

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2025_3_3

УДК: 616.441-002-036.12-071-092

Бабинский В.В., Гринь Н.О., Терешков П.П., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н.

СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ РАСТВОРИМЫХ МОЛЕКУЛ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА**ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а****Резюме.**

Введение. Распространенность хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ) – более 5% популяции мира. Несмотря на это, тактика и методы лечения АИТ не претерпевают нововведений в отношении терапии много лет, тогда как современная тенденция к лечению других аутопатологий стремится к применению моноклональных антител. Однако было замечено, что при применении некоторых ингибиторов контрольных точек иммунного ответа для лечения онкопатологии у больных дебютировали различные аутоиммунные заболевания. Этот факт открывает перспективу к изучению новых звеньев патогенеза АИТ.

Цель исследования: выявление концентрации молекул *sCD25*, *s4-1BB*, *sLAG-3*, *sTim-3*, *sGalectin-9* у лиц, страдающих различными формами АИТ.

Методы. Участие в исследовании принял 31 человек в возрасте от 18 до 40 лет, распределённых на четыре группы: I Здоровые ($n = 10$); II Носители антител к тиреопероксидазе (АТкТПО) ($n = 11$); III Субклиническая форма гипотиреоза АИТ ($n = 6$); IV АИТ с гипотиреозом, медикаментозно компенсированным ($n = 4$). Проводился забор венозной крови для определения уровня АТкТПО методом ИФА, концентрации тиреотропного гормона и свободного тироксина, методом иммунохемилюминесценции, уровня *CD25*, *4-1BB*, *Tim-3*, *LAG-3*, *Galectin-9* методом проточной цитофлуориметрии. Статистическая обработка проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Крускал–Уоллиса.

Результаты. Уровень *sCD25* снизился почти на 85% ($P = 0,001$) с контрольных 19,2 пг/мл (2,20; 29,9) в группах: II 2,83 пг/мл (2,24; 3,17), III 3,23 пг/мл (2,69; 45,8) и IV 3,05 пг/мл (2,31; 7,37). Концентрация *4-1BB* увеличилась в три раза ($P = 0,001$) в группах: II 35,0 пг/мл (15,5; 39,8), III 31,9 (27,8; 44,4) с контрольных 11,8 пг/мл (4,96; 14,0). *sTim-3* снизился более чем на 98% ($P = 0,001$) с группы I 280 пг/мл (13,7; 321) при сравнении с группами: II 5,22 пг/мл (2,13; 6,34), III 4,10 пг/мл (3,36; 5,34), IV 1,26 пг/мл (0,362; 2,45). Содержание *LAG-3* снизилось на 66% ($P = 0,001$) при сравнении группы I 51,1 пг/мл (20,1; 60,1) с II 20,1 пг/мл (2,23; 41,6). Концентрация галектина-9 во II группе 277 пг/мл (196; 378) в 5 раз ниже, чем в I 1377 пг/мл (1140; 1910) ($P = 0,001$).

Заключение. При развитии АИТ снижается концентрация *CD25*, *Tim-3*, *LAG-3*, *Galectin-9*, а уровень *4-1BB* увеличивается.

Ключевые слова: контрольные точки иммунного ответа, аутоиммунный тиреоидит, *CD25*, *4-1BB*, *Tim-3*, *LAG-3*, *Galectin-9*, АИТ, ТТГ; Т4св.

Babinsky V.V., Grin N.O., Tereshkov P.P., Fefelova E.V., Tsybikov N.N.

SERUM LEVEL OF SOLUBLE MOLECULES OF IMMUNE RESPONSE CHECKPOINTS IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000

Abstract.

Introduction: The prevalence of chronic autoimmune thyroiditis (AIT) is more than 5% of the world's population. Despite this, the tactics and methods of treating AIT have not undergone innovations in terms of therapy for many years, while the modern trend in the treatment of other autopathologies is to use monoclonal antibodies. However, it was noted that with the use of some immune checkpoint inhibitors for the treatment of oncopathology, various autoimmune diseases debuted in patients. This fact opens up the prospect of studying new links in the pathogenesis of AIT.

Aim: determination of the level of sCD25, s4-1BB, sTim-3, sLAG-3, sGalectin-9 molecules in individuals suffering from various forms of AIT.

Material and methods: The study involved 31 subjects aged 18 to 40 years, divided into four groups: I Healthy ($n = 10$); II Carriers of antibodies to thyroid peroxidase (ATkTPO) ($n = 11$); III Subclinical form of hypothyroidism AIT ($n = 6$); IV AIT with hypothyroidism, medically compensated ($n = 4$). Venous blood was collected to determine the ATkTPO level by ELISA, the concentration of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine by immunochemiluminescence, the level of CD25, 4-1BB, Tim-3, LAG-3, Galectin-9 by flow cytometry. Statistical processing was performed using the Kruskal-Wallis one-way analysis of variance.

