

## ОСОБЛИВОСТІ АВТОІМУННОЇ ПАТОЛОГІЇ НА ТЛІ ВІКОВОЇ ІНВОЛЮЦІЇ ТИМУСА І ГІПОЕСТРОГЕНІЇ

Гончарова О. А.

*Харківська медична академія післядипломної освіти  
oa\_goncharova@mail.ru*

Гендерні розбіжності за частотою автоімунної патології із превалюванням її поширеності у жінок обумовлюють актуальність проблеми визначення впливу статевих гормонів на імунну систему. Встановлено, що маніфестації автоімунних захворювань (АІЗ) у жінок найчастіше спостерігаються у періоди дисгормональних змін. Це або пубертатний період, або ранній післяпологовий, а найчастіше — клімактеричний [1, 2]. Особливо вираженими є статеві розбіжності за частотою АІЗ, котрі дебютують у віці понад 35 років [3, 4].

На сьогодні необхідно враховувати визнаний факт вікових змін імунної системи. Відомо, що в процесі вікової інволюції імунної системи Т-клітинна відповідь досягає піка в пубертаті і з часом поступово знижується. Від початку пубертату статеві та надниркові стероїди спричиняють інволюцію центрального органу імунної системи — тимуса, індукуючи апоптоз тимоцитів. Із віком ендокринна функція тимуса, зокрема дозрівання Т-клітин, зменшується, що позначається терміном «тимусна менопауза» [5, 6].

У жінок постменопаузального періоду завершується інволюція тимуса. На місці тимуса утворюється жирова тканина. Однак у будь-якому віці у жировій клітковині переднього середостіння залишаються острівці паренхіми тимуса масою 2–4 г. Разом із масою тимуса зменшується його секреторна функція, але менше ніж на 50% вона

не знижується [7]. Вікова інволюція тимуса є основою зниження активності клітинного імунітету в осіб похилого віку. Встановлено, що з віком серед популяцій тимоцитів найбільшою мірою зменшується кількість кортикальних CD4+ та CD8+ клітин [8]. За сучасними уявленнями, вікова інволюція тимуса — генетично запрограмований процес, у відтворенні якого важливу роль відіграють гормональні впливи інших ендокринних залоз, у тому числі статеві та тиреоїдні гормони.

Тимус є одночасно органом імунної та ендокринної систем, джерелом гормонів і мішенню для них. У тимусі, завдяки клітинній мозаїчності, присутні клітини-мішені практично для всіх відомих гормонів і нейропептидів. В свою чергу, поліпептиди тимічного походження впливають на функціонування імунної, ендокринної, нервової систем, а секреція тимусом тимічних гормонів залежить від регулюючого впливу гіпоталамуса за принципом зворотного зв'язку [9].

Тимус безпосередньо залучений у метаболізм стероїдних, у першу чергу статевих, гормонів. Тимозин стимулює секрецію лютеїнізуючого гормону (ЛГ), впливаючи на секрецію естрогенів. В умовах старіння в крові жінок вміст естрадіолу поступово зменшується, що призводить до змін співвідношення між естрадіолом та тестостероном у бік відносної переваги андрогенів. Встановлена здатність статевих стероїдів моду-

лювати продукцію та вивільнення з тимуса гуморальних факторів [10].

Тиреоїдні гормони беруть участь у контролі ендокринної функції тимуса. В експерименті введення тиреоїдних гормонів викликало зворотність вікового зниження функції тимуса та його залежність від недостатності тиреоїдних гормонів [11].

Одночасно із віком у центральних лімфоїдних органах зменшується продукція незрілих лімфоцитів ( $T_0$ ), що призводить до звуження розпізнавання специфічних антигенів (АГ) («своє—чуже») імунною системою. Це прогресуюче зниження здатності імунної системи реагувати на чужеродні агенти пояснює факт збільшення реактивності до автоімунних АГ і підвищення захворюваності на автоімунну патологію [12].

Вікові зміни у тимусі пов'язані також із зовнішніми чинниками, до яких належать зміни рівнів стероїдних гормонів і рівнів циркулюючих у крові інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2 [13]. Периферична імунна система також є схильною до старіння. Встановлено, що із віком руйнується Т-клітинна проліферація та цитокіновий профіль, включаючи зниження продукції ІЛ-2 та підвищення продукції деяких інших прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП), а також цитокінів, котрі забезпечують гуморальний імунітет (ІЛ-4, ІЛ-5) [14].

