих характеристик между ними [34]. На данный момент известно, что молекула CTLA-4 действует как прямой медиатор супрессивной функции Tfr [35]. Следовательно, Tfr и Tfh выполняют различные функции в регуляции В-клеточного ответа. Исследования показали, что Tfr способны влиять на экспрессию определенных цитокинов клетками Tfh. Предположительно, нарушение функции Tfr может усили-

вать активность Tfh, что приведет к расширению пула аутореактивных В-клеток и продукции аутоантител [36].

Исследование J. Vahl et al. показало, что поддержание функционального пула Treg требует непрерывной сигнализации TCR [37].

УРОВЕНЬ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

Treg выполняют защитную функцию по отношению к АИТ. Было замечено, что снижение количества Treg приводило к возникновению АИТ у мышей [38]. B. Zha et al., изучая роль FOXP3⁺ Treg в патологии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, обнаружили, что у 9 из 17 пациентов с АИТ экспрессировался FOXP3⁺ в образцах щитовидной железы. Несмотря на то что авторы ожидали, что уровень Treg у больных будет понижен, практически во всех образцах экспрессировались FOXP3⁺-клетки на том или ином уровне. Одним из возможных объяснений авторы считают то, что повышение уровня Treg является физиологическим ответом на развитие аутоиммунного процесса как попытка контролировать аутоиммунность. Другое возможное объяснение заключается в том, что функция Treg, хотя их и много в воспаленной ткани щитовидной железы, может быть нарушена у таких пациентов. Дефектная функция Treg может привести к нарушению иммунологической толерантности и индуцировать развитие аутоиммунного заболевания щитовидной железы [25].

У людей с АИТ V. Safdari et al. была выявлена пониженная экспрессия FOXP3 [39]. Снижение процентного содержания Treg и экспрессии FOXP3 было обнаружено в мононуклеарных клетках периферической крови среди

пациентов с АИТ [40]. Несмотря на это, в другом исследовании был выявлен повышенный уровень FOXP3 в образцах крови пациентов с АИТ [41]. Предположительно, это связано с различными критериями включения, использованными в данных исследованиях.

Исследование, проведенное D. Pan et al., показало, что число Treg при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы не понижено по сравнению с контрольной группой [42]. Исследование, проведенное A. Glick et al., показало, что у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы наблюдалось значительное снижение способности Treg к супрессии пролиферации T_{eff} по сравнению с контрольной группой [12].

Недавно выделенная субпопуляция CD4⁺CD69⁺- и CD4⁺NKG2D⁺-Т-лимфоцитов осуществляет схожие с Treg функции. Исследование A. Rodriguez-Munoz et al. показало, что у больных АИТ существенно повышается количество CD69⁺NKG2D⁺-Treg, однако у них проявляется нарушение супрессивных функций [43].

Из представленных выше данных по T_{fr} можно сделать предположение о том, что пул T_{fr} у больных АИТ должен быть снижен, однако по предварительным исследованиям Jiwei Zhao и Yanxia Chen процент T_{fr} и соотношение T_{fr}/T_{fh} были значительно увеличены у пациентов с АИТ по сравнению с их значениями в контрольной группе (в отличие от других Treg, чей уровень не изменился). Также исследование показало, что у пациентов с АИТ был значительно снижен уровень CTLA-4. Возможным объяснением данного результата является то, что уровень T_{fr} в организме повышается в ответ на гиперреакцию герминативного центра, однако высокое производство аутоантител все равно продолжается из-за нарушения супрессивной функции этих клеток [44].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

Исследования, проведенные Y. Kong et al., показали, что баланс между Treg и аутореактивными Т-клетками в поддержании иммунологической толерантности может быть легко нарушен, и циркулирующий аутоантиген влияет на доминирование определенной субпопуляции Т-клеток [45]. Результаты недавнего эксперимента указывают на то, что клональный баланс между tTreg и T_{eff}, предположительно, поддерживается с помощью тиреоглобулина, т. е. поддержание пула периферических тиреоглобулин-специфических tTreg происходит через постоянное и регулируемое столкновение с аутоантигеном, в роли которого и выступает циркулирующий тиреоглобулин. Тем самым тиреоглобулин поддерживает супрессивный эффект tTreg, который проявляется в контроле функций T_{eff} [46].

Было выявлено, что витамин D участвует в запуске индукции Treg [47]. По данным исследования S. Perga et al., нехватка витамина D может быть связана с развитием АИТ [48].

Была обнаружена корреляция нарушения работы некоторых генов, участвующих в регуляции функциони-

рования Treg, таких как NR4A2, BACH2, FOXP3 и PDCD5, и развития АИТ [49].

