

УДК 616.441-002-036.12-097

DOI: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208489

 Шідловський В.О.¹ , Шідловський О.В.¹ , Шеремет М.І.² , Сидорчук Л.П.² , Паньків І.В.² 
¹ Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Тиреоїдит Хашимото: сучасні погляди на патогенез (огляд літератури)

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(4):349-354. doi: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208489

Резюме. У всьому світі відзначається постійне зростання захворюваності на аутоімунний тиреоїдит Хашимото. Етіологія і патогенетичні механізми його розвитку невідомі. Вважають, що причиною може бути зростаюче антигенне навантаження на імунну систему тригерами зовнішнього середовища, такими як характер і якість їжі, дисбактеріоз кишечника, бактеріальні, вірусні й грибкові інфекції. Унаслідок дії декількох цих факторів чи одного з них імунна система кишечника втрачає здатність ідентифікувати антигени, що надходять з їжею, і помилково починає виробляти антитіла до тканин організму. Провідна роль у розвитку цього процесу надається дисбактеріозу кишечника. В огляді проведений аналіз даних літератури стосовно значення дисбактеріозу й імунної системи кишечника в розвитку аутоімунітету і тиреоїдиту Хашимото. Природна мікрофлора кишечника перебуває в тісному й постійному зв'язку з імунною системою слизової оболонки. Імунна система обмежує вторгнення в тканини стінки кишечника великого розмаїття мікробів, а серед них і потенційних патогенів, які можуть потрапляти з їжею. Попри імунні бар'єри бактерії можуть знайти шляхи для переходу через епітеліальний шар. У такому випадку запускаються механізми знищення бактерій — фагоцитоз та елімінація макрофагами. Дисбактеріоз кишечника призводить до аутоімунних захворювань і змінює звичні режими процесів травлення і всмоктування, функціонування слизової оболонки й імунної системи. Дисбактеріоз кишечника викликає порушення функціональної щільності його слизової оболонки. Сутність цього процесу полягає в тому, що кількість білка, який заповнює простір між ентероцитами і склеює їх між собою, утворюючи таким чином захисний бар'єр, при дисбактеріозі зменшується. Даний процес регулюється специфічним білком зонуліном, який за фізіологічних умов регулює всмоктування харчових інгредієнтів і створює вибіркву прохідність молекул. При дисбактеріозі втрачається вибіркова проникність стінки кишечника, через неї починають проходити токсини, продукти неповного гідролізу та інші антигени, що створюють навантаження на імунну систему. Ці процеси сприяють виникненню харчової непереносимості, алергії і розвитку аутоімунітету.

Ключові слова: тиреоїдит Хашимото; патогенез; дисбактеріоз кишечника; імунна система; огляд

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, відзначається постійне зростання кількості пацієнтів з аутоімунною патологією загалом і захворюваннями щитоподібної залози зокрема [1]. Для аутоімунних захворювань притаманні ураження тканин і втрата функції, що виникають унаслідок аномальної імунної відповіді на патогени, спрямовані проти конкретних органів. Такі захворювання здебільшого хронічні й виснажливі, вони значною мірою знижують якість життя [2]. Відомо про наявність понад 80

типів аутоімунних порушень, і їх поширеність неухильно зростає. Етіологія аутоімунних захворювань невідома [3]. До важливих факторів, що сприяють виникненню аутоімунних захворювань, належать генетична схильність, тригери зовнішнього середовища, у тому числі харчові вподобання, характер і якість їжі, зміни структури й функції стінки кишечника та його лімфоїдного апарату, дисбактеріоз, бактеріальні, вірусні й грибкові інфекції, стреси [4].

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Шідловський Віктор Олександрович, доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1 з урологією, малоінвазивною хірургією та нейрохірургією імені професора Л.Я. Ковальчука, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46000, Україна; e-mail: Sofija.viktorolex@gmail.com, контактний тел.: +38 (067) 370 80 02.

For correspondence: Viktor Shidlovskyi, MD, Professor of the Department of Surgery 1 with Urology, Minimally Invasive Surgery and Neurosurgery named after Professor L.Ya. Kovalchuk, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: Sofija.viktorolex@gmail.com, tel.: +38 (067) 370 80 02.

Full list of author information is available at the end of the article.