Інволютивні зміни Т-клітинної активності та цитокінового профілю, а значить — і В-клітинної диференціації і синтезу анти-

тіл (АТ), можуть сприяти розвитку деяких імунопатологічних станів, пов'язаних із віком, у тому числі остеопорозу, атеросклерозу та АІЗ [12, 15]. При цьому чітко відокремити вікові зміни імунної системи від менопаузальних практично не уявляється можливим, бо зміни рівнів статевих стероїдів, у свою чергу, є одним із факторів старіння імунної системи.

Таким чином, постменопаузальний період характеризується одночасними інволютивними процесами і в гормональній, і в імунній сферах, які є взаємозалежними, зокрема, стосовно дії статевих та тиреоїдних гормонів, з одного боку, і функціонування тимуса — з іншого. Внаслідок цих змін, у першу чергу, страждає клітинна ланка імунної відповіді за рахунок зменшення кількості Т-супресорів/цитотоксинів (CD8), а саме ці зміни є притаманними для автоімунної патології.

Процес формування елементів імунної системи відбувається у три етапи (табл. 1), і на кожному з них цей процес визначається станом гормонального гомеостазу в певному періоді [16].

Після антигенної стимуляції різні ступені формування клонів активуються и призводять до утворення нових функціонально зрілих ефекторних лімфоїдних субкласів.

Згідно з міжнародною класифікацією, всі основні антигенні маркери лімфоцитів і інших клітин імунної системи зведено в групи та означено як кластери диференці-

Т а б л и ц я 1

## Етапи диференціації Т- та В-лимфоцитів [16]

Етап	Т-лімфоцити	В-лімфоцити
I етап ранніх передвісників	У костному мозку під впливом диференційованого сигналу на поверхні лімфоїдної стовбурової клітини експресується рецептор ГП-33 (глікопротеїн із молекулярною масою $3,3 \times 10^4$ Д)	У костному мозку під впливом диференційованого сигналу на поверхні лімфоїдної стовбурової клітини експресується сурогатна легка ланка (L-ланка) IgM.
II етап незрілих попередників	У тимусі ГП-33 трансформується в антиген, який розпізнає рецептор. Забезпечується толерантність до автоантигенів	У костному мозку на поверхні В-лімфоцитів експресується молекула IgM. Забезпечується толерантність до автоантигенів.
III етап зрілих, Т- і В-лімфоцитів	У тимусі на поверхні лімфоцита з'являються диференціровочні рецептори для різних субпопуляцій	У костному мозку на поверхні В-лімфоцитів з'являється IgG.

ації (CD). Набір різноманітних CD на окремих клітинах (табл. 2) складає фенотип (поверхнева характеристика) [17].

Адгезивною молекулою для МНС I класу є CD8, котра експресується приблизно на третині периферичних Т-клітин. Субпопуляція CD8 Т-лімфоцитів включає цитотоксичні та супресорні Т-лімфоцити [8]. Адгезивною молекулою для МНС II класу є CD4, котра експресується на субпопуляції Т-хелперів. У свою чергу, Т-хелпери розподіляють на дві субпопуляції: 1 та 2 типів (Th1 та Th2), які виконують різні хелперні функції за рахунок продукції різних цитокінів. Гуморальну ланку імунної системи являють собою В-лімфоцити, тривалість життя яких коливається від декількох днів до багатьох років [16]. Зміни гормонального гомеостазу, поряд із антигенною стимуляцією, є фактором, що індукує активацію імунної системи.

Встановлено, що саме статеві стероїди впливають на здатність зрілих ефекторних клітин до реалізації імунної відповіді. Пряма дія статевих гормонів на органи та тканини імунної системи забезпечується рецепторно-опосередкованим шляхом. Натепер чітко ідентифіковано різні рецептори як прогестерону (PRA, PRB), так і естрогенів (ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ ) [18].

Наявність рецепторів до естрогенів на ретикуло-епітеліальному матріксі тимуса пояснює можливість регуляції функції імунної системи як непрямим шляхом — через зниження продукції гормонів тимуса (тирозину, тимопоетину, тимічного гуморального фактору, тимоліну) та вплив на рівні цитокінів, так і прямим шляхом — через лімфоцитарні стероїдні рецептори [19]. При цьому рецептори до естрогенів ідентифіковано і на лімфоїдних клітинах, і на циркулюючих лімфоцитах. Особливо багато відповідних рецепторів на CD8+ Т-клітинах, тобто, на клітинах цитолітичної супресивної дії [20].