Results: The sCD25 level decreased by almost 85% ($P = 0,001$) from the control 19,2 pg/ml (2,20; 29,9) in groups: II 2,83 pg/ml (2,24; 3,17), III 3,23 pg/ml (2,69; 45,8), and IV 3,05 pg/ml (2,31; 7,37). The concentration of 4-1BB increased threefold ($P = 0,001$) in groups: II 35,0 pg/ml (15,5; 39,8), III 31,9 (27,8; 44,4) from the control 11,8 pg/ml (4,96; 14,0). sTim-3 decreased by more than 98% ($P = 0,001$) from group I 280 pg/ml (13,7; 321) when compared with groups: II 5,22 pg/ml (2,13; 6,34), III 4,10 pg/ml (3,36; 5,34), IV 1,26 pg/ml (0,362; 2,45). The content of LAG-3 decreased by 66% ($P = 0,001$) when comparing group, I 51,1 pg/ml (20,1; 60,1) with II 20,1 pg/ml (2,23; 41,6). The concentration of Galectin-9 in group II 277 pg/ml (196; 378) is 5 times lower than in I 1377 pg/ml (1140; 1910) ($P = 0,001$).

Conclusion: With the development of AIT, the concentration of CD25, Tim-3, LAG-3, Galectin-9 decreases, and the level of 4-1BB increases.

Keywords: immune response checkpoints, autoimmune thyroiditis, CD25, 4-1BB, Tim-3, LAG-3, Galectin-9, AIT, TSH, free T4

Введение. Известно, что хроническим аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) страдает более 5% населения мира. Стоит отметить преимущественное поражение женского населения. Таким образом, на одного больного аутоиммунным тиреоидитом мужчину приходится девять женщин. В структуре тиреоидитной патологии, АИТ занимает от 20 до 50% [1]. На сегодняшний день тенденция частоты встречаемости аутоиммунного тиреоидита стремится к увеличению, особенно в экологически неблагоприятных регионах. Так, было замечено, что в районах с нормальным содержанием йода распространенность аутоиммунного тиреоидита в несколько раз превосходила территории с йододефицитом [2].

Установлено, что в патогенезе аутоиммунного тиреоидита важную роль играет сложный каскад иммунологических реакций, обусловленных генетическим дефектом. Это выражается в дисфункции механизмов иммунологического надзора, что способствует активации аутоагрессивных клонов Т-лимфоцитов, специфичных к антигенам фолликулярного эпителия щитовидной железы. Достигается это посредством угнетения супрессивной и стимуляцией хелперной функции, а также нарушением передачи информации В-лимфоцитам, которые начинают продуцировать органоспецифические антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе [3]. В последних клинических рекомендациях об аутоиммунном тиреоидите, при развитии гипотиреоза рекомендуется гормон – заместительная терапия. Однако, медикаментозное воздействие на аутоиммунный процесс

отсутствует [4]. Вместе с тем подходы к лечению аутоиммунных заболеваний обретают тенденцию к применению генно-инженерных биологических препаратов. Так, при лечении ревматоидного артрита используют ингибиторы ФНО- α (Инфликсимаб, Адалимумаб), ингибиторы IL-6 (Тоцилизумаб, Сарилумаб), Анти CD20 (Ритуксимаб) [5].

Было замечено, что при лечении онкологических заболеваний препаратами, ингибирующими иммунные контрольные точки, одним из осложнений терапии было развитие эндокринопатий (тиреоидит, аденолит, гипофизит, сахарный диабет 1 типа). Наиболее часто применяемыми представителями ингибиторов иммунных контрольных точек являются моноклональные антитела к PD-1 (Ниволумаб, Пембролизумаб), PD-1L (Авелумаб, Атезорлизумаб), CTLA-4 (Ипилимумаб, Тремелиумаб) [6].

В предыдущем нашем исследовании выявлено снижение содержания растворимых молекул контрольных точек иммунного ответа sPD-1, sPD-1L, sCTLA-4, sB7.2 в периферической крови у больных с различными формами аутоиммунного тиреоидита [7].

Однако это не единственные молекулы контрольных точек иммунного ответа, уровень которых изменяется у больных с аутоиммунным тиреоидитом.

В настоящее время расширяется спектр исследований растворенных иммунных контрольных точек. Следует признать, что данные противоречивы и не объясняют механизмы формирования хронического аутоиммунного тиреоидита.

