International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

УДК 616-008.6:355.01:612.017.1:616.441-002 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.5.2026.1735

Караченцев Ю.І.[1,2], Гопкалова І.В.[1], Дубовик В.М.[1], Гончарова О.А.[1,2], Ашуров Е.М.[1], Герасименко Л.В.[1], Македонська В.О.[1]

[1] ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна
[2] Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Вплив хронічного стресу, пов'язаного з активним збройним конфліктом в Україні, на стан імунітету у хворих з автоімунним тиреоїдитом

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2026;22(5):467-473. doi: 10.22141/2224-0721.22.5.2026.1735

Резюме. ***Актуальність.*** *В умовах тривалого воєнного стресу в Україні зростає частота психоемоційних розладів, що мають виражений вплив на перебіг автоімунних захворювань. Автоімунний тиреоїдит (АІТ) поєднує ендокринну дисфункцію з хронічним імунним запаленням, яке чутливо реагує на стресові фактори. Однак особливості змін імунного статусу у хворих на АІТ за умов тривалого воєнного стресу залишаються недостатньо вивченими.* ***Мета дослідження****: визначити вплив тривалого воєнного стресу на показники імунного статусу у хворих на автоімунний тиреоїдит з різним рівнем ситуативної тривожності.* ***Матеріали та методи.*** *Обстежено пацієнтів з АІТ, які протягом чотирьох років перебували в умовах воєнного стресу. Хворі були поділені на дві групи — із середнім (СР) та високим (ВР) рівнем ситуативної тривожності (СТ); контрольну групу становили практично здорові особи з високим рівнем тривожності. Досліджували рівні $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD22^+$ лімфоцитів, індекс імунорегуляції (IPI = $CD4^+/CD8^+$) та титр антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО).* ***Результати.*** *У пацієнтів з АІТ виявлено вірогідне зниження $CD3^+$ і $CD4^+$ клітин порівняно з контролем ($p < 0,05$). У групі із середнім рівнем тривожності відмічене зниження $CD8^+$ і IPI, що вказує на стрес-індуковане пригнічення Т-клітинної ланки імунітету. Рівень $CD22^+$ В-клітин був нижчим, ніж у контролі, що може відображати їх міграцію до тканини щитоподібної залози. Показники $CD16^+$ (NK-клітини) вірогідно не відрізнялися. Підсумовуючи аналіз наших досліджень, можна дійти висновку, що автоімунний тиреоїдит викликає значно більше вірогідних змін у Т-клітинному імунітеті, ніж стрес. Було виявлено вірогідне зниження кількості $CD3^+$, $CD4^+$ та $CD22^+$ порівняно з контролем в обох групах з АІТ. Стрес викликав більший відсоток зниження цих параметрів від референтних значень у групі із СТ ВР ($CD3^+$ — 17 %, $CD4^+$ — 42,5 %, $CD22^+$ — 25,3 %) і одночасно стимулював підвищення від референтних значень $CD8^+$ на 10,6 % і $CD16^+$ — на 12,8 %.* ***Висновки.*** *Хронічний психоемоційний стрес у хворих на АІТ супроводжується субклінічним зниженням $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ і $CD22^+$ клітин при збереженні рівнів $CD16^+$ NK-клітин. Отримані результати свідчать про поєднаний вплив автоімунного процесу і тривалого стресу на імунний гомеостаз, що може сприяти дестабілізації перебігу АІТ за додаткового навантаження.*

Ключові слова: *автоімунний тиреоїдит; хронічний стрес; ситуативна тривожність; $CD3^+$; $CD4^+$; $CD8^+$; $CD16^+$; $CD22^+$; NK-клітини*

Вступ

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) є найпоширенішим органоспецифічним автоімунним захворюванням щитоподібної залози, що супроводжується складними взаємодіями клітинного та гуморального імунітету [1, 2]. Ключовими ланками імунопатогенезу є порушення у субпопуляціях Т-лімфоцитів ($CD4^+$, $CD8^+$), природних кілерів ($CD16^+$) і В-лімфоцитів ($CD22^+$), які формують хронічне запалення, деструкцію тиреоцитів і продукування автоантитіл [3–5]. Маркером абсолютної більшості зрілих Т-лімфоцитів є $CD3^+$ клітини.

© 2026. 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: Гопкалова Ірина Всеволодівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, відділ ендокринної хірургії, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: gopkalova-ira@ukr.net; тел.: +380 (99) 012-47-72
For correspondence: Iryna Gopkalova, candidate of biological sciences, Senior Research Fellow, Department of Endocrine Surgery, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Alchevskyh st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: gopkalova-ira@ukr.net; phone: +380 (99) 012-47-72
Full list of authors information is available at the end of the article.