При АИТ могут возникать неконтролируемая пролиферация, гиперплазия и фиброз эпителиальных клеток щитовидной железы. Исследование T.D. Kayes и H. Braley-Mullen показало, что на развитие гиперплазии и пролиферации эпителиальных клеток щитовидной железы влияет количество CD4⁺FOXP3⁺Treg. Чем оно меньше, тем больше тяжесть воспаления. Также в ходе эксперимента было обнаружено, что у мышей старшего возраста количество Treg было повышено, из чего предположили, что количество Treg увеличивается с возрастом (измеряли CD4⁺FOXP3⁺-Treg у доноров старшего возраста, эквивалентных с реципиентами маленьких мышей) [50]. Также в исследовании подтверждены более ранние данные о роли IL-2 в поддержании функционирования и гомеостаза Treg [27]. Как уже было сказано, для нормального функционирования Treg необходим IL-2. При поддержании его уровня при культивировании клеток количество Treg не уменьшалось. Также Treg в культуре с экзогенным IL-2 имел повышенную супрессивную функцию по сравнению с тем же числом Treg из культуры с пониженным IL-2. Без поддержки уровня IL-2 количество Treg падало [50].

Насчет прямого действия интерферона (IFN-γ) на Treg существуют различные мнения. IFN-γ может влиять на число Treg, но однозначного мнения, в какую сторону, нет [51]. Также IFN-γ показал способность к регуляции экспрессии T-bet и CXCR3 в периферических Treg [52].

БАЛАНС Th17/Treg И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ

Еще один тип CD4⁺-Т-клеток, принимающий участие в осуществлении иммунного ответа при АИТ, – это Т-хелперы 17-го типа (Th17) CD4⁺IL-17⁺. Они характеризуются способностью синтезировать провоспалительные цитокины IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, TNF-α и колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов [53]. Транскрипционными факторами Th17 являются RORγt и RORα [54].

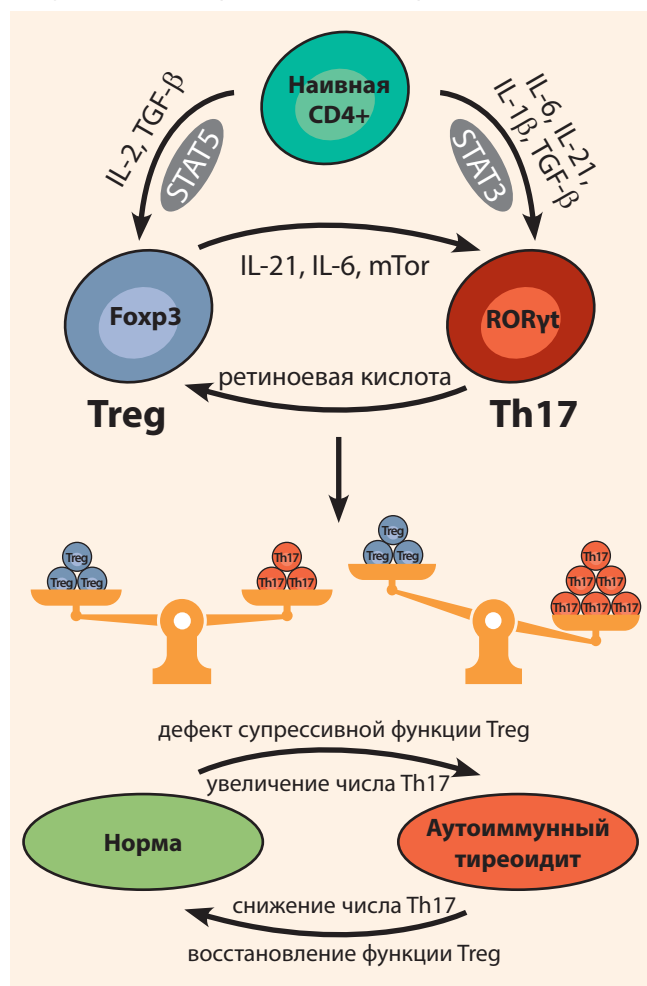
Уровень Th17 как в периферическом кровотоке, так и в паренхиме щитовидной железы повышен при АИТ [55]. Была также продемонстрирована повышенная экспрессия гена IL-17 у пациентов с АИТ [56].

Нарушение баланса Th17/Treg и смещение этого соотношения в сторону Th17 характерно для многих аутоиммунных заболеваний, в т. ч. и для АИТ (рис. 2) [57–59].

Были показаны изменения в балансе циркулирующих клеток Treg/Th17 в соответствии с клиническими стадиями АИТ с постепенным относительным увеличением относительного количества клеток Th17 и уменьшением количества клеток Treg. В работе также была показана отрицательная корреляция отношения Treg/Th17 с уровнем специфических для щитовидной железы аутоантител, что может указывать на значение соотношения Treg/Th17 в патогенезе АИТ [40].