Тиреоїдит Хашимото — це автоімунне захворювання, що характеризується інфільтрацією мононуклеарних клітин у щитоподібній залозі разом із виробленням автоантитіл проти тиреоїдної пероксидази й тиреоглобуліну [5–7]. У розвитку тиреоїдиту Хашимото, як і всіх автоімунних захворювань, провідними вважаються фактори зовнішнього й внутрішнього середовища [8–13]. Останнім часом зусилля дослідників зосереджені на вивченні ролі мікрофлори кишечника в розвитку автоімунних захворювань загалом і тиреоїдиту Хашимото зокрема [14, 15]. Наукові пошуки дозволили ідентифікувати склад мікрофлори й виявити специфічні мікроорганізми, які живуть у кишечнику [16].

Зміни в пропорціях цих мікроорганізмів можуть спричинити розвиток автоімунних захворювань [17–19]. Автоімунні захворювання в такому випадку є імунною відповіддю, спрямованою проти власних тканин організму, внаслідок чого виникає запалення й руйнуються тканини і/або органи [20]. Було запропоновано тезу, що спосіб життя в сучасну епоху, у тому числі харчування, може впливати на склад мікрофлори, викликаючи дисфункцію імунної системи [21].

Мета: проаналізувати сучасні дані літератури стосовно значення кишечника, його лімфоїдного апарату й кишкового дисбактеріозу в розвитку тиреоїдиту Хашимото.

Близько двох третин людської мікрофлори становить мікрофлора кишечника. Вона є найбільшим інтерфейсом між організмом і зовнішнім середовищем і співіснує з людиною на засадах симбіозу. Мікрофлора кишечника відіграє ключову роль у підтриманні харчового, метаболічного й імунологічного гомеостазу в хазяїна. Крім підтримання шлунково-кишкового гомеостазу вона бере участь у гідролізі спожитої їжі й засвоєнні його продуктів, детоксикації і синтезі вітамінів. Мікрофлора кишечника є ключовою ланкою функціонування лімфатичної системи, 80 % якої перебуває на кишковому рівні [22].

Останні наукові досягнення мають вирішальне значення для формування й упорядкування знань щодо складу мікрофлори кишечника [16, 23, 24]. Мікрофлора людини унікальна. Вона забезпечує захист слизової оболонки від патогенної флори, пригнічуючи патогенний ріст, і запобігає автоімунним захворюванням шляхом регулювання імунної системи [25]. Одночасно з вивченням мікрофлори кишечника звертають увагу на причини виникнення дисбактеріозу та фактори, які впливають на нього. Автоімунні захворювання дуже часто трапляються в економічно розвинутих країнах, уражаючи переважно жінок [26]. З огляду на таку особливість автоімунної захворюваності запропоновано концепцію про те, що спосіб життя в сучасну епоху може впливати на склад мікрофлори кишечника й спричинити дерегуляцію, переважно ослаблення, імунної системи [2, 27, 28]. Є повідомлення про дослідження зразків калу в пацієнтів із тиреоїдитом Хашимото і здорових осіб. Як свідчить порівняльна оцінка результатів, пацієнти з дисфункцією щитоподібної залози мають більшу різноманітність і множинність мікрофлори в кишечнику, ніж здорові особи, що свідчить про зв'язок між тиреоїдитом Хашимото і дисбактеріозом [2, 28]. У багатьох роботах показано, що зміни мікрофлори стосуються не лише кількісних, а і якісних пропорцій і що вони можуть викликати захворювання людини автоімунного генезу [16, 24, 29], які

є відповіддю імунної системи на дисбаланс мікрофлори. Ця відповідь, зокрема, проявляється формуванням автоімунітету проти тканин організму [18, 20, 30–32].

Враховуючи результати цих досліджень, можемо вважати, що концепція впливу мікрофлори кишечника на розвиток автоімунних захворювань некишкового генезу сформована [26]. Проте слід зауважити, що в розвитку автоімунітету відіграють роль не лише окремі види мікрофлори кишечника, а й грибки та віруси [33].