Провідну роль у координації імунної відповіді при AIT відіграють $CD4^+$ Т-хелпери. Після активації хелперні ($CD4^+$) Т-клітини можуть бути поділені щонайменше на чотири основні функціональні підтипи відповідно до синтезованих цитокінів: субпопуляцію Th1 (сприяє розвитку клітинної імунної відповіді та активації макрофагів за участі основного цитокіну — інтерферону γ), субпопуляцію Th2 (забезпечує протипаразитарний імунітет, регулює продукцію IgE і може сприяти розвитку алергічних реакцій, переважно локалізується у тканинах), субпопуляцію Th3 (Т-хелпери 3, або регуляторні Т-клітини, Treg — головні регулятори імунної відповіді, які пригнічують надмірну імунну реакцію) та субпопуляцію Th17 (беруть участь у протиінфекційних реакціях і підтриманні автоімунних процесів). Клітини Th1 продукують фактор некрозу пухлини β (TNF-β), інтерферон γ (IFN-γ) та інтерлейкін (IL) 2. Клітини Th2 секретують переважно IL-4, IL-5, IL-6 і IL-13, а Th17 — IL-17 [4, 5].

При AIT спостерігається зсув балансу у бік Th1- і Th17-відповіді з гіперпродукцією IFN-γ та IL-17, що супроводжується зниженням активності Т-регуляторних лімфоцитів (Treg) [1, 3, 6]. Такі зміни підсилюють активацію цитотоксичних $CD8^+$ клітин і сприяють гіперактивації гуморальної ланки імунітету. Цитотоксичні лімфоцити ($CD8^+$) інфільтрують тканину щитоподібної залози та реалізують пошкодження тиреоцитів через Fas/FasL-сигнальний шлях і секрецію перфорину та гранзимів [4, 7].

Співвідношення $CD4^+/CD8^+$ (імунорегуляторний індекс, IPI) відображає баланс між Т-хелперами (з маркером $CD4^+$) і цитотоксичними Т-клітинами (з маркером $CD8^+$). У периферичній крові здорових дорослих це співвідношення становить близько 2 : 1, тоді як значення нижче за 1 : 1 вказує на ослаблену імунну систему; навпаки, підвищене співвідношення $CD4^+/CD8^+$ відповідає підвищеній імунній активності та корелює з вираженістю гіпотиреозу [5].

В останні роки особлива увага приділяється $CD16^+$, натуральним кілерам (NK-клітини). CD16 (FcγRIII) є ключовим рецептором, що забезпечує взаємодію NK-клітин з імуноглобулінами класу G та реалізацію цитотоксичних реакцій. При AIT цей механізм бере участь у пошкодженні тиреоцитів через антитілозалежну клітинну цитотоксичність (ADCC). Сучасні дані підтверджують, що при AIT вроджений імунітет активно залучається до патогенезу захворювання. Відзначається дисбаланс імунних субпопуляцій, зокрема зміни NK-клітин, що супроводжується посиленням цитотоксичних механізмів на ранніх етапах захворювання [1–2, 7]. Водночас при тривалому перебігу захворювання розвивається феномен імунного виснаження, що характеризується зниженням функціональної активності цитотоксичних клітин за відносної стабільності їхньої кількості. Це підтверджує концепцію двофазної зміни NK-клітин при AIT: від активації до функціональної недостатності [1, 7].

Істотним модифікуючим фактором є хронічний психоемоційний стрес, особливо в умовах воєнних дій. Його вплив реалізується через гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь, що призводить до тривалої гіперсекреції глюкокортикоїдів та подальшої імунної дисрегуляції. Хронічний стрес викликає пригнічення клітинного імунітету, зокрема зниження цитотоксичної активності NK-клітин, при цьому їх кількісні показники можуть залишатися в межах референсних значень. Показано, що тривала стресова дія призводить до формування стану імунного виснаження, що супроводжується зниженням функціональної активності $CD16^+$ клітин та порушенням регуляції цитокінової відповіді [8, 9].

Молекула CD22 є інгібуючим рецептором, що експресується на зрілих В-лімфоцитах та регулює силу сигналу через В-клітинний рецептор (BCR). Зміна рівня $CD22^+$ клітин може відображати як активацію В-клітинної ланки імунітету, так і компенсаторні механізми імунорегуляції. В-лімфоцити ($CD22^+$) є центральними елементами гуморальної ланки імунної системи. При AIT порушується інгібувальна функція $CD22^+$, що призводить до гіперпродукції автоантитіл (anti-TPO, anti-Tg) і хронізації запального процесу [9, 10].

Оксидативний стрес визнано важливим модулятором імунної відповіді при AIT. Підвищення продукції активних форм кисню та зниження активності антиоксидантних ферментів асоціюється з дисбалансом між Th17/Treg і посиленням цитотоксичності $CD8^+$ клітин [11–15]. Порушення redox-гомеостазу також впливає на цитотоксичну активність NK-клітин ($CD16^+$) і активацію В-клітин ($CD22^+$), створюючи умови для прогресування автоімунного запалення [16–18].