Цель работы: определение уровня молекул sCD25, s4-1BB, sTim-3, sLAG-3, sGalectin-9 у лиц, страдающих различными формами аутоиммунного тиреоидита.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 31 человек в возрасте от 18 до 40 лет. Критериями включения являлись больные хроническим аутоиммунным тиреоидитом, лица, имеющие высокий титр антител к тиреопероксидазе, здоровые лица. Критериями не включения при отборе являлись: беременность, период лактации, гинекологические заболевания, другие эндокринопатии, онкологические заболевания, хронические и острые воспалительные заболевания, заболевания сердца (перикардит, миокардит, эндокардит, ИБС, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии), тяжелые нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия любого генеза, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, печеночная и почечная недостаточность, аутоиммунные поражения соединительной ткани, болезни крови, острые нарушения мозгового кровообращения, заболевания, сопровождающиеся легочной гипертензией, хронический алкоголизм, курение. Все процедуры были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2004 г. и «Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 200н от 01.04.2016. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 124 от 10.11.2022). Все лица, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на участие.

Участники были распределены на группы: I. Здоровые ($n = 10$), лица, имеющие нормальный уровень тиреотропного гормона и отсутствие антител к тиреопероксидазе; II. Носители антител к тиреопероксидазе ($n = 11$), лица, имеющие высокий уровень антител к тиреопероксидазе в сочетании с нормальным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4св.), без патологических изменений при ультразвуковой визуализации щитовидной железы; III. Субклиническая форма гипотиреоза при аутоиммунном тиреоидите ($n = 6$). В эту группу вошли лица, обладающие высокой концентрацией антител к тиреопероксидазе и тиреотропного гормона и референсным уровнем свободного тироксина, а также имеющие диффузные изменения щитовидной железы при ультразвуковом исследовании; IV. Больные аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом, медикаментозно компенсированным ($n = 4$). При отборе испытуемых проводился общий осмотр, ультразвуковое исследование щитовидной железы, осуществлялся забор венозной крови для определения уровня антител к тиреопероксидазе методом иммуноферментного анализа (набор «ТиреоидИФА-атТПО»), концентрации тиреотропного гормона и свободного тироксина, методом

иммунохемилуминесценции («Access 2» с использованием регулярных реактивов). Определение уровня sCD25, s4-1BB, sTim-3, sLAG-3, sGalectin-9 в периферической крови проводили мультиплексным анализом (Biolegend) с использованием наборов Human Immune-checkpoints проточной цитофлуориметрией на приборе CytoFlex (Beckman Coulter). Статистическая обработка данных проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Крускал–Уоллисса. Результаты в таблицах представлены как медиана (Me) и (25; 75) процентиль. Статистическая значимость различий между группами (p) оценивали при помощи попарных сравнений Двасса–Стила–Кричлоу–Флигнера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. Проведенные исследования показали, что уровень sCD25 снизился почти на 85% ($P = 0,001$) от контроля 19,2 pg/ml (2,20; 29,9) в группах: носителей антител к тиреопероксидазе 2,83 pg/ml (2,24; 3,17), субклинической формы гипотиреоза при аутоиммунном тиреоидите 3,23 pg/ml (2,69; 45,8), и АИТ с гипотиреозом, медикаментозно компенсированным 3,05 pg/ml (2,31; 7,37).

По мере прогрессирования аутоиммунного тиреоидита, концентрация 4-1BB увеличивается почти в три раза ($P = 0,001$) в группах носителей антител к тиреопероксидазе 35,0 pg/ml (15,5; 39,8) и субклинической формы гипотиреоза при аутоиммунном тиреоидите 31,9 (27,8; 44,4). Однако уровень 4-1BB в группе АИТ, осложненный гипотиреозом, медикаментозно компенсированным 12,7 pg/ml (9,98; 18,9), снизился к исходному показателю группы контроля 11,8 pg/ml (4,96; 14,0).

Уровень sTim-3 снижался более чем на 98% ($P = 0,001$) от группы контроля 280 pg/ml (13,7; 321) при сравнении с группами носителей антител к тиреопероксидазе 5,22 pg/ml (2,13; 6,34), субклинической формы гипотиреоза при АИТ 4,10 pg/ml (3,36; 5,34) и аутоиммунного тиреоидита с гипотиреозом, медикаментозно компенсированным 1,26 pg/ml (0,362; 2,45). Кратное снижение sTim-3 в группе IV, также показало достоверность при сравнении с II группой ($P = 0,001$) и III группой ($P = 0,001$) исследуемых.

Снижение содержания LAG-3 на 66% ($P = 0,001$) обнаружено при сравнении контрольной группы 51,1 pg/ml (20,1; 60,1) с группой носителей антител к тиреопероксидазе 20,1 pg/ml (2,23; 41,6). Однако в группах III 2,28 pg/ml (2,05; 10,1) и IV 2,19 pg/ml (2,09; 2,26), снижение концентрации sLAG-3 составило 96% ($P = 0,001$) от контроля и 89% от II группы.