Запропоновані механізми розвитку автоімунних захворювань розглядають як невідповідну імунну реакцію проти власних тканин і молекул, що спричиняє тканинно-специфічне або системне запалення [34]. Хвороба прогресує від початкової активації лімфоцитів до хронічного стану й характеризується збільшенням кількості автоантигенів, націлених на Т-клітини й антитіла. Активовані автореактивні В-клітини можуть функціонувати як антигенпрезентувальні клітини для нових пептидів та експресувати стимулюючі молекули, вони викликають активацію додаткових автореактивних В-клітин, що становлять нові епітопи, аж до точки, у якій спостерігають автореактивність до великої кількості автоантигенів [35]. Автоантитіла викликають ушкодження тканин шляхом утворення імунних комплексів, цитолізу або фагоцитозу цільових клітин і зміни функцій тканин і клітин уражених органів [36–39].

Для розуміння механізмів і факторів розвитку автоімунних захворювань варто звернути увагу на структуру й функцію кишкової стінки та кишечника загалом. Складними є фізіологічні механізми функціонування кишечника та його мікрофлори, їх взаємозв'язки і вплив на стабільність імунної системи. Клітини епітелію кишечника є першою складовою ланкою кишкового бар'єра. Вони покривають слизову оболонку кишечника й відгороджують його мікрофлору від імунної системи [40, 41]. Епітелій слизової оболонки представлений переважно колумнарними й келихоподібними клітинами та особливими інтраепітеліальними Т-лімфоцитами, що продукують цитокіни при стимуляції їх антигенами. У складі епітеліального клітинного бар'єра є келихоподібні клітини, які виділяють глікопротеїни. Ці клітини утворюють внутрішній шар слизу, який знаходиться ближче до епітелію, і зовнішній шар слизу, що контактує з бактеріями [42]. Крім того, клітини епітелію можуть виділяти антимікробні білки, такі як дефензини, кателіцидини й лектини типу С, що контролюють ріст бактерій або ж ферментативно деградують їх стінку [43, 44].

Отже, механічний бар'єр від мікрофлори кишечника створюють епітеліальні клітини слизової оболонки, які інтегруються одна з одною тугими з'єднаннями за допомогою молекул адгезії. Тугі з'єднання — це білкові комплекси, серед яких виокремлюють клаудини, оклюдини й молекули сполучної адгезії [45]. У кишковому бар'єрі важливу функцію виконують келихоподібні клітини, що виділяють глікопротеїни як усередину, так і назовні просвіту кишечника і взаємодіють із потенційно патогенними бактеріями, знищуючи їх [23].

Лімфоїдну імунну систему кишечника формують три структури слизової оболонки: пластинки Пеєра, що є лімфоїдною тканиною, пов'язаною зі слизовою оболонкою; власна пластинка, розташована як ізольована лімфоїдна тканина, де ефекторні лімфоцити виділяють цитокіни й

імуноглобуліни; шар епітелію, у якому розміщені внутрішньоепітеліальні резидентні лімфоцити [46, 47]. Дендритні клітини слизової оболонки кишечника продукують імуноглобулін А. Він має протимікробну дію, інгібує рухомість бактерій і перешкоджає їх адгезії до клітин епітелію. Вважають також, що завдяки цим властивостям імуноглобулін А виконує функцію антигенпрезентувальних клітин [48].

Структури лімфоїдної тканини захищають природну флору кишечника від впливу зовнішніх патогенних мікроорганізмів і відокремлюють імунні клітини від мікрофлори. За умов природної (непатогенної) бактеріальної флори лімфоїдна тканина за допомогою дендритних клітин та антигенів імуноглобуліну А може гальмувати адгезію патогенних мікроорганізмів до епітелію кишечника. Однак коли внаслідок хвороботворного процесу лімфоїдну тканину ушкоджує патогенна флора, вона стає проникною для багатьох збудників хвороб і власної мікрофлори. Це спричиняє активацію імунної системи щодо утворення антитіл, розвитку й прогресування запального процесу [49, 50]. Отже, лімфоїдна тканина й епітеліальний шар кишечника зберігають рівновагу між толерантністю та імунітетом до нових антигенів, запобігаючи патології і мінімізуючи запалення.

Природна мікрофлора кишечника перебуває в тісному й постійному зв'язку з імунною системою слизової оболонки. Імунна система обмежує вторгнення в тканини стінки кишечника великого розмаїття мікробів, а серед них і потенційних патогенів, які можуть потрапляти з їжею [42]. Незважаючи на імунні бар'єри, бактерії можуть знайти шляхи для переходу через епітеліальний шар. У такому випадку запускаються механізми знищення бактерій — фагоцитоз та елімінація макрофагами [51].