Как уже упоминалось, содержание Treg при АИТ не отличается от такового у контрольных групп [25, 60], однако они оказываются неспособными выполнять иммунный ответ. Причины дисфункции Treg при АИТ не

● **Рисунок 2.** Баланс Th17/Treg и его значение
 ● **Figure 2.** Th17/Treg balance and its significance



до конца изучены, однако возможную роль в этом процессе играет смена фенотипа Т-клетки с Treg на Th17/Th1. Эксперименты *in vitro* демонстрируют пластичность Treg – возможность перехода в субпопуляцию Th17 под действием различных цитокинов, в частности IL-2/IL-15 и IL-21/IL-23, а также IL-1β и IL-6 [61–63].

Исследование G. Beriou et al. показало способность Treg приобретать фенотип IL-17⁺FOXP3⁺ под действием провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-2 [64]. Дифференцировка наивных Т-лимфоцитов в Treg или Th17 происходит под действием TGF-β через стадию общего для двух фенотипов FOXP3⁺RORγ⁺ предшественника. На путь какой субпопуляции будет направлен данный предшественник, зависит от микроокружения. Было показано, что IL-1β, IL-6 или IL-21 стимулируют образование популяции Th17 [65, 66].

Т-РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Результаты, полученные B. Zha et al., показывают, что активация функции Treg, возможно, является более эффективным способом лечения аутоиммунных заболе-

ваний щитовидной железы, чем простое увеличение их числа в некоторых случаях [25]. Существуют различные стратегии активации функции Treg.

Регуляция экспрессии FOXP3 осуществляется благодаря обратимому ацетилированию белка FOXP3. В этом процессе участвуют различные клеточные гистонные ацетилтрансферазы и деацетилазы [67]. Представителем семейства гистоновых деацетилаз является сиртуин 1-го типа (SIRT1), под действием которого снижается экспрессия FOXP3 [68]. В исследованиях T. Akimova et al., X. Yang et al. было выявлено, что ингибиторы SIRT1 способны положительно влиять на экспрессию FOXP3, способствуя увеличению числа Treg у пациентов с АИТ, а также к улучшению их супрессивной функции [69, 70].

МОДУЛЯЦИЯ СООТНОШЕНИЯ Treg/Th17

IL-6 играет значительную роль в дифференцировке Th17 из наивных CD4⁺-Т-лимфоцитов, а также в процессе смены фенотипа Treg на Th17. Это является основанием для применения моноклональных антител к рецептору IL-6 в качестве терапии аутоиммунных заболеваний [71].

Teff (Th1, Th2, Th17) преимущественно используют утилизацию глюкозы или глутамина для удовлетворения клеточной потребности в энергии. В то же время для получения энергии Treg преимущественно используют митохондриальное окисление жирных кислот. На этом отличии основано применение аналога АМФ 5-аминоимидазол-4-карбоксимид-рибонуклеотида (AICAR), способного модулировать ось Treg/Th17 посредством усиления окисления жирных кислот [72]. Другой активатор АМФ-зависимой киназы метформин посредством активации Th17-аутофагии и снижения активации пути mTOR/STAT3 также способен влиять на баланс Treg/Th17 [73].

Помимо этого, эффективными модификаторами Treg/Th17 являются блокаторы RORγt, необходимого для дифференцировки Th17 [74, 75], а также вещества, увеличивающие уровень экспрессии FOXP3 (ритуксимаб, метотрексат) [76, 77].

Также было обнаружено участие ретиноевой кислоты в балансе Treg/Th17, она индуцирует экспрессию FOXP3 и тормозит экспрессию RORγt, тем самым способствуя развитию Treg [78, 79].

Так как STAT5 и STAT3 регулируют дифференцировку Treg и Th17 соответственно, супрессия интерферирующей РНК STAT3 приводил к значительному снижению количества Th17 и увеличению числа Treg у пациентов с ревматоидным артритом [80]. Данная стратегия лечения может быть рассмотрена в рамках лечения АИТ.

Использование мультипотентных стромальных клеток для модуляции баланса Treg/Th17 оказалось эффективным в эксперименте, проведенном на крысах: наблюдалось снижение уровня аутоантител, специфичных для щитовидной железы, а также меньшее поражение и сниженная лимфоидная инфильтрация щитовидной железы [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные исследования показали, что нарушение функции Treg и баланса Th17/Treg тесно связано с аутоиммунитетом щитовидной железы и тяжестью АИТ. Важную роль в осуществлении патогенеза АИТ играют генетическая предрасположенность, некоторые биологические молекулы (например, витамин D, тиреоглобулин и т. д.), возраст. Были разработаны различные стратегии терапии для стимуляции супрессивной функции

Treg и коррекции дисбаланса Th17/Treg, такие как модуляция экспрессии FOXP3 и ROR γ t, воздействие на клеточный метаболизм, использование моноклональных антител против факторов дифференцировки Th17/Treg, а также применение мультипотентных стволовых клеток. Однако необходимы дальнейшие исследования в этой области.