Концентрация Galectin-9 в периферической крови у группы носителей АТ к ТПО 277 pg/ml (196; 378) в 5 раз ниже, чем в контрольной группе 1377 pg/ml (1140; 1910) ($P = 0,001$). Уровень Galectin-9 в группах III и IV снизился почти в 4 раза при сравнении с I группой (Таблица 1).

Таблица 1

Изменение уровня тиреоидных показателей и растворимых молекул контрольных точек иммунного ответа

Table 1

Changes in the level of thyroid indicators and immune checkpoints

Показатели / Группы	Группа I Здоровые (n = 10)	Группа II Носители АТ к ТПО (n = 11)	Группа III Субклиническая форма гипотиреоза при АИТ (n = 6)	Группа IV АИТ, с гипотиреозом, медикаментозно компенсированным (n = 4)	Тестовая Статистика Df = 3
АТ к ТПО (Ед/мл)	17 (13,0; 20,0)	756 (515; 873) $p_1 < 0,001$	636 (525; 884) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,890$	1007 (673; 1284) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,451$ $p_3 = 0,023$	$\chi^2 = 102,63$ $p = < 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,6182$
ТТГ (мкМЕ/мл)	2,6 (2,00; 3,60)	1,45 (0,997; 3,48) $p_1 = 0,034$	5,87 (4,70; 8,16) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,36 (2,67; 4,12) $p_1 = 0,164$ $p_2 = 0,011$ $p_3 < 0,001$	$\chi^2 = 85,95$ $p = < 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,5178$

T4св (пмоль/л)	8 (6,40; 10,10)	11,4 (10,1; 12,5) $p_1 = < 0,001$	11,6 (10,3; 13,9) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = 0,927$	12,4 (9,67; 13,9) $p_1 = 0,017$ $p_2 = 0,935$ $p_3 = 0,998$	$\chi^2 = 50.65$ $p = < 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,3051$
sCD25 (pg/ml)	19,2 (2,20; 29,9)	2,83 (2,24; 3,17) $p_1 = < 0,001$	3,23 (2,69; 45,8) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = 0,072$	3,05 (2,31; 7,37) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = 0,869$ $p_3 = 0,484$	$\chi^2 = 6.48$ $p = 0,090$ $\varepsilon^2 = 0,0390$
s4-1BB (pg/ml)	11,8 (4,96; 14,0)	35 (15,5; 39,8) $p_1 = < 0,001$	31,9 (27,8; 44,4) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = 0,011$	12,7 (9,98; 18,9) $p_1 = 0,544$ $p_2 = < 0,001$ $p_3 = < 0,001$	$\chi^2 = 84.60$ $p = < 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,5096$
sTim-3 (pg/ml)	280 (13,7; 321)	5,22 (2,13; 6,34) $p_1 = < 0,001$	4,1 (3,36; 5,34) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = 0,585$	1,26 (0,362; 2,45) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = < 0,001$ $p_3 = < 0,001$	$\chi^2 = 116.27$ $p = < 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,7004$
sGalectin-9 (pg/ml)	1377 (1140; 1910)	277 (196; 378) $p_1 = < 0,001$	311 (234; 399) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = 0,414$	396 (273; 463) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = 0,676$ $p_3 = 0,985$	$\chi^2 = 99,51$ $p = < 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,5995$
sLAG-3 (pg/ml)	51,1 (20,1; 60,1)	20,1 (2,23; 41,6) $p_1 = < 0,001$	2,28 (2,05; 10,1) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = < 0,001$	2,19 (2,09; 2,26) $p_1 = < 0,001$ $p_2 = < 0,001$ $p_3 = 0,141$	$\chi^2 = 84.77$ $p = < 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,5106$

p – статистически значимые различия при попарном сравнении с группой контроля с помощью критерия Манна-Уитни.

p_1 – статистическая значимость различий между группой здоровых и группами: носителей АТ к ТПО, субклинической формой гипотиреоза при АИТ; АИТ осложненный гипотиреозом, медикаментозно компенсированным.

p_2 – статистическая значимость различий между группой носителей АТ к ТПО и группами субклинической формой гипотиреоза при АИТ; АИТ с гипотиреозом, медикаментозно компенсированным.

p_3 – статистическая значимость различий между группой с субклинической формой гипотиреоза при АИТ и группой АИТ с гипотиреозом, медикаментозно компенсированным.

ε^2 – размер эффекта.

Обсуждение.