Активовані дендритні клітини спричиняють диференціацію Т-клітин для регулювання імунної толерантності [47]. У Т-клітинах розрізняють дві основні субпопуляції: тип А, або звичайні, розташовані при власній пластинці й брижових лімфатичних вузлах, і тип В, або нетрадиційні, які можна знайти виключно в епітелії [52]. Звичайні Т-клітини активуються в Т-клітини-помічники (Th), диференціюючись головним чином у Th1-клітини, що сприяють виведенню внутрішньоклітинних збудників, Th2-клітини, які захищають від паразитів та опосередковують алергічні реакції, і Th17-клітини, що створюють кліренс стороннім патогенам [48]. Кишкові дендритні клітини можуть також регулювати диференціацію Т-клітин до регуляторних Т-клітин. Їх роль полягає в тому, щоб контролювати імунну відповідь, пригнічуючи активацію і проліферацію Т-хелперних клітин через секрецію протизапальних цитокінів [38]. Зміна балансу між Т-хелперами й регуляторними Т-клітинами тісно пов'язана з кишковою автоімунною патологією [23, 49, 53, 54].

Значну роль у протизапальному процесі відіграє інтерлейкін-17, який виробляє субпопуляція CD4⁺ лімфоцитів, Th17-лімфоцитів. Вони відповідають за розвиток багатьох запальних процесів, насамперед автоімунних захворювань, зокрема щитоподібної залози [55]. Інтерлейкін-17 індукуює вивільнення медіаторів запальної реакції з макрофагів, фібробластів та епітеліальних клітин.

З огляду на фізіологічну роль мікрофлори, епітелію слизової оболонки й імунної системи кишечника індуктором автоімунних реакцій є дисбактеріоз мікрофлори, що призводить до підвищення кишкової проникності. На

фізіологічний склад мікрофлори кишечника та розвиток і прогресування дисбактеріозу впливають дієта, функціональний стан слизової оболонки й вісь «кишечник — мозок». За останні 15–20 років раціон людини суттєво змінився: відбувся перехід від споживання натуральної їжі з обмеженням м'яса і м'ясних продуктів до споживання того, що ми хочемо, коли хочемо, в необмеженій кількості. Кардинально змінилися також характер і якість їжі. З'явилися нові штами зернової продукції, які розроблено для протистояння хворобам зернових культур і гербіцидам [56–58].

Отже, стало неминучим щоденне споживання генетично модифікованої або переробленої їжі, яка, відповідно, впливає на якісний і кількісний склад мікрофлори кишечника, спричиняючи дисбактеріоз і розлади функції імунної системи.

Вищезгадані патофізіологічні механізми є наслідком дисбактеріозу, їх розглядають як одну з провідних причин автоімунних захворювань, що можуть розвинути в результаті перехресних реакцій антитіл із власними тканинами й зумовлені структурною подібністю до бактеріальних антигенів [53]. Такі перехресні реакції можуть виникнути за різними механізмами в найбільш вразливому органі людини — щитоподібній залозі за рахунок утворення антитіл до тиреоїдної пероксидази й викликати тиреоїдит [3].

Прикладом перехресної реакції є синдром помилкової ідентифікації антигенів імунними клітинами. Встановлено, що бактерія *Yersinia enterocolitica* на своїй поверхні має пептиди, схожі на рецептори щитоподібної залози. Унаслідок цієї помилкової ідентичності імунна система кишечника починає виробляти антитіла проти щитоподібної залози, які й запускають процес автоімунного тиреоїдиту Хашимото [59, 60]. Вірус HTLV-1, ентеровірус, віруси свинки, краснухи, простого герпесу, вірус Епштейна — Барр і парвовірус проковують і підтримують розвиток автоімунних процесів. Вони надмірно стимулюють імунну систему і можуть створювати молекулярні мімікри, подібні до тих, які спостерігають з бактерією *Yersinia enterocolitica* [61].

У таких випадках імунна система починає ідентифікувати щитоподібну залозу як чужорідний агент і виробляти проти неї антитіла. Ці антитіла викликають спочатку місцеву, а в разі тяжкого перебігу — і загальну запальну реакцію з відповідними клінічними проявами. Особливість клінічної симптоматики автоімунного тиреоїдиту полягає в тому, що тривалий час, аж до розвитку гіпотиреозу чи зоба, у більшості випадків хворі не звертаються по медичну допомогу [2].