Встановлено, що естрадіол стимулює антигенспецифічну імунну відповідь, можливо, шляхом пригнічення CD8+ Т-клітин і, відповідно, активації CD4+ Т-клітин та (через останнє) регулює В-клітинну функцію [12]. Крім того, встановлено існування як андрогенових, так і естрогенових рецепторів і на стромальних клітинах кісткового мозку. Це дозволяє припустити, що стромальні клітини являють собою потенційну мішень для естрогенної CD активації [21].

Естрогени сповільнюють продукцію лімфоцитів опосередковано через стромальні клітини, спричиняючи синтез у них субстанцій, що супресують В-лімфопоез. Крім то-

Т а б л и ц я 2

## Специфічні та неспецифічні клітини імунної системи [17]

Клітини	Функція
В-лімфоцити	Попередники клітин, які продукують антитіла.
Т-лімфоцити	Розпізнають і взаємодіють із антигенами, представленими на чужеродних агентах; існують різні популяції.
Т-хелпери (CD4+)	Сприяють діленню і диференціації В-клітин, продукції антитіл.
Т-цитотоксичні (CD8+)	Ушкоджують клітини-мішені.
Т-супресори (CD8+)	Пригнічують активність інших Т- і В-клітин.
Моноцити	Циркулюючі неспецифічні фагоцити, антигенпрезентуючі клітини.
Макрофаги	Моноцити, які мігрують у тканини.
Гранулоцити	Фагоцитарні клітини з коротким терміном життя (2–3 дні), які мігрують у тканини під впливом хемотаксису.
Натуральні кілери	Неспецифічні цитотоксичні клітини, здатні мігрувати у різні пухлини або клітини, інфіковані вірусом.

го, самі попередники В-лімфоцитів також є прямою мішенню для статевих стероїдів. Висока афінність естрогенових рецепторів проявляється не тільки на лімфоцитах і клітинах кісткового мозку, але й на тимоцитах, макрофагах і ендотеліальних клітинах [22]. Вплив естрогенів на макрофаги та інші антигенпрезентуючі клітини (АПК) виражений незначно, але в той же час має місце підвищення фагоцитарної активності та інгібування макрофагального ІЛ-1. Таким чином, макрофаги можна розглядати як мішень для прямої та непрямої дії статевих гормонів.

Естрогенові рецептори виявлено також на природних кілерах, основна властивість яких — цитотоксичність і здатність продукувати цитокини [23]. Крім того, естрогени беруть участь у активації мембранозв'язуючих рецепторів до гормонів тимуса та цитокинів [8]. Естрогени впливають на цитокини, забезпечуючи: альтерацію експресії цитокинів на рівні транскрипції та посттранскрипційному етапі; модуляцію експресії цитокинових рецепторів; модифікацію ефекту цитокинів на клітини-мішені [24].

Доведено, що адекватна імунна відповідь забезпечується певним гормональним гомеостазом, і будь-які його зміни призводять до порушення нормальної імунної реактивності. Так, в умовах дефіциту естрогенів, тобто в менопаузі, значно знижується співвідношення між CD4+ та CD8+, знижуються рівні CD8+ та CD3+, підвищується активність натуральних кілерів, зростає кількість і активність В-лімфоцитів [25].

Водночас, не можна не враховувати, що вплив естрогенів на Т- і В-лімфоцити та на імунну систему в цілому є дозозалежними [15]. У високих концентраціях естрогени блокують розвиток Т-клітин у вилочковій залозі, спричиняючи пригнічення Т-цитотоксиків і активуючи Т-хелпери, під впливом яких активується дозрівання В-лімфоцитів, а, значить, і збільшується продукція АТ у відповідь на антигенну стимуляцію. Низькі дози естрогенів забезпечують так звану імуномодуючу дію, тобто, сприяють відновленню дисімунних порушень, що розвиваються на тлі естрогендефіциту [26].

Встановлений вплив статевих стероїдів на імунну систему дозволяє розглядати зміни їх рівнів у різні періоди життя жінки як одну з можливих ланок патогенезу у неї автоімунної патології [27].