Нами показано, что у больных аутоиммунным тиреоидитом резко снижается уровень sCD25. Известно, что CD25 – это α -цепь рецептора к IL2, взаимодействующая с другими субъединицами (β и γ), формирующая высокоаффинную связь с IL2. Экспрессируется преимущественно на активированных Т и В лимфоцитах, моноцитах и некоторых клетках врожденного иммунитета, что в свою очередь увеличивает их пролиферацию и выживаемость. Некоторые из перечисленных клеток при воздействии на рецептор к IL2 способны самостоятельно синтезировать IL2, что в свою очередь ведет к аутокринной стимуляции [8]. Конститутивная экспрессия CD25+ на регуляторных Т-лимфоцитах (Treg) позволяет активно конкурировать с неактивными Т-лимфоцитами за IL2. Таким образом, Treg способны ограничивать доступность IL2 для других клеток, поддерживая тем самым иммунологическую толерантность [9]. Однако в периферической крови обнаруживаются растворенные формы CD25 (sCD25). Известно, что sCD25 образуется в результате протеолитического расщепления, преимущественно с поверхности активированных Т-клеток, а уровни «выделения»

CD25 напрямую связаны со скоростью пролиферации активированных Т-клеток. Точная роль sCD25 в механизмах иммунитета и толерантности остается неясной. Одним из предположений относительно функции sCD25 является его способность действовать как рецептор-ловушка для IL2, что приводит к снижению биодоступности последнего [10]. Таким образом, уменьшение концентрации sCD25 сопровождается возможным усилением аутоиммунных сдвигов, что и происходит в патогенезе АИТ.

Наряду со сказанным, в группах II и III резко возрастает содержание молекулы s4-1BB, которая также известна как CD137, является одной из костимулирующих молекул. Относится к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли, экспрессируется на Т-, В-лимфоцитах, моноцитах и некоторых эпителиальных клетках. Активированные антигенпрезентирующие клетки экспрессируют на своей мембране лиганд для 4-1BB (4-1BBL). Их взаимодействие обеспечивает двунаправленную стимуляцию выше указанных клеток. Растворимые формы 4-1BB генерируются путем дифференциального сплайсинга и, по-видимому, секретируются Т-клетками [11]. Медикаментозная компенсация сопровождается уменьшением концентрации s4-1BB, что, конечно, сопровождается отменой стимулирующего эффекта этой молекулы.

Уровень растворимой молекулы Tim-3 резко снижается во всех группах исследуемых пациентов. Известно, что Tim-3 является жизненно важным контрольным иммунным белком, осуществляющим негативную регуляцию иммунного ответа. Экспрессируется на различных типах иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты (Th1, Th17, Treg), макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, NK-клетки, моноциты. Однако современный взгляд на его функцию не так однозначен. Дендритные клетки (ДК) тоже экспрессируют Tim-3, при этом число этих молекул намного больше, чем у Т-лимфоцитов. Экспрессия Tim-3 на перечисленных иммунокомпетентных клетках оказывает разное влияние на них. Это было продемонстрировано в экспериментальной модели аутоиммунного заболевания сердца на мышах. С помощью блокировки сигналов от Tim-3, осуществляемой антителами к Tim-3, было достигнуто снижение экспрессии Tim-3 и CD80 на тучных клетках и макрофагах, что в свою очередь вызывало снижение уровня CTLA-4 на поверхности Т-лимфоцитов и как следствие Treg. Это привело к усугублению течения аутоиммунного миокардита. Многочисленные исследования, посвященные изучению роли Tim-3 у пациентов с ревматоидным артритом, сходятся во мнении целесообразности использования маркера Tim-3 для оценки степени тяжести аутоагрессивного процесса [12]. Из сказанного становится очевидным, что Tim-3 тесно связан с иммунорегуляцией и участвует в развитии многих заболеваний, в том числе и аутоиммунных, где играет важную роль в иммунологической толерантности. Растворенная форма Tim-3 формируется под воздействием ADAM10/17.

Лигандом для Tim-3 является Galectin-9. Впервые Galectin-9 был идентифицирован как трансмембранный переносчик уратов [13]. В настоящее время одной из его ведущих ролей является функция ко-ингибитора, так как Galectin-9 участвует в дифференцировке T-reg. Также Galectin-9 является эозинофильным хемоаттрактантом во время воспаления. Было замечено, что при высоких концентрациях Galectin-9 способствует развитию апоптоза CD8⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов. В то же время, его низкая концентрация способствует увеличению синтеза цитокинов, активированных Т-лимфоцитами [14]. Помимо этого, связываясь с В-клеточным рецептором (BCR), Galectin-9 ингибирует передачу сигналов через него, что в свою очередь влияет на порог активации аутореактивных В-лимфоцитов. Взаимодействие Tim-3 и Galectin-9 вызывает апоптоз Th1 и Th17, а также ингибирует секрецию IFN- γ [15].