Проаналізувавши дані літератури, можна зробити висновки, що спричиняє автоімунні захворювання дисбактеріоз кишечника, який змінює звичні режими процесів травлення і всмоктування, функціонування слизової оболонки й імунної системи. Дисбактеріоз кишечника викликає порушення функціональної щільності його слизової оболонки. У літературі такий кишечник називають просоченим або «дирявим» [59]. Сутність цього процесу полягає в тому, що кількість білка, який заповнює простір між ентероцитами і склеює їх між собою, утворюючи таким чином захисний бар'єр, при дисбактеріозі зменшується. Даний процес регулюється специфічним білком зонуліном, який за фізіологічних умов регулює всмоктування харчових інгредієнтів і створює вибірку прохідність молекул. При дисбактеріозі втрачається вибіркува проник-

ність стінки кишечника, через неї починають проходити токсини, продукти неповного гідролізу й інші антигени, що створюють навантаження на імунну систему. Ці процеси сприяють виникненню харчової непереносимості, алергії і розвитку аутоімунітету [62].

Враховуючи наведені дані літератури про сучасні погляди на причини розвитку й патогенез тиреоїдиту Хашимото, не можемо не погодитись із тезою, що він не є захворюванням щитоподібної залози. Це аутоімунне захворювання організму, у результаті якого вражається щитоподібна залоза [63]. Така оцінка вказує на принципово дуже важливі відмінності, що дозволяють зрозуміти причини виникнення захворювання й розробити нові підходи до успішного лікування тиреоїдиту Хашимото на ранніх стадіях розвитку.

Участь авторів у підготовці статті: В.О. Шідловський — концепція і дизайн; О.В. Шідловський — аналіз літератури; М.І. Шеремет — написання тексту, редагування; Л.П. Сидорчук — аналіз літератури, написання тексту; І.В. Паньків — дизайн, написання тексту, редагування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Lee SL. What is the global incidence of Hashimoto thyroiditis?. Available from: <https://www.medscape.com/answers/120937-122449/what-is-the-global-incidence-of-hashimoto-thyroiditis>. Accessed: 25 Mar 2020.
2. Smyth MC. Intestinal permeability and autoimmune diseases. *Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research*. 2017;10:hzx015. doi:10.1093/biohorizons/hzx015.
3. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:521. doi:10.3389/fimmu.2017.00521.
4. Campbell AW. Autoimmunity and the gut. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:152428. doi:10.1155/2014/152428.
5. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015;14(2):174-180. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.016.
6. Pankiv IV. Prevalence of autoimmune thyroiditis among women with vitamin D deficiency. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017;13(5):336-339. doi:10.22141/2224-0721.13.5.2017.110023. (in Ukrainian).
7. Sheremet MI, Shidlovskiy VO, Sidorchuk LP. Autoimmune thyroiditis. Modern views on the pathogenesis and treatment (literature review). *Endokrynologia*. 2014;19(3):227-235.
8. Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev*. 2002;1(1-2):97-103. doi:10.1016/s1568-9972(01)00016-7.
9. Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(1):34-44. doi:10.1017/S0029665118001192.
10. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012;42(2):252-265. doi:10.1007/s12020-012-9703-2.
11. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6):R241-R252. doi:10.1530/EJE-14-0047.
12. Duntas LH, Stathatos N. Toxic chemicals and thyroid function: hard facts and lateral thinking. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(4):311-318. doi:10.1007/s11154-016-9331-x.
13. Brent GA. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2010;20(7):755-761. doi:10.1089/thy.2010.1636.
14. Virili C, Centanni M. Does microbiota composition affect thyroid homeostasis?. *Endocrine*. 2015;49(3):583-587. doi:10.1007/s12020-014-0509-2.
15. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenega S. Environmental Issues in Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:50. doi:10.3389/fendo.2017.00050.
16. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut*. 2018;67(2):226-236. doi:10.1136/gutjnl-2017-314205.
17. Alkanani AK, Hara N, Gottlieb PA, et al. Alterations in Intestinal Microbiota Correlate With Susceptibility to Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2015;64(10):3510-3520. doi:10.2337/db14-1847.
18. Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1614-1622. doi:10.1136/annrheumdis-2016-211064.
19. Köhling HL, Plummer SF, Marchesi JR, Davidge KS, Ludgate M. The microbiota and autoimmunity: Their role in thyroid autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2017;183:63-74. doi:10.1016/j.clim.2017.07.001.
20. Nagy G, Huszthy PC, Fossum E, Kontinen Y, Nakken B, Szodoray P. Selected Aspects in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:351732. doi:10.1155/2015/351732.
21. Berbers RM, Nierkens S, van Laar JM, Bogaert D, Leavis HL. Microbial Dysbiosis in Common Variable Immune Deficiencies: Evidence, Causes, and Consequences. *Trends Immunol*. 2017;38(3):206-216. doi:10.1016/j.it.2016.11.008.
22. Yasmin Noone. Why can't anyone tell you exactly 'why' you have autoimmune thyroiditis? Available from: <https://www.sbs.com.au/food/article/2018/05/03/why-cant-anyone-tell-you-exactly-why-you-have-autoimmune-thyroiditis>.
23. Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrázola I, et al. Intestinal Microbiota Influences Non-intestinal Related Autoimmune Diseases. *Front Microbiol*. 2018;9:432. doi:10.3389/fmicb.2018.00432.
24. Almonacid DE, Kraal L, Ossandon FJ, et al. 16S rRNA gene sequencing and healthy reference ranges for 28 clinically relevant microbial taxa from the human gut microbiome. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176555. doi:10.1371/journal.pone.0176555.
25. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361(9356):512-519. doi:10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
26. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001;345(5):340-350. doi:10.1056/NEJM200108023450506.
27. Fiedorová K, Radvanský M, Bosák J, et al. Bacterial but Not Fungal Gut Microbiota Alterations Are Associated With Common Variable Immunodeficiency (CVID) Phenotype. *Front Immunol*. 2019;10:1914. doi:10.3389/fimmu.2019.01914.
28. Zhao F, Feng J, Li J, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. *Thyroid*. 2018;28(2):175-186. doi:10.1089/thy.2017.0395.