Вплив прогестерону на імунну систему здійснюється опосередковано через глюкокортикоїдні рецептори, оскільки, на відміну від естрогенових рецепторів, лімфоцити не мають класичних прогестеронових рецепторів, але, як і макрофаги, мають глюкокортикоїдні рецептори. Глюкокортикоїди виказують Т-супресивний і протизапальний ефекти через моноцити, цитокини Т-клітинного генезу, особливо ІЛ-1, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-2. Прогестерон і ацетильовані прогестини прегнаного типу активують глюкокортикоїдні рецептори та виказують глюкокортикоподібну імуносупресивну дію, яка включає інгібування Т-клітинної активності, розвиток лімфоцитопенії [28, 29]. Водночас встановлено, що введення прогестерону за умов нормального його метаболізму стимулює Th1 відповідь, тоді як естрогени її пригнічують [30].

Дія прогестерону на гуморальну ланку імунітету, як і дія глюкокортикоїдів, носить протилежний характер: індукується секреція Т-хелперами ІЛ-4 та ІЛ-5, що сприяє диференціації В-клітин і синтезу АТ. Прогестерон також впливає на запальну реакцію шляхом активації ІЛ-1, ФНП та пригнічення синтезу NO [15, 31].

Встановлено, що попередня стимуляція естрогенами клітин вилочкової залози сприяє синтезу на них прогестеронових рецепторів. Таким чином, пряма адекватна дія прогестерону на імунну систему є можливою за умов наявності достатньої кількості естрогенів. Прогестерон може також стимулювати переключення Th1 реакції на Th2 [30].

Таким чином, у світі сучасних уявлень можна вважати, що процес диференцировки Т-хелперів 1 та 2 типів (Th1 та Th2) забезпечується не тільки співвідношенням найважливіших регуляторних цитокинів (ІЛ-12, ІНФ- $\gamma$ , ІЛ-4, ІЛ-10), але й рівнями статевих гормонів (особливо прогестерону) на даний час [8].

Торкаючись питання впливу андрогенів



Рис. Ендокринна регуляція імунної відповіді [30].

нів на імунну систему, слід зазначити, що на тимоцитах виявлено андрогенові рецептори. Під впливом дегідроепіандростерону та андростендіону спостерігається переважання імуносупресивних глюкокортикоподібних ефектів [13]. Схематично ендокринна регуляція імунної відповіді з урахуванням рівнів жіночих статевих стероїдів представлена на рисунку.

Як видно на схемі, рівень жіночих статевих стероїдів є ключовим фактором, який визначає розвиток імунної відповіді за моделлю Th1 (за умов низького рівня естрогенів) або Th2 (за умов високих рівнів естрогенів і прогестерону). За Th1 відповіді домінує клітинний імунітет. Цей фактор впливає на значне зростання частоти автоімунного тиреоїдиту (АІТ) у жінок на тлі гіпоестрогенії, зокрема у постменопаузальному періоді.

Імунорегуляторний вплив гіпофізарних гонадотропінів найчастіше опосередковується через регуляцію синтезу та секреції статевих стероїдів. Невелика кількість досліджень пов'язана із реципрокними взаємовідношеннями між гіпофізарними гонадотропінами та цитокінами (табл. 3)

Відомо, що ФСГ, ХГ та ЛГ посилюють синтез і секрецію ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ФНП. Деякі цитокіни, в свою чергу, характеризуються помітним впливом на нейроендокринну секрецію гормонів. Наприклад, ІЛ-1 у певній концентрації бере участь в індукції секреції гонадотропінів; ІЛ-6 розглядається як гонадотропний гормон, який бере участь у процесах старіння жінок і блокує із віком синтез стероїдних гормонів, що відбивається на синтезі гіпофізарних гонадотропінів. ІФ- $\alpha$  та  $\gamma$  інгібують продукцію естрадіолу слабодиференційованими клітинами гранульозної оболонки малих фолікулів, але не впливають на неї у високодиференційованих клітинах гранульозної оболонки великих фолікулів.