Ген активации лимфоцитов – 3 (LAG-3) является самой распространенной контрольной точкой, так как он экспрессируется на NK, NKT, Treg, плазматических, дендритных, Т и активированных В-клетках. На этом распространенность экспрессии LAG-3 не заканчивается, он также встречается на мембранах клеток коры головного мозга и мозжечка [16]. Лигандом LAG-3 является главный комплекс гистосовместимости класса II (МНСII). Из-за высокого сродства к молекулам МНСII, LAG-3 конкурирует с CD4, приводит к блокировке взаимодействия между CD4 и МНСII. Однако МНСII является не единственным лигандом для LAG-3. Одним из альтернативных лигандов является Galectin-3. Он широко распространен среди различных тканей и типов клеток [17]. Так, взаимодействие LAG-3 и Galectin-3 необходимо для подавления CD8⁺ Т-клеток. В зависимости от специфичности

воспалительного состояния Galectin-3 может быть положительным или отрицательным регулятором воспалительного ответа. Под действием трансмембранных металлопротеаз, ADAM10 и ADAM17, происходит расщепление внеклеточной части LAG-3 с высвобождением её растворимой формы (sLAG-3) [18]. Функция sLAG-3 до сих пор полностью не определена. Существует предположение, что sLAG-3 быстро деградирует и теряет способность связываться с молекулами МНС класса II. В связи с чем его считают «отходами» расщепления LAG-3 [19]. Однако другие исследования показали, что sLAG3 играет решающую роль в презентации антигена дендритными клетками [20]. Как следует из предоставленного анализа полученных нами результатов и литературных источников, до сих пор не существует окончательного мнения о роли растворимых молекул контрольных точек иммунного ответа в патогенезе АИТ, что актуализирует исследование в данном направлении.

Заключение.

Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о снижении содержания молекул контрольных точек иммунного ответа sCD25, sTim-3, sLAG-3, sGalectin-9 и повышении концентрации s4-1BB в периферической крови у больных, страдающих от аутоиммунного тиреоидита. В зависимости от этапа развития аутоиммунного тиреоидита, кратно изменялась концентрация контрольных точек иммунного ответа. Вероятно, они играют доминирующую роль в патогенезе АИТ.

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе авторов.

Бабинский В.В. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Гринь Н.О. – 10% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Терешков П.П. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование).

Фефелова Е.В. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Цыбиков Н.Н. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности 3.3.3. – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Conrad N., Misra S., Verbakel J.Y., et al. Cambridge G. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023 Jun 3; 401 (10391): 1878–1890. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00457-9.
2. Строев Ю.И., Агафонов П.В., Коровин А.Е., и соавт. Медицинская география и экология аутоиммунного тиреоидита хасимото и связанных с ним заболеваний. Российские биомедицинские исследования. 2022. № 2., doi: 10.56871/2889.2022.10.83.006.
3. Weetman A.P. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021 May; 44 (5): 883–890. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. «Гипотиреоз». 2024 г.
5. Klimak M., Nims R.J., Pferdehirt L., et al. Immunoengineering the next generation of arthritis therapies.