Психоемоційні фактори, зокрема ситуативна тривожність, значно підсилюють зазначені процеси. Хронічний стрес, пов'язаний з воєнними діями, призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, гіперпродукції кортизолу та катехоламінів, що індукує оксидативний стрес і модифікує імунні реакції [19]. У хворих на AIT, які понад чотири роки перебувають у стані воєнного стресу, виявлено позитивні кореляції між рівнями ситуативної тривожності, активацією Th17 та $CD8^+$ клітин, зниженням активності NK-клітин і підвищенням титрів автоантитіл [20–26].

Таким чином, взаємодія субпопуляцій лімфоцитів ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD22^+$) з маркерами оксидативного стресу та психоемоційними факторами формує єдину патогенетичну мережу. Вивчення зв'язків цих параметрів у пацієнтів з AIT, які перебувають у стані тривалого воєнного стресу, має високу актуальність для розуміння механізмів прогресування захворювання та пошуку нових діагностичних і терапевтичних підходів.

Мета дослідження: визначити вплив хронічного стресу, викликаного тривалим активним збройним конфліктом, на стан імунітету у хворих на автоімунний тиреоїдит.

Матеріали та методи

Після початку широкомасштабної російської збройної агресії (2022–2026 рр.) в клініці ДУ «ІПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМН України» обстежено

84 хворі на АІТ віком 22–82 роки (52,28 ± 1,16) з Харкова та Харківської області. Це частина України, яка наражається на воєнну агресію щодня, майже п'ять років. Пацієнтам проведено оцінку ситуативної тривожності за шкалою Спілбергера (STAI) [27, 28]. Ситуативна тривожність визначалася за формулою:

СТ = (3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18) – – (1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20) + 50.

Хворих на АІТ поділено на дві групи:

— група 1 — середній рівень тривожності (СТ СР, 31–45 балів, n = 37);

— група 2 — високий рівень тривожності (СТ ВР, > 45 балів, n = 47).

Хворі на АІТ у цих групах не відрізнялися за віком (група 1, АІТ, СТ СР — 52,40 ± 12,76 року, група 2, АІТ, СТ ВР — 55,08 ± 9,99 року, P = 0,547).

Контрольну групу (група 3) становили 22 особи без супутніх захворювань (54,68 ± 11,29 року).

Для характеристики імунного гомеостазу визначали відносні (%) рівні $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ та $CD22^+$ за допомогою еритроцитарних діагностикумів «Анти-СД3», «Анти-СД4», «Анти-СД8», «Анти-СД16» та «Анти-СД22» виробництва ТОВ «Лабораторія Гранум» (м. Харків, Україна). Облік результатів проводився за допомогою композиційно-морфологічного аналізу на світловому мікроскопі з імерсійною системою Granum W 10 Віпо (ТОВ «Лабораторія Гранум», м. Харків, Україна).

За допомогою імуноферментних тест-наборів фірми «Хема» (Київ) визначали рівні ТТГ (ТТГ-ІФА/TSH-EIA (REF K201)), вільного Т3 (Т3в-ІФА/fT3-EIA (REF K213)), вільного Т4 (Т4в-ІФА/fT4-EIA (REF K214)), антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО; АТ-ТПО-ІФА/aTPO-EIA (REF K131)), кортизолу (ІФА/Cortisol-EIA (REF K210)).

Усі статистичні розрахунки зроблені із застосуванням програми Statistica 6.0, Copyright© StatSoft, Inc. 1984–2001, Serial number 31415926535897. Статистична вірогідність отриманих результатів визначалася за допомогою параметричного критерію дисперсійного аналізу t (Стьюдента). Для опису вибірок застосовували середнє та стандартне відхилення (M ± SD). Відмінності вважалися статистично значущими за $p < 0,05$.

У дослідження були включені хворі на автоімунний тиреоїдит з компенсованим еутиреоїдним станом, однак, хоча рівень ТТГ у групі із ситуативною тривожністю високого рівня був в інтервалі референтних значень (0,3–4,0 мМО/л), він залишався значно вищим, ніж у групі із СТ середнього рівня. Рівень кортизолу у цих групах був у межах норми (140–600 нмоль/л), відмінностей у його рівнях між групами виявлено не було. Середнє та стандартне відхилення (M ± SD) цих параметрів наведено в табл. 1.

Результати

Було досліджено рівень АТ-ТПО, а також показники $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD22^+$ лімфоцитів. Групи АІТ порівнювали між собою та з контролем (табл. 1).

Рівень АТ-ТПО в обох групах хворих залишався підвищеним (норма < 35), проте вірогідно не відрізнявся через значну варіабельність даних. Однак у групі хворих з АІТ та середнім рівнем СТ низький рівень АТ-ТПО (до 100 МО/мл) був виявлений у 54,1 % хворих, тоді як у групі з високим рівнем СТ — лише у 17 %. Водночас високий рівень АТ-ТПО (> 400 МО/мл) у групи із СТ СР був лише у 13,5 % хворих, а при СТ ВР — у 32 %. Таким чином, незважаючи на те, що не було виявлено вірогідної різниці в рівні АТ-ТПО в середньому по групах з АІТ, можна дійти висновку, що автоімунна агресія в ЩЗ була більш виражена при високому рівні ситуативної тривожності.