Вплив гормонів гонадотропної системи, у тому числі гіпофізарних гонадотропінів, на синтез і секрецію окремих цитокінів особливо виражений у постменопаузальних жінок. Відомо, що із віком рівні синтезу більшості статевих гормонів падають. У зв'язку з цим у сироватці крові постменопаузальних жінок спостерігаються зміни рівнів окремих цитокінів. Найбільш чутливі зміни мають

місце у концентраціях ІЛ-6, ІЛ-8, а також ФНП. У випадку, коли постменопаузальним жінкам призначають замісну гормональну терапію (ЗГТ) — естрогени або естрогени + прогестин — цитокиновий баланс Th1/Th2 частково відновлюється. Однак треба дуже ретельно підбирати дозу препаратів, бо неконтрольоване підвищення ФСГ-індукованого ІЛ-6 може стати причиною кардіоваскулярної патології, а саме це знизило інтерес до призначення жінкам у постменопаузі ЗГТ [32].

Серед усіх гіпофізарних гормонів найбільшою мірою досліджено вплив на імунну систему пролактину (ПРЛ). За своїми фізико-хімічними характеристиками ПРЛ відносять до надродини цитокинів. Рецептори до нього відносять до надродини мембрано-асоційованих цитокинових рецепторів, котрі не виказують власну тирозин-кіназну активність [33]. Як встановлено численними дослідженнями, ПРЛ впливає на клітини-мішені подібно до інших цитокинів. Він підвищує експресію CD25+, стимулює киснезалежний метаболізм макрофагів, інгібує Т-клітинний апоптоз у певних умовах, підвищує продукцію АТ В-клітинами; є припущення щодо

участі ПРЛ у відповіді Т-лімфоцитів за ІЛ-2 шляхом з підсиленням експресії відповідних рецепторів. Таким чином, ПРЛ розглядається як імуномодулятор [31].

Статеві гормони впливають на розвиток В-лімфоцитів на всіх рівнях. Механізм цього феномену поки не досліджено. Припускають, що важливим компонентом гормонального впливу на В-лімфоцити є Т-хелпери. Різностямована дія статевих стероїдів на В-лімфоцити обумовлює статевий диморфізм реакцій гуморального імунітету (табл. 4) [31].

Цитокини в імунній системі виказують цілу низку різностямованих впливів, які регулюють активацію та забезпечують взаємодію між різними субпопуляціями імунокомпетентних клітин. Взаємодія між статевими стероїдами та цитокінами — питання вельми складне і досліджене не до кінця. В літературі розглянуто тільки основні його риси (табл. 5) [14].

Таким чином, статеві стероїди ефективно модулюють функції імунної системи на всіх рівнях.

Проведений аналіз публікацій, які характеризують стан імунного і гормонального

Т а б л и ц я 3

**Функції гонадотропних гормонів у репродуктивній системі та їх імуномодуляторна дія [31]**

Гормон	Клітини продуценти	Регуляція синтезу	Основні функції репродуктивній системі	Основні імунорегуляторні ефекти
ФСГ	Гіпофізарні продуценти	Гонадотропін-релізінг гормон (ГнРГ), цитокини	Разом із естрогенами індукує ароматизаційну реакцію, стимулює ділення клітин мікрооточення для статевих клітин (клітини Серголі, гранульозної оболонки), стимулює експресію власних рецепторів і рецепторів для ЛГ на клітинах-мішенях	Посилне синтез прозапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП) та імуномодуляторних (ІЛ-6) цитокинів.
ЛГ	Гіпофізарні гонадотропіни	ГнРГ, цитокини	Стимулює продукцію стероїдних гормонів, прогестерону, простагландінів	Посилне синтез прозапальних (ІЛ- $\beta$ , ФНП) і імуномодуляторних (ІЛ-6) цитокинів
ХГ	Гіпофізарні гонадотропоцити синцитіотрофобласт	ГнГР, активін, інгібін, цитокини, ростові фактори	Підтримує життєдіяльність жовтого тіла	Сприяє продукції цитокинів прозапальної дії

## Вплив стероїдів на тимус [31]

Гормон	Результат впливу на тимус	Можливі механізми опосередкованого впливу на тимус	Рецепція на клітинах тимусу
Андрогени	Інволюція тимуса	Антипроліферативний ефект (+); стимуляція апоптозу (?); контроль міграції тимоцитів на периферію (?)	Тимоцити (+); Епітеліальні клітини (+?)
Естрогени	Інволюція тимуса	Антипроліферативний ефект (?); стимуляція апоптозу (?); контроль міграції тимоцитів на периферію (+?); стимуляція екстратимічного дозрівання	Тимоцити (+); Епітеліальні клітини (+)
Прогестини	Інволюція тимуса	Дія синергічно дії естрогенів	Тимоцити (+); Епітеліальні клітини (+)