Поступила / Received 29.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.11.2020

Принята в печать / Accepted 03.12.2020

Список литературы / References

1. Sinha A.A., Lopez M.T., McDevitt H.O. Autoimmune diseases: the failure of self tolerance. *Science*. 1990;248(4961):1380–1388. doi: 10.1126/science.1972595.
2. Hartley S.B., Cooke M.P., Fulcher D.A., Harris A.W., Cory S., Basten A. et al. Elimination of self-reactive B lymphocytes proceeds in two stages: arrested development and cell death. *Cell*. 1993;72(3):325–335. doi: 10.1016/0092-8674(93)90111-3.
3. Zerrahn J., Held W., Raulet D. The MHC reactivity of the T cell repertoire prior to positive and negative selection. *Cell*. 1997;88(5):627–636. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81905-4.
4. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunology*. 1995;155(3):1151–1164. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7636184>.
5. Groux H., Bigler M., de Vries J., Roncarolo M. Interleukin-10 induces a long-term antigen-specific anergic state in human CD4+ T cells. *J Exp Med*. 1996;184(1):19–29. doi: 10.1084/jem.184.1.19.
6. Delemer B., Aubert J.P., Nys P., Landron F., Bouée S. An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: the ORCHIDEE study. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(6):817–823. doi: 10.1530/EJE-11-1041.
7. Vitales-Noyola M., Serrano-Somavilla A., Martínez-Hernández R., Sampedro-Núñez M., Ramos-Leví A., González-Amaro R., Marazuela M. Patients With Autoimmune Thyroiditis Show Diminished Levels and Defective Suppressive Function of Tr1 Regulatory Lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3359–3367. doi: 10.1210/je.2018-00498.
8. Ergür A.T., Evliyaoğlu O., Şıklar Z., Bilir P., Öcal G., Berberoğlu M. Evaluation of thyroid functions with respect to iodine status and TRH test in chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(1):18–21. doi: 10.4274/jcrpe.v3i1.04.
9. Şıklar Z., Karataş D., Doğu F., Hacıhamdioğlu B., İkinioğlu A., Berberoğlu M. Regulatory T Cells and Vitamin D Status in Children with Chronic Autoimmune Thyroiditis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(3):276–281. doi: 10.4274/jcrpe.2766.
10. ElRehewy M., Kong Y.M., Giraldo A.A., Rose N.R. Syngeneic thyroglobulin is immunogenic in good responder mice. *Eur J Immunol*. 1981;11(2):146–151. doi: 10.1002/eji.1830110216.
11. Kekubo K., Kishihara M., Sanders J., Jutton J., Schneider A.B. Differences between circulating and tissue thyroglobulin in rats. *Endocrinology*. 1981;109(2):427–432. doi: 10.1210/endo-109-2-427.
12. Glick A.B., Wodzinski A., Fu P., Levine A.D., Wald D.N. Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2013;23(7):871–878. doi: 10.1089/thy.2012.0514.
13. Rodríguez-Valiente A., Álvarez-Montero Ó., Gorriç-Gil C., García-Berrocal J.R. L-Thyroxine does not prevent immunemediated sensorineural hearing loss in autoimmune thyroid diseases. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2019;70(4):229–234. (In Spanish) doi: 10.1016/j.otorri.2018.06.001.
14. Gangi E., Vasu C., Cheatem D., Prabhakar B.S. IL-10-producing CD4+CD25+regulatory T cells play a critical role in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced suppression of experimental autoimmune thyroiditis. *J Immunol*. 2005;174(11):7006–7013. doi: 10.4049/jimmunol.174.11.7006.
15. Bossowski A., Borysewicz-Sańczyk H., Wawrusiewicz-Kurylonek N., Zasim A., Szałeki M., Wikiera B. et al. Analysis of chosen polymorphisms in FoxP3 gene in children and adolescents with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*. 2014;47(6):395–400. doi: 10.3109/08916934.2014.910767.
16. Abbas A.K., Benoist C., Bluestone J.A., Campbell D.J., Ghosh S., Hori S. et al. Regulatory T cells: Recommendations to simplify the nomenclature. *Nat Immunol*. 2013;14(4):307–308. doi: 10.1038/ni.2554.
17. Zheng S.G., Wang J.H., Gray J.D., Soucier H., Horwitz D.A. Natural and induced CD4+CD25+ cells educate CD4+CD25- cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF- β , and IL-10. *J Immunol*. 2004;172(9):5213–5221. doi: 10.4049/jimmunol.172.9.5213.