- Acta Biomater. 2021 Oct 1; 133: 74–86. doi: 10.1016/j.actbio.2021.03.062. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33823324; PMCID: PMC8941669.
6. Dhodapkar K.M., Duffy A., Dhodapkar M.V. Role of B cells in immune-related adverse events following checkpoint blockade. *Immunol Rev.* 2023 Sep; 318 (1): 89–95. doi: 10.1111/imr.13238. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37421187; PMCID: PMC10530150.
 7. Бабинский В.В. Изменения уровня контрольных точек иммунного ответа у больных с различными формами аутоиммунного тиреоидита. *Acta Biomedica Scientifica.* 2024; 9 (4): 69–74. <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.4.8>
 8. Siemiątkowska A., Bryl M., Kosicka-Noworzyń K., et al. Serum sCD25 Protein as a Predictor of Lack of Long-Term Benefits from Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: A Pilot Study. *Cancers (Basel).* 2021 Jul 23; 13 (15): 3702. doi: 10.3390/cancers13153702. PMID: 34359602; PMCID: PMC8345204.
 9. Tay C, Tanaka A, Sakaguchi S. Tumor-infiltrating regulatory T cells as targets of cancer immunotherapy. *Cancer Cell.* 2023 Mar 13;41(3):450-465. doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.014. PMID: 36917950.
 10. Damoiseaux J. The IL-2 - IL-2 receptor pathway in health and disease: The role of the soluble IL-2 receptor. *Clin Immunol.* 2020 Sep;218:108515. doi: 10.1016/j.clim.2020.108515. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32619646.
 11. Luu K., Shao Z., Schwarz H. The relevance of soluble CD137 in the regulation of immune responses and for immunotherapeutic intervention. *J Leukoc Biol.* 2020 May; 107 (5): 731–738. doi: 10.1002/JLB.2MR1119-224R. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32052477.
 12. Liu Y., Chen H., Chen Z., et al. Novel Roles of the Tim Family in Immune Regulation and Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2021 Sep 17; 12: 748–787. doi: 10.3389/fimmu.2021.748787. PMID: 34603337; PMCID: PMC8484753.
 13. Leal-Pinto E., Tao W., Rappaport J., Richardson M., Knorr B.A., Abramson R.G. Molecular cloning and functional reconstitution of a urate transporter/channel. *J Biol Chem.* 1997 Jan 3; 272 (1): 617–25. doi: 10.1074/jbc.272.1.617. PMID: 8995305.
 14. Moar P., Tandon R. Galectin-9 as a biomarker of disease severity. *Cell Immunol.* 2021 Mar; 361: 104287. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104287. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33494007.
 15. Wang W., Sung N., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol.* 2020 Aug 18; 11: 2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025. PMID: 32973809; PMCID: PMC7461801.
 16. Yang K., Wu Z., Zhang H., et al. Cheng Q. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches. *Mol Cancer.* 2022 Feb 8; 21 (1): 39. doi: 10.1186/s12943-022-01513-z. PMID: 35135556; PMCID: PMC8822752.
 17. Cai L., Li Y., Tan J., Xu L., et al. Targeting LAG-3, TIM-3, and TIGIT for cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2023 Sep 5; 16 (1): 101. doi: 10.1186/s13045-023-01499-1. Erratum in: *J Hematol Oncol.* 2023 Sep 29; 16 (1): 105. doi: 10.1186/s13045-023-01503-8. PMID: 37670328; PMCID: PMC10478462.
 18. Kraehenbuehl L., Weng C.H., Eghbali S., Wolchok J.D., Merghoub T. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022 Jan; 19 (1): 37–50. doi: 10.1038/s41571-021-00552-7. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34580473.
 19. He X., Xu C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. *Cell Res.* 2020 Aug; 30 (8): 660–669. doi: 10.1038/s41422-020-0343-4. Epub 2020 May 28. PMID: 32467592; PMCID: PMC7395714.
 20. Huo J.L., Wang Y.T., Fu W.J., Lu N., Liu Z.S. The promising immune checkpoint LAG-3 in cancer immunotherapy: from basic research to clinical application. *Front Immunol.* 2022 Jul 26; 13: 956–090. doi: 10.3389/fimmu.2022.956090. PMID: 35958563; PMCID: PMC9361790.

References:

1. Conrad N., Misra S., Verbakel J.Y., et al. Cambridge G. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet.* 2023 Jun 3; 401 (10391): 1878–1890. doi: 10.1016/S

0140-6736(23)00457-9.