29. Aarts E, Ederveen THA, Naaijen J, et al. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183509. doi:10.1371/journal.pone.0183509.
30. Ma Y, Shi N, Li M, Chen F, Niu H. Applications of Next-generation Sequencing in Systemic Autoimmune Diseases. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015;13(4):242-249. doi:10.1016/j.gpb.2015.09.004.
31. Miyake S, Kim S, Suda W, et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137429. doi:10.1371/journal.pone.0137429.
32. Xu H, Liu M, Cao J, et al. The Dynamic Interplay between the Gut Microbiota and Autoimmune Diseases. *J Immunol Res*. 2019;2019:7546047. doi:10.1155/2019/7546047.
33. Selber-Hnatiw S, Rukundo B, Ahmadi M, et al. Human Gut Microbiota: Toward an Ecology of Disease. *Front Microbiol*. 2017;8:1265. doi:10.3389/fmicb.2017.01265.
34. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today*. 1993;14(9):426-430. doi:10.1016/0167-5699(93)90244-F.
35. Liang B, Mamula MJ. Molecular mimicry and the role of B lymphocytes in the processing of autoantigens. *Cell Mol Life Sci*. 2000;57(4):561-568. doi:10.1007/PL00000718.
36. O'Garra A, Vieira P. Regulatory T cells and mechanisms of immune system control. *Nat Med*. 2004;10(8):801-805. doi:10.1038/nm0804-801.
37. Gallo A, Passaro G, Gasbarrini A, Landolfi R, Montalto M. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An update. *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7186-7202. doi:10.3748/wjg.v22.i32.7186.
38. Blander JM, Longman RS, Iliev ID, Sonnenberg GF, Artis D. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nat Immunol*. 2017;18(8):851-860. doi:10.1038/ni.3780.
39. Passos MDCF, Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(3):255-262. doi:10.1590/S0004-2803.201700000-31.
40. Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(5):479-497. doi:10.1046/j.1440-1746.2003.03032.x.
41. Feng T, Elson CO. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. *Mucosal Immunol*. 2011;4(1):15-21. doi:10.1038/mi.2010.60.
42. Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(3):159-169. doi:10.1038/nri2710.
43. Chairatana P, Nolan EM. Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin A: microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2017;52(1):45-56. doi:10.1080/10409238.2016.1243654.
44. Mukherjee S, Hooper LV. Antimicrobial defense of the intestine. *Immunity*. 2015;42(1):28-39. doi:10.1016/j.immuni.2014.12.028.
45. Litwińczuk M, Szydelko J, Szydelko M. The role of gut microbiota in patients with autoimmune thyroid diseases – current status and future perspectives. *J Educ Health Sport*. 2019;9(9):816-827. doi:10.5281/zenodo.3460391.
46. Richards JL, Yap YA, McLeod KH, Mackay CR, Mariño E. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Transl Immunology*. 2016;5(5):e82. doi:10.1038/cti.2016.29.
47. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res*. 2017;4:14. doi:10.1186/s40779-017-0122-9.
48. Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):3-10. doi:10.1016/j.autrev.2013.06.004.
49. Fasching P, Stradner M, Graninger W, Dejaco C, Fessler J. Therapeutic Potential of Targeting the Th17/Treg Axis in Autoimmune Disorders. *Molecules*. 2017;22(1):134. doi:10.3390/molecules22010134.
50. McGuckin MA, Lindén SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):265-278. doi:10.1038/nrmicro2538.
51. Kelsall B. Recent progress in understanding the phenotype and function of intestinal dendritic cells and macrophages. *Mucosal Immunol*. 2008;1(6):460-469. doi:10.1038/mi.2008.61.
52. van Wijk F, Cheroutre H. Mucosal T cells in gut homeostasis and inflammation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6(4):559-566. doi:10.1586/eci.10.34.
53. Tomasello G, Tralongo P, Amoroso F, et al. Dysmicrobism, Inflammatory Bowel Disease And Thyroiditis: Analysis Of The Literature. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29(2):265-272.
54. Weil ZM, Borniger JC, Cisse YM, Abi Salloum BA, Nelson RJ. Neuroendocrine control of photoperiodic changes in immune function. *Front Neuroendocrinol*. 2015;37:108-118. doi:10.1016/j.yfrne.2014.10.001.
55. Rodríguez Y, Rojas M, Gershwin ME, Anaya JM. Tick-borne diseases and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2018;88:21-42. doi:10.1016/j.jaut.2017.11.007.
56. Vojdani A. A Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:437231. doi:10.1155/2014/437231.
57. Campbell AW. Pesticides: our children in jeopardy. *Altern Ther Health Med*. 2013;19(1):8-10.
58. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(1):10.1002/mnfr.201600129. doi:10.1002/mnfr.201600129.
59. Kellman R. Hashimoto's Thyroiditis: We Can Win This Battle!. Available from: https://www.huffpost.com/entry/hashimoto-s-thyroiditis-we_2_b_7118690.
60. Petru G, Stünzner D, Lind P, Eber O, Möse JR. Antibodies to *Yersinia enterocolitica* in immunogenic thyroid diseases. *Acta Med Austriaca*. 1987;14(1):11-14. (in German).
61. Desailly R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virol J*. 2009;6:5. doi:10.1186/1743-422X-6-5.
62. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2(9):416-422. doi:10.1038/ncpgasthep0259.
63. Mindd Foundation. Autoimmune Thyroid Disease Begins with the Diet, Not in the Thyroid. Available from: <https://mindd.org/autoimmune-thyroid-disease-begins-diet/>.