У пацієнтів з АІТ, які перебували в умовах воєнного стресу протягом чотирьох років, виявлено вірогідні зміни субпопуляцій лімфоцитів порівняно з контрольною групою здорових осіб із високим рівнем ситуативної тривожності.

Так, рівень $CD3^+$ у підгрупі АІТ із середнім рівнем ситуативної тривожності був вірогідно нижчим, ніж у контролі ($p < 0,05$). Однак лише у групі з високим рівнем СТ було виявлено виснаження резерву зрілих Т-лімфоцитів у 17 % хворих на АІТ. Їх значення $CD3^+$ були нижчими за референтний інтервал (50–80 %).

Показники $CD4^+$ були зниженими як у групі СТ СР, так і у групі СТ ВР порівняно з контролем ($p < 0,05$). При цьому високий рівень СТ викликав зменшення $CD4^+$ нижче від референтних значень (33–46 %) у 42,5 % хворих з АІТ, тоді як при середньому рівні СТ цей показник знизився лише у 18,9 % хворих.

Рівень $CD8^+$ у пацієнтів з АІТ і СТ СР був вірогідно нижчим, ніж у групі СТ ВР та у контрольній групі ($p < 0,05$). У групі АІТ із СТ СР так само було виявлено у 10,8 % випадків зменшення рівня $CD8^+$ нижче за референтні значення (17–30 %), а у групі з АІТ і СТ ВР — лише у 2,1 % хворих. Однак у хворих на АІТ на тлі вірогідного зниження $CD8^+$ у 5,4 % із СТ СР і 10,6 % із СТ ВР виявлено підвищення $CD8^+$ від референтних значень.

Таблиця 1. Гормональний статус хворих на АІТ

Показник	Група 1, n = 37	Група 2, n = 47	P
ТТГ, мМО/л	1,55 ± 0,87	3,72 ± 2,89	0,010
T_4 вільний, пмоль/л	18,58 ± 4,62	21,36 ± 9,97	0,341
T_3 вільний, пмоль/л	3,72 ± 0,83	3,99 ± 1,18	0,494
Кортизол, нмоль/л	388,26 ± 162,96	351,00 ± 150,26	0,537

Таблиця 2. Стан імунітету у хворих на АІТ залежно від рівня ситуативної тривожності порівняно з групою контролю, M ± SD

Показник	Група 1, n = 37	Група 2, n = 47	Контроль, n = 22	P
АТ–ТПО (МО/мл) До 100 Від 100 до 200 Від 201 до 400 > 400	195,15 ± 207,49 (n = 20) 54,1 % (n = 6) 16,2 % (n = 6) 16,2 % (n = 5) 13,5 %	282,65 ± 229,39 (n = 8) 17,0 % (n = 16) 34,0 % (n = 8) 17,0 % (n = 15) 32,0 %	5,83 ± 2,35	$P_{1–2} > 0,05$ $P_{1–3} < 0,05$ $P_{2–3} < 0,05$
$CD3^+$ (50–80 %) < 50 > 80	56,82 ± 4,68 (n = 0) 0 % (n = 0) 0 %	58,00 ± 6,12 (n = 8) 17,0 % (n = 0) 0 %	61,27 ± 4,48 (n = 0) 0 % (n = 0) 0 %	$P_{1–2} > 0,05$ $P_{3–1} < 0,05$ $P_{2–3} > 0,05$
$CD4^+$ (33–46 %) < 33 > 46	36,86 ± 3,90 (n = 7) 18,9% (n = 0) 0 %	36,70 ± 5,31 (n = 20) 42,5% (n = 0) 0 %	41,45 ± 2,61 (n = 0) 0 % (n = 0) 0 %	$P_{1–2} > 0,05$ $P_{3–1} < 0,05$ $P_{2–3} < 0,05$
$CD8^+$ (17–30 %) < 17 > 30	22,20 ± 5,02 (n = 4) 10,8 % (n = 2) 5,4 %	24,94 ± 5,13 (n = 1) 2,1 % (n = 5) 10,6 %	26,00 ± 2,94 (n = 0) 0 % (n = 0) 0 %	$P_{1–2} < 0,05$ $P_{3–1} < 0,05$ $P_{2–3} > 0,05$
$CD16^+$ (12–23 %) < 12 > 23	17,14 ± 5,34 (n = 3) 8,1 % (n = 4) 10,8 %	19,03 ± 3,64 (n = 4) 8,5 % (n = 6) 12,8 %	18,27 ± 3,61 (n = 1) 4,5 % (n = 1) 4,5 %	$P_{1–2} > 0,05$ $P_{3–1} > 0,05$ $P_{2–3} > 0,05$
$CD22^+$ (17–31 %) < 17 > 31	22,20 ± 5,25 (n = 4) 10,8 % (n = 0) 0 %	21,52 ± 5,22 (n = 12) 25,3 % (n = 0) 0 %	25,22 ± 3,19 (n = 0) 0 % (n = 0) 0 %	$P_{1–2} > 0,05$ $P_{3–1} < 0,05$ $P_{2–3} < 0,05$
IPI ($CD4^+/CD8^+$) (1,4–2,0)	1,78 ± 0,47	1,53 ± 0,38	1,64 ± 0,27	$P_{1–2} < 0,05$ $P_{3–1} > 0,05$ $P_{2–3} > 0,05$