18. Xing Y., Hogquist K.A. T-cell tolerance: central and peripheral. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(6):a00695. doi: 10.1101/cshperspect.a006957.
19. Thornton A.M., Donovan E.E., Piccirillo C.A., Shevach E.M. Cutting Edge: IL-2 Is Critically Required for the In Vitro Activation of CD4+CD25+ T Cell Suppressor Function. *J Immunol*. 2004;172(11):6519–6523. doi: 10.4049/jimmunol.172.11.6519.
20. Groux H., O'Garra A., Bigler M., Rouleau M., Antonenko S., de Vries J.E., Roncarolo M.G. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature*. 1997;389(6652):737–742. doi: 10.1038/39614.
21. Cottrez F., Groux H. Specialization in tolerance: innate CD(4+)CD(25+) versus acquired TR1 and TH3 regulatory T cells. *Transplantation*. 2004;77(15):12–15. doi: 10.1097/01.TP.0000106471.23410.32.
22. Levings M.K., Gregori S., Tresoldi E., Cazzaniga S., Bonini C., Roncarolo M.G. Differentiation of Tr1 cells by immature dendritic cells requires IL-10 but not CD25+CD4+ Tr cells. *Blood*. 2005;105(3):1162–1169. doi: 10.1182/blood-2004-03-1211.
23. Kemper C., Chan A.C., Green J.M., Brett K.A., Murphy K.M., Atkinson J.P. Activation of human CD4+ cells with CD3 and CD46 induces a T-regulatory cell 1 phenotype. *Nature*. 2003;421(6921):388–392. doi: 10.1038/nature01315.
24. Liu Y., Yuan X., Li X., Cui D., Xie J. Constitutive Changes in Circulating Follicular Helper T Cells and Their Subsets in Patients with Graves' Disease. *J Immunol Res*. 2018;2018:8972572. doi: 10.1155/2018/8972572.
25. Zha B., Huang X., Lin J., Liu J., Hou Y., Wu G. Distribution of lymphocyte subpopulations in thyroid glands of human autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Anal*. 2014;28(3):249–254. doi: 10.1002/jcla.21674.
26. Nakamura K., Kitani A., Strober W. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor- β . *J Exp Med*. 2001;194(5):629–644. doi: 10.1084/jem.194.5.629.
27. Fontenot J.D., Rasmussen J.P., Gavin M.A., Rudensky A.Y. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2005;6(11):1142–1151. doi: 10.1038/ni1263.
28. Jafarzadeh A., Jamali M., Mahdavi R., Ebrahimi H.A., Hajghani H.A., Khosravimashizi A. et al. Circulating levels of interleukin-35 in patients with multiple sclerosis: evaluation of the influences of FOXP3 gene polymorphism and treatment program. *J Mol Neurosci*. 2015;55(4):891–897. doi: 10.1007/s12031-014-0443-z.
29. Uhlig H.H., Coombes J., Mottet C., Izcue A., Thompson C., Fanger A. et al. Characterization of Foxp3+CD4+CD25+ and IL-10-secreting CD4+CD25+ T cells during cure of colitis. *J Immunol*. 2006;177(9):5852–5860. doi: 10.4049/jimmunol.177.9.5852.
30. Chen W., Jin W., Hardegen N., Lei K.J., Li L., Marinos N. et al. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med*. 2003;198(12):1875–1886. doi: 10.1084/jem.20030152.
31. Fantini M.C., Becker C., Monteleone G., Pallone F., Galle P.K., Neurath M.A. Cutting edge: TGF- β induces a regulatory phenotype in CD4+CD25- T cells through Foxp3 induction and down-regulation of Smad7. *J Immunol*. 2004;172(9):5149–5153. doi: 10.4049/jimmunol.172.9.5149.
32. Fu S., Zhang N., Yopp A.C., Chen D., Mao M., Chen D. et al. TGF- β induces Foxp3+ T-regulatory cells from CD4+ CD25- precursors. *Am J Transplant*. 2004;4(10):1614–1627. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00566.x.
33. Zhang J., Ren M., Zeng H., Guo Y., Zhuang Z., Feng Z. et al. Elevated follicular helper T cells and expression of IL-21 in thyroid tissues are involved in the pathogenesis of Graves' disease. *Immunol Res*. 2015;62(2):163–174. doi: 10.1007/s12026-015-8647-z.
34. Xie M.M., Liu H., Corn C., Koh B.H., Kaplan M.H., Turner M.J., Dent A.L. Roles of T follicular helper cells and T follicular regulatory cells in Autoantibody Production in IL-2-deficient mice. *Immunohorizons*. 2019;3(7):306–316. doi: 10.4049/immunohorizons.1900034.
35. Sage P.N., Paterson A.M., Lovitch S.B., Sharpe A.H. The coinhibitory receptor CTLA-4 controls B cell responses by modulating T follicular helper, T folli-