2. Stroeve Yu.I., Agafonov P.V., Korovin A.E., et al.. Medical geography and ecology of hashimoto's autoimmune thyroiditis and related diseases. Russian Biomedical Research. 2022. №2. , doi: 10.56871/2889.2022.10.83.006. in Russian.
3. Weetman A.P. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. J Endocrinol Invest. 2021 May; 44 (5): 883–890. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1.
4. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V., Morgunova T.B., Clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists. «Hypothyroidism.» 2024. in Russian.
5. Klimak M., Nims R.J., Pferdehirt L., et al. Immunoengineering the next generation of arthritis therapies. Acta Biomater. 2021 Oct 1; 133: 74–86. doi: 10.1016/j.actbio.2021.03.062. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33823324; PMCID: PMC8941669.
6. Dhodapkar K.M., Duffy A., Dhodapkar M.V. Role of B cells in immune-related adverse events following checkpoint blockade. Immunol Rev. 2023 Sep; 318 (1): 89–95. doi: 10.1111/imr.13238. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37421187; PMCID: PMC10530150.
7. Babinsky V.V. Changes in the level of immune checkpoints in patients with various forms of autoimmune thyroiditis Acta Biomedica Scientifica. 2024; 9 (4): 6974. <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.4.8>. in Russian.
8. Siemiątkowska A., Bryl M., Kosicka-Noworzyń K., Tvrdoň J., Gołda-Gocka I., Barinow-Wojewódzki A., Głowska F.K. Serum sCD25 Protein as a Predictor of Lack of Long-Term Benefits from Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: A Pilot Study. Cancers (Basel). 2021 Jul 23; 13 (15): 3702. doi: 10.3390/cancers13153702. PMID: 34359602; PMCID: PMC8345204.
9. Tay C., Tanaka A., Sakaguchi S. Tumor-infiltrating regulatory T cells as targets of cancer immunotherapy. Cancer Cell. 2023 Mar 13; 41 (3): 450–465. doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.014. PMID: 36917950.
10. Damoiseaux J. The IL-2 – IL-2 receptor pathway in health and disease: The role of the soluble IL-2 receptor. Clin Immunol. 2020 Sep; 218: 108–115. doi: 10.1016/j.clim.2020.108515. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32619646.
11. Luu K., Shao Z., Schwarz H. The relevance of soluble CD137 in the regulation of immune responses and for immunotherapeutic intervention. J Leukoc Biol. 2020 May; 107 (5): 731–738. doi: 10.1002/JLB.2MR1119-224R. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32052477.
12. Liu Y., Chen H., Chen Z., et al. Novel Roles of the Tim Family in Immune Regulation and Autoimmune Diseases. Front Immunol. 2021 Sep 17; 12: 748–787. doi: 10.3389/fimmu.2021.748787. PMID: 34603337; PMCID: PMC8484753.
13. Leal-Pinto E., Tao W., Rappaport J., Richardson M., Knorr B.A., Abramson R.G. Molecular cloning and functional reconstitution of a urate transporter/channel. J Biol Chem. 1997 Jan 3; 272 (1): 617–25. doi: 10.1074/jbc.272.1.617. PMID: 8995305.
14. Moar P., Tandon R. Galectin-9 as a biomarker of disease severity. Cell Immunol. 2021 Mar; 361: 104–287. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104287. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33494007.
15. Wang W., Sung N., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. Front Immunol. 2020 Aug. 18; 11: 2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025. PMID: 32973809; PMCID: PMC7461801.
16. Yang K., Wu Z., Zhang H., et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches. Mol Cancer. 2022 Feb 8; 21 (1): 39. doi: 10.1186/s12943-022-01513-z. PMID: 35135556; PMCID: PMC8822752.
17. Cai L., Li Y., Tan J., Xu L., Li Y. Targeting LAG-3, TIM-3, and TIGIT for cancer immunotherapy. J Hematol Oncol. 2023 Sep 5; 16 (1): 101. doi: 10.1186/s13045-023-01499-1. Erratum in: J Hematol Oncol. 2023 Sep. 29; 16 (1): 105. doi: 10.1186/s13045-023-01503-8. PMID: 37670328; PMCID: PMC10478462.
18. Kraehenbuehl L., Weng C.H., Eghbali S., Wolchok J.D., Merghoub T. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways. Nat Rev Clin Oncol. 2022 Jan; 19 (1): 37–50. doi: 10.1038/s41571-021-00552-7. Epub 2021 Sep. 27. PMID: 34580473.

19. He X., Xu C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. *Cell Res.* 2020 Aug; 30 (8): 660–669. doi: 10.1038/s41422-020-0343-4. Epub 2020 May 28. PMID: 32467592; PMCID: PMC7395714.
20. Huo J.L., Wang Y.T., Fu W.J., Lu N., Liu Z.S. The promising immune checkpoint LAG-3 in cancer immunotherapy: from basic research to clinical application. *Front Immunol.* 2022 Jul 26; 13: 956090. doi: 10.3389/fimmu.2022.956090. PMID: 35958563; PMCID: PMC9361790.

Информация об авторах:

1. **Бабинский Владимир Владимирович**, очный аспирант кафедры патологической физиологии, e-mail: babinsky.vladimir@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0002-2361-688X;
2. **Гринь Наталья Олеговна**, ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, e-mail: i.natascha89@mail.ru, ORCID ID: 0009-0003-7146-8241;
3. **Терешков Павел Петрович**, к.м.н., заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной биологии, e-mail: tpp6915@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-8601-3499;
4. **Фефелова Елена Викторовна**, д.м.н., профессор, доцент кафедры патологической физиологии, e-mail: fefelova.elena@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0724-0352;
5. **Цыбиков Намжил Нанзатович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедры патологической физиологии, e-mail: thybikov@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0975-2351.

Author information:

1. **Babinsky V.V.**, full-time postgraduate student of the Department of Pathological Physiology, e-mail: babinsky.vladimir@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0002-2361-688X;
2. **Grin N.O.**, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, e-mail: i.natascha89@mail.ru, ORCID ID: 0009-0003-7146-8241;
3. **Tereshkov P.P.**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Experimental and Clinical, Biochemistry and Immunology at the Research Institute of Molecular Biology, e-mail: tpp6915@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-8601-3499;
4. **Fefelova E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, e-mail: fefelova.elena@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0724-0352;
5. **Tsybikov N.N.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, e-mail: thybikov@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0975-2351.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025