## Вплив статевих стероїдів на продукцію деяких цитокінів [14]

Цито-кін	Продукція	Головний ефект	Зв'язок із статевими стероїдами
ІЛ-1	Більшою мірою моноцитами та макрофагами	Посилює проліферацію Т-лімфоцитів у відповідь на поліклональні активатори. Розглядається як медіатор природного імунітету	Рівні ІЛ-1 характеризуються статевим диморфізмом: у плазмі їх вміст вище у жінок, ніж у чоловіків у репродуктивному віці. Підвищення у вагітних рівнів статевих стероїдів супресує синтез ІЛ-1 $\beta$ — головного прозапального цитокіну родини ІЛ-1
ІЛ-2	Th1 клітинами	Стимулює проліферацію інших Т-лімфоцитів, через що посилює активність локальної імунної відповіді, експресію власних рецепторів на поверхні багатьох клітин імунної системи, в т. ч. Т- і В-лімфоцитах і макрофагах	Поки що не вдалося довести вірогідний вплив якогось із статевих стероїдів у фізіологічній концентрації на експресію ІЛ-2. Відсутній і статевий диморфізм у рівнях його в плазмі крові
ІЛ-4	Th2 клітинами	Називають ростовим фактором В-лімфоцитів. Має широкий спектр дії. Стимулює рост Т- і В-лімфоцитів. Індукує експресію молекул МНС II у різних клітинах	У мишей продукція ІЛ-4 активніша у самців. Вона збільшується при вагітності (ІЛ-2 залишається незмінним), що дозволяє зробити висновок щодо переважного значення реакцій гуморального імунітету порівняно із клітинним у вагітних. Прямі докази стосовно ролі статевих гормонів у керівництві синтезом та секрецією ІЛ-4 поки відсутні
ІЛ-5	Th2 клітинами	Є фактором диференціації еозинофілів. Відіграє роль ростового фактора для В-клітин, індукуючи циркулюючі В-клітини на синтез ІgА. Рецептори до ІЛ-5 є на В-лімфоцитах і відсутні на Т-клітинах.	Андрогени у фізіологічних дозах інгібують синтез ІЛ-5. Прогестерон (у дозі, що значно перевищує фізіологічну) стимулює продукцію ІЛ-5 активованими антигеном CD4+ лімфоцитами. Рецептори статевих гормонів на клітинах-продуцентах ІЛ-5 відсутні
INF- $\gamma$	Продукт метаболізму Th1. Продукується і CD8+ лімфоцитами	Посилює реакції клітинного імунітету шляхом стимуляції експресії молекул МНС I та II на клітинах-мішенях. Активує антигенпрезентацію ефекторними лімфоцитами. Сприяє диференціюванню Th1 (інгібуючи проліферацію Th2) і дозріванню CD8+ лімфоцитів.	У самиць мишей вище рівні індукованої продукції INF- $\gamma$ , а кастрація самців веде до підвищення його рівнів у плазмі. Клітини-продуценти INF- $\gamma$ мають на своїй поверхні специфічні для статевих стероїдів рецептори

гомеостазу у жінок, у тому числі у віковому аспекті, та взаємин між ними, дозволяє сформулювати наступні висновки:

— постменопаузальний період супроводжується інволюцією імунної системи із зниженням активності клітинного імунітету, зокрема, внаслідок зменшення кількості і CD4+, і CD8+ Т-лімфоцитів, зниженням активності цитокінів, змінами процесів апоптозу. За таких умов симптоматика авто-

імунного тиреоїдиту у цього контингенту хворих є зовсім невиразною;