Показники $CD16^+$ вірогідних відмінностей між групами не мали ($p > 0,05$). Однак параметри нижче від референтних значень було виявлено у 8,1 % при СТ СР та у 8,5 % випадків при СТ ВР. Було виявлено і підвищення $CD16^+$ від референтних значень. У групі СТ СР — 10,8 % та у групі СТ ВР — 12,8 %.

Концентрації $CD22^+$ у хворих на АІТ (незалежно від рівня тривожності) були нижчими, ніж у контролі ($p < 0,05$). Проте частка $CD22^+$ менше ніж 17 %, тобто менше референтних значень, була у групі АІТ з СТ ВР у 25 % випадків, а групі із СТ СР — лише у 10 % випадків.

Обговорення

Хронічний стрес зазвичай зумовлює тенденцію до імунодепресії, що проявляється апоптозом тимоцитів, зменшенням загальної кількості периферичних лімфоцитів і перерозподілом субпопуляцій Т- та В-клітин. Отримані результати свідчать, що у хворих на АІТ в умовах тривалого психоемоційного стресу спостерігається відносне зниження основних Т-лімфоцитарних субпопуляцій ($CD3^+$, $CD4^+$), а також В-клітинного маркера $CD22^+$ порівняно з контрольною групою.

Зниження $CD3^+$ в обох групах хворих з АІТ свідчить про виснаження пулу зрілих Т-лімфоцитів, а той факт, що при СТ ВР у 17 % хворих він був нижчим за референтні значення, доводить комплексний вплив стресу та АІТ.

Зменшення кількості $CD4^+$ в обох групах АІТ порівняно з контролем більшою мірою відображає вплив автоімунного процесу (вогнищева інфільтрація щитоподібної залози лімфоцитами з переміщенням Т- та В-клітин у тканину). Вплив хронічного стресу (АІТ із СТ ВР) на популяцію $CD4^+$ клітин у даному випадку проявився більшим відсотком $CD4^+$ (42,5 %) нижче за референтні значення порівняно з 18,9 % при СТ СР. Це узгоджується з даними, отриманими на експериментальних моделях хронічного стресу, у яких виявлено зменшення загального пулу Т-лімфоцитів, особливо $CD4^+$ субпопуляції [1, 2]. У клінічних дослідженнях також встановлено, що тривожність і депресія асоціюються з дисбалансом Т-клітинної ланки імунітету, включно зі зниженням $CD3^+$ та $CD4^+$ [4, 8, 9].

Цитотоксичні Т-лімфоцити ($CD8^+$) беруть участь у руйнуванні тиреоцитів. Цікавою особливістю стало зниження $CD8^+$ у підгрупі хворих з АІТ із середнім рівнем ситуативної тривожності порівняно як із пацієнтами з високим рівнем тривожності, так і з групою контролю з високим ступенем СТ. Зниження $CD8^+$ може бути зумовлене хронічним перебігом АІТ з виснаженням імунної відповіді або зрушеннями в регуляторних механізмах імунітету (наприклад, посилення Treg-активності) [3, 4]. Це призвело до підвищення IPI ($CD4^+/CD8^+$) у групі СТ СР.

Підвищення $CD8^+$ у 10,6 % у групі АІТ із СТ ВР може відображати активну фазу автоімунного запалення та пов'язане з посиленням клітинної імунної відповіді проти щитоподібної залози, супроводжується вірогідним зниженням IPI ($CD4^+/CD8^+$) порівняно з групою АІТ із СТ СР [7, 20]. $CD16^+$ (NK-клітини) зазвичай швидко реагують на гострий стрес, проявляючи тим-

часове підвищення активності, тоді як при хронічному стресі ефекти є менш передбачуваними. Відсутність вірогідних відмінностей за рівнем $CD16^+$ свідчить про збереження цитотоксичного потенціалу лімфоцитів. Однак необхідно враховувати, що $CD16^+$ є динамічним компонентом імунної відповіді при АІТ. Їхні зміни залежать як від стадії захворювання, так і від зовнішніх стресорних факторів.