- cular regulatory, and T regulatory cells. *Immunity*. 2014;41(6):1026–1039. doi: 10.1016/j.immuni.2014.12.005.
36. Wu H., Chen Y., Liu H., Xu L.L., Teuscher P., Wang S. et al. Follicular regulatory T cells repress cytokine production by follicular helper T cells and optimize IgG responses in mice. *Eur J Immunol*. 2016;46(5):1152–1161. doi: 10.1002/eji.201546094.
 37. Vahl J.C., Drees C., Heger K., Heink S., Fischer J.C., Nedjic J. et al. Continuous T cell receptor signals maintain a functional regulatory T cell pool. *Immunity*. 2014;41(5):722–736. doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.012.
 38. Horie I., Abiru N., Sakamoto H., Iwakura Y., Nagayama Y. Induction of autoimmune thyroiditis by depletion of CD4+CD25+ regulatory T cells in thyroiditis-resistant IL-17, but not interferon-gamma receptor, knockout nonobese diabetic-H2h4 mice. *Endocrinology*. 2011;152(11):4448–4454. doi: 10.1210/en.2011-1356.
 39. Safdari V., Alijani E., Nemati M., Jafarzadeh A. Imbalances in T Cell-Related Transcription Factors Among Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2017;17(2):e174–e180. doi: 10.18295/squmj.2016.17.02.007.
 40. Li Y., Wang Y., Liu Y., Wang Y., Zuo X., Li Y., Lu X. The possible role of the novel cytokines IL-35 and IL-37 in inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:136329. doi: 10.1155/2014/136329.
 41. Tokic S., Stefanic M., Glavas-Obrovac L., Jaman S., Novosadova E., Petrakova J. et al. The Expression of T Cell FOXP3 and T-Bet Is Upregulated in Severe but Not Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3687420. doi: 10.1155/2016/3687420.
 42. Pan D., Shin Y.H., Gopalakrishnan G., Hennessey J., De Groot L.J. Regulatory T cells in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):587–593. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03544.x.
 43. Rodríguez-Muñoz A., Vitales-Noyola M., Ramos-Levi A., Serrano-Somavilla A., González-Amaro R., Marazuela M. Levels of regulatory T cells CD69(+) NKG2D(+)IL-10(+) are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine*. 2016;51(3):478–489. doi: 10.1007/s12020-015-0662-2.
 44. Zhao J., Chen Y., Xu Z., Yang W., Zhu Z., Song Y., Liu J. Increased circulating follicular regulatory T cells in Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity*. 2018;51(7):345–351. doi: 10.1080/08916934.2018.1516759.
 45. Kong Y.M., Okayasu I., Giraldo A.A., Beisel K.W., Sundick R.S., Rose N.R. et al. Tolerance to thyroglobulin by activating suppressor mechanisms. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;392:191–209. doi: 10.1111/j.1749-6632.1982.tb36108.x.
 46. Kong Y.M., Brown N.K., Morris G.P., Flynn J.C. The Essential Role of Circulating Thyroglobulin in Maintaining Dominance of Natural Regulatory T Cell Function to Prevent Autoimmune Thyroiditis. *Horm Metab Res*. 2015;47(10):711–720. doi: 10.1055/s-0035-1548872.
 47. Urry Z., Chambers E.S., Xystrakis E., Dimeloe S., Richards D.F., Gabryšová L. et al. The role of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines in the promotion of distinct Foxp3+ and IL-10+ CD4+ T cells. *Eur J Immunol*. 2012;42(10):2697–2708. doi: 10.1002/eji.201242370.
 48. Perga S., Martire S., Montarolo F., Giordani I., Spadaro M., Bono G. et al. The Footprints of Poly-Autoimmunity: Evidence for Common Biological Factors Involved in Multiple Sclerosis and Hashimoto's Thyroiditis. *Front Immunol*. 2018;9:311. doi: 10.3389/fimmu.2018.00311.
 49. Cooper J.D., Simmonds M.J., Walker N.M., Burren O., Brand O.J., Guo H. et al. Seven newly identified loci for autoimmune thyroid disease. *Hum Mol Genet*. 2012;21(23):5202–5208. doi: 10.1093/hmg/dd3357.
 50. Kayes T.D., Braley-Mullen H. Culture promotes transfer of thyroid epithelial cell hyperplasia and proliferation by reducing regulatory T cell numbers. *Cell Immunol*. 2013;285(1–2):84–91. doi: 10.1016/j.cellimm.2013.09.003.
 51. Esposito M., Ruffini F., Bergami A., Garzetti L., Borsellino G., Battistini L. et al. IL-17- and IFN-gamma-secreting Foxp3+ T cells infiltrate the target tissue in experimental autoimmunity. *J Immunol*. 2010;185(12):7467–7473. doi: 10.4049/jimmunol.1001519.
 52. Hall A.O., Beiting D.P., Tato C., John B., Oldenhove G., Lombana C.G. et al. The cytokines interleukin 27 and interferon-gamma promote distinct Treg cell populations required to limit infection-induced pathology. *Immunity*. 2012;37(3):511–523. doi: 10.1016/j.immuni.2012.06.014.
 53. Langrish C.L., Chen Y., Blumenschein W.M., Mattson J., Basham B., Sedgwick J.D. et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2005;201(2):233–240. doi: 10.1084/jem.20041257.
 54. Etesam Z., Nemati M., Ebrahimiadeh M.A., Ebrahimi H.A., Hajghani H., Khalili T. et al. Altered Expression of Specific Transcription Factors of Th17 (ROR γ mat, ROR α) and Treg Lymphocytes (FOXP3) by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Multiple Sclerosis. *J Mol Neurosci*. 2016;60(1):94–101. doi: 10.1007/s12031-016-0789-5.
 55. Figueroa-Vega N., Alfonso-Perez M., Benedicto I., Sanchez-Madrid F., Gonzalez-Amaro R., Marazuela M. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):953–962. doi: 10.1210/jc.2009-1719.
 56. Qin Q., Liu P., Liu L., Wang R., Yan N., Yang J. et al. The increased but non-predominant expression of Th17- and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(12):1202–1208. doi: 10.1590/s0100-879x2012007500168.