— ключовим чинником у розвитку автоімунних захворювань за Th1 та Th2-шляхами є рівень естрогенів в організмі. За значної гіперестрогенемії автоімунна патологія розвивається за моделлю Th2 з переважним порушенням гуморальної ланки, а за стійкої гіпоестрогенемії (постменопаузальний період) — за Th1 шляхом, який є Т-клітинноопосередкованим.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Pan'kiv VI. *Praktychna tyreoi'dologija, Donec'k*, 2011: 224 p.
- Karimova MM, Halimova ZJu, Razumenko EV. *Original'nye Issledovanija* 2010; 8(32):32–35.
- Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaja VM. *Fundamental'naja i klinicheskaja tireoidologija: Ucheb. posobie, Moskva*, 2007: 816 p.
- Kulikova VV. *Disfunkcii shhitovidnoj zhelezy u pozhilyh: Rukovodstvo dlja vrachej, Nizhnij Novgorod*, 2007: 108 p.
- Serova LD, Borisova AM. *Aktual'nye problemy gerontologii, pod red. VN. Shabalina, Moskva*, 1999: 34–41.
- Havinson VH. *Peptidnaja reguljacija starenija, Sankt-Peterburg*, 2009: 54 p.
- Gol'cev AN. *Endokrinna dopomoga naselejnju Ukraïni: novi diagnostichni ta likuval'ni tehnologii: zb. lekcij 51-oï nauk.-prakt. konf., Harkiv*, 2007: 39–50.
- Drannik GN. *Klinicheskaja immunologija i allergologija, Kiev*, 2006: 481 p.
- Gol'cev AN. *Probl Med Nauky i Osvity* 2000; 1:22–37.
- YehongY, Timothy D, Lisong Y, et al. *J Immunol* 2003; 170:5936–5946.
- Klecha AJ, Genaro AM, Gorelik G, et al. *J Endocrinol* 2006; 189(1):45–55.
- Anderson DJ. *Immunologic aspects of menopause. Menopause. Biology and Pathology, ed. by RA. Lobo, J. Kelsey, R. Marcus, San Diego; Tokyo*, 2000: 353–356.
- Kincade PW, Medina KL, Payne KJ, et al. *The Menopause at the Millennium: The Proceedings of the 9-th World Congress on the Menopause, New York*, 2000:171–174.
- Kovaleva ON, Ambrosova TN, Ashheulova TV, et al. *Citokiny: obshhebiologicheskie i kardial'nye jeffekty, Har'kov*, 2007: 226 p.
- Tatarchuk TF, Sol'skij JaP. *Jendokrinnaia gineko-logija (klinicheskie ocherki), Kiev*, 2003: 1:300 p.
- Drannik GN. *Klinicheskaja immunologija i allergologija, Moskva*, 2003: 604 p.
- Arici A, Kliman HJ, Olive DL. *Reproductive endocrinology, ed. by SS. C-Yen, RB. Jaffe, RL. Barbieri, Philadelphia*, 1999: 345–362.
- Castagnetta L, Granta OM, Traina A, et al. *Ann N Y Sci* 2002; 966:193–203.
- Kassi E, Moutsatsou P. *J Biomed Biotechnol* 2010:14.
- Chernyshov VP, Radysh TV, Gura IV, et al. *Amer J Reprod Immunol* 2001; 46(3):220–225.
- Kawano H, Sato T, Yamada T, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:9416–9421.
- Purohit A, Newman SP, Reed MJ. *Breast Cancer Res* 2002; 4:65–69.
- Honma S, Shimodaira K, Shimizu Y, et al. *Endocr J* 2002; 49(3):371–377.
- Czlonkowska A, Ciesielska A, Gromadzka G, Kurkowska-Jastrzebska I. *Curr Pharm Des* 2005; 11(8):1017–1030.
- Diergaarde B, Potter JD, Jupe ER, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(7):1751–1759.
- Klien SL, Roberts CW. *Sex Hormones and Immunity to Infection, Berlin Heidelberg*, 2010: 319 p.
- Tatarchuk TF, Davydova JuV, Kosjanchuk NJu. *Mezhdunar jendokrinol zhurn* 2007; 3(9):66–70.
- Angele MK, Knoferl MW, Ayala A, et al. *Cytokine* 2001; 16(1):22–30.
- Klinicheskaja immunologija i allergologija, pod red. G. Loloraml, T. Fishera, D. Al'demana, Moskva*, 2000: 806 p.
- Druckmann R. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15(6): 69–76.
- Skivka LM. *Imunologija reprodukcii: kurs lekcij, Kïiv*, 2004: 145 p.
- Riggs BL, Hartmann LC. *N Engl J Med* 2003; 348(7):618–629.
- Kerstin F, Karoline K, Allan JN, et al. *Amer J Pathol* 2003; 162(5):1611–1621.