Хронічний стрес, пов'язаний із воєнними умовами, переважно призводить до зниження функціональної активності NK-клітин, що може маскувати або модифікувати імунологічні прояви АІТ [19–26]. Це відповідає отриманим нами даним про зниження $CD16^+$ у 8 % хворих з АІТ в обох групах. Підвищення $CD16^+$ спостерігається при активній фазі АІТ, при високих титрах анти-ТПО/анти-ТГ та при посиленій цитотоксичній активності. У наших дослідженнях це було виявлено в групах хворих з АІТ при СТ СР у 10,8 % і у 12,8 % — при СТ ВР. Ці дані свідчать про те, що в середньому у 8 % хворих на АІТ спостерігається виснаження популяції $CD16^+$, а у 10–12 % хворих — активація.

$CD22^+$ регулюють поріг активації В-лімфоцитів та запобігають розвитку автоімунних реакцій шляхом рекрутування SHP-1 та пригнічення внутрішньоклітинного сигналінгу [10]. Експериментальні дані показують, що дефіцит $CD22^+$ супроводжується посиленням В-клітинної активації та розвитком автоімунних феноменів [29], що вказує на їх ключову роль у підтримці імунного гомеостазу. Отримане нами значне зниження $CD22^+$ в обох групах хворих на АІТ узгоджується з літературними даними [3, 10, 20, 21]. Вплив хронічного стресу у хворих на АІТ із СТ ВР проявився вищою часткою $CD22^+$ (25,3 %) нижче від референтних значень, ніж при СТ СР (10,8 %).

Підсумовуючи аналіз наших досліджень, можна дійти висновку, що автоімунний тиреоїдит викликає значно більше вірогідних змін у Т-клітинному імунітеті, ніж стрес. Було виявлено вірогідне зниження кількості $CD3^+$, $CD4^+$ та $CD22^+$ порівняно з контролем в обох групах з АІТ. Стрес викликав більший відсоток зниження цих параметрів від референтних значень у групі з СТ ВР ($CD3^+$ — 17 %, $CD4^+$ — 42,5 %, $CD22^+$ — 25,3 %) і водночас стимулював підвищення від референтних значень $CD8^+$ на 10,6 % і $CD16^+$ — на 12,8 %. Таким чином, виявлені зміни відображають поєднаний вплив хронічного психоемоційного стресу та автоімунного процесу на імунний статус хворих. Вони можуть вказувати на приховані порушення імунного гомеостазу, які набувають клінічного значення за додаткового навантаження (інфекції, супутні захворювання, імуносупресивна терапія).

Висновки

У хворих на АІТ в умовах хронічного психоемоційного стресу спостерігається відносне зниження основних Т-лімфоцитарних субпопуляцій ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), а також В-клітинного маркера $CD22^+$ порівняно з контрольною групою.

Високий рівень ситуативної тривожності як у хворих на АІТ, так і в контролі зумовлює зниження ІРІ ($CD4^+/CD8^+$) порівняно з групою із середнім рівнем тривожності внаслідок активації цитотоксичних $CD8^+$ лімфоцитів. Це відображає стрес-індуковане пригнічення Т-клітинної ланки імунітету.

Зниження $CD22^+$ В-клітин у периферичній крові хворих з АІТ підтверджує перерозподіл В-клітинного пулу та їхню міграцію до тканини щитоподібної залози, що узгоджується з механізмами локального автоімунного запалення при АІТ.

Збереження рівнів $CD16^+$ NK-клітин свідчить про стабільність цитотоксичного та функціонального потенціалу імунних клітин у стані тривалого хронічного стресу.

Виявлені кількісні зрушення відображають субклінічні зміни імунного гомеостазу, що можуть підвищувати ризик дестабілізації перебігу АІТ під дією додаткових стресових факторів.

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

Внесок авторів. Караченцев Ю.І. — остаточне затвердження статті; Гопкалова І.В. — аналіз даних, відповідальність за статичний аналіз, написання статті; Дубовик В.М. — концепція роботи та дизайн, аналіз даних, критичний огляд; Гончарова О.А. — аналіз даних; Ашуров Е.М. — виконання біохімічних досліджень; Герасименко Л.В., Македонська В.О. — збір даних.

References

1. Rydzewska M, Jaromin M, Pasierowska IE, Stożek K, Bossowski A. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. Thyroid Res. 2018 Feb 13;11:2. doi: 10.1186/s13044-018-0046-9.

2. Wrońska K, Hałasa M, Szczuko M. The Role of the Immune System in the Course of Hashimoto's Thyroiditis: The Current State of Knowledge. Int J Mol Sci. 2024 Jun 23;25(13):6883. doi: 10.3390/ijms25136883.

3. Batóg G, Dołoto A, Bąk E, et al. The interplay of oxidative stress and immune dysfunction in Hashimoto's thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. Front Immunol. 2023 Jul 31;14:1211231. doi: 10.3389/fimmu.2023.1211231.

4. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun Rev. 2015 Feb;14(2):174-180. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.

5. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019 Dec;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367.

6. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev. 2014 Apr-May;13(4-5):391-397. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.

7. Vargas-Uricoechea H. Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. Cells. 2023 Mar 16;12(6):918. doi: 10.3390/cells12060918.