 57. Zeng C., Shi X., Zhang B., Liu H., Zhang L., Ding W., Zhao Y. The imbalance of Th17/Th1/Tregs in patients with type 2 diabetes: relationship with metabolic factors and complications. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(2):175–186. doi: 10.1007/s00109-011-0816-5.
 58. Kleczynska W., Jakiela B., Plutecka H., Milewski M., Sanak M., Musial J. Imbalance between Th17 and regulatory T-cells in systemic lupus erythematosus. *Folia Histochem Cytobiol*. 2011;49(4):646–653. doi: 10.5603/fhc.2011.0088.
 59. Li C., Yuan J., Zhu Y.F., Yang X.J., Wang Q., Xu J. et al. Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases. *Cell Physiol Biochem*. 2016;40(1–2):245–252. doi: 10.1159/000452541.
 60. Marazuela M., Garcia-Lopez M.A., Figueroa-Vega N., de la Fuente H., Alvarado-Sanchez B., Monsivais-Urenda A. et al. Regulatory T cells in human autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3639–3646. doi: 10.1210/jc.2005-2337.
 61. Koenen H.J.P.M., Smeets R.L., Vink P.M., van Rijssen E., Boots A.M.H., Joosten I. Human CD25highFoxp3pos regulatory T cells differentiate into IL-17-producing cells. *Blood*. 2008;112(6):2340–2352. doi: 10.1182/blood-2008-01-133967.
 62. Deknuydt F., Bioley G., Valmori D., Ayyoub M. IL-1 β and IL-2 convert human Treg into T(H)17 cells. *Clin Immunol*. 2009;131(2):298–307. doi: 10.1016/j.clim.2008.12.008.
 63. Wang T., Sun X., Zhao J., Zhang J., Zhu H., Li C. et al. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis showed increased plasticity toward Th17 but retained suppressive function in peripheral blood. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1293–1301. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204228.
 64. Beriou G., Costantino C.M., Ashley C.W., Yang L., Kuchroo V.K., Baecher-Allan C., Hafler D.A. IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function. *Blood*. 2009;113(18):4240–4249. doi: 10.1182/blood-2008-10-183251.
 65. Nuriyeva R., Yang X.O., Martinez G., Zhang Y., Panopoulos A.D., Ma L. et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*. 2007;448(7152):480–483. doi: 10.1038/nature05969.
 66. Zhou L., Lopes J.E., Chong M.M.W., Ivanov I.I., Min R., Victora G.D. et al. TGF- β -induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing ROR γ mat function. *Nature*. 2008;453(7192):236–240. doi: 10.1038/nature06878.
 67. van Loosdregt J., Vercoulen Y., Guichelaar T., Gent Y.Y.J., Beekman J.M., van Beekun O. et al. Regulation of Treg functionality by acetylation-mediated Foxp3 protein stabilization. *Blood*. 2010;115(5):965–974. doi: 10.1182/blood-2009-02-207118.
 68. Beier U.H., Wang L., Bhatti T.R., Liu Y., Han R., Ge G. et al. Sirtuin-1 targeting promotes Foxp3+ T-regulatory cell function and prolongs allograft survival. *Moll Cell Biol*. 2011;31(5):1022–1029. doi: 10.1128/MCB.01206-10.
 69. Akimova T., Xiao H., Liu Y., Bhatti T.R., Jiao J., Eruslanov E. et al. Targeting sirtuin-1 alleviates experimental autoimmune colitis by induction of Foxp3+ T-regulatory cells. *Mucosal Immunol*. 2014;7(5):1209–1220. doi: 10.1038/mi.2014.10.
 70. Yang X., Lun Y., Jiang H., Liu X., Duan Z., Xin S., Zhang J. SIRT1-Regulated Abnormal Acetylation of FOXP3 Induces Regulatory T-Cell Function Defect in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2018;28(2):246–256. doi: 10.1089/thy.2017.0286.
 71. Miyabe C., Miyabe Y., Strle K., Kim N.D., Stone J.H., Luster A.D., Unizony S. An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):898–905. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210070.
 72. Gualdoni G.A., Mayer K.A., Goschl L., Boucheron N., Ellmeier W., Zlabinger G.J. The AMP analog AICAR modulates the Treg/Th17 axis through enhancement of fatty acid oxidation. *FASEB J*. 2016;30(11):3800–3809. doi: 10.1096/fj.201600522R.
 73. Park M.J., Lee S.Y., Moon S.J., Son H.J., Lee S.H., Kim E.K. et al. Metformin attenuates graft-versus-host disease via restricting mammalian target of rapamycin/signal transducer and activator of transcription 3 and promoting adenosine monophosphate-activated protein kinase-autophagy for the balance between T helper 17 and Tregs. *Transl Res*. 2016;173:115–130. doi: 10.1016/j.trsl.2016.03.006.
 74. Xiao S., Yosef N., Yang J., Wang Y., Zhou L., Zhu C. et al. Small-molecule ROR γ t antagonists inhibit T helper 17 cell transcriptional network by divergent mechanisms. *Immunity*. 2014;40(4):477–489. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.004.
 75. Takaishi M., Ishizaki M., Suzuki K., Isobe T., Shimozato T., Sano S. Oral administration of a novel ROR γ t antagonist attenuates psoriasis-like skin lesion of two independent mouse models through neutralization of IL-17. *J Dermatol Sci*. 2017;85(1):12–19. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.10.001.
 76. Sfrikakis P.P., Souliotis V.L., Fragiadakis K.G., Moutsopoulos H.M., Boletis J.N., Theofilopoulos A.N. Increased expression of the FoxP3 functional marker of regulatory T cells following B cell depletion with rituximab in patients with lupus nephritis. *Clin Immunol*. 2007;123(1):66–73. doi: 10.1016/j.clim.2006.12.006.
 77. Cribbs A.P., Kennedy A., Penn H., Amjadi P., Green P., Read J.E. et al. Methotrexate Restores Regulatory T Cell Function Through Demethylation of the FoxP3 Upstream Enhancer in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1182–1192. doi: 10.1002/art.39031.