64.

Отримано/Received 15.05.2020

Рецензовано/Revised 29.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 09.06.2020 ■

Information about authors

Viktor Shidlovskiy, MD, Professor of the Department of Surgery 1 with Urology, Minimally Invasive Surgery and Neurosurgery named after Professor L.Ya. Kovalchuk, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-8869-5780>

Olexandr Shidlovskiy, MD, PhD, Professor of the General Surgery Department, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-5049-7404>

Michael Sheremet, MD, PhD, Associate Professor of the Surgery Department 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3320-2421>

Larysa Sydorчук, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>

Ivan Pankiv, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5576-636X>

Шидловский В.А.¹, Шидловский А.В.¹, Шеремет М.И.², Сидорчук Л.П.², Паньків І.В.²

¹ Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, г. Тернопіль, Україна

² Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці, Україна

Тиреоидит Хашимото: современные взгляды на патогенез (обзор литературы)

Резюме. Во всем мире отмечается постоянный рост заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом Хашимото. Этиология и патогенетические механизмы его развития неизвестны. Считается, что причиной может быть растущая антигенная нагрузка на иммунную систему со стороны триггеров внешней среды, таких как характер и качество пищи, дисбактериоз кишечника, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции. В результате действия нескольких этих факторов или одного из них иммунная система кишечника теряет способность идентифицировать антигены, поступающие с пищей, и ошибочно начинает вырабатывать антитела к тканям организма. Ведущая роль в развитии этого процесса отводится дисбактериозу кишечника. В обзоре проведен анализ данных литературы относительно значения дисбактериоза и иммунной системы кишечника в развитии аутоиммунитета и тиреоидита Хашимото. Естественная микрофлора кишечника находится в тесной и постоянной связи с иммунной системой слизистой оболочки. Иммунная система ограничивает вторжение в ткани стенки кишечника большого разнообразия микробов, а среди них и потенциальных патогенов, которые могут попадать с пищей. Несмотря на иммунные барьеры, бактерии могут найти пути для перехода через эпителиальный слой.

В таком случае запускаются механизмы уничтожения бактерий — фагоцитоз и элиминация макрофагами. Дисбактериоз кишечника приводит к аутоиммунным заболеваниям и изменяет привычные режимы процессов пищеварения и всасывания, функционирования слизистой оболочки и иммунной системы. Дисбактериоз кишечника вызывает нарушение функциональной плотности его слизистой оболочки. Сущность этого процесса заключается в том, что количество белка, заполняющего пространство между энтероцитами и склеивающего их между собой, образуя таким образом защитный барьер, при дисбактериозе уменьшается. Данный процесс регулируется специфическим белком зонулином, который в физиологических условиях регулирует всасывание пищевых ингредиентов и создает выборочную проходимость молекул. При дисбактериозе уменьшается выборочная проницаемость стенки кишечника, сквозь нее начинают проходить токсины, продукты неполного гидролиза и другие антигены, создающие нагрузку на иммунную систему. Эти процессы способствуют возникновению пищевой непереносимости, аллергии и развитию аутоиммунитета.

Ключевые слова: тиреоидит Хашимото; патогенез; дисбактериоз кишечника; иммунная система; обзор

V.A. Shidlovskiy¹, A.V. Shidlovskiy¹, M.I. Sheremet², L.P. Sydorчук², I.V. Pankiv²

¹ I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Hashimoto's thyroiditis: modern views on the pathogenesis (literature review)

Abstract. There is a steady increase in the incidence of Hashimoto's autoimmune thyroiditis worldwide. The etiology and pathogenetic mechanisms of its development are unknown. It is believed that the cause may be increasing and rapidly changing antigenic load on the immune system by environmental triggers such as the nature and quality of food, intestinal dysbacteriosis, bacterial, viral and fungal infections. Due to the action of several of these factors or one of them, the intestinal immune system loses the ability to identify antigens that come with food and mistakenly begins to produce antibodies to body tissues. Leading importance in the development of this process is given to intestinal dysbacteriosis. The review analyzes the literature data on the importance of dysbacteriosis and the intestinal immune system in the development of autoimmunity and Hashimoto's thyroiditis. The natural intestinal microflora is in close and constant contact with the immune system of the mucous membrane. The immune system limits the invasion of intestinal wall tissues by a wide variety of microbes, including potential pathogens that can be ingested with food. Despite immune barriers, bacteria can find ways to cross

the epithelial layer. In this case, the mechanisms of bacterial destruction are triggered — phagocytosis and elimination by macrophages. Intestinal dysbacteriosis leads to autoimmune diseases and changes the usual modes of digestion and absorption, the functioning of the mucous membrane and the immune system. Intestinal dysbacteriosis causes a violation of the functional density of its mucous membrane. The essence of this process is that the amount of protein that fills the space between the enterocytes and binds them together, thus forming a protective barrier, is reduced in dysbacteriosis. This process is regulated by a specific protein zonulin, which under physiological conditions regulates the absorption of food ingredients and creates a selective permeability of molecules. In dysbacteriosis, the selective permeability of the intestinal wall is lost. Toxins, products of incomplete hydrolysis and other antigens that create a load on the immune system begin to pass through it. These processes lead to food intolerance, allergies and the development of autoimmunity.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis; pathogenesis; intestinal dysbacteriosis; immune system; review