8. Gao Y, Liu W, Liu P, Li M, Ni B. Effects of Psychological

Stress on Multiple Sclerosis via HPA Axis-mediated Modulation of Natural Killer T Cell Activity. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2024;23(12):1450-1462. doi: 10.2174/0118715273315953240528075542.

9. Rudak PT, Choi J, Parkins KM, et al. Chronic stress physically spares but functionally impairs innate-like invariant T cells. Cell Rep. 2021 Apr 13;35(2):108979. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108979.

10. Taher TE, Bystrom J, Ong VH, et al. Intracellular B Lymphocyte Signalling and the Regulation of Humoral Immunity and Autoimmunity. Clin Rev Allergy Immunol. 2017 Oct;53(2):237-264. doi: 10.1007/s12016-017-8609-4.

11. Clark EA, Giltiay NV. CD22: A Regulator of Innate and Adaptive B Cell Responses and Autoimmunity. Front Immunol. 2018 Sep 28;9:2235. doi: 10.3389/fimmu.2018.02235.

12. Tywanek E, Michalak A, Świrska J, Zwolak A. Autoimmunity, New Potential Biomarkers and the Thyroid Gland-The Perspective of Hashimoto's Thyroiditis and Its Treatment. Int J Mol Sci. 2024 Apr 26;25(9):4703. doi: 10.3390/ijms25094703.

13. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. Mediators Inflamm. 2016;2016:6757154. doi: 10.1155/2016/6757154.

14. Wang Y, Fang S, Zhou H. Pathogenic role of Th17 cells in autoimmune thyroid disease and their underlying mechanisms. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2023 Mar;37(2):101743. doi: 10.1016/j.beem.2023.101743.

15. Morawska K, Maciejczyk M, Popławski Ł, Popławska-Kita A, Kretowski A, Zalewska A. Enhanced Salivary and General Oxidative Stress in Hashimoto's Thyroiditis Women in Euthyreosis. J Clin Med. 2020 Jul 3;9(7):2102. doi: 10.3390/jcm9072102.

16. da Silva GB, Yamauchi MA, Bagatini MD. Oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: possible adjuvant therapies to attenuate deleterious effects. Mol Cell Biochem. 2023 Apr;478(4):949-966. doi: 10.1007/s11010-022-04564-4.

17. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. Nat Immunol. 2008 May;9(5):503-510. doi: 10.1038/ni1582.

18. Marsland AL, Walsh C, Lockwood K, John-Henderson NA. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. Brain Behav Immun. 2017 Aug;64:208-219. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.011.

19. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. Immunol Res. 2014 May;58(2-3):193-210. doi: 10.1007/s12026-014-8517-0.

20. Bookwalter DB, Roenfeldt KA, LeardMann CA, Kong SY, Riddle MS, Rull RP. Posttraumatic stress disorder and risk of selected autoimmune diseases among US military personnel. BMC Psychiatry. 2020 Jan 15;20(1):23. doi: 10.1186/s12888-020-2432-9.

21. Agorastos A, Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. Mol Psychiatry. 2022 Jan;27(1):502-513. doi: 10.1038/s41380-021-01224-9.

22. Chatzitomaris A, Hoermann R, Midgley JE, et al. Thyroid Allostasis-Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain, Stress, and Developmental Programming. Front Endocrinol (Lausanne). 2017 Jul 20;8:163. doi: 10.3389/fendo.2017.00163.

23. Grill E, Strong M, Sonnad SS, et al. Altered thyroid function in severely injured patients. J Surg Res. 2013 Jan;179(1):132-137. doi: 10.1016/j.jss.2012.09.008.

24. Vyunytska LV, Yuzvenko TYu, Dashuk TI, Nikonov VV, Vasyuk VL, Korotchuk NV. Stress-induced urgent conditions in endocrinology. 2024;20(1):81-87. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1360.

25. Amsalem D, Haim-Nachum S, Lazarov A, et al. The effects of war-related experiences on mental health symptoms of individuals living in conflict zones: a longitudinal study. Sci Rep. 2025 Jan 6;15(1):889. doi: 10.1038/s41598-024-84410-3.

26. Agajev NA, Kokun OM, Pishko IO, Lozinska NS, Ostapchuk VV, Tkachenko VV. Collection of methods for diagnosing negative mental states of military personnel: methodological manual. Kyiv: Scientific and Research Center for Humanitarian Problems of the Armed Forces of Ukraine; 2016. 234 p. Ukrainian.

27. Dykyj BV, Tovt VA, Dulo OA. Assessment of nonspecific adaptive reactions of the body during rehabilitation procedures: guidelines. Uzhhorod; 2013. 41 p. Ukrainian.

28. Ballet R, Brennan M, Brandl C, et al. A CD22-Shp1 phosphatase axis controls integrin β7 display and B cell function in mucosal immunity. Nat Immunol. 2021 Mar;22(3):381-390. doi: 10.1038/s41590-021-00862-z.

29. Jellusova J, Nitschke L. Regulation of B cell functions by the sialic acid-binding receptors siglec-G and CD22. Front Imunol. 2012 Jan 11;2:96. doi: 10.3389/fimmu.2011.00096.

Отримано/Received 04.03.2026
Рецензовано/Revised 28.05.2026
Прийнято до друку/Accepted 15.06.2026

Information about authors

Yurii Karachentsev, Academician of NAMSU, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrine Surgery, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: yi.karachentsev@knmu.edu.ua, klinika@ipep.com.ua; phone: +380 (50) 343-18-81; https://orcid.org/0000-0003-1317-6999

Iryna Gopkalova, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Department of Endocrine Surgery, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: gopkalova-ira@ukr.net; phone: +380 (99) 012-47-72; https://orcid.org/0000-0001-8389-2232

Viktor Dubovyk, PhD in Medicine, Leading Research Fellow, Department of Surgical Endocrinology, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dvn0467@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4260-6070

Olga Goncharova, MD, DSc, PhD, Professor, Senior Researcher, Department of Endocrine Surgery, State Institution "Institute of Endocrine Pathology named after V.Ya. Danylevskyi of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv National Medical University. Kharkiv, Ukraine; e-mail: oagoncharova18@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-5864-5686

Eldar Ashurov, Biologist, Clinical and Diagnostic Laboratory, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ashelik682360@ukr.net; https://orcid.org/0009-0007-9539-9542

Leonid Gerasymenko, PhD in Medicine, Research Fellow, Department of Surgical Endocrinology, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: leonidgerasimenko23@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2865-8897

Valentina Makedonska, PhD in Medicine, junior research associate Department of Endocrine Surgery, State Institution "Institute of Endocrine Pathology named after V.Ya. Danylevskyi of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: Valentyna.mh2014@ukr.net; https://orcid.org/0000-0003-3256-8939

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Yu.I. Karachentsev — final approval of the article; I.V. Gopkalova — data analysis, responsibility for statistical analysis, writing the article; V.N. Dubovik — concept and design of the study, data analysis, critical review; O.A. Goncharova — data analysis; E.M. Ashurov — conducting biochemical studies; L.V. Gerasimenko, V.A. Makedonska — data collection.

Yu.I. Karachentsev[1, 2], I.V. Gopkalova[1], V.N. Dubovik[1], O.A. Goncharova[1, 2], E.M. Ashurov[1], L.V. Gerasimenko[1], V.A. Makedonska[1]
[1] V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine
[2] Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The impact of chronic stress associated with active armed conflict in Ukraine on the state of immunity in patients with autoimmune thyroiditis

Abstract. ***Background.*** In the context of prolonged war-related stress in Ukraine, the prevalence of psychoemotional disorders has markedly increased, significantly influencing the course of autoimmune diseases. Autoimmune thyroiditis (AIT) combines endocrine dysfunction with chronic immune inflammation that is highly sensitive to stress exposure. However, the immunological consequences of long-term military stress in AIT patients remain poorly understood. The purpose was to determine the effect of prolonged war-induced stress on immune parameters in patients with autoimmune thyroiditis with different levels of situational anxiety. ***Materials and methods.*** Patients with AIT who had been exposed to chronic military stress for four years were examined. They were divided into two groups, with moderate and high levels of situational anxiety. The control group included apparently healthy individuals with high anxiety. Levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, and $CD22^+$ lymphocytes, the immunoregulatory index (IRI = $CD4^+/CD8^+$) and anti-thyroid peroxidase antibodies were analyzed. ***Results.*** Patients with AIT demonstrated a significant decrease in $CD3^+$ and $CD4^+$ cells compared to controls ($p < 0.05$). In the moderate anxiety group, $CD8^+$ levels and IRI were reduced, suggesting stress-induced suppression of T-cell immunity. $CD22^+$ B-cell counts were lower than in controls, possibly reflecting their migration into thyroid tissue. No significant differences were observed in $CD16^+$ (NK-cells). Summarizing analysis of our studies, we can conclude that autoimmune thyroiditis causes more significant changes in T-cell immunity than stress. There was a significant decrease in $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD22^+$ counts compared to controls in both groups with AIT. Stress caused a greater percentage of decreases in these parameters below reference values in the group with high situational anxiety ($CD3^+$ — 17 %, $CD4^+$ — 42.5 %, $CD22^+$ — 25.3 %) and simultaneously stimulated an increase in $CD8^+$ by 10.6 % and $CD16^+$ by 12.8 % above reference values. ***Conclusions.*** Chronic psychoemotional stress in patients with AIT is associated with a subclinical decrease in $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, and $CD22^+$ while maintaining $CD16^+$ NK-cell levels. The findings indicate a combined effect of autoimmune inflammation and long-term stress on immune homeostasis, which may contribute to AIT destabilization under additional adverse factors.

Keywords: autoimmune thyroiditis; chronic stress; situational anxiety; $CD3^+$; $CD4^+$; $CD8^+$; $CD16^+$; $CD22^+$; NK-cells