78. Liu Z.M., Wang K.P., Ma J., Guo Zheng S. The role of all-trans retinoic acid in the biology of Foxp3+ regulatory T cells. *Cell Mol Immunol.* 2015;12(5):553–557. doi: 10.1038/cmi.2014.133.
79. Garrido-Mesa N., Algieri F., Rodriguez Nogales A., Galvez J. Functional plasticity of Th17 cells: implications in gastrointestinal tract function. *Int Rev Immunol.* 2013;32(5–6):493–510. doi: 10.3109/08830185.2013.834899.
80. Ju J.H., Heo Y.J., Cho M.L., Jhun J.Y., Park J.S., Lee S.Y. et al. Modulation of STAT-3 in rheumatoid synovial T cells suppresses Th17 differentiation and increases the proportion of Treg cells. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3543–3552. doi: 10.1002/art.34601.
81. Cao Y., Jin X., Sun Y., Wen W. Therapeutic effect of mesenchymal stem cell on Hashimoto's thyroiditis in a rat model by modulating Th17/Treg cell balance. *Autoimmunity.* 2020;53(1):35–45. doi: 10.1080/08916934.2019.1697689.

Информация об авторах:

Жукова София Игоревна, студент 3-го курса факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; e-mail: szhukova06@gmail.com

Каннер Илья Дмитриевич, студент 3-го курса факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; e-mail: dwilya4@mail.ru

Мамонтова Татьяна Михайловна, студент 3-го курса факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; e-mail: tatianamamontova@inbox.ru

Шеломенцева Екатерина Михайловна, студент 3-го курса факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; e-mail: emshelomentseva@gmail.com

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Information about the authors:

Sofiya I. Zhukova, third-year student of the Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; e-mail: szhukova06@gmail.com

Ilya D. Kanner, third-year student of the Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; e-mail: dwilya4@mail.ru

Tatiana M. Mamontova, third-year student of the Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; e-mail: tatianamamontova@inbox.ru

Ekaterina M. Shelomentseva, third-year student of the Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; e-mail: emshelomentseva@gmail.com

Maxim L. Maximov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia