

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Валигун Янина Сергеевна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА
ВИТАМИНА D В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН С
АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ**

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Плахотников Иван
Александрович

Донецк – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Медико-социальная значимость аутоиммунного тиреоидита.....	13
1.2. Факторы риска аутоиммунного тиреоидита	15
1.2.1. Триггерные факторы	15
1.2.2. Генетическая предрасположенность.....	19
1.3. Патогенез аутоиммунного тиреоидита.....	24
1.3.1. Иммунопатологические процессы при аутоиммунном тиреоидите	24
1.3.2. Роль витамина D в патогенезе аутоиммунного тиреоидита.....	28
1.4. Основы диагностики и лечения аутоиммунного тиреоидита.....	33
1.4.1. Принципы диагностики аутоиммунного тиреоидита.....	33
1.4.2. Принципы терапии больных с аутоиммунным тиреоидитом.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	40
2.1. Дизайн исследования и характеристика обследованных женщин.....	40
2.2. Анкетирование и лабораторные методы исследования.....	47
2.3. Статистические методы исследования.....	49
ГЛАВА 3. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА.....	50
3.1. Ассоциация генетического полиморфизма rs1544410 гена <i>VDR</i> с аутоиммунным тиреоидитом у женщин.....	50
3.2. Ассоциации анамнестических факторов с аутоиммунным тиреоидитом у женщин.....	54
ГЛАВА 4. УРОВНИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ, АУТОАНТИТЕЛ, 25(ОН)D И ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ.....	63
4.1. Тиреоидные гормоны, АТ-ТПО, АТ-ТГ и 25(ОН)D при аутоиммунном тиреоидите у женщин, в том числе в зависимости от полиморфизма rs1544410 и длительности заболевания.....	63

4.2. Профиль цитокинов при аутоиммунном тиреоидите у женщин, в том числе в зависимости от полиморфизма rs1544410 и длительности заболевания.....	72
ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ.....	90
5.1. Уровни витамина D, тиреоидных гормонов и аутоантител в динамике лечения женщин с аутоиммунным тиреоидитом.....	90
5.2. Цитокиновый статус в динамике лечения женщин с аутоиммунным тиреоидитом.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	100
ВЫВОДЫ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	114
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Аутоиммунные заболевания распространены у широкого круга людей во всех странах и регионах мира и являются одной из основных проблем здравоохранения [180, 231]. К ним относят и аутоиммунную патологию щитовидной железы (тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса и др.), которые характеризуются нарушением иммунной толерантности к тиреоидным антигенам [33, 34, 44].

Среди аутоиммунных заболеваний щитовидной железы наиболее распространённым является тиреоидит Хашимото (E06.3 Аутоиммунный тиреоидит, АИТ), который сопровождается прогрессирующей деструкцией ткани щитовидной железы вследствие продукции аутоантител и лимфоцитарной инфильтрации тканей эндокринного органа. АИТ является основной причиной гипотиреоза, как субклинического, так и манифестного.

Распространённость АИТ зависит от пола и возраста [29, 62, 72], социально-экономического статуса и различий в уровне здравоохранения, этнической принадлежности [57, 100], сезонности [149], функции специфичных для щитовидной железы генов и/или генов, связанных с иммунной системой [82], воздействия климатических факторов, загрязняющих веществ, сопутствующих заболеваний, курения и употребления алкоголя [41, 192, 232], потребления йода и йодного статуса [121], нутриентного дефицита различных микроэлементов – селена, железа, меди, магния, витамина В12, витамина D и т.д. [30, 195].

Характерной особенностью АИТ является то, что он чаще возникает у женщин, чем у мужчин (в 4-10 раз), а показатели заболеваемости увеличиваются с возрастом [34].

По данным различных исследований, распространённость АИТ колеблется в пределах от 0,1-1,2% у детей до 6,0-11,0% у взрослых и в среднем составляет 7,5% [6, 7, 52, 96]. В России распространённость АИТ достигает 3-4% [23].

Основным методом лечения гипотиреоза при АИТ является восстановление эутиреоидного состояния, что достигается назначением препарата гормона щитовидной железы – тироксина. Однако необходимо учитывать, что приём тироксина не останавливает патологические аутоиммунные процессы при АИТ. Использование же неспецифических иммунодепрессантов не находит применения из-за частого развития серьёзных осложнений при отсутствии стойкой ремиссии [78, 180].

Таким образом, аутоиммунный тиреоидит является важной медико-социальной проблемой здравоохранения. Расширение наших знаний о патогенетических механизмах заболевания, в том числе с учётом индивидуальных особенностей пациента, даст возможность обосновывать новые и совершенствовать имеющиеся подходы в лечении и профилактике заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Концепция патогенеза АИТ в настоящее время предполагает сочетанное влияние генетических и эпигенетических особенностей индивидуума, а также внешних (триггерных) факторов, обуславливающих нарушения иммунной толерантности и развитие иммунного ответа на антигенные структуры щитовидной железы [82, 94].

Описано участие в этиологии и патогенезе АИТ однонуклеотидных полиморфизмов в тиреоидспецифических и иммунорегуляторных генах, которые могут влиять как на регуляцию центральной или периферической толерантности, так и на процессы активации Т-клеток и презентации антигена, вызывая аутоиммунные заболевания [22, 77]. В этих процессах немаловажную роль могут играть и полиморфизмы гена рецептора витамина D – *VDR*. Однако имеющиеся результаты исследований ассоциации полиморфизмов *VDR* (*ApaI*, *BsmI*, *TaqI* и *FokI*) с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы неубедительны [80, 189].

Наряду с генетическими факторами в патогенезе АИТ важную роль играют и внешние воздействия, которые способны влиять на иммуно-эндокринные взаимодействия, нарушать физиологический баланс между иммунным ответом Т

хелперов (Th) Th1 и Th2, изменять функцию клеток Th17, Treg и др., что играет патогенетическую роль при аутоиммунной реакции в щитовидной железе [140].

Всё вышеизложенное является обоснованием продолжения исследований, направленных на оценку роли в патогенезе нарушения толерантности к аутоантигенам щитовидной железы как генетических полиморфизмов, в том числе гена *VDR*, так и различных внешних воздействий, триггерных факторов, часть из которых остаётся неизученной.

Одним из факторов, участвующих в этиологии и патогенезе АИТ, может выступать и дефицит витамина D. Установленная многочисленными исследованиями зависимость риска развития аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет 1-го типа, ревматоидный артрит и др.) от ряда внешних факторов, в том числе солнечной инсоляции, широты проживания, сезонных изменений УФ-излучения и месяца рождения, тяжести аутоиммунных заболеваний от содержания в организме витамина D, а также полученные на экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, рассеянный склероз и др.) доказательства иммуномодулирующей роли витамина D [20, 88, 103, 156, 212] являются важными аргументами в пользу продолжения исследования патогенетической роли дефицита витамина D при АИТ.

Ранее в нескольких исследованиях изучалось влияние дефицита витамина D на частоту возникновения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у людей, однако результаты этих исследований оказались противоречивыми, а поиск ответов продолжается до настоящего времени [94, 126, 189]. Необходимо отметить наличие разночтений о влиянии витамина D не только на риск развития АИТ, но и на продукцию при АИТ аутоантител, в частности антител в тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) [47, 63, 66, 98, 123, 124, 184, 189].

Известно, что биологические эффекты витамина D реализуются через рецептор *VDR*, которым обладают и иммунокомпетентные клетки. Витамин D участвует в модуляции экспрессии/транскрипции многочисленных кодирующих генов, ответственных за регуляцию пролиферации клеток, дифференцировку и апоптоз [212]. В связи с этим предполагается, что дефицит витамина D может быть

причиной неадекватных иммунных реакций, приводящих к развитию аутоиммунной патологии. И эти реакции могут сопровождаться изменением продукции цитокинов, нарушением баланса между ними. Важно отметить, что к настоящему времени не было проведено исследование возможного влияния витамина D при АИТ на цитокиновую систему RANKL–RANK–OPG. Данный механизм может быть вовлечён как в изменение спектра цитокинов, продуцируемых иммунокомпетентными клетками, так и в образование тиреоидных антител при АИТ.

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени данные не подтверждают причинно-следственную связь между полиморфизмами гена *VDR*, уровнями витамина D и АИТ, не раскрывают всего спектра изменений цитокинов при заболевании, в том числе системы RANKL–RANK–OPG. Поэтому требуются дальнейшие исследования патогенетической роли дефицита витамина D при данном заболевании щитовидной железы. Представляется также важным и оценка патогенетической эффективности приёма препарата витамина D пациентами с АИТ.

Связь работы с научными программами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом и является фрагментом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России «Изучить роль иммунных факторов в патогенезе заболеваний у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста» (2024-2027 гг., шифр УН 24.01.01), в которой соискатель является исполнителем.

Цель исследования – определить патогенетические механизмы аутоиммунного тиреоидита у женщин, связанные с влияющими на статус витамина D факторами.

Задачи исследования

1. Исследовать ассоциации полиморфных вариантов гена *VDR* (rs1544410, BsmI) с развитием АИТ у женщин, в том числе в зависимости от возраста.
2. Определить триггерную роль внешних факторов в развитии АИТ по данным анкетирования женщин.

3. Изучить взаимосвязь уровней витамина D, тиреоидных гормонов, аутоантител, цитокинов при АИТ у женщин, в том числе в зависимости от длительности заболевания.

4. Установить влияние полиморфизма rs1544410 гена *VDR* на профиль иммунорегуляторных цитокинов и аутоантител у здоровых женщин и пациенток с АИТ.

5. Выявить саногенетические эффекты препарата витамина D в динамике лечения женщин с АИТ.

Объект исследования: патогенез АИТ у женщин.

Предмет исследования: генетические, эндокринные, иммунные показатели, саногенетические эффекты лечения.

Научная новизна

Проведена комплексная оценка влияния генетических и внешних факторов риска при АИТ, влияющих на статус витамина D, а также анализ ассоциаций полиморфизма rs1544410 гена *VDR* с АИТ в различных возрастных группах женщин. Установлено, что у женщин репродуктивного возраста сывороточные концентрации 25(ОН)D характеризуются отрицательной корреляцией с отдельными провоспалительными цитокинами, а также обратной связью с показателями АТ-ТПО, особенно выраженной при длительности АИТ до 3-х лет, что отражает роль дефицита витамина D в патогенезе заболевания, снижении иммунологической толерантности и гиперсекреции воспалительных цитокинов. Выявлено, что у женщин с АИТ полиморфизм rs1544410 гена *VDR* связан с увеличением системной продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-17A. Продемонстрированы возможные механизмы, определяющие предрасположенность к развитию АИТ у здоровых женщин с полиморфизмом rs1544410 гена *VDR*: установлены ассоциации генотипа G/G с повышенным содержанием в сыворотке крови IL-6 и IL-17A, генотипов G/A и G/G – со сниженным индексом OPG/RANK. Показана сопряжённость между статусом витамина D и активностью регуляторной системы RANKL–RANK–OPG в изменении спектра иммунорегуляторных цитокинов и образовании тиреоидных

антител при АИТ. Подтверждены саногенетические эффекты приёма препаратов витамина D на иммунопатологические механизмы АИТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

В диссертации представлено решение актуальной научной задачи по изучению у женщин особенностей патогенеза аутоиммунного тиреоидита, связанных с воздействием факторов риска, влияющих на статус витамина D. Результаты исследования позволили существенно расширить представления о генетических и внешних факторах в патогенезе АИТ, о роли триггеров при АИТ, приводящих к нарушению D-зависимых регуляторных механизмов контроля иммунной реактивности. Уточнены генотипы полиморфизма rs1544410 гена *VDR*, ассоциированные с АИТ у женщин репродуктивного возраста, а также спектр внешних факторов – предикторов развития АИТ, использование которых позволит осуществлять скрининг женщин на выявление групп риска по аутоиммунной тиреоидной патологии, а в дальнейшем – разрабатывать комплекс эффективных профилактических программ. Полученные результаты о патогенетической роли витамина D в развитии АИТ у женщин и выявленные саногенетические эффекты после применения холекальциферола свидетельствуют о целесообразности применения его препаратов в комплексной терапии заболевания. Критериями эффективности применения препаратов витамина D у женщин с АИТ являются снижение выработки АТ-ТПО и ингибирование продукции отдельных провоспалительных цитокинов.

Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений: Государственного бюджетного учреждения Донецкой Народной Республики «Республиканская клиническая больница имени М.И. Калинина», Учебно-научно-лечебного комплекса (университетская клиника), Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Керченская больница №1 имени Н. И. Пирогова».

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автор совместно с научным руководителем сформулировал идею работы, а также самостоятельно провёл информационно-патентный поиск и, исходя из результатов анализа современного состояния проблемы по данным научной литературы, обосновал актуальность и необходимость исследования, сформулировал его цель и задачи, определил дизайн работы.

Диссертант лично осуществлял отбор женщин для проведения исследования с учётом критериев включения и исключения, собрал, проанализировал и обобщил данные анамнеза. Соискатель выполнил оценку всех полученных лабораторных результатов исследования, написал все главы диссертации, сформулировал её основные положения, выводы и практические рекомендации, оформил автореферат.

Автор готовил материалы для публикаций и докладов, в процессе написания работы не использовал идеи и разработки соавторов. Существенная роль диссертанта в совместных публикациях подтверждена соавторами.

Методология и методы исследования

В ходе выполнения работы был использован клинический метод – для оценки анамнестических данных у женщин с целью выявления факторов риска АИТ; лабораторно-диагностические методы – для исследования патогенеза АИТ на генетическом и молекулярном уровнях; статистические – для математической оценки полученных результатов.

Дизайн работы – проспективное когортное исследование по типу «случай-контроль». Реализация программы исследования осуществлялась в 2 этапа, а участвовали в ней 373 женщины.

В начале исследования была выполнена оценка изученных параметров у 241 женщины с АИТ (генетические и анамнестические факторы, маркеры щитовидной железы, витамин D, цитокины) в сравнении с результатами обследования 132 условно здоровых женщин (контрольная группа). Математическая обработка результатов первого этапа определила факторы риска АИТ, особенности статуса

витамина D, гормонального и цитокинового баланса при патологии щитовидной железы у женщин.

Второй этап работы был посвящён изучению роли витамина D в лечении женщин с АИТ. Для оценки самогенетической эффективности препарата витамина D было изучено его влияние на гормоны щитовидной железы, аутоиммунные маркеры и цитокины. Для этого были обследованы 111 женщин с АИТ. Часть из них (группа сравнения, n=51) получала только гормонозаместительную терапию левотироксином натрия. В основной группе женщин с АИТ (n=60) протокол лечения включал левотироксин натрия и препарат витамина D. Контроль эффективности лечения по результатам лабораторного исследования осуществлялся спустя 6 месяцев после начала терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Факторами риска развития нарушений иммуно-эндокринных взаимодействий при АИТ у женщин являются генетические особенности организма (полиморфизм rs1544410) и воздействие внешних факторов (чрезмерное употребление алкоголя, недостаточные солнечные инсоляции и др.).

2. Патогенетическими факторами при АИТ у женщин являются низкая насыщенность организма витамином D, концентрации которого имеют отрицательные связи с уровнями IL-1 β и АТ-ТПО, воспалительный профиль цитокинового баланса, нарастающий с длительностью заболевания, и нарушение баланса в системе RANKL–RANK–OPG, сопровождающийся снижением индекса OPG/RANKL за счёт преобладания показателя RANKL над OPG.

3. G/G-генотип полиморфизма rs1544410 гена *VDR*, определяющий предрасположенность к АИТ, характеризуется ассоциацией как у здоровых женщин, так и у пациентов с АИТ с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-17A и др.).

4. Блокирование механизмов патогенеза АИТ возможно путём применения в комплексном лечении пациентов препарата витамина D, что приводит к снижению продукции воспалительных цитокинов, а также аутоиммунного ответа (АТ-ТПО) к аутоантигенам щитовидной железы у женщин с давностью заболевания до 3-х лет.

Степень достоверности и апробация результатов

Сделанные автором выводы основаны на адекватной интерпретации полученных результатов исследования и подтверждаются достаточным количеством наблюдений, использованием современных методов исследования, правильным подбором методов статистического анализа. Представленные в диссертации данные соответствуют материалам, изложенным в публикациях.

Материалы диссертации были представлены на II Международной научно-практической конференции «Современная медицина: взгляд молодого врача» (г. Курск, 2024); на XXIII научной конференции молодых учёных и специалистов «Молодые учёные – медицине» (г. Владикавказ, 2024); на Всероссийской конференции с международным участием «Молодые лидеры в медицинской науке» (г. Томск, 2024); на XVIII Международной научно-практической конференции молодых учёных-медиков «Сова-2024» (г. Иваново, 2024); на VIII Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2024).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе: 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук, 6 тезисов в материалах научно-практических конференций.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 145 страницах печатного текста, состоит из «Введения», «Обзора литературы», «Материалов и методов исследования», трёх глав собственных исследований, «Заключения», «Выводов», «Практических рекомендаций», списка условных обозначений и сокращений, списка использованной литературы, насчитывающей 233 наименования (из них 25 отечественных и 208 зарубежных источников). Диссертация содержит 32 таблицы и иллюстрирована 38 рисунками.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Медико-социальная значимость аутоиммунного тиреоидита

Аутоиммунный тиреоидит (синонимы: лимфоцитарный тиреоидит, тиреоидит Хашимото, хронический тиреоидит) – это органоспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией ткани щитовидной железы (ЩЖ) вследствие активации клеточного и гуморального звена иммунитета с образованием аутоантител к тиреоидным антигенам и приводящее к развитию гипотиреоза [10].

АИТ является наиболее частым аутоиммунным заболеванием щитовидной железы [50, 152] и основной причиной развития первичного гипотиреоза. Так, данная патология вызывает развитие хронического воспаления ткани ЩЖ с состоянием гипотиреоза примерно у 20-30% больных [43, 95, 96, 152]. АИТ возникает примерно у 0,3-1,5/1000 человек в год, с большей частотой у женщин, чем у мужчин (4-10 раз). Следует отметить, что при отсутствии нарушения функции щитовидной железы АИТ не имеет самостоятельного клинического значения [10, 12]. В начале XX века японский врач Хакару Хашимото впервые описал наиболее значимые признаки аутоиммунного тиреоидита, сообщив о пациентах с зобом, атрофией фолликулярных клеток, лимфоцитарной инфильтрацией и фиброзом ЩЖ [102].

В настоящее время диагноз АИТ не требует рутинного проведения биопсии и устанавливается при выявлении двух основных признаков [11]. К ним относят наличие гипотиреоза (увеличение показателей тиреотропина при сниженных или нормальных значениях трийодтиронина и тироксина), а также появление аутоантител АТ-ТПО, АТ-ТГ и наличие аутоиммунных изменений ЩЖ при выполнении ультразвукового исследования (мегалия, гипоэхогенная или гетерогенная эхографическая структура).

Истинную распространённость АИТ в популяции оценить достаточно сложно, поскольку в эутиреоидной форме он не имеет точных диагностических критериев. По этой причине публикации по данной проблеме в научной литературе весьма немногочисленны. Однако рост заболеваемости АИТ во всём мире является фактом [97]. В настоящее время известно, что АИТ страдает около 10-12% мировой популяции [230]. Распространённость бессимптомного носительства АТ-ТПО составляет 10-30% среди женщин и зависит от этнического состава исследуемой популяции [8, 10].

Эпидемиологическая характеристика АИТ определяется двумя основными признаками. Заболевание в 4-10 раз чаще развивается у женщин, чем у мужчин, а заболеваемость существенно нарастает с возрастом [86, 96].

Показано, что средняя заболеваемость спонтанного гипотиреоза вследствие АИТ, составляет 3,5-5,0/1000 у женщин (средний возраст 57 лет) и 0,6-1,0/1000 у мужчин [96]. В разных странах распространённость АИТ колеблется в пределах от 0,1 до 1,2 % у детей и от 6,0 до 11,0 % среди взрослого населения [6, 7, 52]. Распространённость АИТ в Российской Федерации оценивается в 3-4% [23].

Белая раса демонстрирует заболеваемость выше, чем у чернокожих, а у жителей островов Тихого океана АИТ встречается редко [203]. Распространённость заболевания увеличивается с возрастом [203]. Хотя причины преобладания женского пола до сих пор неизвестны, возможные объяснения можно найти в роли женских половых гормонов, что продемонстрировано на животных моделях многих аутоиммунных заболеваний. [142, 178]. Согласно общенациональному датскому исследованию, развитие АИТ может быть спровоцировано иммунными изменениями у женщин во время беременности [106]. Патогенез АИТ также связан с климатическими условиями, поскольку у сибирских женщин уровень антител к тиреоидной пероксидазе выше, чем у населения в целом [226].

1.2. Факторы риска аутоиммунного тиреоидита

АИТ является полигенным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит генетическая предрасположенность, а реализация генотипа зависит от степени воздействия неблагоприятных триггерных факторов окружающей среды.

1.2.1. Триггерные факторы

Считается, что одной из причин развития АИТ может быть нарушение метаболизма йода [93]. Чрезмерное потребление йода связано с более высокой распространённостью АИТ, тогда как в регионах с дефицитом йода отмечается более низкая его распространённость. Например, в Китае АИТ обнаруживается у 0,3% пациентов в районах с легким йододефицитом и у 1,3% пациентов с избыточным потреблением йода [94, 109]. Следует, однако, отметить, что повышение употребления йода при его дефиците до нормального уровня, сопровождается снижением распространённости АИТ [233].

Важным в патогенезе АИТ может быть дефицит селена. Щитовидная железа является крупнейшим резервуаром селена во всём организме [131]. Селенопротеины, такие как глутатионпероксидазы (GPxs) и тиоредоксинредуктазы, присутствующие в тироцитах, способны контролировать окислительно-восстановительное состояние и защищать клетки от окислительного повреждения [168], в частности, GPx-3 ингибирует окислительную способность H_2O_2 .

Поскольку низкие уровни селена связаны с иммунной дисфункцией, снижение уровня селена считается фактором риска развития АИТ [61, 70]. В одном рандомизированных исследований оценивали влияние добавок селена у пациентов с субклиническим гипотиреозом, вызванным АИТ. Пациентам вводили 83 мкг селенометионина ежедневно в течение 4 месяцев. Половина пациентов в исследовании стала эутиреоидной (ответившие), а другая половина осталась гипотиреоидной (не ответившие), при этом каких-либо изменений в уровнях

хемокинов, АТ-ТПО и йода не было ни в одной из групп. После 6 месяцев отмены селена 83% из ответивших лиц остались эутиреоидными, тогда как в группе не ответивших на лечение только 14% [175]. Вместе с тем, как сообщают Van Zuuren E.J. и соавт., присутствующие в настоящее время в Кокрановской базе систематических обзоров данные не позволяют с уверенностью принять решение об использовании добавок селена при АИТ [70].

Поскольку тиреопероксидаза (ТПО) является гемзависимым ферментом, синтез гормонов ЩЖ требует адекватных уровней железа в организме. При железодефицитных состояниях происходит снижение активности ТПО, что угрожает развитием гипотиреоза. Установлено, что у пациентов с АИТ, как в субклинической форме, так и в состоянии гипотиреоза, наблюдаются более низкие концентрации железа и чаще регистрируется железодефицитное состояние, чем у здоровых лиц [7]. Кроме того, есть сведения о связи дефицита железа с сопутствующей аутоиммунной патологией желудочно-кишечного тракта у пациентов с АИТ. Среди прочих причин снижения поступления железа в организм может быть аутоиммунный гастрит [42] и целиакия [76].

Как показывают исследования последних лет, в развитии АИТ задействован и витамин D. Как низкий уровень витамина, так и наличие ряда полиморфизмов рецептора витамина D, например, VsmI и TaqI, могут быть факторами риска АИТ [189]. В одном из исследований типа «случай-контроль» на примере выборки из 180 пациентов с АИТ было установлено достоверное снижение у них сывороточных показателей витамина D [184].

Увеличенная частота дефицита витамина D у пациентов с АИТ и гипотиреозом была получена китайскими исследователями [47]. В частности, Ma J. и соавт. [145] сделали вывод, что при увеличении концентрации витамина на 5 нмоль/л риск развития АИТ снижается в 1,6 раза. Подтверждение роли дефицита витамина D в развитии АИТ нашли и греческие исследователи [124]. Кроме того, они продемонстрировали положительное влияние приёма препаратов витамина на снижение уровня антител [124]. Среди возможных причин протективного влияния витамина D на развитие АИТ выделяют его иммунорегуляторные свойства. Так, в

одном из исследований показан положительный эффект приёма препаратов витамина D на течение АИТ за счёт снижения соотношения Т хелперов (Th) 17 типа к регуляторным Т лимфоцитам (Treg) [66].

С другой стороны, рядом авторов не было получено убедительных данных о связи витамина D с продукцией антитиреоидных антител у пациентов с АИТ [63, 98]. Отдельными исследователями не было установлено различий в сывороточных уровнях витамина D между пациентами с АИТ и контрольной группой здоровых лиц [123].

Хотя в мета-анализе 2018 года всё-таки было доказано снижение уровней витамина D при АИТ [189]. Кроме того, было продемонстрировано, что после 6 месяцев приёма добавок витамина D уровни АТ-ТПО и АТ-ТГ снижаются, что подтверждает идею об эффективности витамина D в снижении концентрации антитиреоидных антител. Тем не менее, как указывают авторы, для подтверждения этих результатов требуются другие долгосрочные исследования [94, 189].

Исследование влияния вирусов на патогенез АИТ показало противоречивые результаты. Наиболее доказательными являются данные о связи между вирусом гепатита С (HCV) и АИТ [99, 206]. Несколько исследований продемонстрировали увеличенную распространённость АИТ у пациентов с HCV и смешанной криоглобулинемией. Более того, у данной группы больных при наличии АИТ была показана повышенная распространённость папиллярного рака щитовидной железы. Кроме того, было установлено наличие HCV в ткани щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С [101], а также было показано, что HCV способен проникать в тироциты, стимулируя выработку воспалительных цитокинов [199].

Подтверждением роли радиационного воздействия в развитии АИТ служат выявленные высокие уровни антитиреоидных антител у детей, подвергшихся ядерным катастрофам, таким как чернобыльская авария, с последующим повышенным риском развития рака и различных дисфункций щитовидной железы. Масштабное популяционное исследование с участием 4299 человек, из которых 160 профессионально подвергались воздействию ионизирующей радиации,

показало, что воздействие ионизирующего излучения в течение более 5 лет приводит к особенно высокому риску АИТ. По этим причинам была выдвинута гипотеза о взаимосвязи между АИТ и фоновой радиацией, однако она требует дополнительных исследований [160].

Влияние табакокурения на возникновение АИТ до конца не выяснено [116]. Cho N.H. и соавт. [120] сообщили об отсутствии значимой связи между этими параметрами. В то же время, отдельными авторами была обнаружена положительная тенденция между уровнем метаболита никотина котинина в моче и высокими уровнями АТ-ТПО [115]. Однако есть данные, что курение сигарет может быть связано со снижением продукции АТ-ТПО, а прекращение курения может приводить к повышению риска АИТ [227].

Лечение интерфероном-альфа может индуцировать дебют АИТ, а женщины с ранее существовавшим высоким уровнем АТ-ТПО, используя препарат, по-видимому, подвергаются риску развития гипотиреоза. Интерферон-альфа может оказывать прямое токсичное воздействие на клетки ЩЖ или индуцировать деструктивные иммунные реакции, приводящие к аутоиммунному тиреоидиту [198]. Терапия алемтузумабом (анти-CD52 моноклональные антитела) или терапия активными антиретровирусными препаратами вызывают истощение лимфоцитов, однако при увеличении количества CD4+ Т-клеток в фазу восстановления может произойти появление аутореактивных клонов. Таким образом, как терапия алемтузумабом, так и активная антиретровирусная терапия, могут вызывать синдром восстановления иммунитета с риском развития аутоиммунных нарушений, в том числе АИТ [70].

Индукция иммуносупрессии с помощью неантигенспецифических механизмов может связывать эмоциональный или психологический стресс с развитием АИТ, вероятно, из-за воздействия кортизола на иммунные клетки с последующей иммунной гиперактивностью, которая может приводить снижению иммунологической толерантности по отношению к щитовидной железе [109].

Важным в патогенезе АИТ могут быть беременность и изменения в продукции половых гормонов. Учитывая более высокую распространённость АИТ

среди женского пола, предполагается, что нарушения синтеза женских половых гормонов могут играть патогенетическую роль при АИТ. Однако, поскольку пожилые женщины испытывают состояние гипотиреоза чаще, чем молодые, вероятно, влияние эстрогенов при АИТ имеет ограниченное значение [109]. Некоторые аутоантигены щитовидной железы расположены на X-хромосоме. По этой причине была выдвинута гипотеза, что случайная инактивация X-хромосомы (XCI), также известная как лионизация, может влиять на заболеваемость АИТ у лиц женского и мужского пола. XCI была обнаружена у 34% женщин-близнецов с АИТ и только у 11% в контрольной группе.

Известно, что уровень регуляторных Т-клеток CD4⁺CD25⁺ увеличивается во время беременности, что приводит к снижению функции как Т-, так и В-лимфоцитов. Последующее восстановление иммунитета, вероятно, способствует развитию послеродового АИТ [109].

1.2.2. Генетическая предрасположенность

Многими эпидемиологическими исследованиями доказано наличие генетической предрасположенности к АИТ [71]. В пользу значимой роли генетических факторов в развитии АИТ свидетельствуют семейные случаи аутоиммунных заболеваний ЩЖ, они регистрируются у 20–30% сибсов с коэффициентом риска для братьев и сестёр 16,9. Конкордантность АИТ составляет от 29% до 55% для монозиготных близнецов и всего 0-7% для дизиготных [45], а циркулирующие антитиреоидные антитела выявляются примерно у 50% сибсов больных пациентов [200]. Более того, данные датского исследования относительно аутоантител к щитовидной железе показали высокий уровень конкордантности для монозиготных близнецов, который составил почти 80%, по сравнению с дизиготными (40%). Таким образом, на долю генетических факторов отводится около 70% риска развития аутоиммунной патологии ЩЖ [139].

Было показано, что в патогенезе АИТ участвуют несколько групп генов, включая гены иммунной регуляции и гены, ответственные за функцию

щитовидной железы (тиреоидспецифические) [70]. Среди генов, контролирующих иммунный ответ, важную роль играют гены, кодируемые комплексом человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) [77, 172]. Например, ген *HLA-B*46:01* связан с развитием АИТ, что было продемонстрировано при обследовании китайских детей [191]. В другом исследовании по результатам обследования 444 японских пациентов с АИТ было показано, что некоторые гены (*HLA-A*02:07* и *HLA-DRB4*) увеличивают вероятность заболевания, в то время как другие обладают протективным эффектом [110]. Также установлены связи гипертрофической формы АИТ с полиморфизмом гена *HLA-DR5*, а атрофической – с *HLA-DR3* [23].

В современной литературе описано участие многих других иммунорегуляторных генов, контролирующих иммунный ответ (не-HLA-гены). Показаны связи с развитием АИТ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов *CTLA-4*, *PTPN22*, *CD14*, *CD40* и *IL2R* [204]. Метаанализ, проведенный Ji R. и соавт. [125], продемонстрировал повышенный риск развития АИТ у представителей белой расы и населения Восточной Азии, связанный со специфическим полиморфизмом A49G в гене *CTLA-4*. Аналогичные данные об ассоциации полиморфизмов иммунорегуляторного гена цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка-4 (*CTLA-4*) с продукцией антитиреоидных антител и развитием АИТ были получены также и в работах отечественных авторов [3, 22].

Кроме того, отдельные исследования были сосредоточены на изучении роли при АИТ генов, ответственных за экспрессию цитокинов. В части работ подтверждения таковой роли найдено не было [37, 164]. В других же работах связи с АИТ были выявлены. В частности, была найдена ассоциация АИТ с полиморфными вариантами генов *IL-1RN* [164], *IL-17F* [37], *IL-1 β* [4].

К группе тиреоидспецифических относят гены тиреопероксидазы (*TPO*), тиреоглобулина (*TG*), рецептора ТТГ (*TSHR*), натрий-йод симпортера (*NIS*), двойной оксидазы 2 (*Diox2*), дейодиназы II типа (*DIO2*) [1, 13, 54, 58, 85, 107, 194].

Предполагается, что среди вышеуказанных тиреоидспецифических генов наиболее сильными ассоциациями с АИТ отличаются изменения в *TG*, *TSHR* [1].

Полиморфизмы *TSHR* показывают связи с болезнью Грейвса, в то время как отдельные полиморфные варианты гена *TG* рассматриваются в качестве потенциальных ранних триггеров аутоиммунного тиреоидита [104]. В то же время, есть данные о том, что тяжесть гипотиреоза определяют мутации генов *NIS* и *TPO* [85].

Также установлены связи образования тиреоидных аутоантител, развития АИТ и гипотиреоза с SNP таких генов, как *DIO2*, *CYP11A1*, *CYP11A2*, *TPO* [13].

Помимо иммунорегуляторных и тиреоидспецифических генов в последнее время поиск учёных направлен на изучение возможной роли в развитии АИТ также функции генов, влияющих на метаболизм витамина D [39, 205]. Причём мутации в генах, определяющих метаболизм вышеуказанного витамина, как оказалось, могут влиять не только на риск АИТ, но и на вероятность развития ряда других заболеваний (аутоиммунная и аллергическая патология, повышенная инфекционная восприимчивость, сердечно-сосудистые, эндокринные и онкологические заболевания и т.д.). К перечню генов, участвующих в метаболизме витамина D, относят *DBP* (витамин D связывающий протеин), *CYP27B1* (1 α -гидроксилаза), *CYP2R1* (25-гидроксилаза). При этом считается, что наибольшую значимость в патогенезе АИТ могут иметь мутации гена *VDR*, основными из которых являются SNP FokI, BsmI, ApaI, TaqI [216].

Существенная связь между полиморфизмами BsmI и TaqI и риском аутоиммунной патологии ЩЖ была отмечена в метаанализе 2013 года [163]. Однако данное исследование было проведено в группе пациентов, имеющих как АИТ, так и болезнь Грейвса. Хотя эти патологии имеют схожие иммуноопосредованные механизмы, характеризующиеся выработкой аутоантител и лимфоцитарной инфильтрацией щитовидной железы, ряд исследований показал, что предрасположенность к АИТ и болезни Грейвса может быть обусловлена разными генами [112, 118, 119]. Следует отметить, что к настоящему времени получены противоречивые и недостаточно убедительные результаты относительно связи между полиморфизмами гена *VDR* и риском АИТ [35, 84, 119, 215, 218]. Так, в турецком исследовании на примере 111 пациентов показано, что генотипы TaqI

ТТ и FokI FF гена *VDR* связаны с повышенным риском АИТ. А генотип BbAaTtFf является протективным в турецкой популяции [215]. В более позднем исследовании, проведённом также в Турции, было показано, что полиморфизм *VDR* TaqI, но не FokI, связан с АИТ [219]. В работе японских авторов показано, что частота генотипа C/C для полиморфизма rs2228570 *FokI* была достоверно выше у пациентов с АИТ, чем в контрольной группе [119]. Также были выявлены связи между полиморфизмом гена *VDR* FokI и тиреоидитом Хашимото в сербской популяции [59]. В то же время, исследование, проведённое в Китае, включившее 667 пациентов с аутоиммунной патологией ЩЖ, установило, что ген *VDR* определяет наследственную предрасположенность только к болезни Грейвса, но не к АИТ [84]. Аналогичные данные были получены итальянскими авторами, по заключению которых локус *VDR* не участвует в формировании генетической предрасположенности к АИТ, по крайней мере, у представителей европеоидной расы, однако частота дефицита витамина D у пациентов с АИТ была значительно выше, чем в контрольной группе (70% против 18,2%) [218].

В исследовании, проведённом в Египте, с АИТ обнаружил ассоциацию A/A-генотип полиморфизма FokI и полиморфные варианты *VDR* по мутации BsmI, хотя генетические маркеры не имели связи с показателями витамина D и антитиреоидных АТ-ТПО и АТ-ТГ [220]. Подтверждение указанной роли генотипа A/A было при аутоиммунитете получено и другими авторами [74, 167], показавшими низкую частоту генотипа A/A FokI среди пациентов с гипотиреозом (2,6 % и 6 % соответственно).

Причинами таких несоответствий в различных исследованиях могут быть небольшие размеры выборок, обширные географические различия, а также различия в образе жизни и этнической принадлежности исследуемых пациентов. Метаанализ данных, проведённый в 2017 г., установил, что только полиморфизм FokI гена *VDR* связан с риском развития АИТ у азиатов, но не полиморфизмы TaqI, ApaI и BsmI [216].

Полиморфизм FokI (rs2228570), расположенный в сайте инициации трансляции *VDR*, приводит к экспрессии изменённого белка [229]. Образуется две

формы рецептора – с коротким, более активным протеином (F-VDR), и длинным (f-VDR) [51]. Эксперименты показали, что наличие короткого F-VDR приводит к более высокой транскрипционной способности. Соответственно, моноциты и дендритные клетки человека с гомозиготным F/F-генотипом гена *VDR* демонстрируют повышенную экспрессию интерлейкина-12 [201]. Следовательно, человек с генотипом F/F может иметь более активную иммунную систему и повышенный риск иммуноопосредованных заболеваний.

Витамин D обладает выраженными скелетными эффектами, обеспечивая костную ткань кальцием и фосфором и участвуя в её ремоделировании. Кроме того, благодаря наличию рецепторов VDR в макрофагах и Т-лимфоцитах витамин D оказывает также регуляторное действие на иммунокомпетентные клетки. Ряд исследований [124, 154, 183, 184, 218, 219] показали, что уровень витамина D в сыворотке крови ниже у субъектов с АИТ, чем у здоровых людей. Эта обратная связь показала, что дефицит витамина D может быть причинным фактором, приводящим к АИТ.

Необходимо отметить, что причинным фактором при аутоиммунном заболевании ЩЖ может быть не только дефицит витамина D, но и нарушения функции рецептора VDR, вызванные, в том числе, мутациями соответствующего гена [150, 166, 225, 228]. Однозначно, причинно-следственные связи, механизмы и эффекты взаимодействия витамина D, рецептора VDR, а также гена *VDR* у пациентов с АИТ требуют дальнейшего изучения.

Проведённые исследования аутоиммунных заболеваний ЩЖ показали, что подавляющее большинство однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов-кандидатов связаны с определённым риском заболевания, однако, как правило, этот риск низок. Поэтому актуален вопрос комплексной оценки генетических полиморфизмов различных генов у индивидуума и внешних факторов, которые могут влиять на реализацию генетической предрасположенности. Ведь развитие заболевания зависит как от генетических, так и триггерных факторов, которые могут либо усиливать, либо нивелировать друг друга, соответственно увеличивая

или снижая риск АИТ. Следует учитывать и возможные эпигенетические механизмы в патогенезе АИТ [83, 202].

1.3. Патогенез аутоиммунного тиреоидита

1.3.1. Иммунопатологические процессы при аутоиммунном тиреоидите

В патогенезе АИТ выделяют нарушения в клеточных и гуморальных звеньях как врождённого, так и адаптивного иммунитета. С морфопатологической точки зрения АИТ обычно приводит к увеличению щитовидной железы с развитием узлового зоба и инфильтрацией ткани мононуклеарными клетками. Соотношение CD4:CD8 клеток в инфильтрате составляет порядка 4:1 [28]. Многие исследования показывают, что с иммунологической точки зрения основными причинами развития АИТ являются дисбаланс клеток Th1/Th2 и усиление активности Th1 клеток [114], что приводит к нарушениям сложного взаимодействия между различными компонентами иммунной системы.

Характеристики аутоиммунитета при АИТ на клеточном и молекулярном уровнях подробно были рассмотрены Luty J. и соавт. [113]. Наличие средовых/генетических факторов приводит к активации антигенпрезентирующих клеток, главным образом дендритных клеток (ДК), которые представляют алло- и аутологичные антигены наивным CD4⁺ Т-клеткам, что приводит к их дифференцировке в Th-1, Th-2, Th-17, Treg (Рисунок 1.1). Активированные Th1-клетки при аутоиммунном процессе усиливают образование интерлейкина-12 и интерферона-гамма (IFN- γ), что приводит к активации клеток CD8⁺.

CD8⁺ Т-клетки посредством секретируемых перфоринов и гранзимов или через каскад Fas-FasL, разрушают клетки ЩЖ, что приводит к выбросу провоспалительных цитокинов и хемокинов. В результате возникает петля обратной связи, которая инициирует и поддерживает аутоиммунный процесс. Цитокины, выделяемые тироцитами, способствуют миграции и активации патологических клеток Th17 и подавлению Tregs [186].

аутоантител. Эти антитела могут участвовать в лизисе тироцитов путём антителозависимой цитотоксичности [113].

Немногочисленные исследования отечественных авторов также указывают на существенную роль цитокинов в формировании АИТ. Так, Здор В.В. [9] в своём исследовании на примере 102 пациентов с АИТ показала, что высокий уровень фактора некроза опухолей альфа (TNF- α) в сыворотке крови следует рассматривать, как маркер неблагоприятного течения АИТ и аутоиммунного воспаления в ЩЖ, а также как предиктор для начала заместительной гормональной терапии при субклиническом гипотиреозе. Также в качестве предикторов тяжести гипотиреоза при АИТ могут рассматриваться повышенные сывороточные уровни IL-1 α , IL-6 и IFN- γ . Уровни IL-8 и IL-22, напротив, выступают в качестве маркеров функциональной сохранности клеток ЩЖ [9].

В более позднем исследовании Соболевской П.А. и соавт. [24] было показано, что у пациентов с АИТ регистрируются достоверно более высокие сывороточные уровни таких цитокинов, как CCL20/MIP3 α , IL-13, IL-5, IL-21, и более низкие уровни IL-15. При этом показатели IFN γ , IL-1 β , IL-12P70, IL-17A и TNF- α в исследуемых группах достоверно не различались [24].

Типичным признаком АИТ являются антитиреоидные антитела. К ним относят АТ-ТПО и АТ-ТГ, которые считаются основными в патогенезе заболевания, а также антитела, стимулирующие или блокирующие рецепторы ТТГ и влияющие на функцию щитовидной железы. Также обнаружены анти-рТТГ, которые могут связываться с рецептором тиреотропного гормона, но не изменяют функцию щитовидной железы, таким образом, эти антитела являются нейтральными [62, 92, 159].

Хотя АТ-ТПО считаются основным классом антител, вырабатываемых при АИТ, нет убедительных доказательств того, что именно АТ-ТПО инициируют феномен аутоиммунитета щитовидной железы. Это имеет простое объяснение: эти антитела не могут проникнуть через плотные контакты между клетками ЩЖ и, следовательно, не могут связываться со своим аутоантигеном (ТПО), который расположен апикально. Однако они могут играть роль в аутоиммунном ответе в

случаях, когда плотные контакты разрушаются вследствие клеточно-опосредованного повреждения [151]. АТ-ТПО могут предрасполагать к разрушению тканей, активируя систему комплемента или путём антителозависимой клеточной цитотоксичности. Клетки ЩЖ под действием комплемента способны высвобождать провоспалительные молекулы, усиливая разрушение тканей и воспалительную реакцию, а также повышая риск АИТ.

Роль АТ-ТГ в патогенезе аутоиммунных заболеваний ЩЖ менее убедительна, чем роль антител к рецепторам ТТГ и АТ-ТПО, однако более 90% пациентов с АИТ являются АТ-ТГ-положительными. Предполагается, что толерантность В- и Т-лимфоцитов первоначально изменяется в отношении ТГ, а затем в отношении ТПО [32].

Программы универсального йодирования соли позволили обнаружить, что у людей с чрезмерным потреблением йода частота аутоиммунных заболеваний щитовидной железы выше. Этот избыток йода способен модифицировать трёхмерную структуру ТГ (вероятно, опосредовано путём протеолиза ТГ, индуцируемого активными формами кислорода). Как следствие, аутоантигенность ТГ повышается, что приводит к большей реакции аутореактивных Т-лимфоцитов и большей продукции АТ-ТГ.

У некоторых пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ выявляются антитела к пендрину и NIS. Несмотря на это, их клиническое значение в патогенезе АИТ и влияние на функцию ЩЖ ещё предстоит изучить. До сих пор их определение не дало каких-либо диагностических, лечебных или прогностических преимуществ [170].

Кроме всего вышеперечисленного, было высказано предположение о прямом токсическом действии тиреоидных антител на экстратиреоидные органы, например, у лиц с энцефалопатией, вызванной АИТ. Однако несмотря на то, что как АТ-ТПО, так и АТ-ТГ были обнаружены в спинномозговой жидкости у пациентов с АИТ, до настоящего времени сильной связи между наличием антител и выраженностью клинических проявлений заболевания не продемонстрировано [223].

1.3.2. Роль витамина D в патогенезе аутоиммунного тиреоидита

Связь между витамином D и АИТ остаётся спорной. На сегодняшний день во многих исследованиях эта тема уже изучалась в различных группах населения и результаты до сих пор имеют противоречия. Некоторые работы, в том числе наблюдения Хорватского биобанка пациентов с АИТ и ряд других сравнительных исследований, не выявили связи между уровнем витамина D и распространённостью АИТ [207, 214, 220].

Однако крупномасштабные исследования, включая систематические обзоры и метаанализы, подтверждают связь между низким уровнем витамина D и АИТ. В своём метаанализе Taheriniya S. и соавт. [208] показали более низкие уровни витамина D у пациентов с АИТ, чем у здоровых лиц. Аналогичные результаты были показаны в метаанализе Wang J. и соавт. [224] и Štefanić M. и Tokić S. [181]. Пациенты с АИТ чаще имели более низкий уровень 25(OH)D, чем в здоровой популяции. В исследованиях Kim D. и соавт. [129, 209] среди населения Кореи, включая общенациональное исследование с участием 4181 участника, дефицит витамина D был в значительной степени связан с высокой распространённостью аутоиммунитета к ЩЖ. Другие исследования показали, что низкий уровень 25(OH)D коррелирует с АИТ у детей и подростков [210], а также у лиц с ожирением [144]. Отечественными авторами установлено, что недостаточность либо дефицит витамина D имеют 54,6% пациентов с АИТ [5].

Более того, в некоторых исследованиях выявлена связь между уровнями 25(OH)D в сыворотке и клиническими проявлениями АИТ, включая тяжесть гипотиреоза и распространённость лёгких когнитивных нарушений [147, 158, 207]. Помимо корреляции между статусом витамина D и распространённостью АИТ, несколько исследований оценивали связь между уровнем витамина D и антитиреоидными антителами. В работе Порозовнюка В.В. и соавт. [21] установлено снижение уровня витамина D при гипотиреозе, а также выявлены обратные ассоциации показателя витамина со значениями АТ-ТПО и ТТГ.

Аналогичные ассоциации между концентрациями 25(OH)D и АТ-ТПО установлены и в других исследованиях [30, 184]. Причём степень снижения 25(OH)D связана также с более длительным течением АИТ, увеличением объёма щитовидной железы и уровня антител [184].

Интересно отметить, что Sayki Arslan M. и соавт. [122] также обнаружили, что положительная реакция на АТ-ТПО значительно чаще встречается у здоровых людей (без диагностированного АИТ) с дефицитом витамина D по сравнению с лицами с нормальным уровнем 25(OH)D.

В настоящее время выделяют четыре основных потенциальных механизма, с помощью которых витамин D может способствовать ингибированию аутоиммунного процесса при АИТ [114]:

- предотвращение зависимой от дендритных клеток активации Т-лимфоцитов;
- снижение экспрессии гена *HLA* класса II в щитовидной железе;
- подавление активности В-лимфоцитов;
- восстановление соотношения клеток Th17/Treg.

Большинство подмножеств дендритных клеток имеют VDR [169]. Стимуляция витамином D этих рецепторов обуславливает угнетение экспрессии большого количества провоспалительных цитокинов на фоне увеличения продукции противовоспалительного интерлейкина-10. Эти эффекты потенциально могут способствовать улучшению течения АИТ за счёт смещения профиля Th1 в сторону Th2, уменьшения патологических ответов Th17, снижения цитокин-опосредованного иммунного ответа и воспаления [49, 169].

В отличие от здоровой популяции, фолликулярные клетки ЩЖ пациентов с АИТ могут экспрессировать молекулы МНС класса II, которые имеют решающее значение для презентации антигенов CD4⁺ Т-клеткам. Таким образом, клетки ЩЖ могут действовать как антигенпредставляющие клетки, представляя аутоантигены Т-клеткам и активируя их. Индукция МНС класса II на фолликулярных клетках, например, с помощью IFN- γ и IL-12, может способствовать аутоиммунному процессу при АИТ [113]. 1,25(OH)D может снижать экспрессию МНС II, тем самым

предотвращая активацию Т-клеток и провоспалительную цитокиновую реакцию [143].

В-клетки играют роль в патогенезе АИТ, главным образом, продуцируя антитела АТ-ТПО и АТ-ТГ. Антитела способствуют апоптозу фолликулярных клеток щитовидной железы по механизму антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [171]. Хотя особая роль витамина D в этих эффекторных механизмах иммунного ответа при АИТ не до конца понята, было высказано предположение, что недостаточная концентрация 25(OH)D связана с повышенной пролиферацией, дифференцировкой и титрами антител при аутоиммунных заболеваниях [108, 146].

Доказано, что витамин D оказывает ингибирующее действие на образование плазматических клеток, что, в свою очередь, может способствовать снижению выработки иммуноглобулинов. Некоторые исследования показали, что обработанные 1,25(OH)D Th-клетки могут подавлять дифференцировку, пролиферацию и выработку антител В-лимфоцитами [188]. В ряде исследований была доказана связь между низким статусом витамина D и титром антитиреоидных антител, а также показано снижение титров антитиреоидных антител после устранения дефицита витамина D. Эти эффекты были подтверждены и в метаанализах [64, 154, 181, 208].

Treg модулируют иммунную систему и поддерживают толерантность к аутоантигенам, что предотвращает аутоиммунитет, а Th17-клетки являются провоспалительными факторами [141]. Многие исследования подтвердили решающую роль повышенного соотношения Th17/Treg в патогенезе различных аутоиммунных нарушений, включая аутоиммунные заболевания ЩЖ [111, 177]. Витамин D ингибирует дифференцировку наивных Т-клеток в Th17, одновременно повышая уровень Treg, что восстанавливает соотношение Th17/Treg в организме [26, 105]. Более того, витамин D может ингибировать секрецию цитокинов (в основном IL-17) клетками Th17, потенциально уменьшая воспаление щитовидной железы.

В своей обзорной работе Lebieđziński F. и соавт. [140] выделяют следующие иммуномодулирующие эффекты витамина D, которые, по всей видимости, влияют на формирование АИТ и гипотиреоза: снижение активности дендритных клеток, Th17 и В-лимфоцитов, а также снижение экспрессии молекул МНС II тироцитами.

Большинство исследований, оценивающих аутоиммунитет при АИТ, фокусируются на титрах аутоантител к щитовидной железе как маркерах аутоиммунного процесса. Однако потенциальное воздействие витамина D может касаться и других иммунологических механизмов. В нескольких исследованиях оценивалась связь витамина D и АИТ на основании различных патогенетических механизмов, и были получены разные результаты. Например, у пациентов с АИТ Botelho I.M.B. и соавт. [213] не выявили значимой корреляции между статусом 25(ОН)D и уровнями IL-2, IL-4 и IFN- γ в сыворотке. Однако положительная корреляция наблюдалась между витамином D и IL-17, TNF- α и IL-5. По мнению авторов, более низкие уровни TNF- α и IL-17, которые коррелировали с низким статусом витамина D, можно объяснить контролем цитотоксичности при длительном лечении АИТ. Как заявили Korzeniowska K. и соавт. [148], левотироксин может способствовать стабилизации воспалительного процесса при АИТ. В исследовании Ke W. и соавт. [27] уровни 25(ОН)D в сыворотке не были связаны с IL-4, IL-17 и TNF- α у впервые диагностированных или пролеченных пациентов с АИТ. Однако концентрации витамина D у этих субъектов были относительно недостаточными. Feng Y. и соавт. [38] обнаружили, что среди китайских детей с аутоиммунным тиреоидитом концентрация IL-21 в сыворотке положительно коррелировала с антитиреоидными антителами, тогда как концентрация 25(ОН)D в сыворотке имела значительную отрицательную корреляцию с сывороточным IL-21. По мнению исследователей, витамин D и IL-21 могут быть вовлечены в патогенез АИТ. Стоит отметить результаты Hisbiyah Y. и соавт. [187], которые исследовали детей с синдромом Дауна и АИТ. Вопреки большинству исследований, авторы обнаружили положительную корреляцию между уровнем витамина D и антитиреоидными антителами. Также они не обнаружили корреляции между витамином D и NF- κ B (ядерный фактор-каппа В),

что позволяет предположить, что витамин D не влияет на данный фактор транскрипции, который, по данным Giuliani C. и соавт. [87] также может играть роль при аутоиммунном поражении ЩЖ. Однако авторы пришли к выводу, что витамин D может подавлять IFN- γ , который участвует в ингибции экспрессии Tregs и активации CD8⁺ Т-клеток при АИТ [113].

Roehlen N. и соавт. [211] представили ещё больше информации о механизмах иммунорегуляции витамином D. Они исследовали, может ли иммунорегуляторная функция витамина D быть связана с полиморфизмом генов *FOXO3a* и *SIRT1* при АИТ и дифференцированном раке щитовидной железы. SIRT1 и FOXO3a – белки, которые регулируют клеточные процессы, связанные со старением и заболеваниями [176]. FOXO3a представляет собой фактор транскрипции, который регулирует экспрессию множества генов, связанных с пролиферацией клеток, апоптозом и клеточным стрессом [157], тогда как SIRT1 представляет собой деацетилазу, которая изменяет активность различных белков, например, p53, NF- κ B, и FOXO3a [179]. SIRT1 активирует FOXO3a посредством деацетилирования, что приводит к активации генов, участвующих в стрессоустойчивости и долголетию. In vitro витамин D оказывал антипролиферативный эффект на Th-клетки, который блокировался ингибированием гена *SIRT1* и сопровождался повышенной экспрессией гена *FOXO3a*. Авторы пришли к выводу, что ось SIRT1-FOXO3a является одной из последующих мишеней иммунорегуляторного действия витамина D. Более того, они идентифицировали два однонуклеотидных полиморфизма в гене *FOXO3a* (rs9400239T и rs4945816C), которые могут представлять собой генетические факторы риска развития АИТ [211].

Tokić S. и соавт. [31] обнаружили, что Т-лимфоциты пациентов с аутоиммунным тиреоидитом демонстрируют более низкую экспрессию генов *CTLA4*, *CD28* и *CD45RAB*, чем у здоровых лиц контрольной группы. Все эти молекулы могут играть роль в аутоиммунитете ЩЖ.

1.4. Основы диагностики и лечения аутоиммунного тиреоидита

1.4.1. Принципы диагностики аутоиммунного тиреоидита

Комплексная диагностика АИТ основывается на выявлении клинических симптомов гипотиреоза, определении антитиреоидных антител и типичной ультразвуковой картины заболевания. Необходимо учитывать то, что в 5–10% случаев может обнаруживаться серонегативная форма АИТ.

Клиническая картина АИТ, как правило, связана с развитием гипотиреоза. Первичный гипотиреоз обычно считается манифестным, когда уровень ТТГ повышен, а уровень свободного тироксина низкий. Субклинический гипотиреоз определяется лабораторно при повышенном уровне ТТГ, который сопровождается нормальными концентрациями свободных фракций тироксина и трийодтиронина. Примечательно, что у некоторых пациентов с особенно выраженными деструктивными процессами в ЩЖ в начальной фазе заболевание может проявляться симптомами токсикоза (хаситоксикоз), возникающего вследствие выброса в кровотоки гормонов ЩЖ из разрушенных фолликулов [91, 95, 182].

Признаки и симптомы гипотиреоза являются следствием дефицита гормонов ЩЖ в тканях-мишенях (Рисунок 1.2).

Ультразвуковая картина щитовидной железы может помочь в дифференциальной диагностике, особенно у серонегативных пациентов [127]. Ультразвуковые признаки АИТ включают снижение эхогенности, гетерогенность, гиперваскулярность ЩЖ и наличие небольших кист (Рисунок 1.3).

Общий диагностический алгоритм АИТ представлен на рисунке 1.4 [12]. Следует отметить, что согласно действующим клиническим рекомендациям, проведение пункционной биопсии ЩЖ не используется для подтверждения диагноза АИТ. Не рекомендуется также в целях определения прогноза заболевания тестирование пациентов с АИТ на тиреоидные антитела в динамике наблюдения [10, 11].

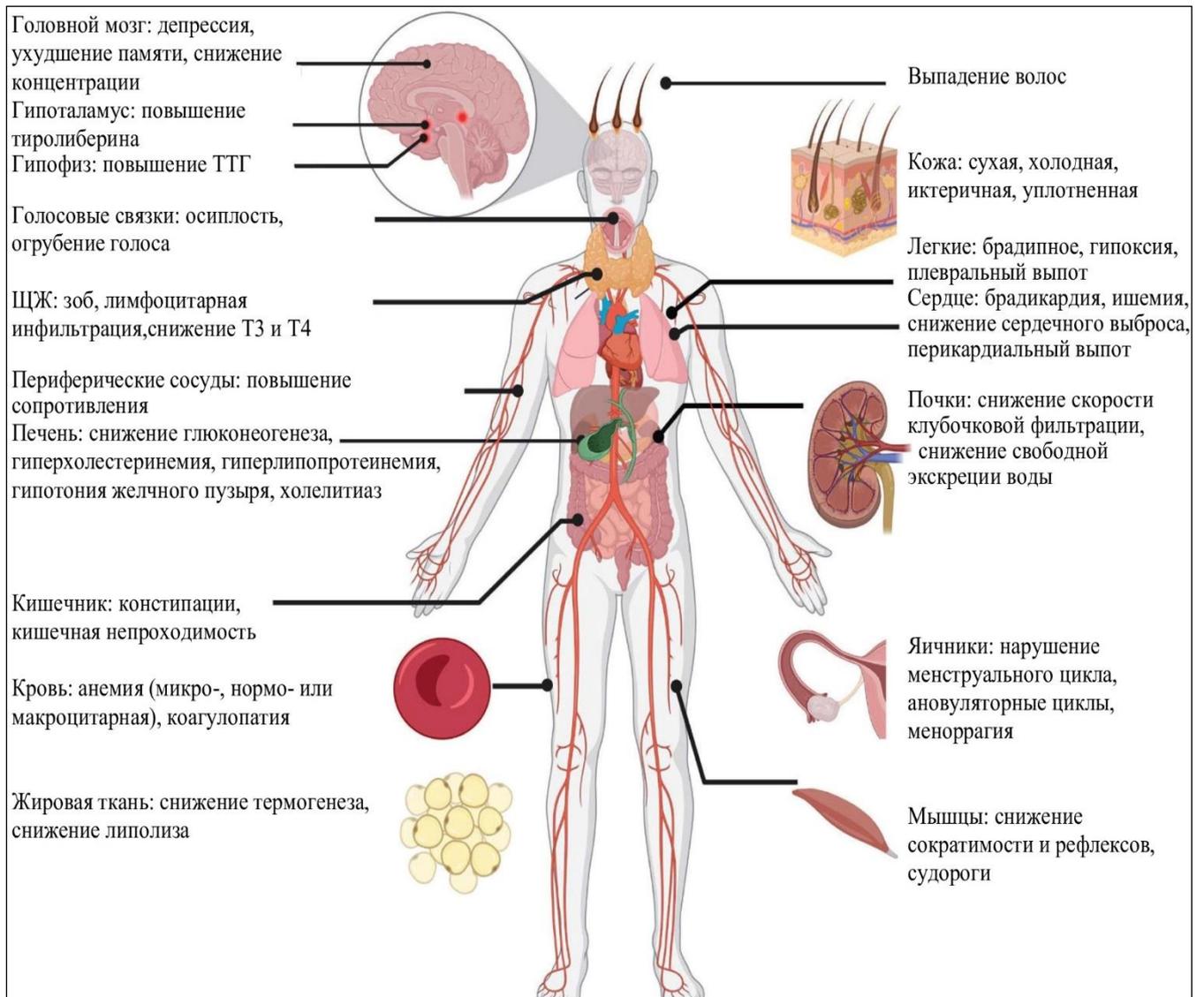


Рисунок 1.2 – Клинические проявления АИТ и гипотиреоза (адаптировано по Klubo-Gwiedzinska и соавт., 2022 [130])

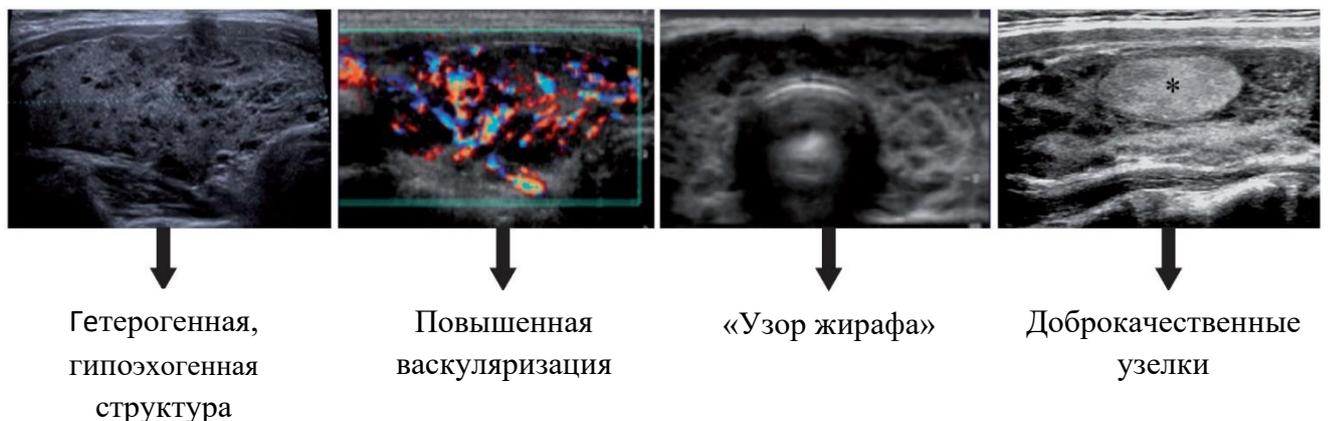


Рисунок 1.3 – Сонографическая картина АИТ (адаптировано по Klubo-Gwiedzinska и соавт., 2022 [130])

1.4.2. Принципы терапии больных с аутоиммунным тиреоидитом

На данный момент времени в арсенале медиков отсутствуют какие-либо методы лечения АИТ, воздействующие непосредственно на аутоиммунный процесс в ЩЖ с доказанной эффективностью [10, 11].

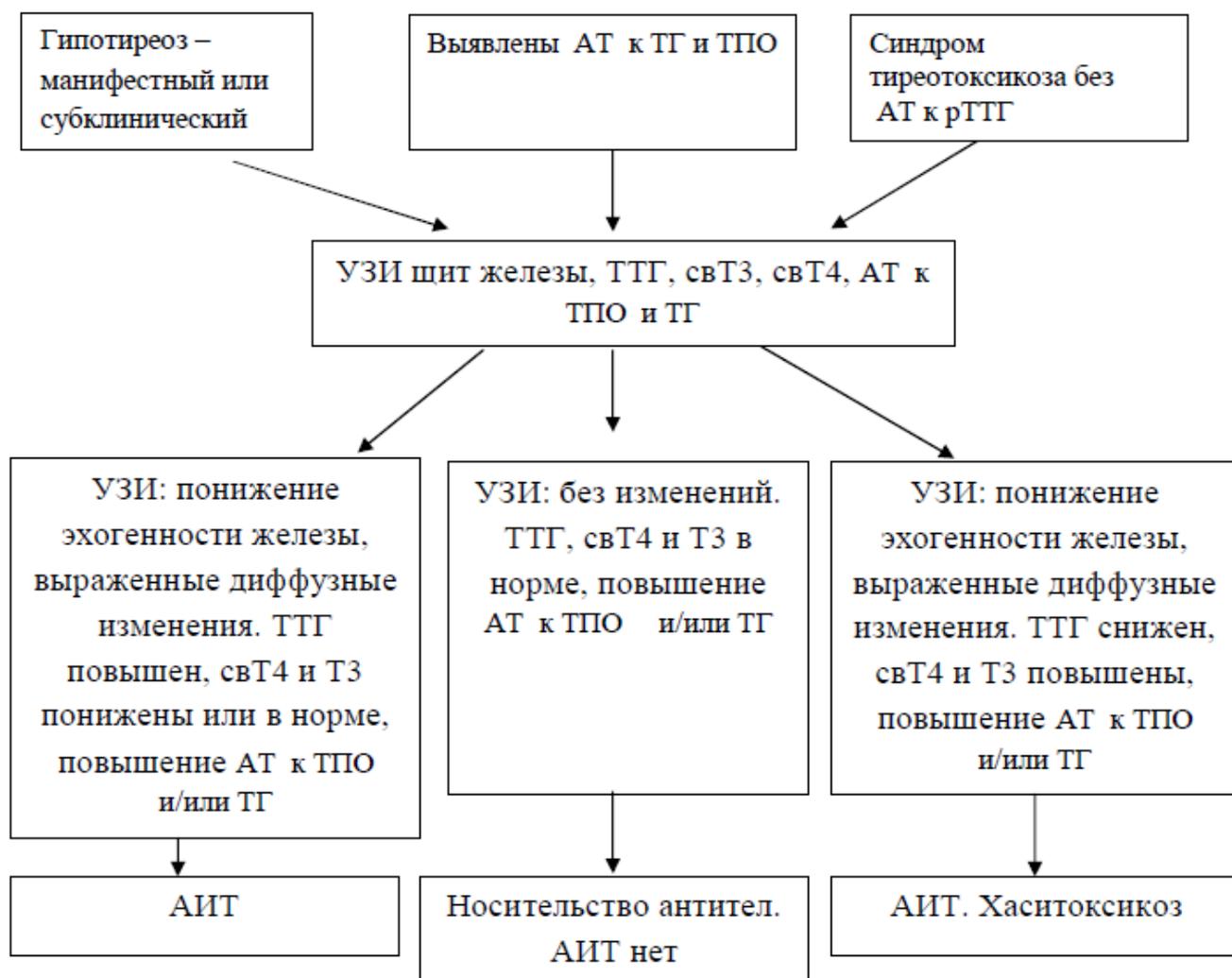


Рисунок 1.4 – Диагностический алгоритм аутоиммунного тиреоидита

Основным лечением является заместительная гормонотерапия, которая назначается для купирования гипотиреоза. Доза левотироксина подбирается индивидуально для достижения целевых значений ТТГ в пределах референсных значений.

В случае отсутствия признаков гипотиреоза препарат левотироксина назначают при стойком и выраженном увеличении показателя ТТГ (>10 мкМЕ/мл).

Несомненно, заместительная гормонотерапия назначается и беременным при выявлении субклинического гипотиреоза.

Альтернативным методом заместительной гормональной терапии препаратами левотироксина является использование комбинированной терапии, включающей тироксин и трийодтиронин [53, 55]. Данный режим рассматривался в 14 рандомизированных исследованиях, однако какой-либо дополнительной пользы продемонстрировано не было [75, 91]. Хотя в отдельных исследованиях были получены данные о некоторой пользе комбинированного использования гормональных препаратов [127]. Следует отметить, что протоколы исследований различались по дизайну, соотношению доз тироксина и трийодтиронина, продолжительности лечения, а также критериям определения первичных и вторичных результатов. Проведённые в дальнейшем метаанализы данных также не выявили явных преимуществ комбинированной терапии [73, 91].

Доказано безопасное использование препаратов йода (150-200 мкг/сутки). Однако приём более высоких доз йода может стимулировать формирование гипотиреоза. Поэтому назначение йода в количестве 1 мг и более в сутки требует динамического контроля функции ЩЖ [10, 11].

Однозначного мнения об эффективности препаратов селена в лечении АИТ до настоящего времени не существует. Отдельными исследованиями показано, что приём селена способствует снижению уровня АТ-ТПО [56, 174] и сопровождается нормализацией уровня ТТГ [175]. В других исследованиях было установлено, что уровень селена обратно коррелирует со степенью увеличения и повреждения щитовидной железы у женщин [173]. По мнению же ряда авторов при использовании добавок селена у пациентов с АИТ отсутствуют значимые изменения уровней гормонов и антитиреоидных аутоантител [60, 117].

В нескольких исследованиях изучалась динамика иммунологических и воспалительных показателей после приёма добавок витамина D у пациентов с АИТ. В некоторых из них было показано значительное улучшение маркеров иммунитета. Krysiak R. и соавт. провели ряд экспериментов среди различных групп населения с АИТ в Польше (например, мужчин с АИТ и алопецией [137], мужчин с АИТ и

дефицитом тестостерона [134], эутиреоидных женщин с АИТ [135, 136], в которых они оценивали уровни АТ-ТПО и АТ-ТГ после шести месяцев ежедневного приёма 2000–4000 МЕ витамина D. В этих исследованиях концентрация 25(ОН)D увеличивалась, часто достигая нормальных уровней, превышающих 30 нг/мл, а уровни антитиреоидных антител значительно снижались. Снижение титров антител также наблюдалось у субъектов с нормальным исходным статусом витамина D. Кроме того, исследователи обнаружили множество дополнительных факторов, модулирующих влияние витамина D на антитиреоидные антитела. Дегидроэпиандростерон, симвастатин и селенометионин усиливали эффект, тогда как гиперпролактинемия и безглютеновая диета (БГД) его ослабляли [132, 133, 134, 135, 136, 138].

Ингибирование снижения антитиреоидных антител витамином D на фоне БГД представляет особый интерес, поскольку добавляет ещё один аргумент в дискуссию о том, следует ли рассматривать безглютеновую диету при аутоиммунных заболеваниях, не связанных с целиакией. Авторы объяснили, что соблюдавшие БГД пациенты, возможно, потребляли меньшее количество ненасыщенных жирных кислот, железа и кальция, которые в норме должны способствовать правильному всасыванию витамина D в кишечнике [138].

Другие исследования в различных группах населения также показали снижение уровня антитиреоидных антител после приёма витамина D. Например, Mazokorakis E.E. и соавт. [124] было достигнуто значительное снижение уровня АТ-ТПО и АТ-ТГ при суточных дозах от 1200 до 4000 МЕ в течение 4 месяцев у греческих пациентов. Аналогичные результаты были также получены у индийских пациентов (60 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель снижали АТ-ТПО на 46,73%) [222] и среди иранских детей с АИТ [67]. Заслуживают внимания также результаты Simsek Y. И соавт. [68], которые продемонстрировали значительное снижение уровня АТ-ТПО и АТ-ТГ среди турецких пациентов с АИТ и болезнью Грейвса, принимавших 1000 МЕ витамина D ежедневно на протяжении всего одного месяца. Метаанализ 2021 года также показал, что приём витамина D

снижает титры АТ-ТПО и АТ-ТГ, особенно при продолжительности приёма более 3 месяцев.

Особенно интригующие результаты показала общественная программа, проводимая в Канаде. В базу данных программы вошли 11 017 участников, которым давали витамин D для достижения концентрации 25(OH)D, превышающей 100 нмоль/л (>40 нг/мл). Через 12 месяцев наблюдения было отмечено значительное снижение уровня антитиреоидных антител [162]. Среди субъектов с повышенным уровнем антитиреоидных антител в начале исследования в последующем 77,5% находились в пределах референтного диапазона для АТ-ТГ и 42,2% для АТ-ТПО. Кроме того, концентрации 25(OH)D в сыворотке \geq 125 нмоль/л были связаны со снижением на 32% риска повышения уровня антитиреоидных антител. Более того, достижение адекватной концентрации витамина D было связано со значительным улучшением функции щитовидной железы, включая снижение уровня ТТГ и выраженности симптомов. Этот эффект был особенно заметен среди пациентов с субклиническим гипотиреозом, который снизился на 72% при последующем наблюдении.

Благоприятные эффекты препаратов витамина D при АИТ показаны и в других работах. Так, по данным Панькив И.В. дополнительное назначение витамина D у пациентов АИТ привело к достоверному снижению уровня АТ-ТПО на 48,1% [18].

Хотя в вышеуказанных работах исследование динамики антитиреоидных антител после приёма витамина D дало обнадеживающие результаты, следует отметить, что некоторыми исследованиями были получены противоположные данные. Vondra К. и соавт. [221] не выявили снижения уровня антитиреоидных антител после трёх месяцев приёма 25(OH)D в дозе 4300 МЕ/день, что, однако, можно объяснить их относительно низкими начальными уровнями. Однако в исследовании Vehera К.К. и соавт. [65], среди 23 пациентов с АИТ из прибрежной провинции Индии произошло даже значительное увеличение уровня АТ-ТПО после еженедельного приёма 60 000 МЕ витамина D в течение 8 недель.

Помимо уровня антител, некоторые исследователи изучали то, как добавки витамина D могут влиять на другие иммунологические маркеры. Robot-Jazi В. и соавт. [193] давали 40 пациенткам с АИТ по 50000 МЕ 25(ОН)D еженедельно в течение 3 месяцев. В начале лечения и в последующем они оценивали уровни в сыворотке воспалительных факторов, таких как TNF- α , IFN- γ и хемокин CXCL10 (или IP10, белок 10, индуцируемый гамма-интерфероном). IP10 участвует в активации Т-клеток и регуляции миграции и пролиферации иммунных клеток. Он также может способствовать нарушению иммунной толерантности, способствуя активации аутореактивных Т-лимфоцитов в отношении щитовидной железы [113, 128]. Уровень IP10 повышается при ряде других аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный, рассеянный склероз и СКВ [48]. В этом исследовании уровни IFN- γ , TNF- α и IP10 в сыворотке крови снизились, что отражает благоприятный эффект витамина при АИТ.

Клиническое исследование, проведённое Nodehi М. и соавт. [66] оценивало частоту выявления различных субпопуляций CD4⁺ лимфоцитов до и после 3-месячного приёма 50 000 МЕ витамина D еженедельно. Добавка обеспечивала благоприятные иммунологические эффекты, вызывая значительное снижение соотношения Th17/Treg1 (регуляторные Т-клетки типа 1).

Роль хирургического вмешательства при АИТ традиционно ограничивалась пациентами с болевыми или сдавливающими симптомами зоба или сопутствующих злокачественных узлов щитовидной железы [79]. Однако недавно была выдвинута гипотеза, что тиреоидэктомия может быть терапевтическим методом, используемым для снижения титров АТ-ТПО, поскольку наличие таких антител связано с более низким качеством жизни даже у эутиреоидных лиц. Примечательно, что у пациентов после тиреоидэктомии уровень АТ-ТПО значительно снижается, улучшаются показатели качества жизни, в том числе снижается утомляемость. И этот эффект сохраняется и через 12–18 месяцев [196].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования и характеристика обследованных женщин

Работу выполняли в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России). Исследование проводили в соответствии с этическими требованиями, предъявляемым к научным работам. Работа была рассмотрена комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России и получила разрешение на выполнение.

Согласно разработанному дизайну (типа «случай-контроль»), всего в работу отобрали 373 женщины. Из них 241 женщина имела подтверждённый диагноз аутоиммунного тиреоидита. Они составили основную группу. 132 женщины без заболеваний щитовидной железы вошли в контрольную группу. Все без исключения обследованные лица перед выполнением исследования дали письменное добровольное информирование согласие.

Женщин для исследования отбирали методом случайной выборки, учитывая критерии включения и исключения.

Критерии включения в основную группу: женский пол, наличие аутоиммунного тиреоидита и получение от каждого пациента письменного добровольного информированного согласия.

Критерии невключения: мужской пол, наличие других заболеваний щитовидной железы, других аутоиммунных и эндокринных нарушений, психической, онкологической и гематологической патологии, острых или хронических воспалительных заболеваний.

Больные аутоиммунным тиреоидитом женщины отбирались на клиническом приёме. Диагноз заболевания устанавливали по результатам стандартного клинического обследования, лабораторных анализов (определение гормональных

и аутоиммунных маркеров щитовидной железы) и заключения ультразвукового исследования щитовидной железы.

Дизайн исследования включал два этапа. На первом этапе были изучены ассоциации полиморфных вариантов гена *VDR* (rs1544410, BsmI) с развитием АИТ у женщин. Связь генетического маркера с заболеванием анализировали не только в общей группе женщин (возраст 49 [35; 62] лет), но и отдельно среди лиц репродуктивного возраста и пациентов в постменопаузе (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Возрастные показатели (лет) у женщин, отобранных в исследование

Группа женщин	Наименование группы	Me	Q1; Q3	Мин	Макс	P
Общая объединённая группа женщин, n=373	Контрольная, n=132	47	35; 60	20	83	0,147
	Основная, n=241	50	36; 63	18	88	
Женщины репродуктивного возраста, n=208	Контрольная, n=78	37,5	29; 43	20	52	0,757
	Основная, n=130	37	31; 45	18	52	
Женщины постменопаузального возраста, n=165	Контрольная, n=54	61	58; 68	50	83	0,185
	Основная, n=111	63	59; 69	49	88	

Примечание: Me – медиана; Q1; Q3 – интерквартильный размах; Мин и Макс – минимальное и максимальное значение.

Кроме молекулярно-генетических исследований, лица репродуктивного возраста (n=130) прошли анкетирование по анамнестическим характеристикам. Перечень лабораторных назначений включал определение в сыворотке крови концентраций 25(OH)D, антитиреоидных антител (АТ-ТПО, АТ-ТГ), трийодтиронина свободного (сТ3), тироксина свободного (сТ4), тиреотропного

гормона (ТТГ). Это позволило выявить генетические и анамнестические предикторы развития АИТ, определить гормональные и аутоиммунные особенности женщин с АИТ, в том числе в зависимости от полиморфизма rs1544410 и длительности заболевания.

Характеристика контрольной группы и женщин с АИТ по изученным показателям витамина D, тиреоидных гормонов и аутоантител представлены в таблицах 2.2 и 2.3. При отборе женщин в контрольную группу исключали всех лиц, имеющих либо повышенные, либо сниженные значения тиреоидных гормонов. Также исключали пациентов без клинических признаков заболевания щитовидной железы, но с увеличенными значениями аутоантител АТ-ТПО и АТ-ТГ.

Индивидуальная доза препарата левотироксина натрия в группе лиц с АИТ колебалась в пределах 25-150 мг в сутки. Доза препарата обеспечивала целевые уровни тиреотропина в пределах референтного интервала (0,23-3,40 мкМЕ/мл).

Все женщины репродуктивного возраста (n=130), наряду с исследованием маркеров щитовидной железы и витамина D прошли тестирование на концентрации в сыворотке крови показателей цитокинового статуса. Цитокиновая панель включала RANKL, OPG, IL-1 β , -6, -8, -17A, TNF- α , а также IL-4 и -10. Кроме того, расчётным путём определяли индексы OPG/RANKL. Для сравнительной оценки результатов, полученных при обследовании женщин с АИТ, использовали результаты обследования 78 условно здоровых женщин контрольной группы. Установленные уровни изученных цитокинов в контрольной группе представлены в таблице 2.4.

На втором этапе исследования была выполнена оценка патогенетических эффектов применения препарата витамина D у женщин с АИТ. Для этого женщины с АИТ были распределены в 2 равноценные группы – группу сравнения (n=51) и основную группу (n=60). Перед началом лечения группы были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, тиреоидным маркерам, витамину D (Таблица 2.5), цитокинам (Таблица 2.6).

Таблица 2.2 – Маркеры щитовидной железы и витамина D у женщин контрольной группы (n=78)

Показатели	Me [Q1; Q3]	Минимум	Максимум	Референтный интервал	% значений ниже нормы	% значений выше нормы
сТ3	4,06 [3,17; 5,14] пмоль/л	2,51 пмоль/л	7,31 пмоль/л	2,50-7,50 пмоль/л	0%	0%
сТ4	15,8 [13,0; 18,2] пмоль/л	10,0 пмоль/л	22,1 пмоль/л	10,0-23,2 пмоль/л	0%	0%
Тиреотропин	2,42 [1,60; 2,74] мкМЕ/мл	0,29 мкМЕ/мл	3,29 мкМЕ/мл	0,23-3,40 мкМЕ/мл	0%	0%
Антитела к ТПО	17,2 [11,5; 23,8] Ед/мл	0,4 Ед/мл	28,6 Ед/мл	0-30,0 Ед/мл	0%	0%
Антитела к ТГ	28,8 [19,7; 39,7] Ед/мл	2,7 Ед/мл	56,2 Ед/мл	0-65,0 Ед/мл	0%	0%
25(ОН)D	20,5 [15,0; 26,7] нг/мл	4,0 нг/мл	39,8 нг/мл	30-60 нг/мл	82,1%	0%

Таблица 2.3 – Маркеры щитовидной железы и витамина D у женщин с аутоиммунным тиреоидитом (n=130)

Показатели	Ме [Q1; Q3]	Минимум	Максимум	Референтный интервал	% значений ниже нормы	% значений выше нормы
сТ3	4,03 [3,26; 4,83] пмоль/л	2,52 пмоль/л	7,25 пмоль/л	2,50-7,50 пмоль/л	0%	0%
сТ4	14,6 [12,8; 16,0] пмоль/л	10,3 пмоль/л	21,2 пмоль/л	10,0-23,2 пмоль/л	0%	0%
Тиреотропин	1,93 [1,28; 2,96] мкМЕ/мл	0,39 мкМЕ/мл	3,40 мкМЕ/мл	0,23-3,40 мкМЕ/мл	0%	0%
Антитела к ТПО	315,8 [211,1; 712,5] Ед/мл	120,5 Ед/мл	1988,0 Ед/мл	0-30,0 Ед/мл	0%	100%
Антитела к ТГ	53,4 [29,0; 90,4] Ед/мл	6,1 Ед/мл	1454,0 Ед/мл	0-65,0 Ед/мл	0%	73,8%
25(ОН)D	19,7 [14,9; 26,1] нг/мл	5,0 нг/мл	48,9 нг/мл	>30-60 нг/мл	81,5%	0%

Таблица 2.4 – Показатели (пг/мл) цитокинов у женщин контрольной группы (n=78)

Показатель	Me [Q1; Q3]	Минимум	Максимум
Интерлейкин-1 β	2,05 [1,5; 3,2]	0	6,2
Интерлейкин-4	2,3 [1,6; 3,6]	0	4,6
Интерлейкин-6	1,65 [1,0; 2,8]	0	9,6
Интерлейкин-8	5,0 [2,9; 8,7]	0	11,1
Интерлейкин-10	4,9 [3,2; 6,8]	0	9,8
Интерлейкин-17A	2,05 [1,2; 3,3]	0	7,2
Остеопротегерин	76,3 [58,4; 87,8]	20,8	157,6
RANKL	3,05 [2,3; 4,2]	0,2	7,2
Остеопротегерин/RANKL	23,4 [17,2; 37,2]	6,9	388,0
Фактор некроза опухоли- α	1,05 [0; 1,8]	0	9,7

Таблица 2.5 – Возраст, длительность заболевания, маркеры щитовидной железы и витамина D у женщин с АИТ перед инициацией лечения

Показатель	Группа сравнения (n=51)	Основная группа (n=60)	P
Возраст, лет	36 [31; 44]	37 [30,5; 46,5]	0,572
Длительность аутоиммунного тиреоидита, лет	4 [1; 9]	5 [3; 9]	0,323
cT3, пмоль/л	3,97 [3,23; 4,86]	3,93 [3,12; 4,80]	0,517
cT4, пмоль/л	14,9 [12,5; 16,1]	14,6 [12,5; 15,7]	0,417
Тиреотропин, мкМЕ/мл	1,92 [1,28; 2,93]	2,28 [1,32; 2,98]	0,532
Антитела к ТПО, Ед/мл	297,1 [195,6; 848,4]	322,1 [225,6; 528,0]	0,781
Антитела к ТГ, Ед/мл	52,3 [30,4; 100,2]	49,5 [26,0; 84,3]	0,476
25(OH)D, нг/мл	20,4 [12,1; 26,1]	19,7 [15,9; 26,8]	0,566

Таблица 2.6 – Показатели (пг/мл) цитокинов у женщин с АИТ перед инициацией лечения

Показатель	Группа сравнения (n=51)	Основная группа (n=60)	P
Интерлейкин-1 β	4,1 [2,4; 5,9]	3,5 [2,2; 5,8]	0,590
Интерлейкин-4	3,0 [1,4; 3,2]	2,9 [1,7; 3,1]	0,762
Интерлейкин-6	4,2 [2,3; 8,0]	4,3 [2,4; 6,1]	0,685
Интерлейкин-8	6,0 [3,4; 8,7]	6,3 [3,2; 8,6]	0,419
Интерлейкин-10	5,4 [3,5; 7,6]	6,1 [3,7; 8,0]	0,592
Интерлейкин-17А	3,7 [2,9; 4,9]	4,0 [2,8; 5,4]	0,489
Остеопротегерин	64,1 [38,9; 94,2]	69,3 [40,2; 104,7]	0,409
RANKL	3,4 [2,7; 4,4]	3,25 [2,25; 4,6]	0,910
Остеопротегерин/RANKL	18,9 [12,2; 29,9]	20,4 [10,4; 28,3]	0,896
Фактор некроза опухоли- α	1,1 [0,0; 3,9]	1,8 [0,0; 4,7]	0,614

Представители группы сравнения продолжали получать препарат левотироксина натрия. Индивидуально подобранная для каждой женщины доза вышеуказанного препарата обеспечивала на всём протяжении лечения целевые уровни ТТГ в пределах от 0,23 до 3,40 мкМЕ/мл.

Женщинам же основной группы наряду с гормональной заместительной терапией в схему терапии был включён препарат витамина D. Для этого был выбран холекальциферол производства "POLPHARMA", Польша (Аквдетрим®). Считается, что препараты холекальциферола (D3) отличаются более высокой эффективностью, чем препараты эргокальциферола (D2), что позволяет при их использовании наилучшим образом и быстрее достигать целевого значения витамина D у пациента [19].

Схема приёма препарата холекальциферола состояла из 2-х этапов – этапа насыщения и этапа поддерживающей терапии. Доза насыщения зависела от исходного показателя у пациента 25(OH)D [19].

При дефиците витамина D ($25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл) назначали дозу насыщения 400000 МЕ холекальциферола (по 14 капель/сутки в течение 8 недель). Если же значения $25(\text{OH})\text{D}$ соответствовали недостаточности витамина (20-30 нг/мл), то дозу насыщения сокращали до 200000 МЕ холекальциферола (по 14 капель/сутки в течение 4 недель). После приёма необходимой дозы насыщения пациентам рекомендовалось переходить на поддерживающую терапию. Ежедневная поддерживающая доза холекальциферола составляла 1000 МЕ/сутки (2 капли).

В случае если у женщины с АИТ до инициации лечения определялся адекватный сывороточный уровень $25(\text{OH})\text{D}$, то схема насыщения не использовалась. Такой женщине предлагалась поддерживающая терапия по 1000 МЕ холекальциферола в сутки.

Длительность лечения женщин с АИТ как в группе сравнения, так и в основной группе составила 6 месяцев. До и по окончании терапии все женщины были обследованы лабораторно. В сыворотке крови определялись уровни $25(\text{OH})\text{D}$, маркеров щитовидной железы (сТ3, сТ4, ТТГ, АТ-ТПО, АТ-ТГ), цитокины (RANKL, OPG, IL-1 β , -6, -8, -17A, TNF- α , IL-4, -10). Сравнительный анализ полученных результатов в двух группах женщин, имеющих АИТ, позволил оценить патогенетические эффекты приёма препарата витамина D.

2.2. Анкетирование и лабораторные методы исследования

Все отобранные в исследование женщины были обследованы клинически. Опрос и объективное обследование женщин направлено было не только на подтверждение АИТ или исключения патологии щитовидной железы, но и на детальное изучение анамнестических факторов до дебюта заболевания, как возможных предикторов развития АИТ. Анамнестическое исследование включало выяснение особенностей полового развития, детородной функции. Изучали характеристику менструального цикла (возраст менархе, длительность, регулярность, аменореи, меноррагии), наличие полноценных беременностей и абортов, количество детей. Женщин опрашивали на наличие вредных привычек

(курение, алкоголь) и давали им количественную оценку (регулярность и количество выкуриваемых сигарет, доза алкоголя). Анкетирование включало также вопросы о занятиях физкультурой и спортом (с какого возраста, частота, интенсивность), подверженности простудным заболеваниям. Блок вопросов был посвящён статусу витамина D (регулярность ежегодной солнечной инсоляции в летнее и/или зимнее время, длительность и интенсивность приёма солнечных ванн).

Молекулярно-генетические исследования заключались в определении полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR*. Для этого у всех женщин производили забор периферической крови утром натощак в вакуумные пластиковые пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Выделение ДНК осуществляли из пула лейкоцитов крови с помощью комплекта реагентов «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» производства НПО «ДНК-Технология» (РФ). Полученный препарат ДНК применяли для тестирования вышеуказанного полиморфизма методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для этого использовали коммерческие наборы реагентов и амплификатор детектирующий ДТ-96 также производства «НПО ДНК-Технология» (РФ).

Для исследования маркеров щитовидной железы, витамина D и цитокинов использовали метод иммуноферментного анализа. В работу отбирали сыворотку крови женщин, которую получали из утренней венозной крови, набранной в пробирки с активатором свёртывания. Серологические исследования включали количественное определение маркеров щитовидной железы, витамина D и цитокинов. Уровни гормонов и аутоантител (сТ3, сТ4, ТТГ, АТ-ТПО, АТ-ТГ) определяли с помощью коммерческих наборов производства «Алкор-Био» (РФ). Насыщенность организма витамином D производили по сывороточным показателям 25(OH)D, для установления которых применяли иммуноферментные тест-системы производства «DRG Instruments GmbH» (Германия). Для определения концентраций в сыворотке крови большинства изученных цитокинов (IL-1 β , -4, -6, -8, -10, TNF- α) использовали иммуноферментные наборы реактивов производства «Вектор-Бест» (РФ), а для выявления уровней остальных цитокинов (RANKL,

OPG, IL-17A) – «eBiosciences» (США) и «Biomedica» (Австрия). Учёт результатов лабораторного тестирования производили на анализаторе иммуноферментном «LABLINE-022» (Австрия).

2.3. Статистические методы исследования

Обработку результатов анамнестического обследования, молекулярно-генетических и иммуноферментных исследований выполняли с помощью персонального компьютера и пакета прикладных статистических программ «Medstat».

Описательная статистика включала определение показателей медианы и интерквартильного размаха (Ме [Q1; Q3]), а также минимального и максимального значений. Сравнение количественных показателей в двух группах осуществляли с помощью U-теста Манна-Уитни, а при трёх независимых выборках использовали ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса и критерий Данна.

При необходимости оценки динамики показателя до и после проведённого курса лечения применяли T-критерий Вилкоксона.

Для изучения корреляционных связей использовали ранговую корреляцию Спирмена (r_s).

Результаты тестирования полиморфизма rs1544410 *VDR* в выборках представляли как в абсолютных показателях, так и в процентах. Распределение изученных генотипов проверяли на соответствие закону Харди–Вайнберга с помощью критерия Хи-квадрат. Этот же критерий использовали и для анализа частоты генетических маркеров в группах. При оценке ассоциаций генотипов и аллелей с заболеванием рассчитывали величину отношения шансов (OR) и 95% доверительный интервал (95% CI).

Статистически значимыми отличия считали при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

3.1. Ассоциация генетического полиморфизма rs1544410 гена *VDR* с аутоиммунным тиреоидитом у женщин

На первом этапе исследования был выполнен анализ распределения генотипов rs1544410 (283 A>G, BsmI) *VDR* в общей группе обследованных женщин различного возраста (n=373). При этом было установлено соответствие частот генетических маркеров полиморфизма rs1544410 закону Харди-Вайнберга (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Результаты проверки на соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов rs1544410 *VDR* у женщин (n=373)

Генотипы	Установленная частота		Ожидаемая частота		P
	абс	%	абс	%	
G/G	143	38,3	146,8	39,3	0,400
A/A	48	12,9	51,8	13,9	
A/G	182	48,8	174,4	46,8	

Анализ полученных данных показал, что в группе пациентов с АИТ генотипы и аллели *VDR* встречались с такой же частотой ($p>0,05$), как и в контрольной группе (Таблица 3.2).

На следующем этапе генетических исследований был выполнен анализ ассоциаций изученных генетических маркеров с АИТ отдельно в группах женщин репродуктивного и постменопаузального возраста.

Таблица 3.2 – Полиморфные варианты *VDR* (rs1544410) при аутоиммунном тиреоидите у женщин

Генетический маркер	Контрольная группа (n = 132)		Основная группа (n = 241)		P
	абс	%	абс	%	
A/A	20	15,1	28	11,6	0,212
A/G	69	52,3	113	46,9	
G/G	43	32,6	100	41,5	
A	109	41,3	169	35,1	0,109
G	155	58,7	313	64,9	

В группе лиц в постменопаузе распределение генотипов rs1544410 соответствовало закону Харди-Вайнберга (Таблица 3.3). При этом G/G-генотип регистрировался в 37,6% случаев, а генотипы A/A и A/G – в 12,7% и 49,7% случаев соответственно. Частота A-аллеля составила 0,376, G-аллеля – 0,624.

Таблица 3.3 – Результаты проверки на соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов rs1544410 *VDR* у женщин в постменопаузе (n=165)

Генотипы	Установленная частота		Ожидаемая частота		P
	абс	%	абс	%	
G/G	62	37,6	64,3	39,0	0,446
A/A	21	12,7	23,3	14,1	
A/G	82	49,7	77,4	46,9	

Статистическая обработка данных генетического анализа женщин старше 49 лет показала результаты, аналогичные тем, которые были получены в общей группе обследованных лиц (Таблица 3.4). Группа пациентов с АИТ в постменопаузе и контрольная группа статистически не отличались ни по частоте аллелей ($p=0,986$), ни по частоте генотипов ($p=0,994$).

Таблица 3.4 – Полиморфные варианты *VDR* (rs1544410) при аутоиммунном тиреоидите у женщин в постменопаузе

Генетический маркер	Контрольная группа (n = 54)		Основная группа (n = 111)		P
	абс	%	абс	%	
A/A	7	13,0	14	12,6	0,994
A/G	27	50,0	55	49,6	
G/G	20	37,0	42	37,8	
A	41	38,0	83	37,4	0,986
G	67	62,0	139	62,6	

На заключительном этапе генетического анализа были изучены ассоциации rs1544410 *VDR* с АИТ в группе женщин в репродуктивном возрасте (n=208).

Распределение трёх вариантов *VDR* по полиморфизму rs1544410 у женщин в возрасте до 52 лет (Таблица 3.5) также соответствовало закону Харди-Вайнберга (p=0,655). Доля носителей А-аллеля составила 0,370, а G-аллеля – 0,630.

Таблица 3.5 – Результаты проверки на соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов rs1544410 *VDR* у женщин в репродуктивном возрасте (n=208)

Генотипы	Установленная частота		Ожидаемая частота		P
	абс	%	абс	%	
G/G	81	38,9	82,5	39,7	0,655
A/A	27	13,0	28,5	13,7	
A/G	100	48,1	97,0	46,6	

При изучении ассоциаций полиморфных вариантов гена *VDR* на развитие аутоиммунного тиреоидита у женщин репродуктивного возраста установлено (Таблица 3.6), что среди пациентов, страдающих АИТ, по сравнению с группой

контроля реже встречались носители А-аллеля, и, напротив, чаще лица с G-аллелем (OR=1,56; 95% CI: 1,04-2,35; p=0,041).

Таблица 3.6 – Полиморфные варианты *VDR* (rs1544410) при аутоиммунном тиреоидите у женщин в репродуктивном возрасте

Генетический маркер	Контрольная группа (n = 78)		Основная группа (n = 130)		P
	абс	%	Абс	%	
A/A	13	16,7	14	10,8	0,081
A/G	42	53,8	58	44,6	
G/G	23	29,5	58	44,6	
A	68	43,6	86	33,1	0,041
G	88	56,4	174	66,9	

При этом сравнительный анализ частот регистрации генотипов A/A, A/G и G/G вышеуказанного полиморфизма у женщин репродуктивного возраста выявил тенденцию, близкую к достоверности, к отличию двух групп женщин по частоте этих генетических маркеров (p=0,081). Среди женщин, страдающих АИТ, частота генотипов полиморфизма rs1544410, содержащих аллель А (A/A и A/G), имела тенденцию к снижению, а G/G-генотипа – к увеличению.

Исходя из выявленной статистической тенденции, как в контрольной группе, так и среди больных АИТ носители генотипов A/A и A/G были объединены в одну подгруппу, а женщины, гомозиготные по G-аллелю, – в другую (Таблица 3.7).

Установлены достоверные различия по частоте полиморфных вариантов гена *VDR* в контрольной и основной группах (p=0,043). АИТ показал ассоциацию с G/G-генотипом *VDR*. Наличие G/G-генотипа увеличивало риск заболевания в 1,93 раза (OR=1,93; 95% CI 1,06-3,50; p=0,043).

Таблица 3.7 – Полиморфные варианты *VDR* (rs1544410) при аутоиммунном тиреоидите у женщин в репродуктивном возрасте

Генетический маркер	Контрольная группа (n = 78)		Основная группа (n = 130)		P
	абс	%	абс	%	
A/A+A/G	55	70,5	72	55,4	0,043
G/G	23	29,5	58	44,6	

Таким образом, проведённые молекулярно-генетические исследования полиморфизма rs1544410 показали, что повышенный риск развития аутоиммунного тиреоидита у женщин репродуктивного возраста имеет ассоциацию с G/G-генотипом (OR=1,93; 95% CI 1,06-3,50; p=0,043) и G-аллелем (OR=1,56; 95% CI: 1,04-2,35; p=0,041). Среди женщин в постменопаузальном возрасте каких-либо связей rs1544410 с формированием АИТ установлено не было (p>0,05).

3.2. Ассоциации анамнестических факторов с аутоиммунным тиреоидитом у женщин

Следующим этапом исследования факторов риска развития аутоиммунного тиреоидита стало изучение анамнестических данных женщин репродуктивного возраста (n=208). Причём при опросе женщин выясняли данные анамнеза на момент дебюта заболевания. С помощью структурированного опросника собирали информацию о возрасте менархе, нарушениях менструального цикла и его длительности, частоте перенесённых острых респираторных вирусных инфекций, количестве выкуриваемых сигарет и принимаемого алкоголя, занятиях физкультурой, длительности инсоляции. По всем изучаемым анамнестическим факторам оценивали либо частоту регистрации признака в группе, либо применяли непараметрические методы описательной статистики (Me [Q1; Q3]).

Установлено, что женщины в репродуктивном возрасте, имеющие АИТ (Таблица 3.8), статистически не отличались от условно здоровых женщин без патологии ЩЖ по таким показателям, как возраст менархе ($p=0,505$) и длительность менструального цикла ($p=0,430$). До развития АИТ простудные заболевания в группах также случались с одинаковой частотой ($p=0,964$). Медиана количества ОРВИ в год в контрольной и основной группах составила 2. При этом в контрольной группе женщины болели ОРВИ не более 6 раз в год, а пациенты, заболевшие АИТ, не более 7 раз в год. Не различались две выделенные группы женщин на момент дебюта аутоиммунного поражения щитовидной железы и показателем их приверженности к физкультуре. Одинаково редко они принимали участие в занятиях физкультурой ($p=0,654$).

Таблица 3.8. – Данные анамнеза женщин с АИТ до дебюта заболевания щитовидной железы, Me [Q1; Q3]

Показатель	Контрольная группа (n=78)	Женщины с аутоиммунным тиреоидитом (n=130)	P
Возраст менархе, лет	14 [12; 14]	14 [13; 15]	0,505
Длительность менструального цикла, дней	28 [26; 28]	28 [26; 30]	0,430
Частота ОРВИ, раз в год	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,964
Количество выкуриваемых сигарет, штук в день	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,986
Количество занятий физкультурой, раз в неделю	0 [0; 2]	1 [0; 1]	0,654

Анализ распространённости такой вредной привычки, как курение, а также количественное её выражение (штук сигарет в день) представлены в таблицах 3.8 и 3.9. Как видно из приведенных данных в таблице 3.8, количество ежедневно выкуриваемых сигарет по данным анамнеза не имело ассоциации с развитием аутоиммунного тиреоидита ($p=0,986$). При этом следует учитывать одинаково низкую распространённость регулярного курения у женщин обеих групп ($p=0,961$). Удельный вес женщин, страдающих АИТ и указывающих на регулярное курение, составил 14,6%, что достоверно не отличалось от доли регулярно курящих женщин в группе контроля (15,4%).

Таблица 3.9 – Удельный вес женщин, указавших на регулярное курение до дебюта АИТ

Курение в анамнезе	Контрольная группа (n=78)		Женщины с аутоиммунным тиреоидитом (n = 130)		P
	n	%	n	%	
Есть	12	15,4	19	14,6	0,961
Нет	66	84,6	111	85,4	

Оценка частоты и интенсивности приёма алкоголя женщинами представлены на рисунках 3.1, 3.2 и 3.3. Установлены достоверные различия между основной группой и группой контроля по количеству принимаемого алкоголя. Так, в основной группе обследованных женщин данный показатель составил 7 [4; 25] граммов спирта в неделю, а в контрольной – 5 [3; 8] граммов спирта в неделю ($p=0,023$).

Кроме общего количества используемого алкоголя была проанализирована и регулярность его приёма. Ведь, как оказалось, большинство лиц в обеих группах либо вообще не принимала алкогольные напитки, либо принимала их в малых количествах и редко – не чаще, чем 1 раз в месяц или в несколько месяцев.

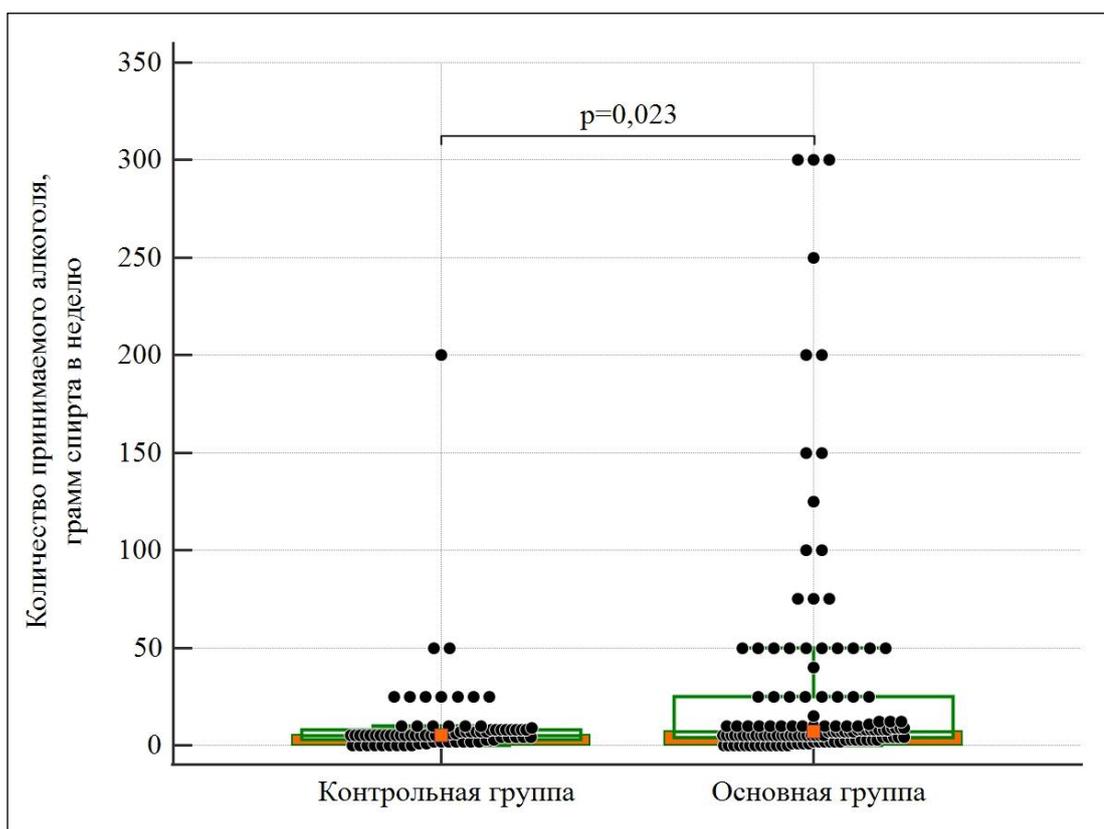


Рисунок 3.1 – Количество принимаемого алкоголя (грамм спирта в неделю) женщинами с АИТ до дебюта заболевания

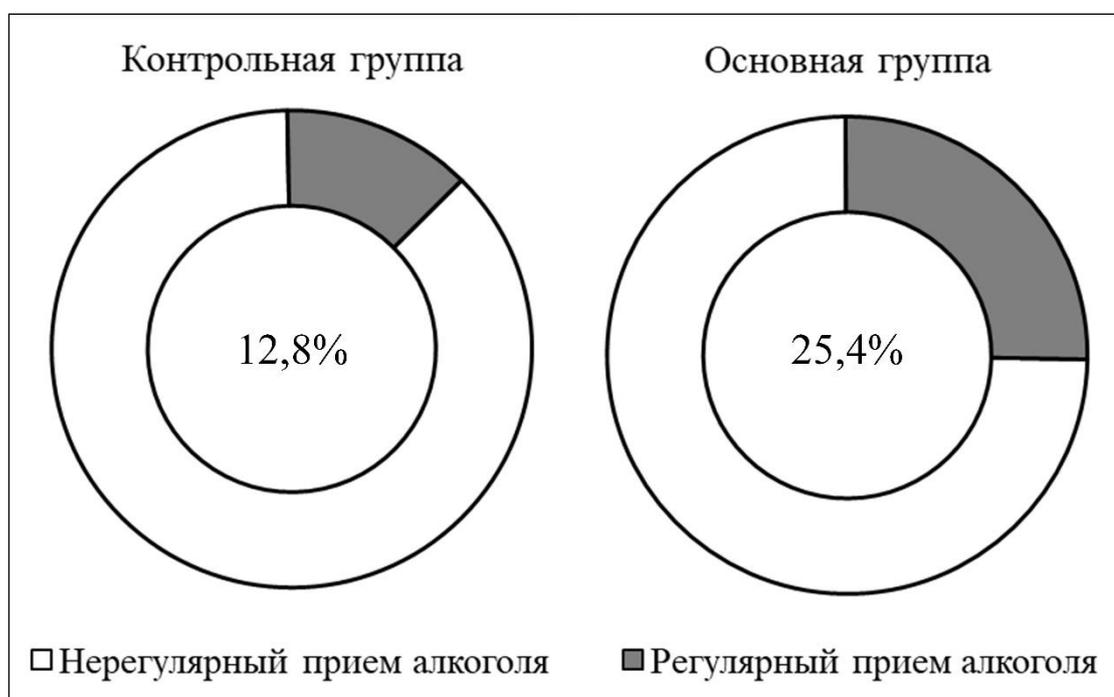


Рисунок 3.2 – Удельный вес женщин, указавших на регулярный приём алкоголя (1 раз в неделю и чаще) до дебюта аутоиммунного тиреоидита

Выполненный анализ показал, что регулярный приём алкоголя является фактором, способствующим формированию АИТ у женщин репродуктивного возраста. Как представлено на рисунке 3.2 удельный вес женщин, указавших на регулярный приём алкоголя (1 раз в неделю и чаще) до дебюта развития АИТ составил 25,4% (n=33), что практически было в 2 раза выше (p=0,047) показателя группы контроля – 12,8% (n=10).

Кроме общего количества используемого алкоголя были проанализированы и объёмы употребляемых алкогольных напитков в обеих группах только среди тех женщин, для которых эта вредная привычка была регулярной (1 раз в неделю и чаще). Оказалось, что в контрольной группе таких женщин было 10, а количественный показатель употребления ими алкоголя составил 25 [25; 50] грамм спирта в неделю (Рисунок 3.3).

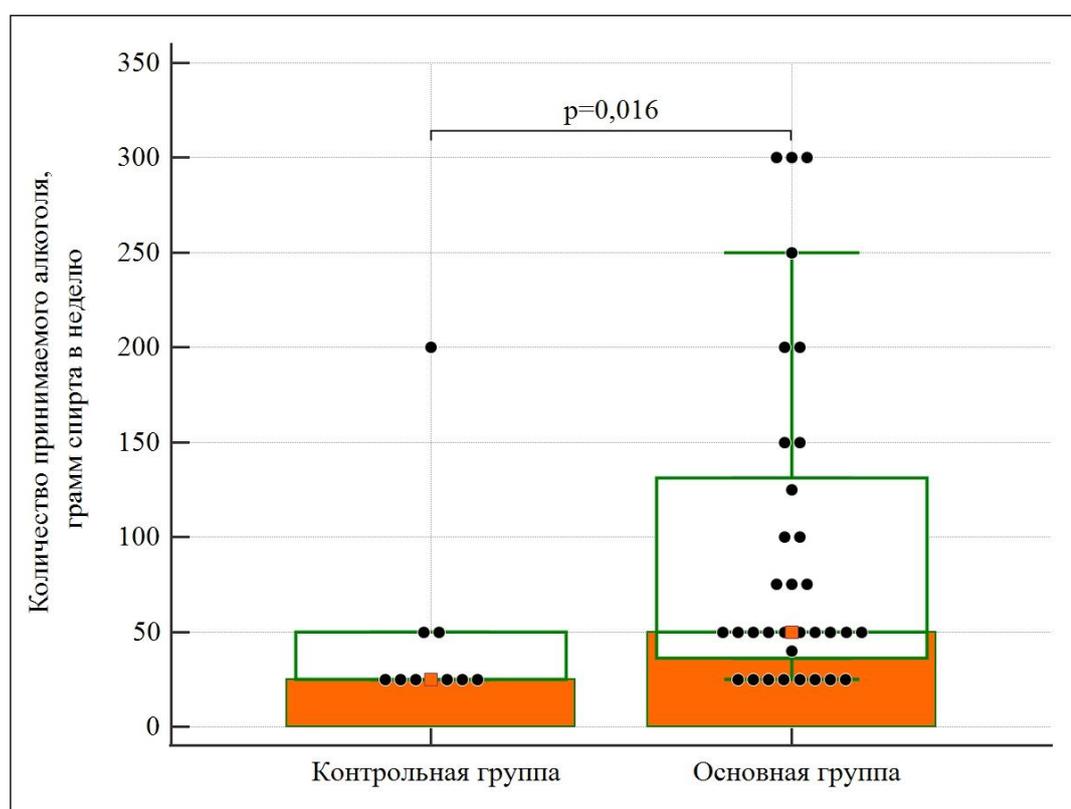


Рисунок 3.3 – Количество принимаемого алкоголя (грамм спирта в неделю) женщинами с АИТ, которые регулярно принимали алкогольные напитки (1 раз в неделю и чаще) до дебюта заболевания щитовидной железы

В основной же группе регулярно употребляющие алкоголь женщины (n=33) принимали алкоголя значительно больше – 50 [40; 125] грамм спирта в неделю (p=0,016).

Кроме того, установлены статистически значимые различия (p=0,010) между исследованными группами по продолжительности солнечной инсоляции до дебюта заболевания – загорание на пляже как в летнее, так и зимнее время, на даче и т.д. (Рисунок 3.4). Длительность солнечных ванн в группе женщин с АИТ составила 0 [0; 48] часов в год, в то время как аналогичный показатель в группе контроля был равен 25 [0; 72] часам в год.

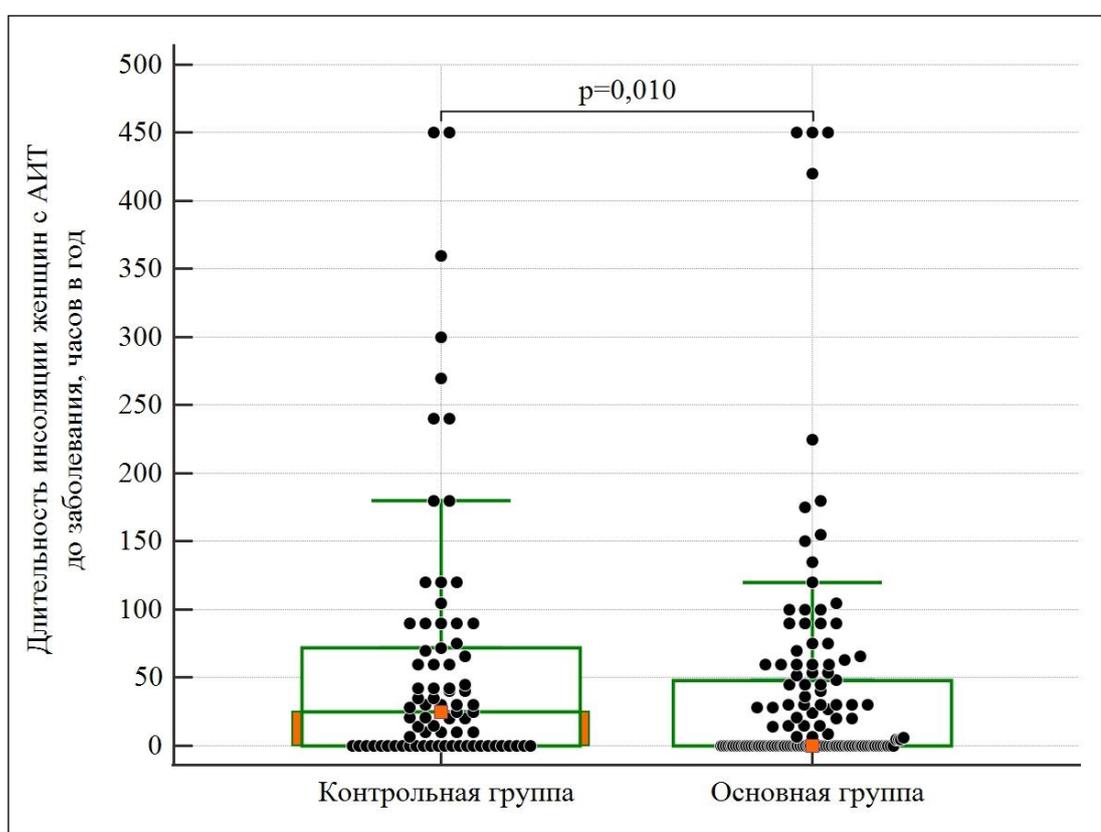


Рисунок 3.4 – Длительность инсоляции (часов в год) у женщин с аутоиммунным тиреоидитом до дебюта заболевания щитовидной железы

Наряду с этим было выявлена важность такого показателя, как регулярность ежегодной солнечной инсоляции в летнее и/или зимнее время до манифестации АИТ. Оказалось, что регулярность загорания также является фактором, связанным с развитием АИТ у женщин репродуктивного возраста (Рисунок 3.5). Этот

показатель имел обратную направленность – удельный вес женщин, указывающих на регулярный приём солнечных ванн, в основной группе был достоверно ниже, чем в группе контроля (47,7% против 66,7%, $p=0,012$).

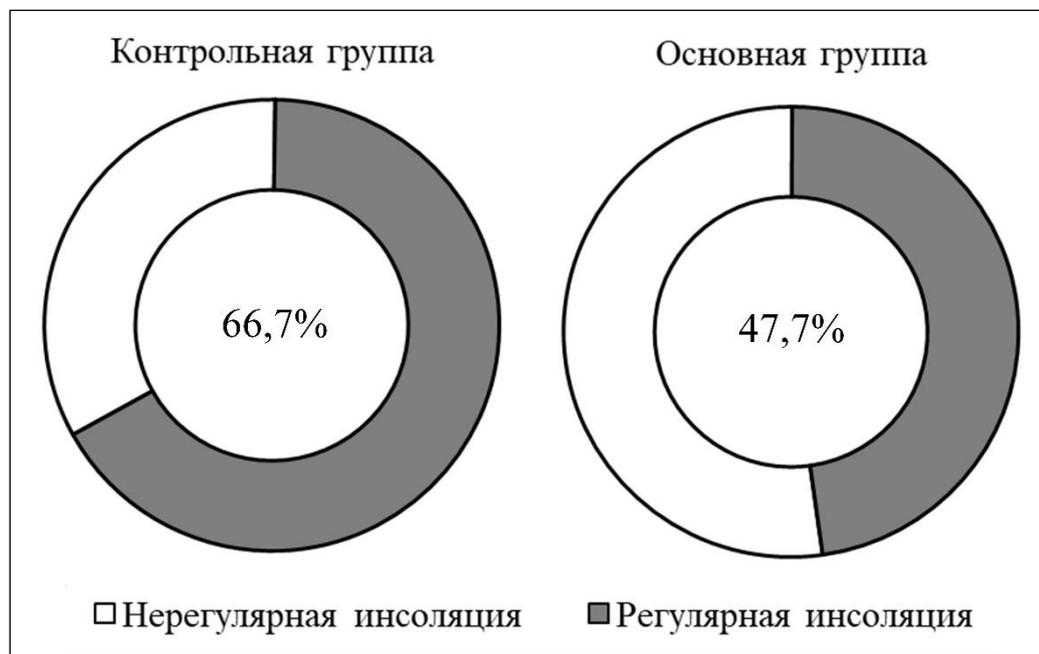


Рисунок 3.5 – Удельный вес женщин, указавших на регулярный приём солнечных ванн (ежегодно в летнее и/или зимнее время) до дебюта аутоиммунного тиреоидита

На основании данных опросников были также проанализированы такие показатели, как наличие у женщин в анамнезе, до дебюта АИТ, периодов аменореи или меноррагий, а также регулярность занятий физкультурой.

В таблице 3.10 представлен удельный вес женщин, которые в преморбидном анамнезе отмечали периоды аменореи. Основная и контрольная группы не различались между собой по данному показателю ($p=0,811$).

Аналогичные данные были получены и при анализе анамнеза проанкетированных пациентов на случаи меноррагий (Таблица 3.11). Статистически значимых различий по данному показателю между женщинами, страдающими АИТ, и условно здоровыми лицами установлено не было ($p=0,429$).

Что касается регулярных занятий физкультурой, то для данного показателя также не было установлено статистически значимых различий между основной и контрольной группами обследованных (Таблица 3.12). Удельный вес среди страдающих АИТ женщин, указывающих на регулярные занятия физкультурой, составил 53,1%, а в группе контроля – 46,2% ($p=0,411$).

Таблица 3.10 – Удельный вес женщин, указавших на случаи аменореи до дебюта аутоиммунного тиреоидита

Наличие периодов аменореи в анамнезе	Контрольная группа (n=78)		Женщины с аутоиммунным тиреоидитом (n = 130)		P
	n	%	n	%	
есть	5	6,4	6	4,6	0,811
нет	73	93,6	124	95,4	

Таблица 3.11 – Удельный вес женщин, указавших на случаи меноррагий до дебюта аутоиммунного тиреоидита

Наличие периодов меноррагий в анамнезе	Контрольная группа (n=78)		Женщины с аутоиммунным тиреоидитом (n = 130)		P
	n	%	n	%	
есть	5	6,4	4	3,1	0,429
нет	73	93,6	126	96,9	

Таблица 3.12 – Удельный вес женщин, указавших на регулярные занятия физкультурой (1 раз в неделю и чаще) до дебюта аутоиммунного тиреоидита

Регулярные занятия физкультурой в анамнезе	Контрольная группа (n=78)		Женщины с аутоиммунным тиреоидитом (n = 130)		P
	n	%	n	%	
есть	36	46,2	69	53,1	0,411
нет	42	53,8	61	46,9	

Таким образом, в результате исследований установлено, что генетическими факторами риска развития аутоиммунного тиреоидита у женщин репродуктивного возраста является наличие G/G-генотипа (OR=1,93; 95% CI 1,06-3,50; p=0,043) и G-аллеля (OR=1,56; 95% CI: 1,04-2,35; p=0,041) rs1544410 *VDR*. Среди женщин в постменопаузе ассоциаций полиморфных форм гена *VDR* с развитием аутоиммунного заболевания щитовидной железы установлено не было (p>0,05).

Изучение анамнестических факторов на момент дебюта аутоиммунного тиреоидита у женщин репродуктивного возраста позволило установить прямую связь данного заболевания с количеством и регулярностью приёма алкоголя (p<0,05). По сравнению с лицами контрольной группы, женщины с АИТ в больших количествах употребляли алкоголь (7 [4; 25] грамм спирта в неделю против 5 [3; 8] грамм спирта в неделю; p=0,023) и чаще приём алкоголя носил регулярный характер, т.е. 1 раз в неделю и чаще – в 25,4% случаев против 12,8% случаев в контроле (p=0,047). Также в основной группе регулярно употребляющие алкоголь женщины принимали алкогольных напитков значительно больше, чем регулярно принимающие эти напитки женщины контрольной группы – 50 [40; 125] грамм спирта в неделю против 25 [25; 50] грамм спирта в неделю (p=0,016).

Развитие АИТ у женщин репродуктивного возраста также имело обратную ассоциацию с длительностью и регулярностью пребывания на солнце (p<0,05). Длительность солнечных ванн (на пляже как в летнее, так и зимнее время, работа под солнечными лучами на даче и т.д.) в группе женщин с АИТ до дебюта заболевания была значительно меньше, чем в контрольной группе – 0 [0; 48] часов в год против 25 [0; 72] часам в год (p=0,010). Кроме того, удельный вес женщин, указавших на регулярный приём солнечных ванн до манифестации АИТ, в основной группе был достоверно ниже, чем в группе контроля (p=0,012).

ГЛАВА 4

УРОВНИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ, АУТОАНТИТЕЛ, 25(OH)D И ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

4.1. Тиреоидные гормоны, АТ-ТПО, АТ-ТГ и 25(OH)D при аутоиммунном тиреоидите у женщин, в том числе в зависимости от полиморфизма rs1544410 и длительности заболевания

С целью изучения влияния уровней витамина D на развитие аутоиммунного воспалительного процесса и собственно аутоиммунного тиреоидита у женщин репродуктивного возраста были проанализированы показатели 130 пациентов с АИТ и 78 относительно здоровых женщин из контрольной группы. На первом этапе исследования были исследованы маркеры щитовидной железы и витамина D у пациентов основной группы и у лиц группы контроля.

Сравнительный анализ уровней гормонов ЩЖ не выявил достоверных различий между двумя группами. Не было выявлено различий и между обследованными лицами по сывороточным концентрациям витамина D (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Показатели тиреоидных гормонов и витамина D у женщин с аутоиммунным тиреоидитом

Показатель	Контрольная группа (n=78)	Женщины с аутоиммунным тиреоидитом (n=130)	P
сТ3, пмоль/л	4,06 [3,17; 5,14]	4,03 [3,26; 4,83]	0,951
сТ4, пмоль/л	15,8 [13,0; 18,2]	14,6 [12,8; 16,0]	0,090
Тиреотропин, мкМЕ/мл	2,42 [1,60; 2,74]	1,93 [1,28; 2,96]	0,923
25(OH)D, нг/мл	20,5 [15,0; 26,7]	19,7 [14,9; 26,1]	0,696

Отсутствие достоверных различий уровней гормонов ЩЖ в двух обследованных группах объясняется хорошо подобранной дозировкой заместительной терапии левотироксином. При этом следует, однако, отметить, что уровни сТ4 в группе пациентов с АИТ имели тенденцию к снижению по сравнению с условно здоровыми женщинами ($p=0,090$).

Оценка продукции антитиреоидных антител, напротив, выявила наличие различий между группами как по уровням АТ-ТПО, так и АТ-ТГ ($p<0,001$).

Сывороточный уровень антител к тиреопероксидазе у женщин репродуктивного возраста с АИТ составил 315,8 [211,1; 712,5] Ед/мл, что было достоверно выше (в 18,4 раза; $p<0,001$) аналогичного показателя здоровых женщин, у которых уровень АТ-ТПО в сыворотке крови имел значение 17,2 [11,5; 23,8] Ед/мл (Рисунок 4.1).

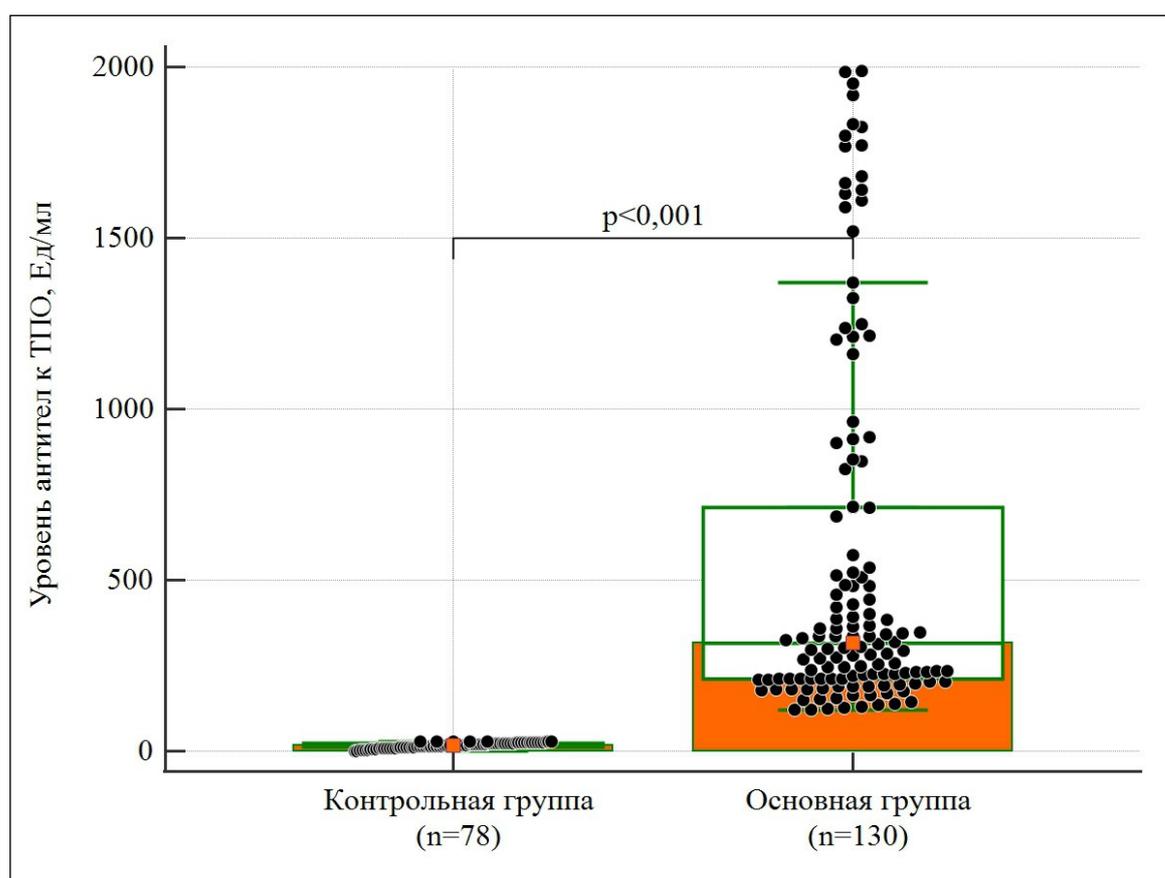


Рисунок 4.1 – Уровни антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом

Аналогичные данные были получены и при проведении сравнительного анализа центральных тенденций значений антител к тиреоглобулину (Рисунок 4.2). В группе контроля показатель составил 28,8 [19,7; 39,7] Ед/мл, а при аутоиммунном тиреоидите у женщин репродуктивного возраста – 53,4 [29,0; 90,4] Ед/мл ($p < 0,001$).

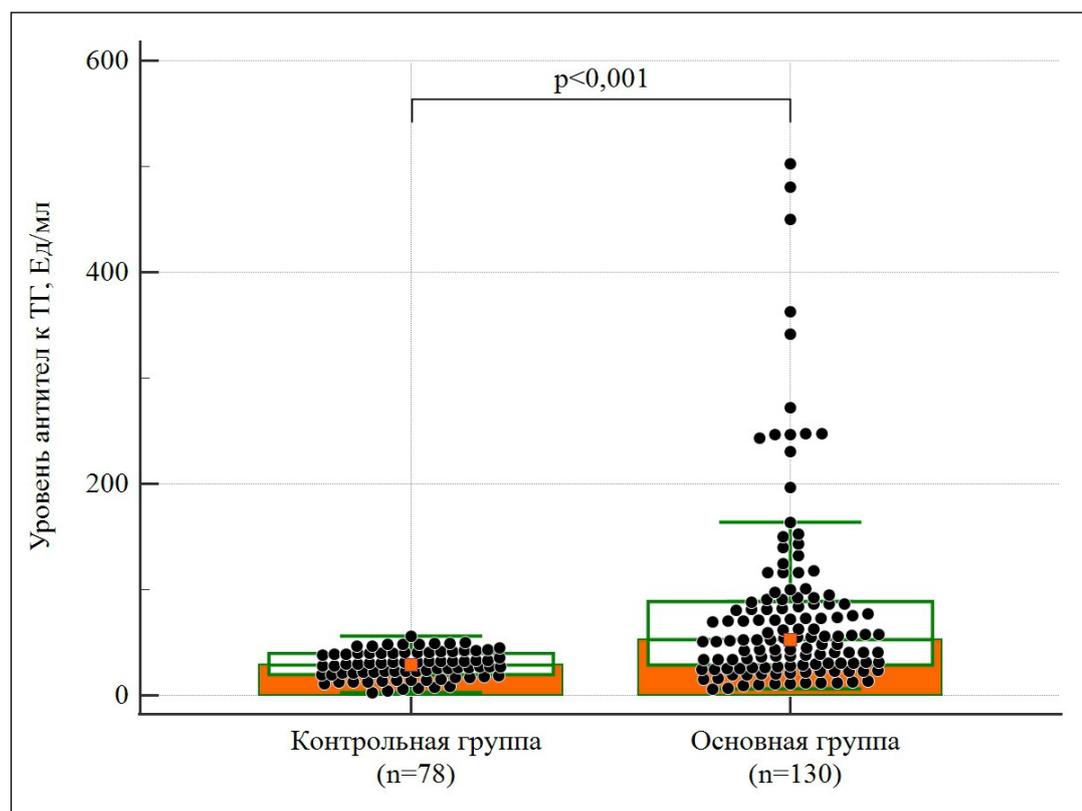


Рисунок 4.2 – Уровни антител к тиреоглобулину в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом

Следующим этапом оценки влияния витамина D на формирование аутоиммунного процесса в щитовидной железе у женщин репродуктивного возраста стало изучение лабораторных показателей в подгруппах пациентов с различными генотипами rs1544410. Проведённый анализ, однако, не выявил каких-либо ассоциаций между сывороточными концентрациями гормонов ЩЖ, антитиреоидных антител, 25(OH)D и различными вариантами гена *VDR* в основной группе пациентов с АИТ (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Показатели (Ме [Q1; Q3]) тиреоидных гормонов, аутоантител, витамина D у женщин с АИТ, имеющих различные генотипы rs1544410

Показатели	A/A (n=14)	A/G (n=58)	G/G (n=58)	P
сТ3, пмоль/л	4,41 [4,07; 5,18]	3,90 [3,17; 4,79]	4,06 [3,28; 4,86]	0,275
сТ4, пмоль/л	14,9 [14,1; 17,1]	14,5 [13,1; 15,8]	14,4 [12,4; 16,3]	0,473
Тиреотропин, мкМЕ/мл	1,55 [1,29; 1,94]	1,93 [1,28; 2,96]	2,34 [1,28; 3,12]	0,122
Антитела к ТПО, Ед/мл	247,2 [211,0; 363,2]	333,4 [230,6; 853,0]	300,7 [197,1; 573,5]	0,391
Антитела к ТГ, Ед/мл	63,6 [29,3; 94,9]	53,4 [34,3; 88,3]	49,9 [23,2; 90,8]	0,590
25(ОН)D, нг/мл	18,5 [15,4; 28,9]	20,4 [13,4; 32,0]	19,6 [15,1; 24,2]	0,762

Также не было выявлено связи изученных показателей с генетическими маркерами и в группе контроля (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Показатели тиреоидных гормонов, аутоантител, витамина D (Ме [Q1; Q3]) у женщин контрольной группы с различными генотипами rs1544410

Показатели	A/A (n=13)	A/G (n=42)	G/G (n=23)	P
сТ3, пмоль/л	3,98 [3,29; 5,16]	4,07 [3,17; 4,80]	4,05 [3,13; 5,14]	0,994
сТ4, пмоль/л	15,0 [13,5; 18,2]	14,7 [12,0; 17,9]	16,2 [13,9; 19,1]	0,284
Тиреотропин, мкМЕ/мл	2,61 [2,44; 2,88]	2,47 [1,46; 2,74]	2,16 [1,47; 2,74]	0,131
Антитела к ТПО, Ед/мл	16,0 [13,0; 21,8]	16,5 [9,8; 25,2]	19,9 [12,8; 24,5]	0,524
Антитела к ТГ, Ед/мл	22,4 [14,7; 40,5]	30,2 [22,7; 40,2]	26,7 [19,7; 38,6]	0,623
25(ОН)D, нг/мл	20,2 [17,6; 25,6]	21,5 [14,8; 27,0]	19,5 [13,8; 25,0]	0,911

На следующем этапе исследования были изучены сывороточные уровни гормонов ЩЖ, антитиреоидных аутоантител и 25(ОН)D у женщин репродуктивного возраста, страдающих АИТ, в зависимости от продолжительности заболевания. Основная группа обследованных пациентов была поделена на две – с длительностью АИТ менее и более 3-х лет соответственно. При этом статистический анализ данных не выявил достоверных различий ($p > 0,05$) по показателям тиреоидных гормонов, АТ-ТПО и АТ-ТГ (Таблица 4.4). Не менялись с длительностью патологии и показатели витамина D ($p > 0,05$).

Таблица 4.4 – Маркеры щитовидной железы и витамин D (Ме [Q1; Q3]) у женщин с различной длительностью АИТ

Показатели	Длительность АИТ		P
	до 3-х лет (n=54)	более 3-х лет (n=76)	
сТ3, пмоль/л	4,06 [3,36; 4,83]	3,99 [3,20; 4,84]	0,645
сТ4, пмоль/л	14,8 [13,1; 15,7]	14,5 [12,5; 16,4]	0,972
Тиреотропин, мкМЕ/мл	2,05 [1,43; 2,89]	1,93 [1,23; 3,11]	0,667
Антитела к ТПО, Ед/мл	277,0 [209,8; 509,0]	335,6 [219,1; 850,7]	0,373
Антитела к ТГ, Ед/мл	54,5 [30,8; 90,4]	52,0 [25,9; 88,8]	0,672
25(ОН)D, нг/мл	19,1 [12,1; 26,1]	20,4 [15,6; 25,8]	0,382

Следующим этапом изучения роли витамина D в патогенезе аутоиммунного тиреоидита у женщин репродуктивного возраста стал поиск корреляционных зависимостей между сывороточными уровнями гормонов ЩЖ, антитиреоидных антител и 25(ОН)D (Таблица 4.5). Проведённый корреляционный анализ лабораторных показателей, помимо корреляций между гормонами ЩЖ и корреляции уровня АТ-ТПО с АТ-ТГ, показал наличие отрицательной связи значений АТ-ТПО с 25(ОН)D: $r_s = -0,201$ при $p = 0,022$ (Рисунок 4.3).

Дополнительно был выполнен корреляционный анализ вышеуказанных показателей в зависимости от длительности заболевания (Таблица 4.6).

Таблица 4.5 – Результаты корреляционного анализа маркеров ЩЖ и витамина D у женщин с АИТ (n=130)

Показатель	сТ3	сТ4	ТТГ	АТ-ТПО	АТ-ТГ	25(ОН)D
сТ3, пмоль/л	-					
сТ4, пмоль/л	0,332	-				
Тиреотропин, мкМЕ/мл	-0,407	-0,529	-			
Антитела к ТГ, Ед/мл				0,422	-	
25(ОН)D				-0,201		-

Примечание: в таблице приведены только статистически значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$).

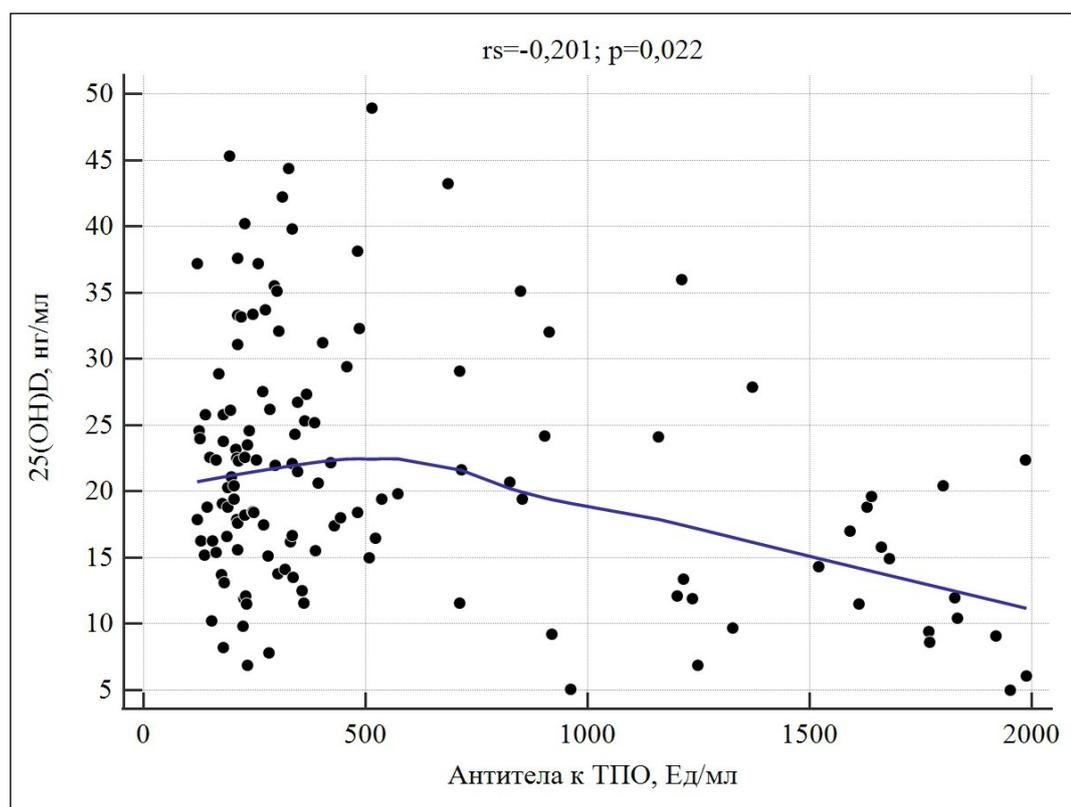


Рисунок 4.3. Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием в сыворотке крови 25(ОН)D и антител к ТПО у женщин с аутоиммунным тиреоидитом (n=130)

Таблица 4.6 – Корреляции (Спирмена) между показателями тиреоидных гормонов, аутоантител и витамина D у женщин с длительностью АИТ до 3-х лет (n=54)

Показатель	сТ3	сТ4	ТТГ	АТ-ТПО	АТ-ТГ	25(ОН)D
сТ3, пмоль/л	-					
сТ4, пмоль/л	0,375	-				
Тиреотропин, мкМЕ/мл	-0,370	-0,446	-			
Антитела к ТГ, Ед/мл				0,545	-	
25(ОН)D				-0,366		-

Примечание: в таблице приведены только статистически значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$).

Проведёнными исследованиями установлена связь уровня витамина D с уровнем АТ-ТПО только в подгруппе женщин с продолжительностью АИТ до 3-х лет включительно (Рисунок 4.4). Коэффициент корреляции между вышеуказанными показателями составил: $r_s = -0,366$ на уровне значимости $p = 0,007$.

При большем стаже заболевания корреляционных связей 25(ОН)D с показателями гормонального профиля ЩЖ и уровнями аутоантител выявлено не было (Таблица 4.7). В подгруппе женщин с продолжительностью АИТ более 3-х лет корреляция Спирмена между уровнем АТ-ТПО и уровнем витамина D составила $r_s = -0,08$ на уровне значимости $p = 0,512$ (Рисунок 4.5). Таким образом, выявленная в основной группе обследованных женщин (n=130) ассоциация была обусловлена пациентами с малым сроком заболевания.

Таким образом, при выполнении исследований не установлено изменений изученных гормонов (сТ3, сТ4, ТТГ) у женщин репродуктивного возраста с АИТ ($p > 0,05$), что объясняется адекватно подобранной дозировкой левотироксина при использовании гормональной заместительной терапии. При АИТ у женщин не установлены также и изменения уровней витамина D ($p > 0,05$).

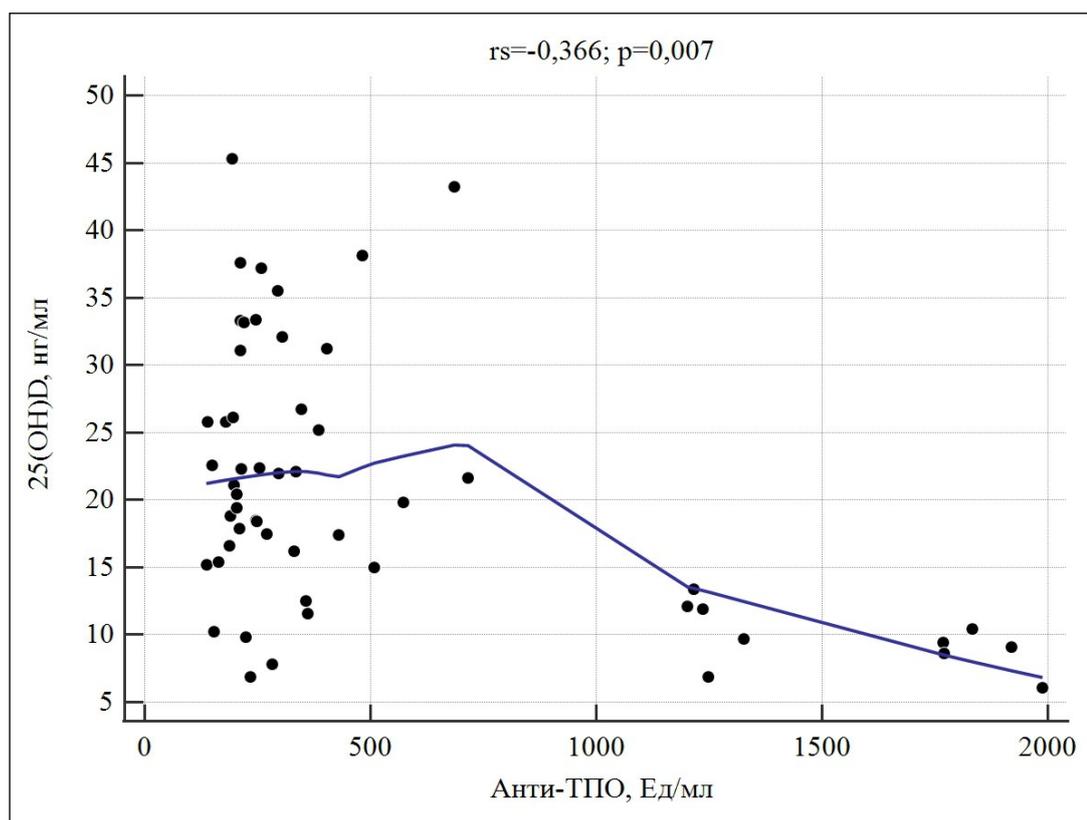


Рисунок 4.4. – Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием в сыворотке крови 25(ОН)D и антител к ТПО у женщин с длительностью аутоиммунного тиреоидита до 3-х лет (n=54)

Таблица 4.7 – Корреляции (Спирмена) между показателями тиреоидных гормонов, аутоантител и витамина D у женщин с длительностью аутоиммунного тиреоидита более 3-х лет (n=76)

Показатель	сТ3	сТ4	ТТГ	АТ-ТПО	АТ-ТГ	25(ОН)D
сТ3, пмоль/л	-					
сТ4, пмоль/л	0,293	-				
Тиреотропин, мкМЕ/мл	-0,423	-0,584	-			
Антитела к ТГ, Ед/мл				0,365	-	
25(ОН)D						-

Примечание: в таблице приведены только статистически значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$).

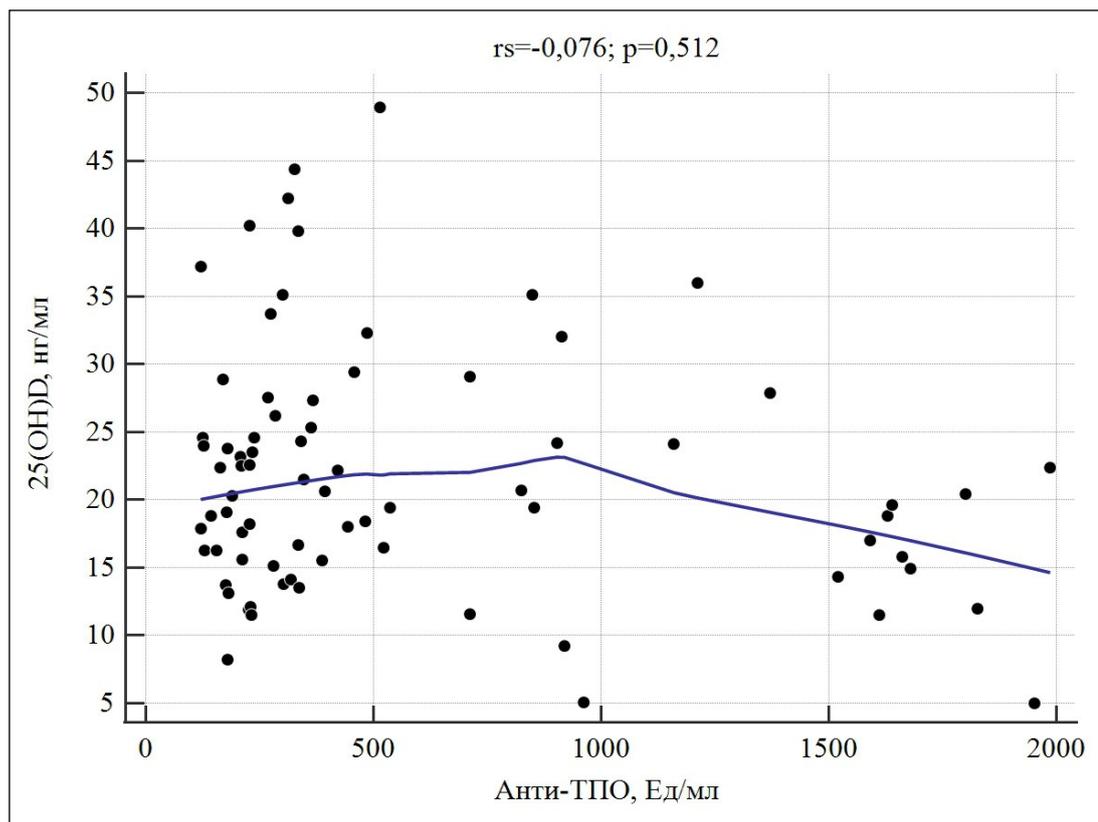


Рисунок 4.5. Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием в сыворотке крови 25(OH)D и антител к ТПО у женщин с длительностью аутоиммунного тиреоидита более 3-х лет (n=76)

Вместе с этим определено резкое увеличение уровней как АТ-ТПО, так и АТ-ТГ ($p < 0,001$).

Проведёнными исследованиями не установлено каких-либо ассоциаций сывороточных концентраций гормонов ЩЖ, антитиреоидных антител, 25(OH)D с генотипами полиморфизма rs1544410 ($p > 0,05$). Также не выявлено ассоциаций изученных лабораторных маркеров и с продолжительностью заболевания АИТ ($p > 0,05$).

Выполнение корреляционного анализа позволило установить наличие отрицательной корреляционной зависимости ($rs = -0,201$; $p < 0,05$) между уровнем АТ-ТПО и концентрацией витамина D в сыворотке крови в основной группе обследованных женщин с АИТ. При этом выявленная ассоциация была обусловлена подгруппой пациентов с малым сроком заболевания – до 3-х лет

включительно ($r_s = -0,366$; $p < 0,01$), а при большем стаже заболевания (более 3-х лет) корреляционная связь отсутствовала ($p > 0,05$).

4.2. Профиль цитокинов при аутоиммунном тиреоидите у женщин, в том числе в зависимости от полиморфизма rs1544410 и длительности заболевания

Для оценки особенностей цитокинового статуса при АИТ у женщин репродуктивного возраста были проанализированы показатели 130 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (основная группа) и 78 условно здоровых женщин аналогичного возраста (контрольная группа).

Сравнительный анализ центральных тенденций сывороточных концентраций цитокинов у обследованных женщин показал, что больные с АИТ достоверно отличались от контрольной группы более высокими значениями ряда провоспалительных факторов.

Так, уровень IL-1 β у женщин репродуктивного возраста с АИТ составил 3,55 [2,2; 5,9] пг/мл, что было достоверно выше ($p < 0,001$) аналогичного показателя здоровых женщин контрольной группы, у которых уровень цитокина в сыворотке крови имел значение 2,05 [1,5; 3,2] пг/мл (Рисунок 4.6).

Аналогичный результат был получен и при оценке сывороточных концентраций IL-6. Значение вышеуказанного интерлейкина в опытной группе женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом составило 4,1 [2,3; 6,5] пг/мл (Рисунок 4.7). При этом концентрации IL-6 у женщин с АИТ статистически значимо отличались ($p < 0,001$) от уровня вышеуказанного цитокина в группе контроля (1,65 [1,0; 2,8] пг/мл).

Сравнительные исследования концентрации интерлейкина-17A в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста, имеющих АИТ, и у представителей контрольной группы также выявили достоверные различия ($p < 0,001$) в уровнях данного показателя.

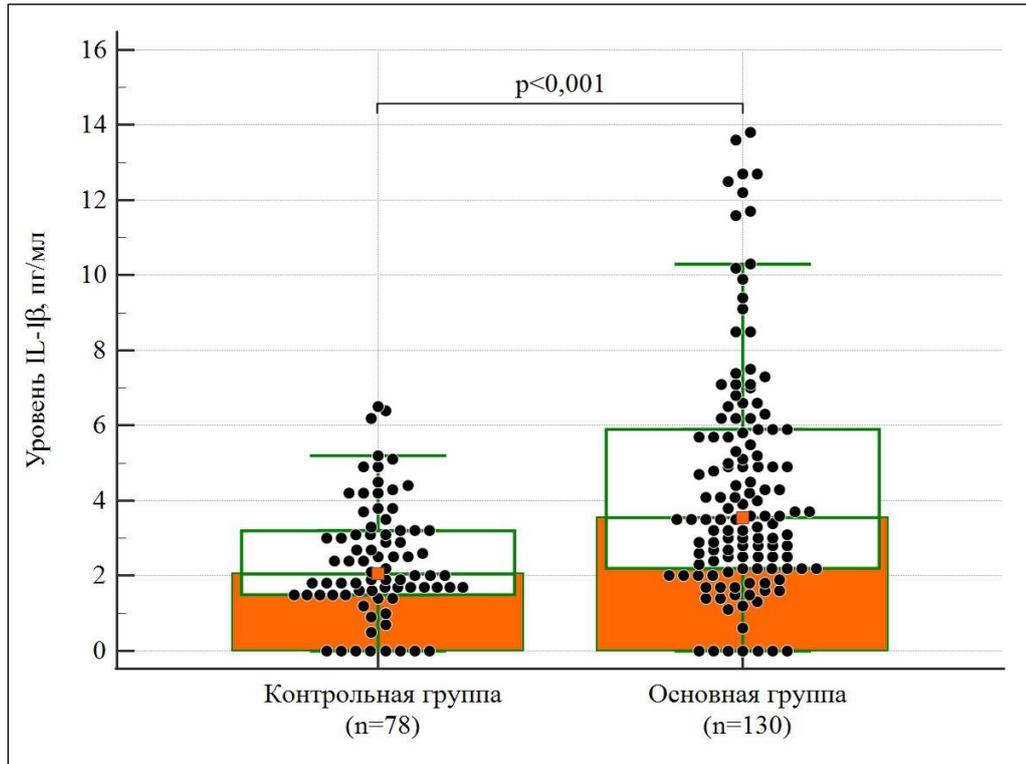


Рисунок 4.6 – Уровни интерлейкина-1β в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом

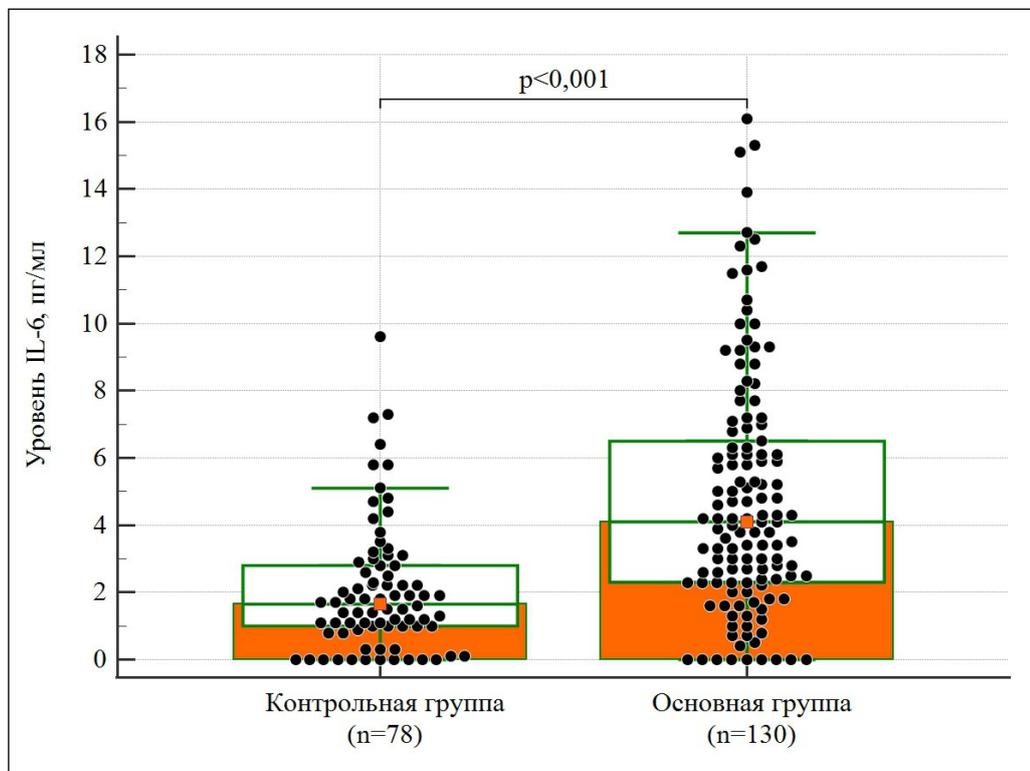


Рисунок 4.7 – Уровни IL-6 в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом

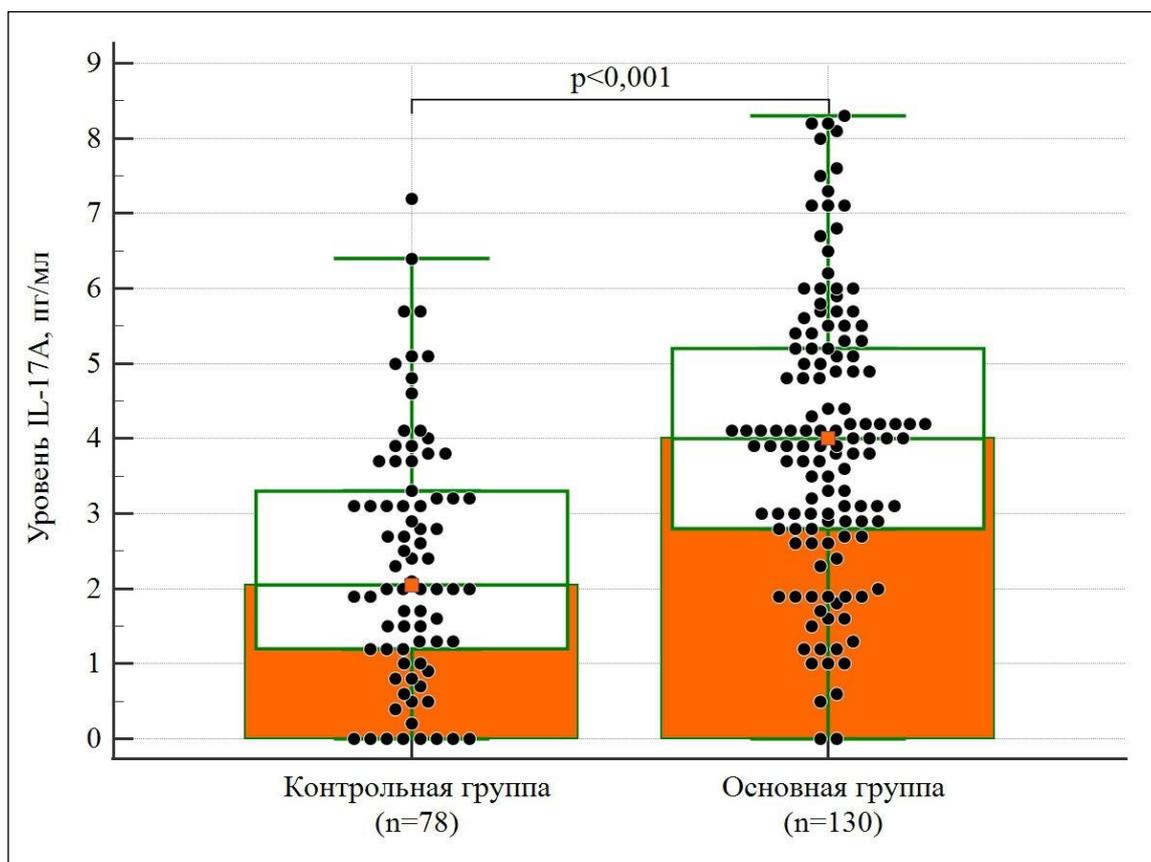


Рисунок 4.8 – Продукция IL-17A у женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом

Значения IL-17A у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом составили 4,0 [2,8; 5,2] пг/мл, а в контрольной группе – 2,05 [1,2; 3,3] пг/мл. Данные сравнительного анализа приведены на рисунке 4.8.

Оценка показателей соотношения концентраций остеопротегерина к уровням RANKL выявил, что у женщин с АИТ уровень данного маркера был достоверно ниже при сравнении с аналогичным показателем в группе контроля ($p=0,013$). Индекс OPG/RANKL в группе исследования составил 20,4 [11,3; 29,9], а в группе контроля 23,4 [17,2; 37,2] (Рисунок 4.9).

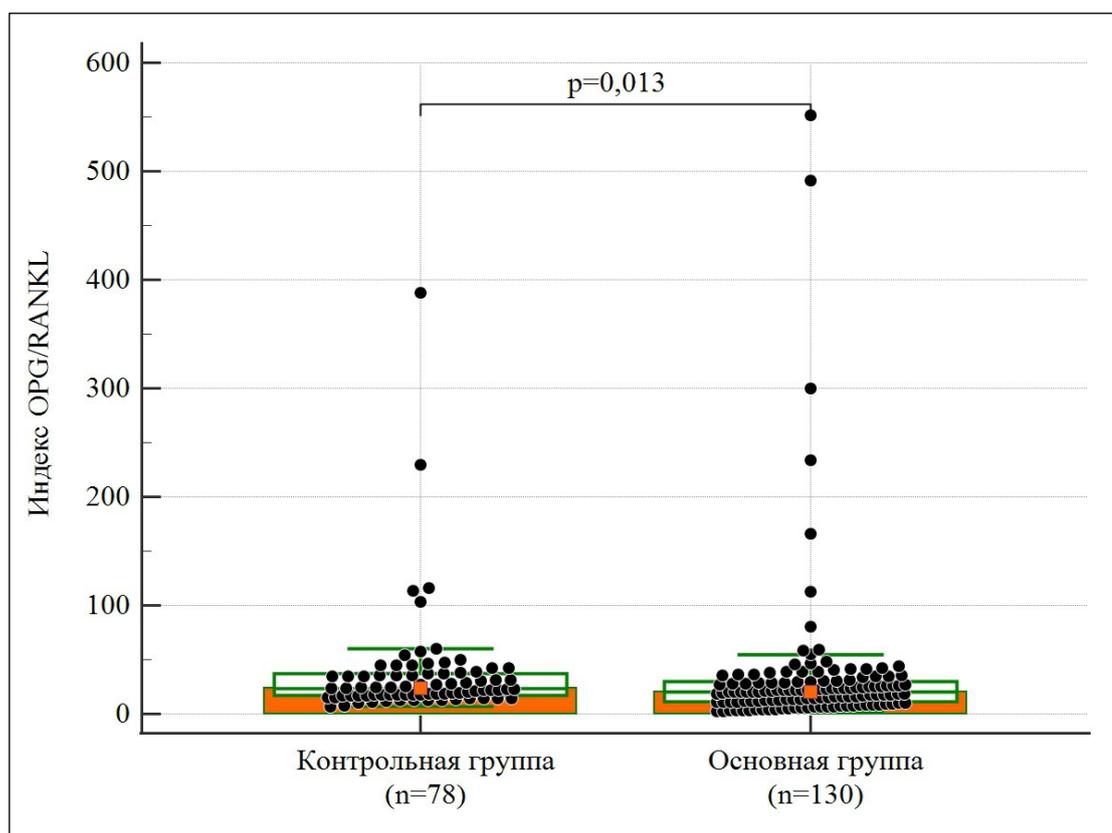


Рисунок 4.9 – Индекс OPG/RANKL в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом

Кроме того, были установлены различия на уровне близкой к статистически значимой тенденции в показателях IL-10 ($p=0,074$), TNF- α ($p=0,056$) и RANKL ($p=0,089$) с более высокими значениями в основной группе женщин, страдающих АИТ по сравнению с группой контроля (Таблица 4.8). Наряду с этим необходимо отметить, что обследованные две группы женщин не отличались сывороточными показателями интерлейкинов 4 и 8, а также OPG ($p>0,05$).

На следующем этапе анализа результатов исследования с целью оценки влияния витамина D на цитокиновый статус женщин репродуктивного возраста, страдающих АИТ, были проведены сравнения концентраций цитокинов в подгруппах пациентов с различными генотипами rs1544410 *VDR* с использованием анализа Крускала-Уоллиса.

Оценка цитокинового статуса в зависимости от генетического профиля выполнялась как среди здоровых женщин, так и у больных. Проведённый анализ в группе контроля ($n=78$) выявил достоверные различия в сывороточных уровнях IL-

б в подгруппах пациентов с различными генотипами rs1544410 ($p=0,03$). При этом сывороточная концентрация IL-6 у женщин, обладающих генотипами A/A и A/G, составила 1,9 [1,0; 2,2] пг/мл и 1,2 [0,3; 1,9] пг/мл соответственно, а у носителей G/G-генотипа данный показатель был равен 2,8 [1,7; 3,5] пг/мл (Рисунок 4.10).

Таблица 4.8 – Показатели (Me [Q1; Q3], пг/мл) цитокинов у женщин с АИТ

Цитокины	Контрольная группа (n=78)	Основная группа (n=130)	P
Интерлейкин-4	2,3 [1,6; 3,6]	2,9 [1,5; 3,1]	0,564
Интерлейкин-8	5,0 [2,9; 8,7]	6,1 [3,2; 9,1]	0,145
Интерлейкин-10	4,9 [3,2; 6,8]	5,6 [3,5; 7,7]	0,074
Остеопротегерин	76,3 [58,4; 87,8]	67,3 [42,2; 104,9]	0,458
RANKL	3,05 [2,3; 4,2]	3,4 [2,5; 4,8]	0,089
Фактор некроза опухоли- α	1,05 [0; 1,8]	1,6 [0,0; 4,0]	0,056

Что касается остальных медиаторов (Таблица 4.9), то в контрольной группе условно здоровых лиц различий в сывороточных концентрациях таких показателей, как IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, IL-17A, TNF- α , OPG, RANKL, а также индекс OPG/RANKL, у лиц с различными вариантами VDR выявлено не было ($p>0,05$).

Учитывая выявленную связь G/G-генотипа с АИТ, нами было выполнено сравнение показателей цитокинов у женщин, имеющих и не имеющих вышеуказанный генотип – G/G (n=23) против A/A+A/G (n=55). Такой подход позволил установить, что между данными подгруппами пациентов существуют достоверные различия по уровням интерлейкина-6 (Рисунок 4.11) и интерлейкина-17A (Рисунок 4.12). В группе носителей G/G-генотипа определялись более высокие показатели вышеуказанных цитокинов. Так, при наличии G/G-генотипа концентрации интерлейкина-6 были в 2,3 раза выше, чем у обладателей A-аллеля (2,8 [1,7; 3,5] пг/мл против 1,2 [0,3; 2,1] пг/мл; $p<0,001$).

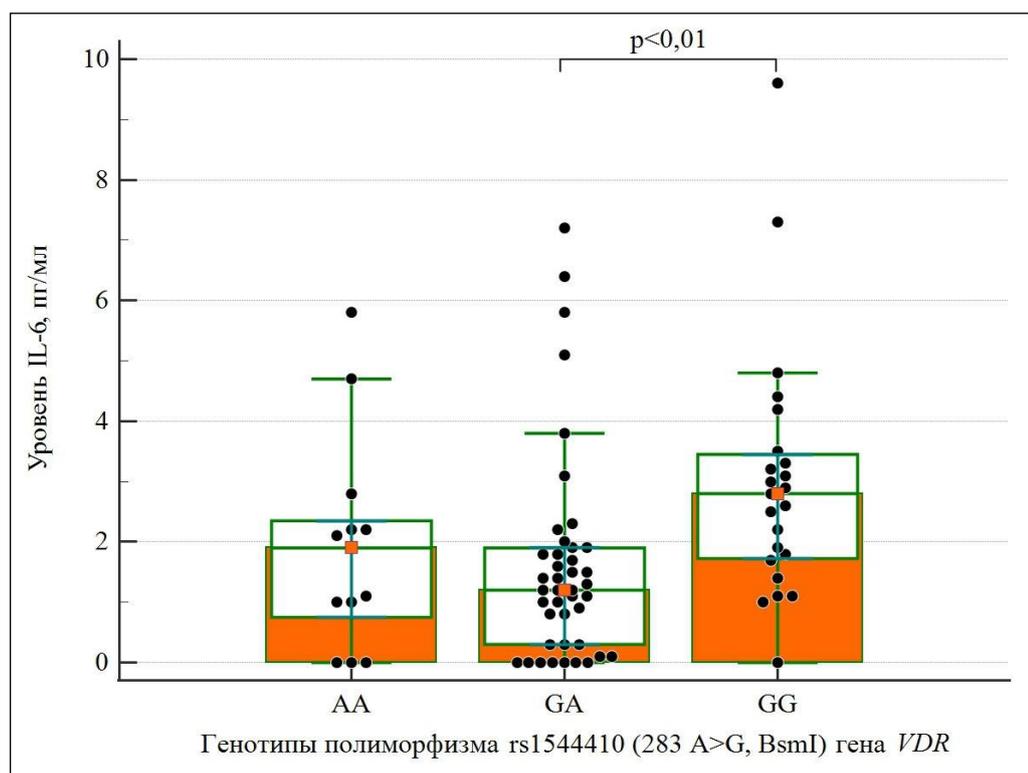


Рисунок 4.10 – Продукция интерлейкина–6 у женщин контрольной группы с различными вариантами *VDR*

Таблица 4.9 – Показатели (Me [Q1; Q3], пг/мл) цитокинов у женщин контрольной группы с различными вариантами *VDR* (rs1544410)

Цитокины	A/A (n=13)	A/G (n=42)	G/G (n=23)	P
Интерлейкин-1 β	2,1 [1,0; 3,2]	2,0 [1,6; 3,0]	2,4 [1,5; 4,9]	0,481
Интерлейкин-4	2,3 [1,8; 3,1]	2,3 [1,7; 3,1]	2,6 [1,3; 3,7]	0,876
Интерлейкин-8	6,3 [2,5; 9,0]	5,2 [3,2; 9,3]	4,5 [2,8; 5,4]	0,227
Интерлейкин-10	5,4 [3,9; 6,7]	4,8 [2,9; 7,0]	4,7 [3,7; 5,8]	0,838
Интерлейкин-17A	2,0 [1,3; 2,8]	2,0 [1,0; 3,1]	3,1 [1,2; 5,0]	0,142
Остеопротегерин	77,6 [70,0; 92,9]	82,1 [63,5; 93,0]	72,0 [47,4; 79,1]	0,116
RANKL	2,3 [1,7; 3,0]	3,6 [2,5; 4,6]	2,6 [2,0; 4,2]	0,071
Остеопротегерин/RANKL	38,6 [18,1; 47,1]	22,7 [17,6; 34,8]	19,4 [15,6; 34,4]	0,102
Фактор некроза опухоли- α	0,5 [0,0; 2,4]	0,9 [0,0; 1,6]	1,5 [0,0; 2,1]	0,370

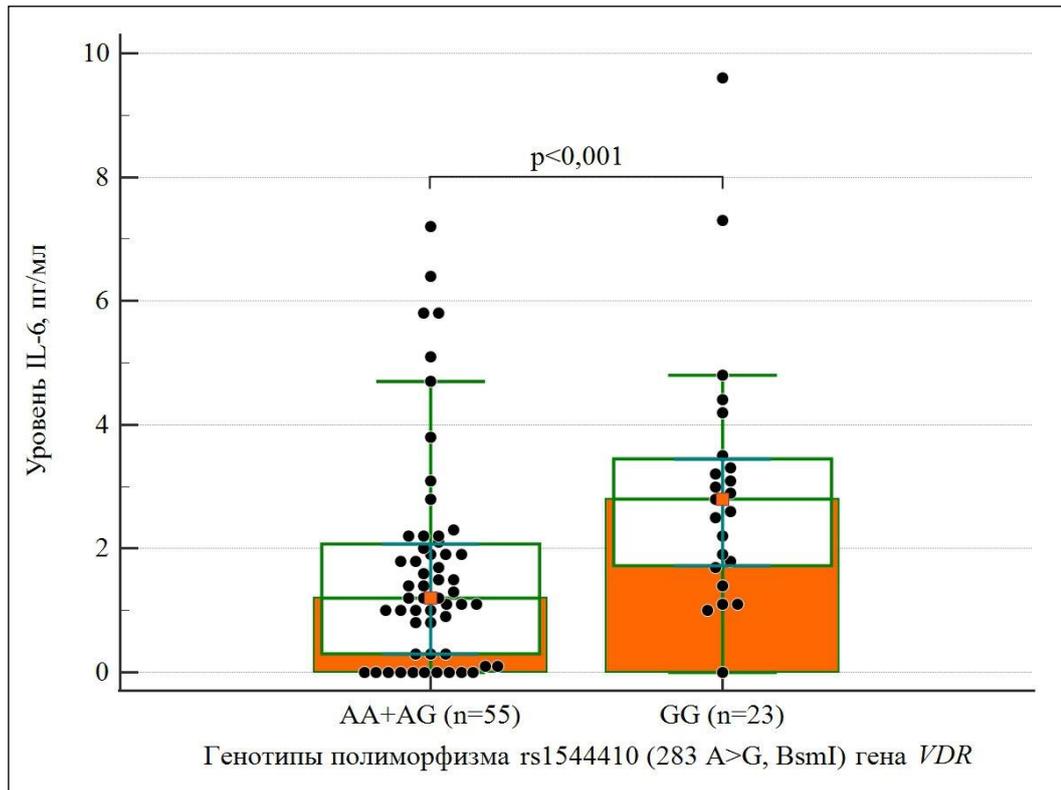


Рисунок 4.11 – Уровни интерлейкина-6 в сыворотке крови у женщин контрольной группы с различными вариантами *VDR*

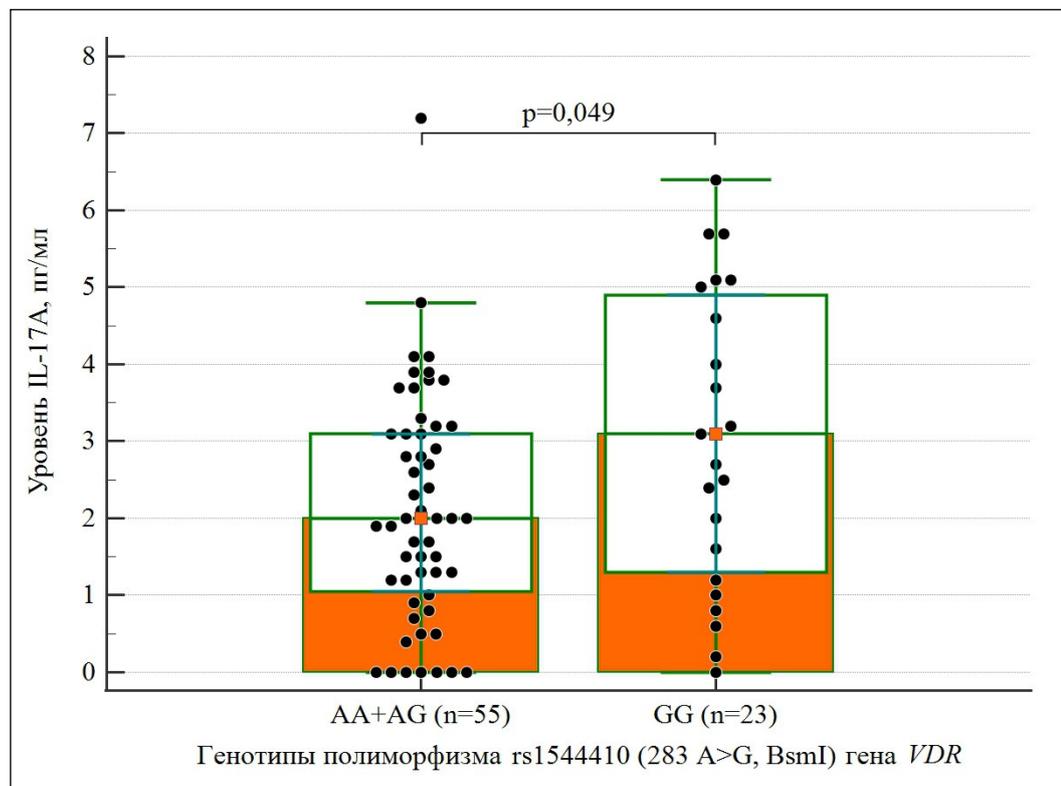


Рисунок 4.12 – Уровни интерлейкина-17А в сыворотке крови у женщин контрольной группы с различными вариантами *VDR*

Также наличие G/G-генотипа у лиц контрольной группы сочеталось с более высокими значениями (в 1,55 раз) интерлейкина-17А (3,1 [1,2; 5,0] против 2,0 [1,0; 3,1] пг/мл; $p=0,049$).

Кроме того, был выполнен анализ показателей цитокинов в подгруппах пациентов с А/А-генотипом ($n=13$) и генотипами, содержащими G-аллель (А/Г+G/G, $n=65$). Это позволило установить, что эти подгруппы достоверно отличались значениями OPG/RANKL ($p=0,038$). У носителей АА-генотипа данный показатель составил 38,6 [18,1; 47,1], что было достоверно выше по сравнению со значением индекса в подгруппе носителей G-аллеля (А/Г+G/G) – 22,1 [16,6; 34,4] (Рисунок 4.13).

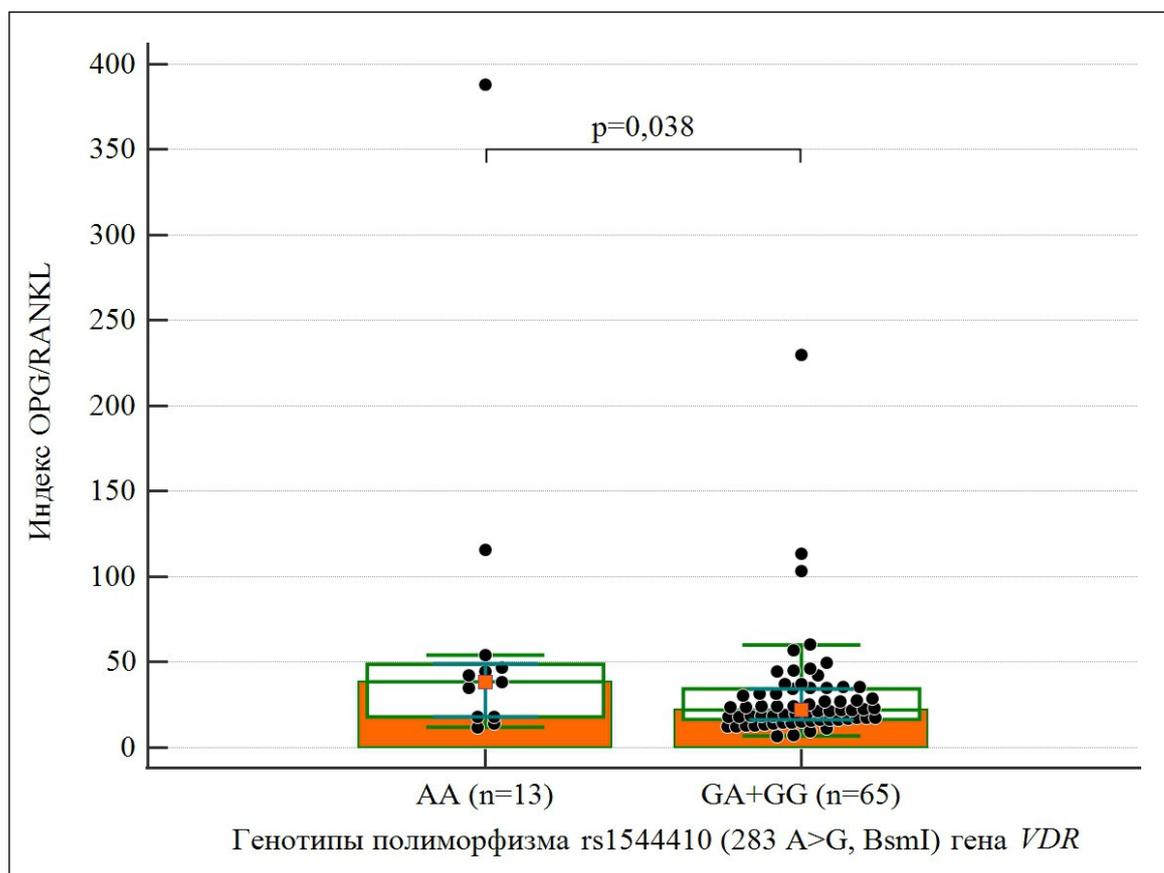


Рисунок 4.13 – Индекс OPG/RANKL у женщин контрольной группы с различными вариантами *VDR*

Аналогичные исследования, направленные на сравнение сывороточных уровней цитокинов в подгруппах пациентов с различными вариантами *VDR*, были

проведены и в основной группе женщин в репродуктивном возрасте, страдающих АИТ (n=130).

На рисунках 4.14 и 4.15 показаны достоверные различия в сывороточных уровнях интерлейкинов 1 β и 17А у пациентов с АИТ, имеющих полиморфные варианты *VDR*. При генотипах А/А, А/Г и Г/Г уровни ИЛ-1 β соответственно составили 3,05 [1,6; 3,8], 2,95 [2,2; 4,9] и 4,9 [3,0; 7,0] пг/мл (p=0,005).

Показатели ИЛ-17А также существенно различались между обладателями А/А-генотипа (3,2 [2,6; 4,1] пг/мл), А/Г-генотипа (3,8 [2,7; 4,2] пг/мл) и Г/Г-генотипа (4,85 [3,0; 5,6] пг/мл) rs1544410 (p=0,012). Следует подчеркнуть, что парные сравнения групп с использованием критерия Данна показали наиболее высокие показатели двух вышеуказанных цитокинов в подгруппе обладателей Г/Г-генотипа (p<0,05).

Изменения уровней двух вышеуказанных интерлейкинов в зависимости от генетической характеристики пациентов в наибольшей степени были выражены при сравнении носителей Г/Г-генотипа со всеми остальными вместе взятыми лицами (А/А+А/Г) (Рисунок 4.16 и Рисунок 4.17.). При данном сравнении женщины с АИТ с Г/Г-генотипом, имели концентрации ИЛ-1 β на 69,0% (4,9 [3,0; 7,0] пг/мл против 2,9 [2,05; 4,48] пг/мл; p=0,002), а ИЛ-17А – на 27,6% (4,85 [3,0; 5,6] пг/мл против 3,80 [2,60; 4,20] пг/мл; p=0,004) выше, чем у остальных женщин.

Математическая обработка результатов исследования других цитокинов у женщин с АИТ в зависимости от генетических маркеров показала отсутствие ассоциаций их концентраций с генотипами rs1544410 (Таблица 4.10). Значения этих цитокинов, так же, как и соотношения остеопротегерин/RANKL были сопоставимы в трёх группах женщин с различными генотипами.

Выполненные парные сравнения сывороточных уровней цитокинов в основной группе пациентов с АИТ показали более высокие показатели интерлейкина-6 среди носителей Г/Г-генотипа. Сывороточная концентрация интерлейкина-6 в подгруппе женщин, несущих Г/Г-генотип, составила 4,7 [2,5; 7,2] пг/мл, что было достоверно выше (p=0,044) показателя в подгруппе носителей А-аллеля, у которых он составил 3,4 [1,9; 6,05] пг/мл (Рисунок 4.18).

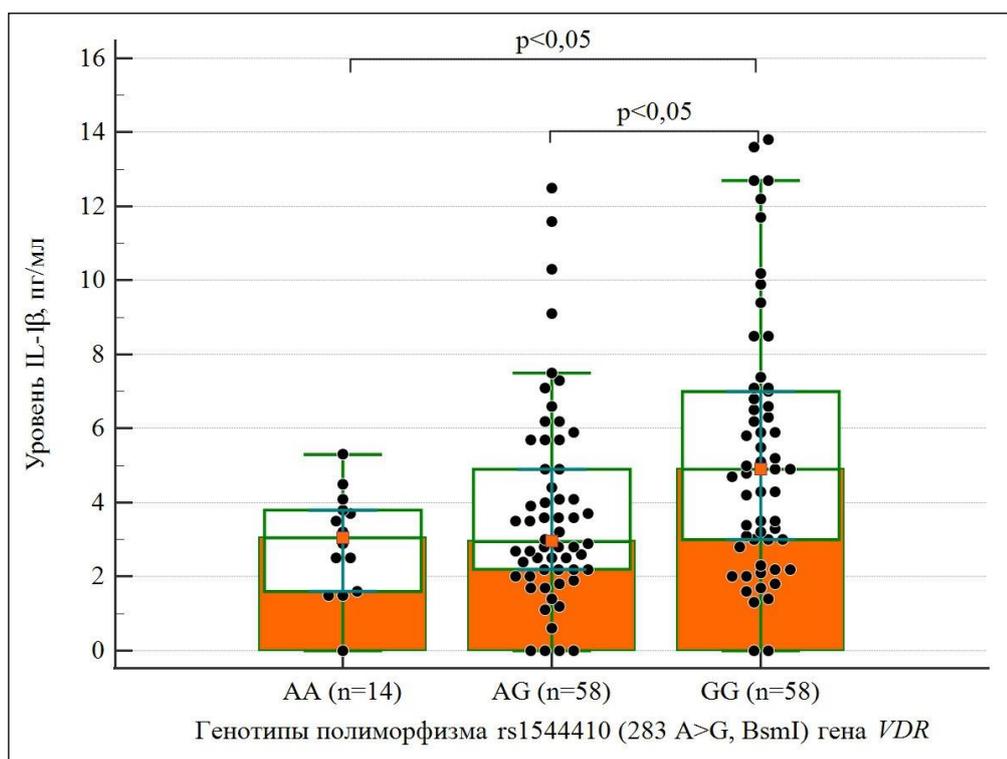


Рисунок 4.14. – Концентрации интерлейкина-1 β у женщин с АИТ, имеющих с различные варианты *VDR*

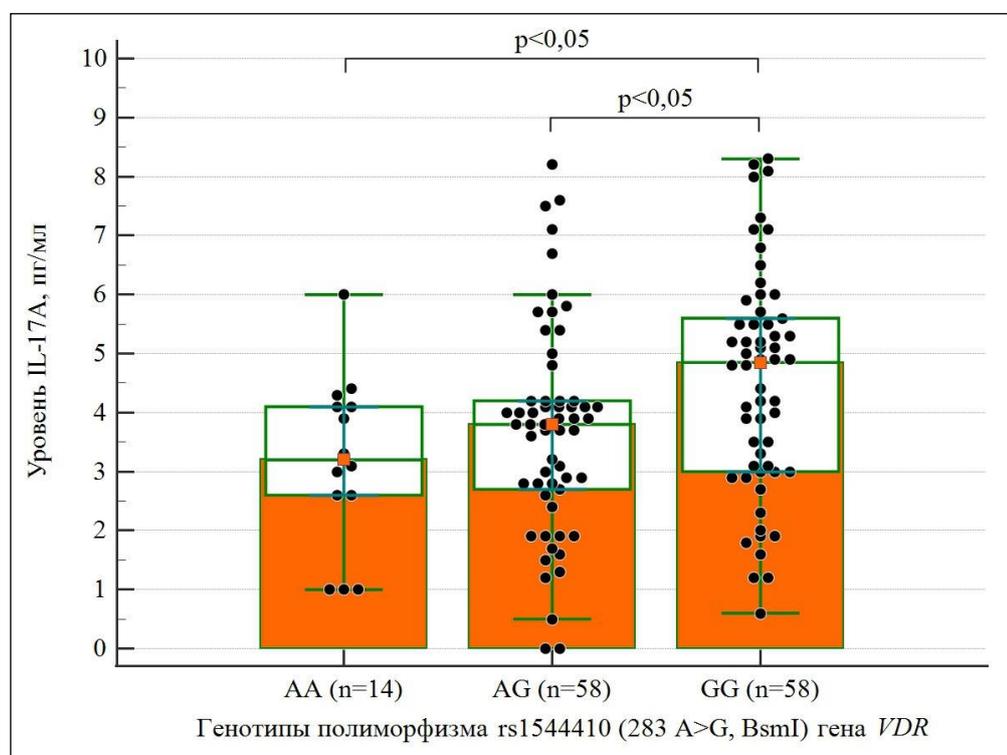


Рисунок 4.15. – Концентрации интерлейкина-17A у женщин с АИТ, имеющих с различные варианты *VDR*

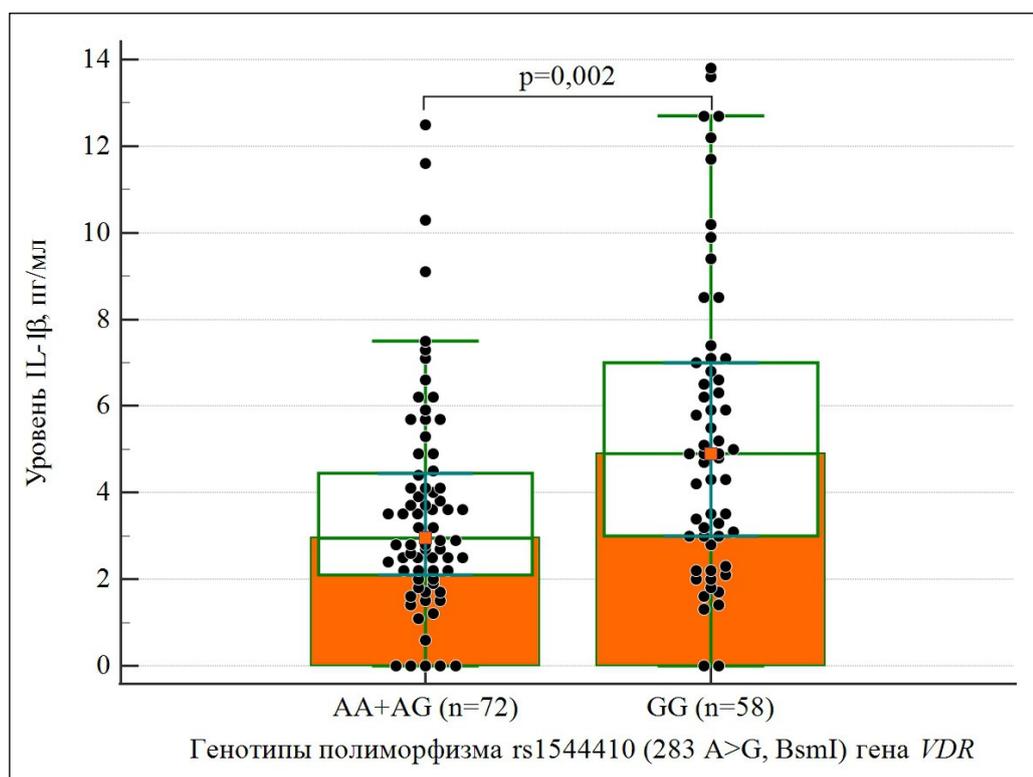


Рисунок 4.16 – Концентрации интерлейкина-1 β у женщин с АИТ, имеющих с различные варианты *VDR*

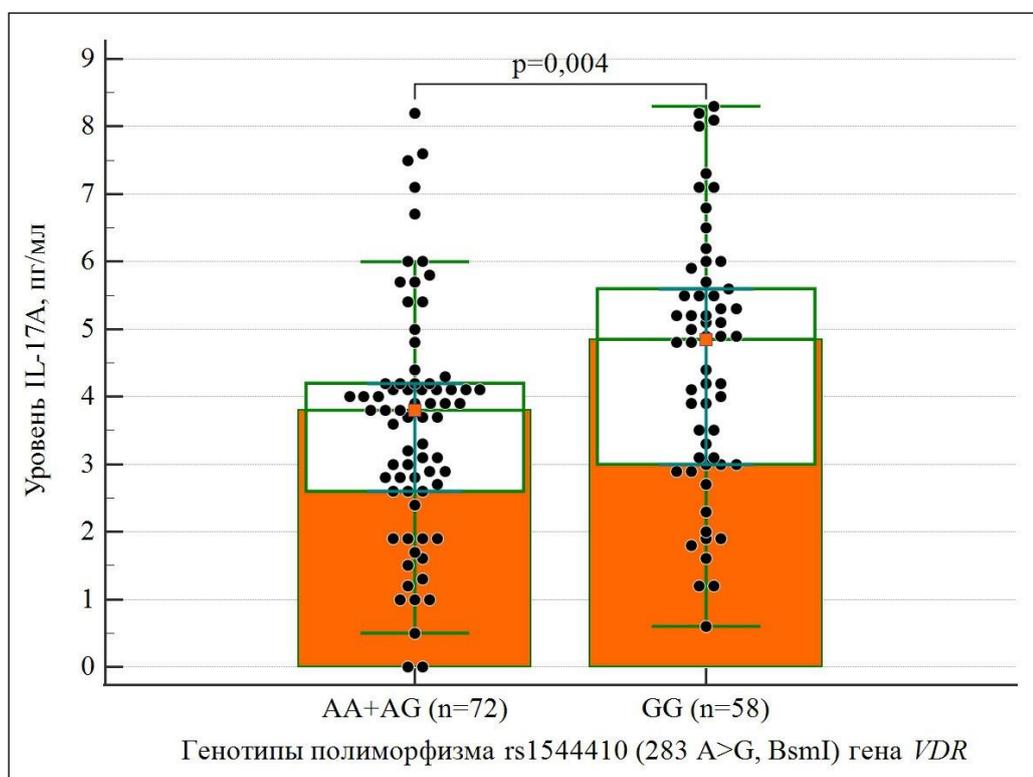


Рисунок 4.17 – Концентрации интерлейкина-17A у женщин с АИТ, имеющих с различные варианты *VDR*

Таблица 4.10 – Показатели (Me [Q1; Q3], пг/мл) цитокинов у женщин с АИТ, имеющих различные варианты *VDR* (rs1544410)

Цитокины	A/A (n=14)	A/G (n=58)	G/G (n=58)	P
Интерлейкин-4	3,0 [2,3; 3,8]	2,55 [1,4; 3,1]	2,95 [1,7; 3,1]	0,148
Интерлейкин-6	3,0 [2,2; 5,2]	3,7 [1,8; 6,1]	4,7 [2,5; 7,2]	0,117
Интерлейкин-8	4,6 [3,0; 11,7]	5,5 [2,8; 7,6]	7,3 [4,7; 9,2]	0,199
Интерлейкин-10	6,0 [4,6; 7,3]	5,4 [3,5; 7,7]	5,5 [3,5; 7,9]	0,929
Остеопротегерин	63,5 [43,7; 114,0]	69,3 [38,4; 100,0]	66,5 [48,3; 110,3]	0,909
RANKL	3,1 [2,3; 4,0]	3,3 [2,4; 4,8]	3,8 [2,7; 5,1]	0,485
Остеопротегерин/RANKL	22,6 [8,8; 28,8]	20,3 [11,4; 30,9]	20,8 [11,3; 29,9]	0,965
Фактор некроза опухоли- α	2,2 [0,7; 3,6]	1,0 [0,0; 4,1]	1,6 [0,0; 3,9]	0,603

Кроме того, были выявлены различия на уровне близкой к статистически значимой тенденции ($p=0,078$) в уровнях интерлейкина-8. При этом сывороточная концентрация IL-8 в подгруппе женщин, носителей аллеля А полиморфизма rs1544410 гена *VDR*, составила 5,3 [2,9; 8,1] пг/мл, а у носителей генотипа G/G данный показатель имел тенденцию к повышению, составив 7,25 [4,7; 9,2] пг/мл.

На следующем этапе исследования были изучены сывороточные уровни цитокинов у женщин репродуктивного возраста, страдающих АИТ, в зависимости от продолжительности заболевания. Изучены данные пациентов с длительностью АИТ до 3-х лет включительно ($n=54$) и более 3-х лет ($n=76$). Выполненный статистический анализ данных показал более высокие концентрации интерлейкина-17А (4,15 [3,0; 5,45] против 3,4 [2,6; 4,2] пг/мл; $p=0,015$) и фактора некроза опухоли альфа (1,85 [0,0; 4,7] против 0,55 [0,0; 3,0] пг/мл; $p=0,035$) у лиц, страдающих аутоиммунным тиреоидитом более 3-х лет (Рисунок 4.19 и Рисунок 4.20).

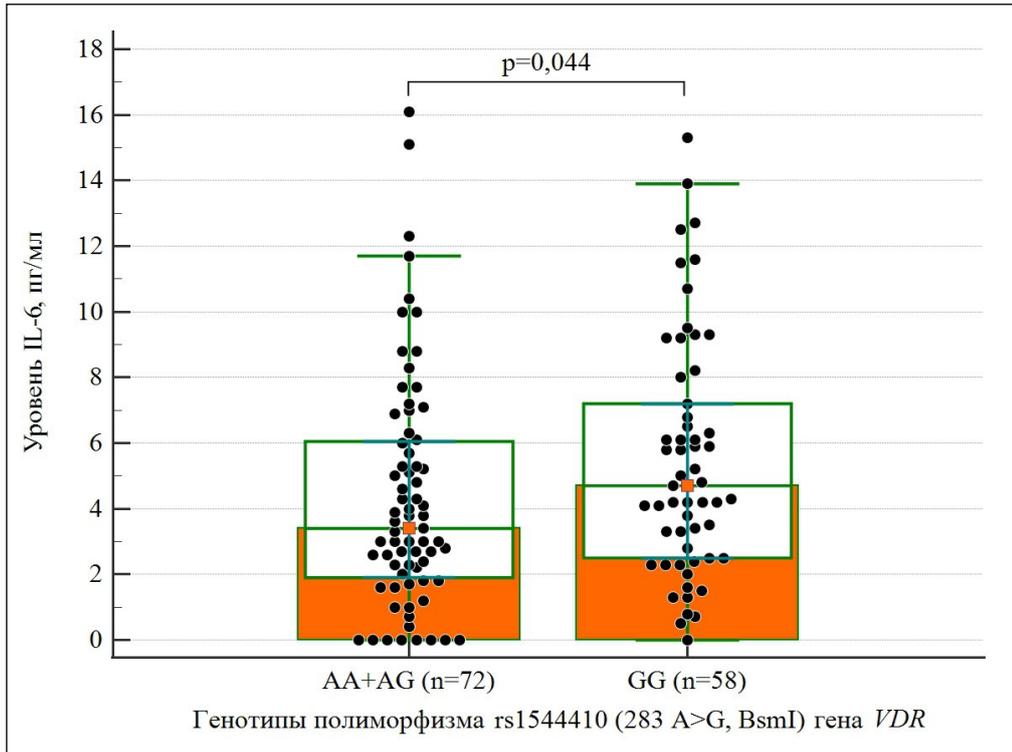


Рисунок 4.18 – Концентрации интерлейкина-6 у женщин с АИТ, имеющих с различные варианты *VDR*

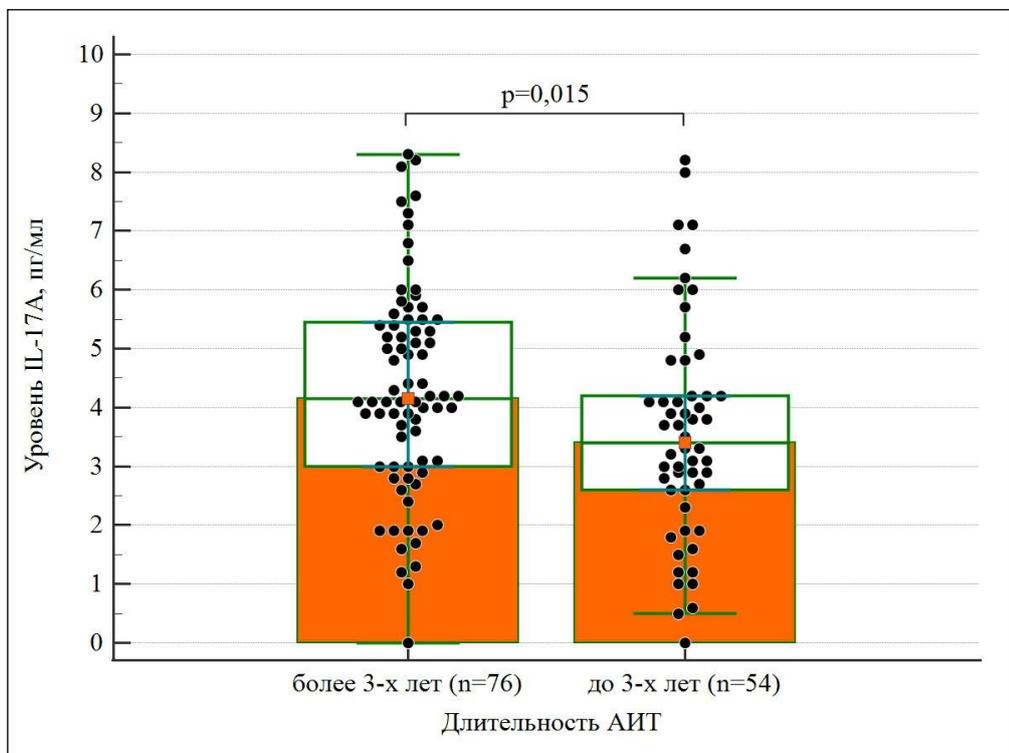


Рисунок 4.19 – Уровни интерлейкина-17А в сыворотке крови у женщин с различной длительностью АИТ

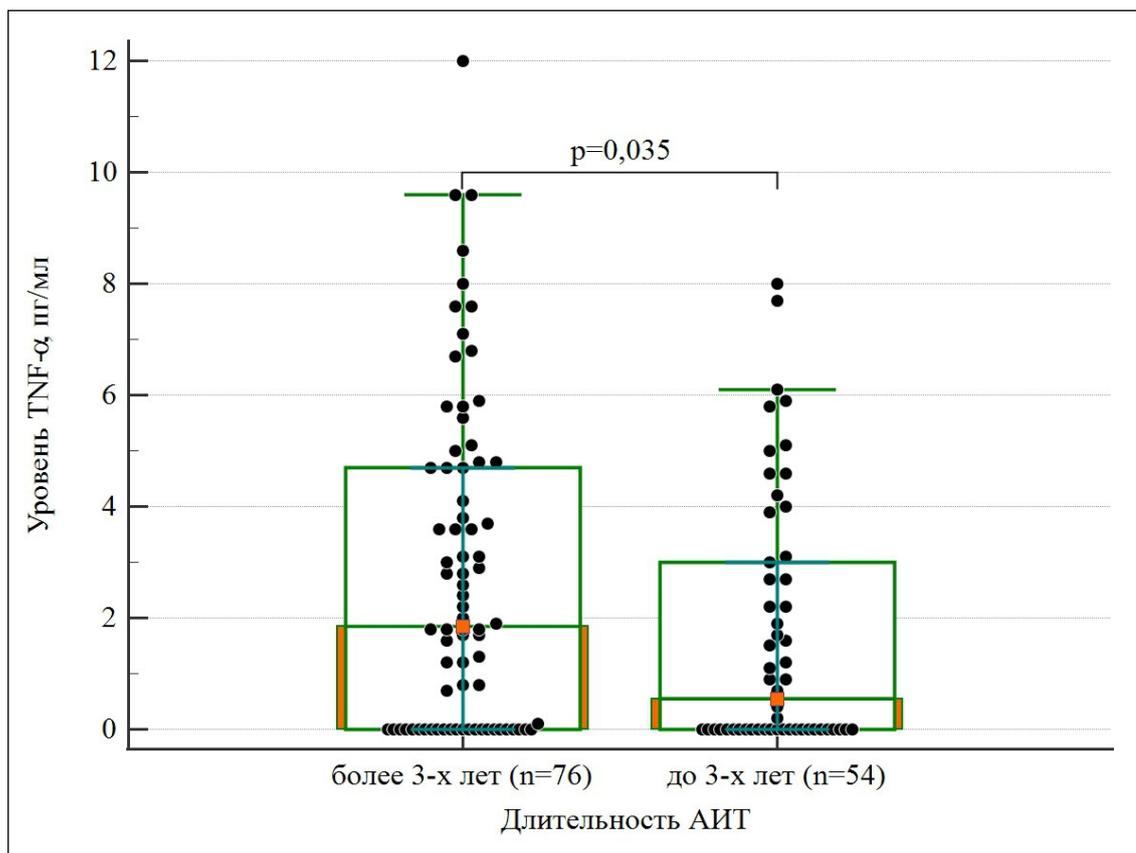


Рисунок 4.20 – Уровни фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови у женщин с различной длительностью АИТ

Для других исследованных иммунных маркеров, которые указаны в таблице 4.11, не было установлено каких-либо ассоциаций с продолжительностью заболевания.

На заключительном этапе был выполнен корреляционный анализ. Поиск корреляционных зависимостей у женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом осуществлялся как между цитокинами, так и цитокинов с показателями витамина D и аутоантител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину.

Проведённый корреляционный анализ лабораторных показателей выявил наличие ассоциаций между концентрациями различных цитокинов в сыворотке крови пациентов основной группы (Таблица 4.12).

Таблица 4.11 – Цитокины (Ме [Q1; Q3], пг/мл) у женщин с различной длительностью АИТ

Показатели	Длительность АИТ		Р
	до 3-х лет (n=54)	более 3-х лет (n=76)	
Интерлейкин-1 β	3,5 [2,2; 5,7]	3,6 [2,25; 5,9]	0,587
Интерлейкин-4	2,85 [1,4; 3,1]	2,9 [1,65; 3,2]	0,326
Интерлейкин-6	4,15 [2,4; 6,9]	4,1 [2,3; 6,4]	0,766
Интерлейкин-8	5,8 [2,5; 9,1]	6,15 [3,3; 8,9]	0,852
Интерлейкин-10	5,7 [3,6; 8,1]	5,2 [3,5; 7,4]	0,613
Остеопротегерин	66,15 [38,9; 114,3]	68,5 [42,25; 402,15]	0,910
RANKL	3,5 [2,5; 4,9]	3,2 [2,4; 4,6]	0,595
Остеопротегерин/RANKL	20,0 [10,1; 28,2]	21,45 [11,5; 30,2]	0,697

Таблица 4.12 – Корреляции (Спирмена) между показателями цитокинов у женщин с АИТ (n=130)

Цитокины	IL-1 β	IL-6	IL-8	IL-10	TNF- α
Интерлейкин-1 β	-				
Интерлейкин-4					
Интерлейкин-6	0,334	-			
Интерлейкин-8	0,266	0,385	-		
Интерлейкин-10				-	
Интерлейкин-17А	0,341	0,223	0,290		
Фактор некроза опухоли- α	0,181				-
Остеопротегерин		-0,218			
RANKL				-0,227	0,240

Примечание: в таблице приведены только статистически значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$).

В подавляющем большинстве случаев эти корреляционные связи имели положительный знак: показателей IL-1 β с уровнями IL-6 ($r_s=0,334$; $p<0,05$), IL-8 ($r_s=0,266$; $p<0,05$), IL-17A ($r_s=0,341$; $p<0,05$) и TNF- α ($r_s=0,181$; $p<0,05$); IL-6 с концентрациями IL-8 ($r_s=0,385$; $p<0,05$) и IL-17A ($r_s=0,223$; $p<0,05$); IL-8 со значениями IL-17A ($r_s=0,290$; $p<0,05$); TNF- α с содержанием в сыворотке крови RANKL ($r_s=0,240$; $p<0,05$). Наряду с вышеизложенными позитивными ассоциациями были выявлены 2 отрицательные связи – OPG с IL-6 ($r_s=-0,218$; $p<0,05$), IL-10 с RANKL ($r_s=-0,227$; $p<0,05$).

В то же время поиск корреляционных зависимостей между показателями цитокинов и уровнями антитиреоидных антител (АТ-ТПО и АТ-ТГ) выявил отсутствие статистически значимых связей данных показателей в основной группе женщин ($p>0,05$).

При проведении корреляционного анализа, направленного на выявление связей между показателями насыщенности организма витамином D с другими лабораторными показателями, в общей группе женщин с АИТ ($n=130$) была выявлена единственная отрицательная ассоциация между сывороточными концентрациями интерлейкина-1 β и 25(OH)D ($r_s=-0,374$, $p<0,001$), что представлено на рисунке 4.21.

Каких-либо других корреляций между уровнем витамина D в сыворотке крови и прочими цитокинами установлено не было ($p>0,05$). В группе женщин, страдающих АИТ более 3-х лет ($n=76$), также дополнительных корреляций выявлено не было. Однако при проведении исследований с учётом продолжительности заболевания было показано, что в группе пациентов с длительностью течения АИТ до 3-х лет включительно ($n=54$) существует отрицательная корреляционная зависимость между показателями АТ-ТПО и OPG/RANKL ($r_s=-0,278$; $p=0,042$).

Таким образом, установлено, что женщины репродуктивного возраста, имеющие АИТ, характеризуются достоверным повышением системной продукции ряда провоспалительных факторов, а именно IL-1 β ($p<0,001$), IL-6 ($p<0,001$), IL-17A ($p<0,001$) и более низкими значениями индекса OPG/RANKL ($p=0,013$).

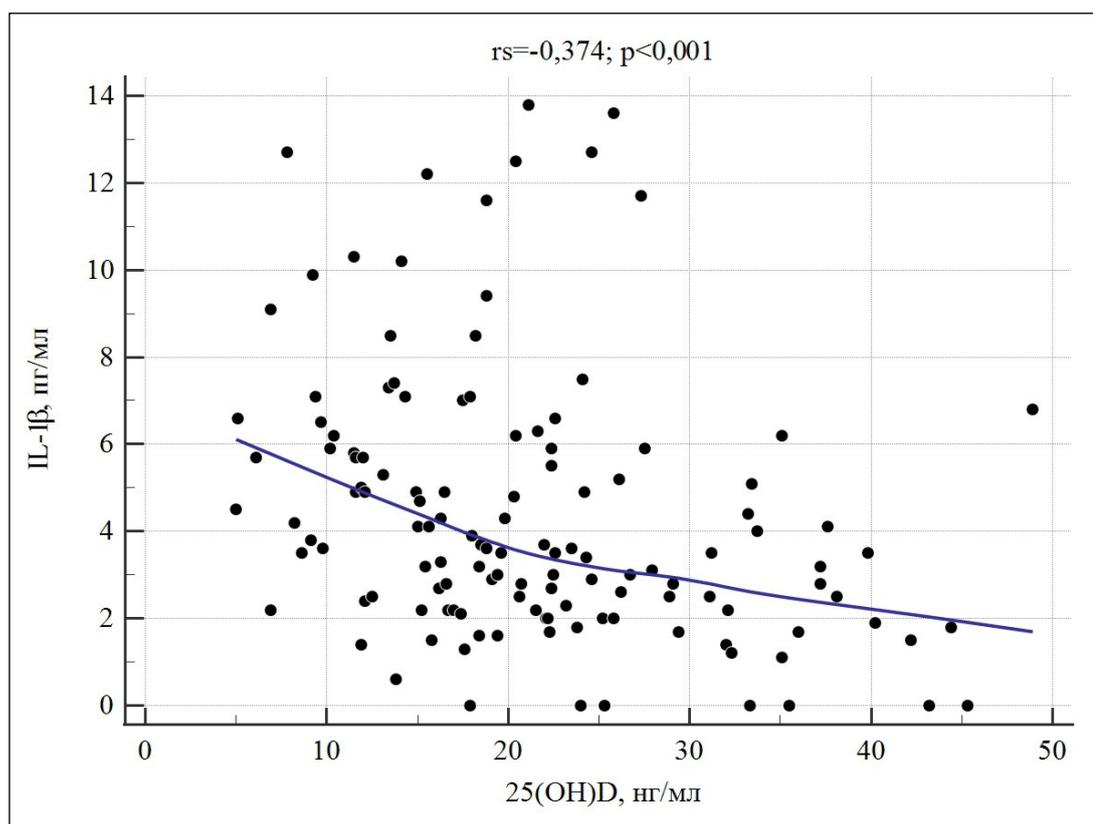


Рисунок 4.21 – Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена между уровнями в сыворотке крови 25(OH)D и IL-1 β у женщин с АИТ (n=130)

Кроме того, выявлено влияние генетического фактора на продукцию отдельных провоспалительных цитокинов как в контрольной группе условно здоровых лиц, так и у пациентов, страдающих АИТ. В контрольной группе женщин при помощи множественного статистического анализа показано наличие достоверных различий в сывороточных уровнях IL-6 в подгруппах пациентов с различными генетическими вариантами *VDR* ($p=0,03$). Установлены у носителей G/G-генотипа полиморфизма rs1544410 по сравнению со всеми остальными лицами более высокие показатели не только интерлейкина-6 ($p<0,001$), но и интерлейкина-17A ($p=0,049$). Также выявлены достоверно более высокие значения индекса остеопротегерин/RANKL среди обладателей A/A-генотипа по сравнению с обладателями G-аллеля ($p=0,038$).

В основной группе пациентов с АИТ выявлены достоверные различия в сывороточных уровнях таких цитокинов, как IL-1 β ($p=0,005$) и IL-17A ($p=0,012$), в подгруппах пациентов с различными генотипами полиморфизма rs1544410.

Значения двух вышеуказанных провоспалительных цитокинов у обладателей G/G-генотипа превышали аналогичные показатели как у пациентов с A/A-генотипом ($p < 0,05$), так и у лиц с A/G-генотипом ($p < 0,05$).

Кроме того, установлены более высокие показатели интерлейкина-6 ($p = 0,044$) у носителей G/G-генотипа по сравнению со всеми остальными женщинами (A/A+A/G).

Исследование влияния продолжительности АИТ у женщин на продукцию цитокинов показало наличие положительной ассоциации длительности заболевания с отдельными провоспалительными цитокинами. У женщин, страдающих аутоиммунным тиреоидитом более 3-х лет, установлено увеличение концентрациях IL-17A ($p = 0,015$) и TNF- α ($p = 0,035$).

Корреляционный анализ показал наличие корреляций между показателями исследованных цитокинов в основной группе обследованных лиц ($p < 0,05$). Эти связи в подавляющем большинстве случаев имели положительный знак и были характерны для провоспалительных цитокинов. При этом установлены и 2 отрицательные ассоциации – между уровнями IL-6 и OPG, а также значениями IL-10 и RANKL.

Кроме того, корреляционный анализ показал отрицательную связь между уровнями 25(OH)D и IL-1 β ($p < 0,01$) в общей группе женщин репродуктивного возраста с АИТ, а также сывороточной концентрацией АТ-ТПО с индексом OPG/RANKL ($p = 0,04$) в группе пациентов с длительностью АИТ до 3-х лет включительно.

Полученные данные отражают важные патогенетические аспекты аутоиммунного тиреоидита у женщин репродуктивного возраста. Установлено, что аутоиммунный тиреоидит у женщин репродуктивного возраста сопряжён с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов. Также показано влияние генетического фактора на продукцию отдельных провоспалительных цитокинов, а именно различных генотипов полиморфизма rs1544410 VDR. Выявлены отрицательные связи витамина D с антитиреоидными антителами (АТ-ТПО) и провоспалительными цитокинами (IL-1 β).

ГЛАВА 5

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

5.1. Уровни витамина D, тиреоидных гормонов и аутоантител в динамике лечения женщин с аутоиммунным тиреоидитом

С целью исследования патогенетических эффектов препарата витамина D в лечении АИТ было обследовано 111 женщин с вышеуказанной патологией щитовидной железы в динамике лечения. Они были распределены в 2 группы – группу сравнения (n=51) и основную группу (n=60).

Две выделенные группы лиц были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, значениям тиреоидных маркеров, витамина D и исследованных цитокинов (смотри главу 2).

Индивидуально подобранная для каждой женщины доза левотироксина натрия обеспечивала как на начало лечения, так и на всём его протяжении целевые уровни ТТГ в пределах 0,23-3,40 мкМЕ/мл. При этом представители группы сравнения весь период наблюдения получали только гормональную заместительную терапию. Женщинам же основной группы наряду с левотироксином натрия в схему терапии был включён препарат витамина D. Длительность лечения, назначенного женщинам с АИТ, как в группе сравнения, так и в основной группе составила 6 месяцев. До и сразу же после завершения терапии все женщины были обследованы лабораторно.

В таблице 5.1 представлены результаты обследования в динамике лечения женщин двух выделенных групп, имеющих АИТ, на маркеры щитовидной железы. Установлено, что уровни гормонов сТ3, сТ4, ТТГ, а также значения аутоантител АТ-ТГ существенно не менялись в течение 6-месячного срока наблюдения независимо от приёма препарата витамина D ($p>0,05$). Кроме того, по вышеуказанным показателям основная группа и группа сравнения не отличались между собой ни до лечения, ни после его окончания ($p>0,05$).

Таблица 5.1 – Показатели тиреоидных гормонов, аутоантител, витамина D у женщин с АИТ в динамике лечения в зависимости от использования препарата витамина D

Показатель	Группа сравнения (n=51)		Основная группа (n=60)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
сТ3, пмоль/л	3,97 [3,23; 4,86]	4,11 [3,22; 5,21]	3,93 [3,12; 4,80]	4,05 [3,15; 5,25]
сТ4, пмоль/л	14,9 [12,5; 16,1]	15,0 [12,7; 18,4]	14,6 [12,5; 15,7]	15,7 [12,5; 17,2]
Тиреотропин, мкМЕ/мл	1,92 [1,28; 2,93]	2,44 [1,47; 2,81]	2,28 [1,32; 2,98]	2,21 [1,44; 2,81]
Антитела к ТГ, Ед/мл	52,3 [30,4; 100,2]	54,2 [29,9; 71,8]	49,5 [26,0; 84,3]	50,3 [36,9; 66,7]

В группе сравнения также не были установлены изменения уровней в сыворотке крови 25(ОН)D (Рисунок 5.1). В вышеуказанной группе женщин до начала терапии и спустя 6 месяцев насыщенность витамином D по показателям 25(ОН)D составила соответственно 20,4 [12,1; 26,1] нг/мл и 19,4 [15,4; 22,8] нг/мл ($p>0,05$), причём не изменилась и доля пациентов со значениями 25(ОН)D меньше уровня 30,0 нг/мл, который соответствует нижней границе референтного интервала (до лечения – 80,4%, а после – 90,2%; $p>0,05$).

В результате лечения в основной группе было установлено увеличение концентраций 25(ОН)D – от 19,7 [15,9; 26,8] нг/мл до 38,8 [34,6; 44,4] нг/мл ($p<0,001$). Необходимо отметить, что в основной группе, так же, как и в группе сравнения, до начала терапии количество лиц с дефицитом и недостаточностью витамина D было достаточно высоким – уровень витамина менее 30 нг/мл определялся в 50 случаях из 60 (83,3%).

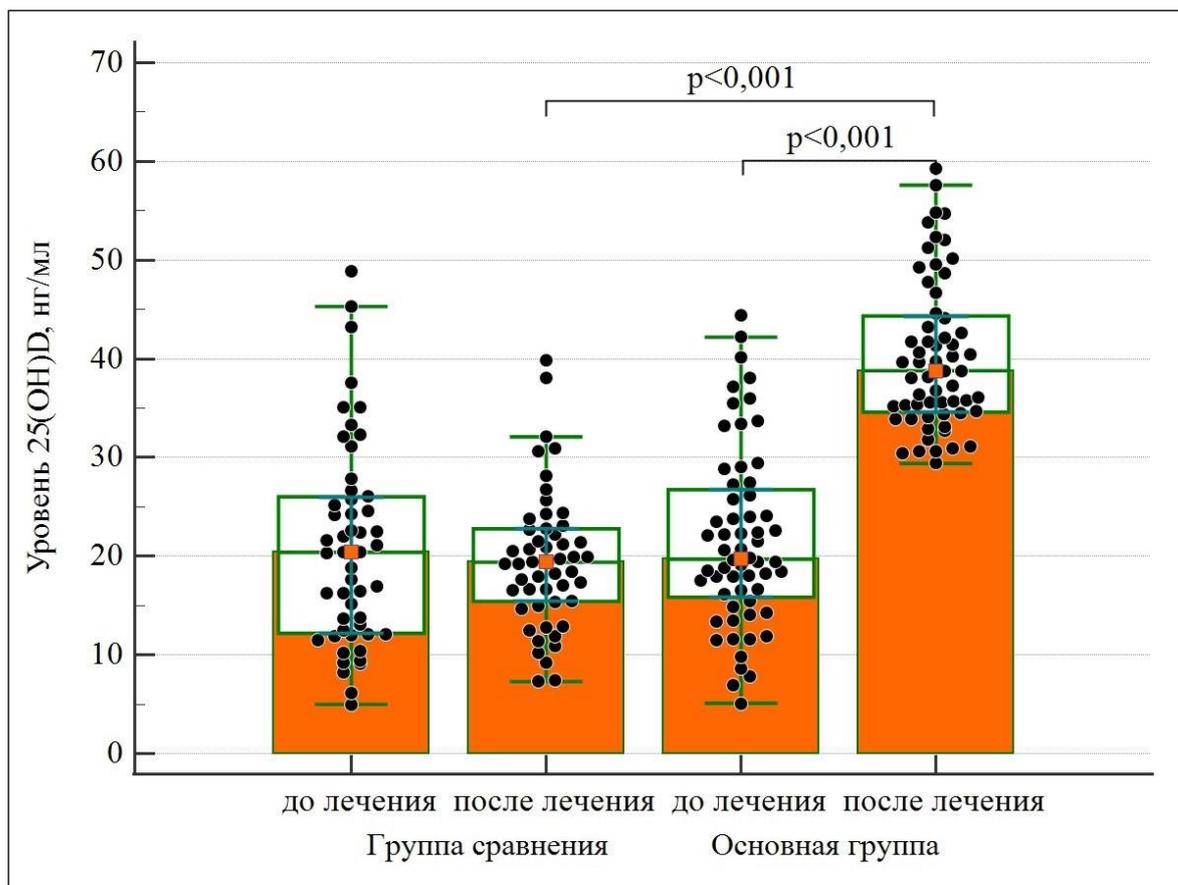


Рисунок 5.1 – Уровни 25(ОН)D у женщин с АИТ в динамике лечения

Однако приём наряду с левотироксином натрия холекальциферола обусловил нормализацию сывороточных показателей 25(ОН)D у подавляющего большинства пациентов. Исключение составила лишь 1 женщина с АИТ, у которой на начало 6-месячного курса лечения значения 25(ОН)D составляли 16,7 нг/мл, а после – 29,4 нг/мл, совсем немного не достигая референтного интервала, который равен 30-60 нг/мл.

Такая благоприятная динамика показателей витамина D у женщин при приёме холекальциферола обусловила после лечения более высокие значения 25(ОН)D в основной группе, чем в группе сравнения. Так, назначение витамина D у пациентов обусловило показатели 25(ОН)D после лечения 38,8 [34,6; 44,4] нг/мл, тогда как в группе сравнения уровень витамина составлял 19,4 [15,4; 22,8] нг/мл; $p < 0,001$).

При анализе уровней АТ-ТПО в динамике лечения не было обнаружено изменений концентраций вышеуказанных аутоантител у пациентов, получавших только гормональную заместительную терапию (Рисунок 5.2).

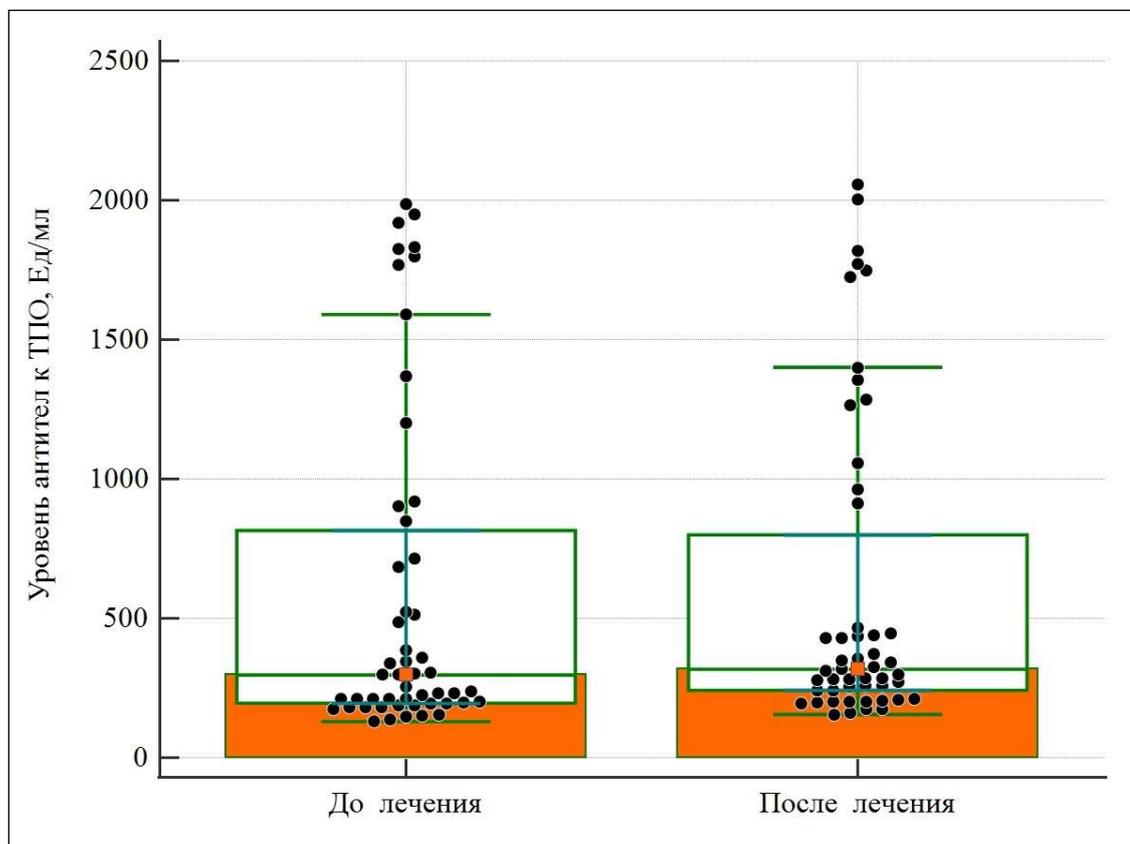


Рисунок 5.2 – Сывороточные уровни АТ-ТПО у женщин группы сравнения в динамике лечения АИТ

До начала и по окончании лечения у женщин группы сравнения значения АТ-ТПО определялись на одном и том же уровне (297,1 [195,6; 848,4] Ед/мл до лечения и 317,5 [241,9; 911,5] Ед/мл после; $p > 0,05$).

В основной группе была установлена тенденция ($p = 0,080$) к снижению выработки аутоантител АТ-ТПО в динамике лечения (Рисунок 5.3). Так, до инициации курса терапии значения АТ-ТПО составляли 322,1 [225,6; 528,0] Ед/мл, а спустя 6 месяцев комбинированного приёма препаратов левотироксина натрия и витамина D – 300,5 [201,7; 529,1] Ед/мл ($p = 0,080$).

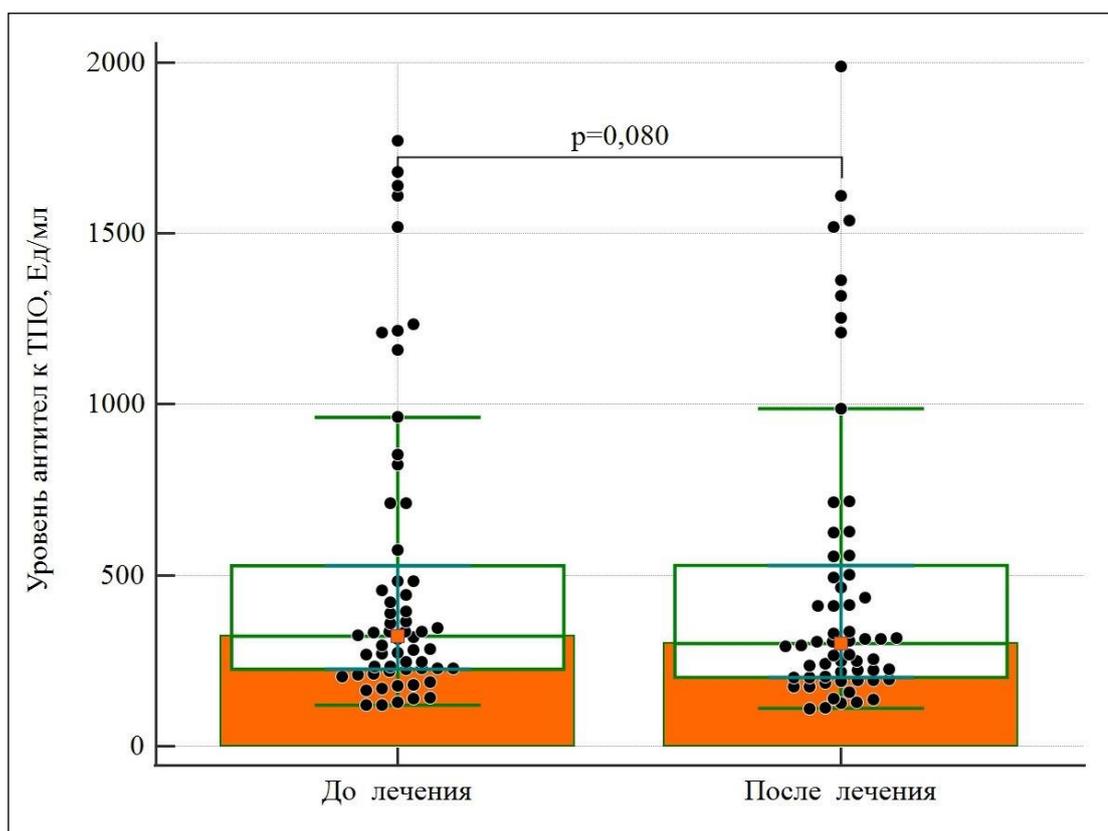


Рисунок 5.3 – Сывороточные уровни АТ-ТПО у женщин основной группы в динамике лечения АИТ

Как показал дальнейший анализ, эта тенденция к снижению продукции аутоантител АТ-ТПО была обусловлена пациентами, у которых длительность АИТ не превышала 3-х лет. Так, у пациентов основной группы со стажем аутоиммунной патологии щитовидной железы 4 года и более в динамике лечения значения АТ-ТПО оставались одним уровне, соответственно составив до лечения 335,9 [227,4; 712,5] Ед/мл, а после – 315,4 [249,6; 626,0] Ед/мл (Рисунок 5.4). Изменения у них концентраций АТ-ТПО в сыворотке крови в динамике наблюдения были незначительны ($p=0,615$).

У пациентов же с длительностью АИТ до 3-х лет было установлено достоверное снижение сывороточных уровней АТ-ТПО (Рисунок 5.5). У женщин с малым сроком диагностированного АИТ показатель АТ-ТПО снизился от значений 270,9 [219,9; 359,9] Ед/мл до уровня 203,0 [191,8; 316,8] Ед/мл ($p=0,024$).

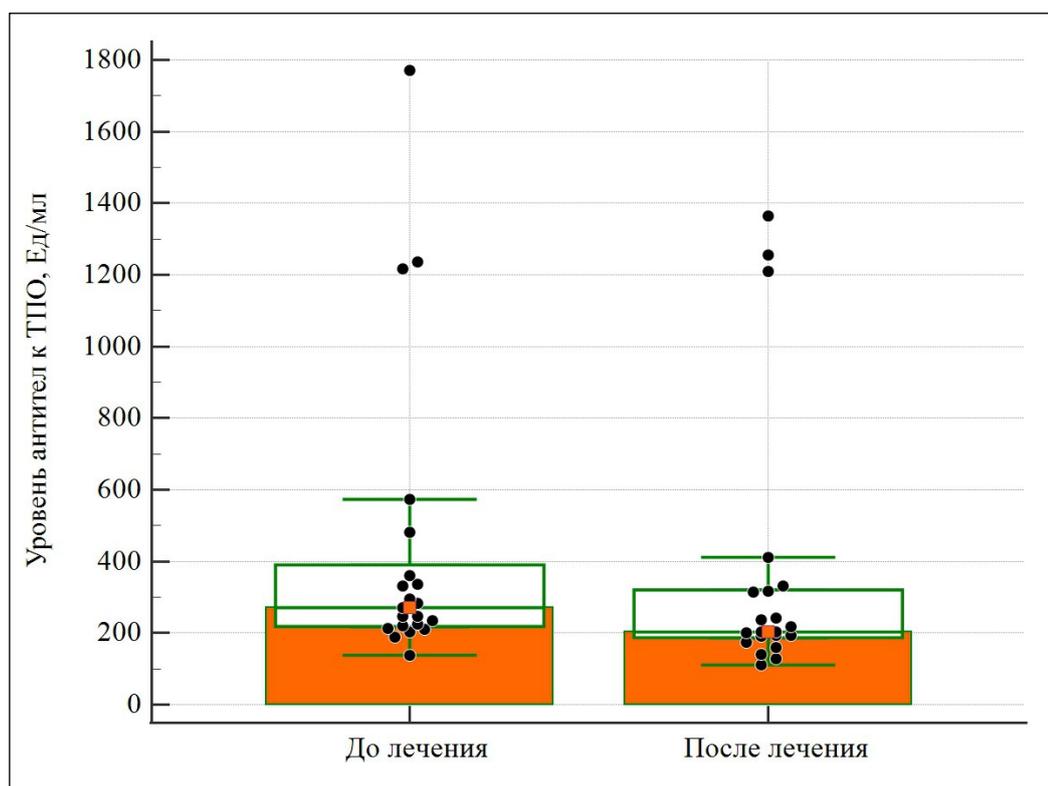


Рисунок 5.4 – Сывороточные уровни АТ-ТПО у женщин основной группы с длительностью АИТ более 3-х лет

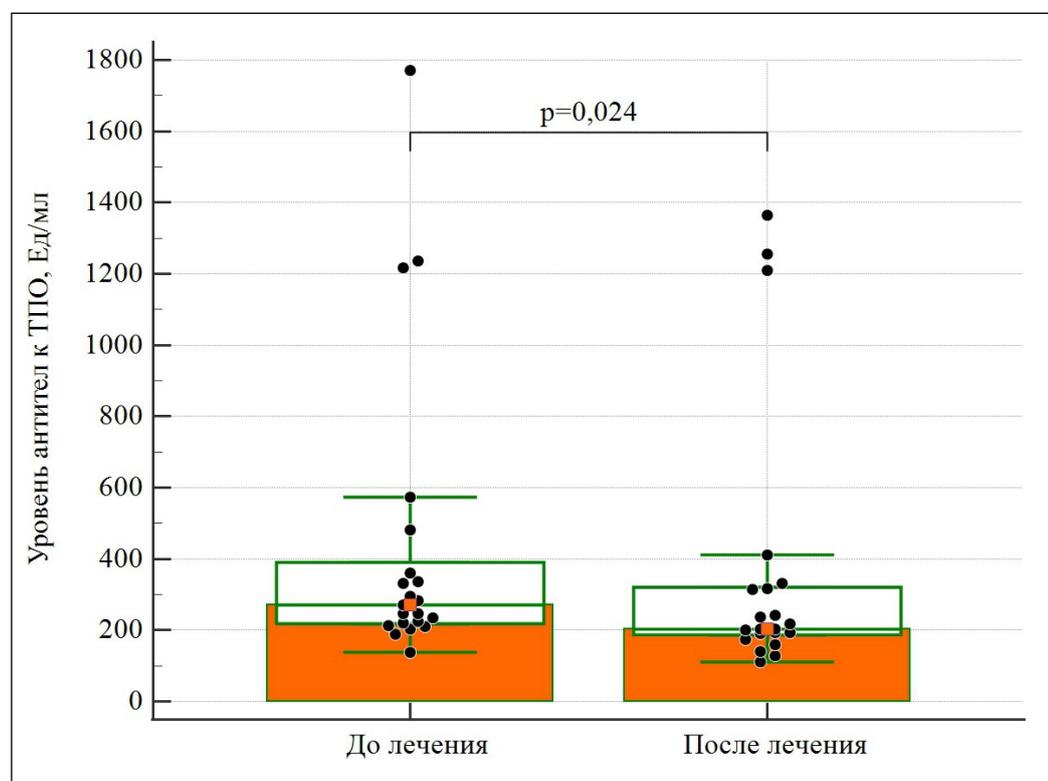


Рисунок 5.5 – Сывороточные уровни АТ-ТПО у женщин основной группы с длительностью АИТ до 3-х лет

5.2. Цитокиновый статус в динамике лечения женщин с аутоиммунным тиреоидитом

Исследование цитокинового статуса (Таблица 5.2) у женщин с АИТ в динамике лечения показало отсутствие изменений уровней IL-4, IL-8, IL-10 как в группе сравнения, так и в основной группе ($p > 0,05$). Существенно не изменились в обеих группах также концентрации цитокинов суперсемейства фактора некроза опухолей – TNF- α , RANKL и OPG ($p > 0,05$), причём две анализируемые группы женщин с АИТ не отличались показателями всех вышеприведённых цитокинов ни на начало лечения, ни по прошествии 6 месяцев терапии ($p > 0,05$). При этом в динамике лечения у женщин основной группы следует отметить тенденцию к снижению уровней цитокина IL-17A (от 4,0 [2,8; 5,4] пг/мл до 3,05 [2,45; 4,8] пг/мл; $p = 0,082$).

В отличие от вышеуказанных цитокинов, приём препарата витамина D обусловил достоверные и благоприятные изменения концентраций IL-1 β (Рисунок 5.6). Так, у женщин с АИТ, которые получали комплексную терапию левотироксином натрия и холекальциферолом, было установлено снижение системной продукции вышеуказанного провоспалительного интерлейкина от 3,5 [2,2; 5,8] пг/мл до 2,7 [2,05; 3,7] пг/мл ($p = 0,002$). Эта динамика позволила добиться нормализации уровней IL-1 β у женщин основной группы (2,7 [2,05; 3,7] пг/мл против 2,05 [1,5; 3,2] пг/мл в контроле; $p > 0,05$).

В группе же сравнения значения IL-1 β не претерпевали существенных изменений. Уровни цитокина в сыворотке крови до лечения и после составили соответственно 4,1 [2,4; 5,9] пг/мл и 4,3 [2,0; 7,5] пг/мл ($p > 0,05$). Вследствие этого концентрации IL-1 β в группе сравнения после лечения существенно превышали аналогичные показатели у женщин как основной группы ($p < 0,05$), так и контрольной ($p < 0,01$).

На фоне приёма холекальциферола у женщин с АИТ также обнаружена благоприятная динамика сывороточных уровней IL-6 (Рисунок 5.7).

Таблица 5.2 – Показатели цитокинов (пг/мл) у женщин с АИТ в динамике лечения

Показатель	Контрольн ая группа (n=78)	Группа сравнения (n=51)		Основная группа (n=60)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Интерлейк ин-4	2,3 [1,6; 3,6]	3,0 [1,4; 3,2]	2,8 [1,9; 3,7]	2,9 [1,7; 3,1]	3,1 [1,55; 3,7]
Интерлейк ин-8	5,0 [2,9; 8,7]	6,0 [3,4; 8,7]	5,5 [3,5; 9,7]	6,3 [3,2; 8,55]	5,05 [2,65; 7,7]
Интерлейк ин-10	4,9 [3,2; 6,8]	5,4 [3,5; 7,6]	5,4 [3,5; 7,3]	6,1 [3,7; 8,0]	5,75 [3,8; 8,4]
Интерлейк ин-17А	2,05 [1,2; 3,3]	3,7 [2,9; 4,9]	3,1 [2,4; 4,7]	4,0 [2,8; 5,4]	3,05 [2,45; 4,8]
Остеопроте герин	76,3 [58,4; 87,8]	64,1 [38,9; 94,2]	70,3 [52,7; 113,5]	69,3 [40,2; 104,7]	77,8 [55,3; 90,4]
RANKL	3,05 [2,3; 4,2]	3,4 [2,7; 4,4]	3,5 [2,5; 4,4]	3,25 [2,25; 4,6]	2,95 [1,7; 4,5]
Остеопроте герин/ RANKL	23,4 [17,2; 37,2]	18,9 [12,2; 29,9]	22,1 [14,9; 37,5]	20,4 [10,4; 28,3]	23,3 [13,7; 55,3]
Фактор некроза опухоли- α	1,05 [0; 1,8]	1,1 [0,0; 3,9]	1,0 [0,2; 4,6]	1,8 [0,0; 4,7]	1,3 [0,2; 3,7]

Если до лечения концентрации этого цитокина в основной группе составляли 4,3 [2,4; 6,1] пг/мл, то после лечения они существенно снизились – до 3,2 [1,75; 5,15] пг/мл ($p=0,026$).

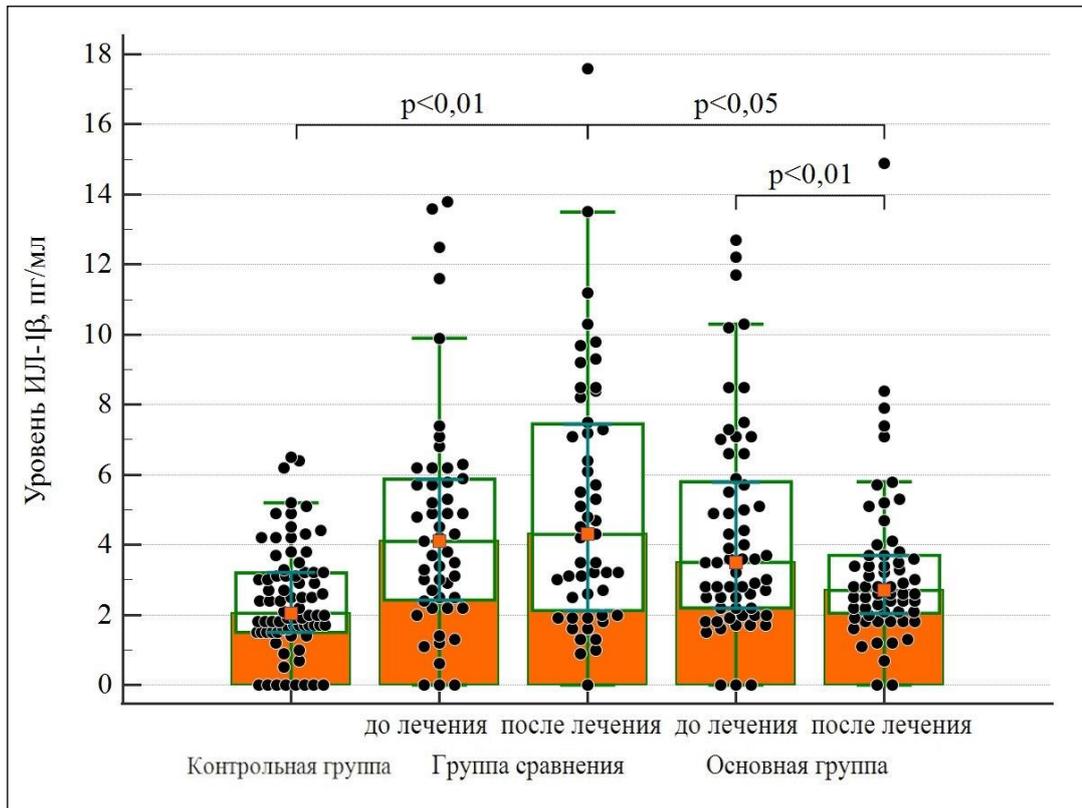


Рисунок 5.6 – Сывороточные уровни IL-1β у женщин в динамике лечения АИТ

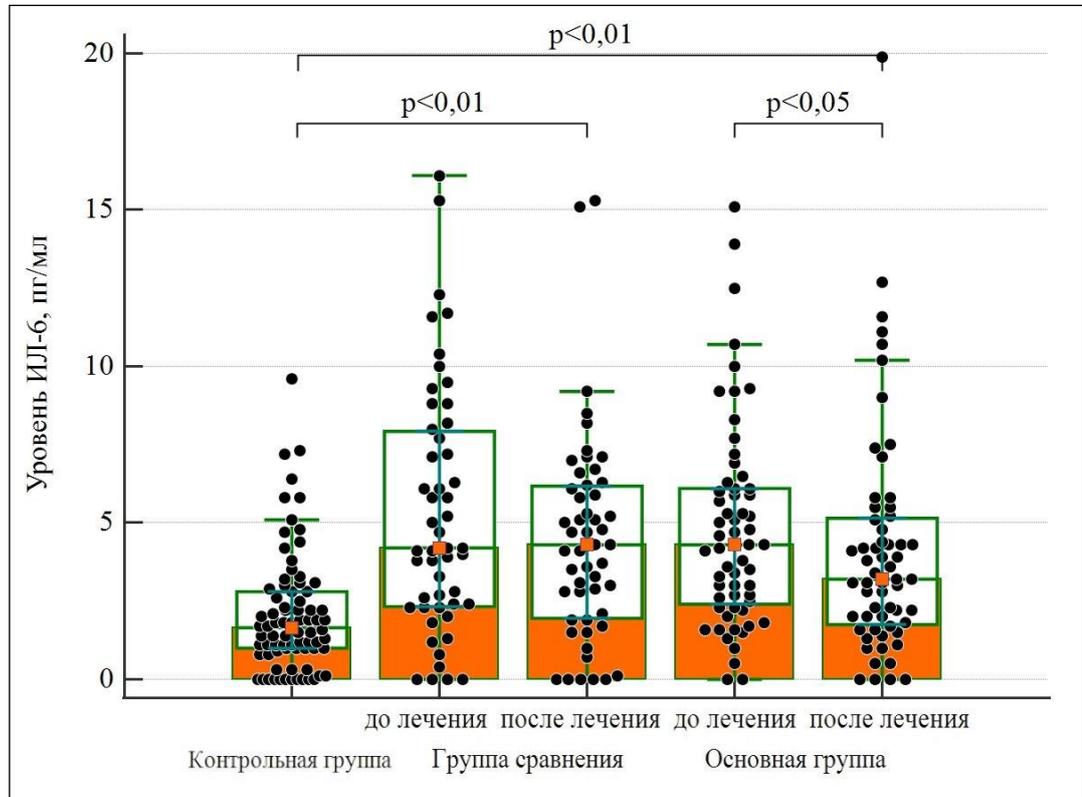


Рисунок 5.7 – Сывороточные уровни IL-6 у женщин группы сравнения и основной группы в динамике лечения АИТ в течение 6 месяцев

Несмотря на достоверную динамику уменьшения продукции ИЛ-6 в этой группе женщин, тем не менее после лечения уровни вышеуказанного цитокина превосходили соответствующие значения контрольной группы (3,2 [1,75; 5,15] пг/мл против 1,65 [1,0; 2,8] пг/мл в контроле; $p < 0,01$).

При этом необходимо отметить, что в группе сравнения после лечения значения ИЛ-6 также были выше контрольных (4,3 [1,9; 6,2] против 1,65 [1,0; 2,8] пг/мл; $p < 0,01$). Однако если в основной группе была выявлена динамика к снижению ИЛ-6, то в группе сравнения его уровни оставались на исходных показателях (4,2 [2,3; 8,0] пг/мл до лечения и 4,3 [1,9; 6,2] пг/мл после; $p > 0,05$).

Таким образом, назначение женщинам с АИТ только гормональной заместительной терапии в течение 6 месяцев сочеталось с отсутствием изменений в динамике лечения ($p > 0,05$) сывороточных показателей витамина D, маркеров щитовидной железы (сТЗ, сТ4., ТТГ, АТ-ТГ, АТ-ТПО), цитокинов, в том числе тех, продукция которых была увеличена на начало терапии (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А).

Добавлением же препарата витамина D к стандартной заместительной терапии были достигнуты у женщин с АИТ благоприятные патогенетические эффекты спустя 6 месяцев лечения. На фоне приёма холекальциферола у женщин основной группы закономерно повысились значения в сыворотке крови 25(ОН)D ($p < 0,001$). Нормализация показателей витамина D сочеталась с уменьшением выработки аутоантител АТ-ТПО среди пациентов с АИТ, имеющих небольшой стаж заболевания – до 3-х лет ($p = 0,024$). У женщин основной группы также было установлено в динамике лечения снижение системной продукции провоспалительного цитокина ИЛ-1 β ($p = 0,002$), благодаря чему его уровни достигли контрольных значений ($p > 0,05$). Кроме того, больные с АИТ, принимавшие препарат холекальциферола характеризовались в динамике наблюдения снижением ИЛ-6 ($p = 0,026$).

Полученные результаты отражают благоприятные патогенетические эффекты использования витамина D в лечении женщин с АИТ и свидетельствуют о необходимости применения холекальциферола в комплексной терапии женщин с АИТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витамин D известен, в первую очередь, своей ролью в обмене кальция и фосфора, костном метаболизме. Также он обладает экстраклетными свойствами, в том числе участвуя в регуляции иммунной системы.

Эффекты витамина на клетки опосредуются рецепторами к витамину D – VDR. Образование комплекса лиганд-рецептор приводит к активации большого количества генов, которые чувствительны к VDR. Необходимо отметить, что экспрессия VDR обнаружена в различных клетках организма человека, в том числе макрофагах и дендритных клетках, Т- и В-лимфоцитах.

Поэтому дефицит витамина D может обуславливать нарушение функции иммунных клеток и развитие иммунопатологических реакций. Исходя из этого, по мнению многих авторов, низкая насыщенность организма вышеуказанным витамином может быть одной из причин формирования аутоиммунных заболеваний.

Важно отметить, что нарушение регуляции функции иммунокомпетентных клеток витамином D может быть обусловлено дефицитом не только самого витамина, но и его рецептора. А количественные и функциональные свойства рецепторов находятся под генетическим контролем. Поэтому мутации в гене рецептора витамина D (*VDR*) могут снижать биологические эффекты витамина на клетки-мишени.

Наибольшую значимость в патогенезе АИТ, как считается, могут иметь мутации гена *VDR* FokI, BsmI, ApaI, TaqI [216], которые показали ассоциации с аутоиммунными заболеваниями. Подтверждены ассоциации этих SNP с ревматоидным артритом, сахарным диабетом I типа, болезнью Крона, СКВ [40, 165, 197, 212].

Также ряд исследований был направлен на поиск связей полиморфизмов *VDR* с развитием АИТ. И это патогенетически оправдано, ведь, в частности, SNP rs1544410, по всей видимости, может влиять на экспрессию гена *VDR* путём нарушения стабильности матричной рибонуклеиновой кислоты и тем самым

вызывать изменения рецептора. Нарушение свойств рецептора может стать причиной недостаточного воздействия витамина D на клетки-мишени и оказывать влияние на риск развития, тяжесть течения и эффективность лечения широкого спектра заболеваний, к которым относится и аутоиммунная патология щитовидной железы.

В выполненных к настоящему времени исследованиях были получены весьма противоречивые результаты. Важно отметить гетерогенность выборок в проведённых исследованиях и малое количество наблюдений, несоответствие групп пациентов с АИТ в различных работах по возрасту, полу, этническим особенностям и т.д.

Так, в работе не были найдены ассоциации между АИТ и SNP rs731236, rs2228570, rs7975232, rs1544410 [217]. Не были обнаружены связи АИТ с SNP *VDR* и в европейском популяционном исследовании [218] и при обследовании населения Китая [153].

Напротив, есть публикации, в которых было показано, что полиморфизмы гена *VDR* связаны с АИТ у европейцев – была установлена связь АИТ с rs2228570 и rs1544410 [35]. В турецкой популяции была подтверждена связь АИТ с SNP rs731236 [215, 219]. В азиатских странах была показана роль в развитии АИТ SNP rs2228570 [119, 190]. В исследовании иранских пациентов Zarrin R. и соавт. показали, что SNP rs2228570 также может быть связан, хотя и слабо, с риском заболевания [185].

В нашем исследовании случай-контроль, выполненном среди женщин, связь полиморфизма rs1544410 *VDR* с риском развития АИТ была установлена только в группе репродуктивного возраста, но не в постменопаузе. Значимыми были G/G-генотип и G-аллель ($p < 0,05$).

Наши результаты согласуются с результатами ряда других исследований [35], а также подтверждаются данными метаанализа 2013 г. [163], в котором Feng M. и соавт. обнаружили связь rs1544410 и rs731236 с риском развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АЗЩЖ). Следует отметить

работу Wang J. и соавт., которые установили роль rs2228570 при тиреоидите Хашимото [224].

Wang J. и соавт. выполнили анализ исследований, посвящённых изучению роли полиморфизмов гена *VDR* при тиреоидите Хашимото, и обнаружили, что маркером риска заболевания является SNP rs2228570. Следует указать, что влияние SNP гена *VDR* на предрасположенность к аутоиммунитету также может варьироваться в зависимости от исследуемой популяции или этнической принадлежности. Однако анализ подгрупп по этническому признаку не выявил существенных различий между пациентами и контрольной группой среди европеоидов [224].

Gao X.R. и Yu Y.G. в своём метаанализе обнаружили связь rs1544410 с повышенным риском АЗЦЖ в азиатских популяциях и, наоборот, со сниженным риском АЗЦЖ в европейских и африканских популяциях [80], что также согласуется с полученными нами результатами.

Таким образом, в ряде работ, также как и в нашей, был обнаружен вклад локуса *VDR* в формирование генетической предрасположенности к аутоиммунному тиреоидиту, а в других подтверждения этому найдено не было. Противоречивость результатов исследования роли полиморфизма rs1544410 гена *VDR* при АИТ может быть обусловлена различными причинами. Результат исследования существенно зависит от размера выборки, так как вклад отдельных генетических полиморфизмов в патогенез различных мультифакторных заболеваний, в том числе и АИТ, как правило, относительно не велик. Кроме того, на фенотипическое проявление генетической предрасположенности влияют другие факторы, в том числе расовые и этнические.

Учитывая полигенную природу АИТ, конечно же, при планировании генетических исследований необходимо учитывать возможное влияние на риск заболевания и других факторов как генетических, так и триггерных внешних воздействий. Сложные взаимодействия в системе «ген-ген-внешние факторы» могут как усиливать действие изучаемого фактора на развитие заболевания, так и нивелировать его роль. В частности, в нашем исследовании мы подтвердили роль

возрастного фактора, который может скрывать связь rs1544410 с АИТ у женщин старших возрастных групп.

На следующем этапе нашего исследования в качестве факторов риска развития аутоиммунного тиреоидита были оценены анамнестические сведения женщин репродуктивного возраста. Анализ структурированного опросника показал, что отобранные в исследование женщины, страдающие АИТ, статистически не отличаются от здоровых женщин по таким характеристикам, как возраст наступления и длительность менструального цикла, наличие периодов меноррагий и аменореи, заболеваемость ОРВИ, курение и занятия физкультурой ($p > 0,05$).

Вместе с тем, в качестве факторов риска развития АИТ для исследованной нами группы выступили такие показатели как повышенное употребление алкоголя и недостаточность солнечной инсоляции. Нами были установлены прямые связи АИТ с количеством принимаемого алкоголя и регулярностью этой процедуры ($p < 0,05$), а также обратные ассоциации с длительностью и регулярностью инсоляции ($p < 0,05$).

Следует указать, что вопреки полученным нами результатам, в ряде исследований была продемонстрирована протективная роль алкоголя в отношении рисков развития аутоиммунного тиреоидита и аутоиммунной патологии в целом [46, 202]. В этих работах показано, что умеренное употребление алкоголя оказывает защитное действие при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ. Причём, данная зависимость отмечена как при аутоиммунном тиреоидите с гипотиреозом, так и при болезни Грейвса. Например, в работах Carle A. и соавт. показано, что умеренное употребление алкоголя коррелировало со снижением риска АИТ и болезни Грейвса по сравнению с контрольной группой независимо от пола или типа потребляемого алкоголя [89, 155]. Другие авторы также обнаружили, что умеренное потребление алкоголя > 10 единиц/неделю [69], или, по крайней мере, 35 г алкоголя в день [36] было связано с более низкой вероятностью аутоиммунного заболевания щитовидной железы и продукцией анти-ТПО. Необходимо отметить, что в приведённых выше работах употребление алкоголя пациентами значительно

превышало таковое по сравнению с нашей группой обследованных (35 г в неделю против 7 г в неделю), что частично может объяснить расхождения в полученных результатах.

Механизм действия алкоголя на аутоиммунное поражение ЩЖ до сих пор остаётся неясным. Предполагается, что под действием алкоголя может происходить потеря активности Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, возможно изменение уровня иммуноглобулинов и продукции цитокинов и, наконец, рассматривается эффект, опосредованный модификацией кишечной микробиоты [46, 202].

Что касается пребывания на солнце, как потенциального фактора риска развития АИТ, то в доступной литературе нам не удалось найти работ, посвящённых анализу данного фактора. Вместе с тем, полученный нами результат о протективной роли инсоляции в отношении рисков развития АИТ имеет патогенетическое обоснование и косвенно подтверждается исследованиями биологических эффектов солнечного излучения на формирование аутоиммунной патологии [103]. Так, в масштабных эпидемиологических исследованиях сообщалось о существовании прямой связи между повышенным риском развития рассеянного склероза, сахарного диабета I типа и широты проживания. У человека, родившегося и живущего на широте ниже 35° северной широты, риск развития рассеянного склероза в более позднем возрасте на 50% ниже. Также показано, что среди населения экваториальных стран снижен риск развития сахарного диабета I типа в 10–15 раз [156].

Патогенетической основой данных наблюдений является тот факт, что солнечная инсоляция является основным источником витамина D в организме. А благоприятные эффекты витамина D на иммунный ответ, в том числе предупреждающие и ингибирующие аутоиммунные реакции, что касается и формирования АИТ, продемонстрировано в многочисленных исследованиях [47, 66, 145, 189]. Несмотря на то, что существуют убедительные доказательства снижения риска многих аутоиммунных заболеваний при улучшении статуса витамина D, вероятно, существуют и дополнительные преимущества от

воздействия ультрафиолетового излучения, например, путём увеличения выработки надпочечниками кортизола, известного своими иммуномодулирующими свойствами [103].

Таким образом, в нашем исследовании роль витамина D в развитии АИТ была установлена на генетическом уровне и подтверждена также результатами изучения анамнестических данных женщин – выявлена обратная связь риска АИТ с длительностью и регулярностью солнечной инсоляции.

На следующем этапе исследования нами были изучены возможные связи между уровнями витамина D и патогенетическими характеристиками АИТ. Для этого была выполнена оценка уровней 25(ОН)D при аутоиммунном тиреоидите у женщин репродуктивного возраста и их ассоциаций с маркерами щитовидной железы и показателями цитокинового статуса.

Для решения поставленной задачи нами были проанализированы показатели 25(ОН)D, сТ3, сТ4, тиреотропного гормона, АТ-ТПО, АТ-ТГ и цитокинов как у пациентов с АИТ, так и относительно здоровых женщин из группы контроля. При сравнении двух групп женщин каких-либо различий в уровнях сТ3, сТ4 и ТТГ выявлено не было. Такой результат является закономерным следствием эффективной заместительной терапии левотироксином натрия у пациентов с АИТ.

Также не было выявлено различий между группами и по сывороточным показателям витамина D ($p > 0,05$). Уровень 25(ОН)D в группе женщин с АИТ достоверно не отличался от показателя в группе контроля. Полученные нами результаты согласуются с данными наблюдения Хорватского биобанка пациентов с АИТ, а также других сравнительных исследований, не выявивших связи уровня витамина D с АИТ [207, 214, 220].

В то же время в некоторых исследованиях было установлена связь низких уровней витамина D и АИТ, а также показано, что пациенты с АИТ чаще имеют более низкий уровень 25(ОН)D, чем в здоровой популяции [181, 208, 224]. Причём уровень вышеуказанного метаболита витамина D в сыворотке крови может быть достоверно снижен как при субклиническом, так и при манифестном гипотиреозе [21].

Необходимо отметить, что нами установлено наличие достоверных различий между основной и контрольной группами по уровням и АТ-ТПО, и АТ-ТГ ($p < 0,001$). Это закономерно, ведь увеличенные значения аутоиммунных антител при АИТ отражают ключевые механизмы патогенеза заболевания, а регистрация значений АТ-ТПО и АТ-ТГ выше референтного интервала является диагностическим признаком патологии щитовидной железы.

При этом необходимо отметить, что значения витамина D в нашей работе показали отрицательную корреляцию с концентрациями АТ-ТПО ($r_s = -0,201$; $p = 0,022$). Причём эта связь была обусловлена пациентами со сроком заболевания до 3-х лет ($r_s = -0,366$; $p = 0,007$). При длительности же заболевания 4 года и более эта корреляционная ассоциация была утрачена ($r_s = -0,076$, $p = 0,512$).

Классическое биологическое действие витамина D заключается в регуляции обмена кальция и фосфора, благодаря чему этот витамин опосредованно участвует в поддержании здоровой минерализации скелета, а дефицит его приводит к развитию рахита и остеопороза. Кроме того, витамин D обладает и прямыми эффектами на костные клетки через имеющиеся в них рецепторы витамина D – VDR, стимулируя дифференцировку и повышая активность остеобластов, нормализуя их функцию [16].

Наряду со скелетными известны и внескелетные эффекты витамина D, обусловленные присутствием VDR в различных тканях организма – кровеносных сосудах, скелетных мышцах и коже, жировой и нервной ткани, эндокринных железах и т.д. Поэтому снижение передачи сигналов через рецепторы VDR сопряжено с развитием и более тяжёлым течением сердечно-сосудистой и онкологической патологии, метаболического синдрома, эндокринных и нервных заболеваний, климактерических расстройств и т.д. [2, 15, 20, 25].

В многочисленных экспериментальных исследованиях также доказано наличие экспрессии VDR в иммунокомпетентных клетках. На молекулярном и генетическом уровне показано участие витамина D в регуляции иммунного ответа, которое обеспечивается воздействием витамина на функцию различных клеток иммунной системы как врождённого, так и адаптивного иммунитета [161].

Витамин D стимулирует противoinфекционную активность врождённого иммунитета путём образования противомикробных пептидов и улучшения функции нейтрофилов. Витамин D подавляет чрезмерную презентацию антигена моноцитами и дендритными клетками, обеспечивая, вероятно, сохранение иммунной толерантности, стимулирует пролиферацию и дифференцировку T регуляторных лимфоцитов, тем самым предупреждая чрезмерную иммунную реакцию, ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6, фактор некроза опухоли альфа и т.д., которые запускают и поддерживают воспалительный процесс.

Благодаря своим иммунорегуляторным свойствам, витамин D, как считается, способен повышать резистентность организма к различным инфекционным возбудителям, снижать риск и тяжесть аллергической и аутоиммунной патологии [14, 17, 81, 88, 161]. Поэтому патогенетически обосновано выглядят результаты исследований, подтверждающих участие витамина D в этиологии и патогенезе аутоиммунного заболевания щитовидной железы, в которых показано, что генетические полиморфизмы гена рецептора витамина D, также как и низкие уровни 25(OH)D, увеличивают риск развития АИТ, а назначение препаратов витамина D улучшает состояние больных с вышеуказанным заболеванием и приводит к снижению циркулирующих в крови антител к тиреопероксидазе [21, 30, 47, 122, 124, 184, 189]. Однако следует учитывать то, что в других работах подтверждений возможной роли витамина D в патогенезе АИТ найдены не были [63, 98, 123].

В нашей работе также не обнаружены изменения концентраций 25(OH)D при АИТ. В то же время нами была найдена корреляция между показателем витамина D и уровнем аутоантител АТ-ТПО, обусловленная пациентами с малым сроком заболевания. По всей видимости, разноречивость сделанных выводов в выполненных к настоящему времени исследованиях объясняется достаточно широким спектром факторов (генетические факторы, воздействие вирусных инфекций и радиационного излучения, изменение потребления йода и т.д.), которые могут оказывать как негативное, так и благоприятное воздействие на

развитие АИТ, тем самым либо потенцируя, либо нейтрализуя друг друга. Возможно, к этим факторам, которые могут влиять на результаты исследований, можно отнести и длительность заболевания, что установлено в нашей работе.

Примечательно, что проведёнными исследованиями не было выявлено каких-либо ассоциаций показателей изученных гормонов, антитиреоидных антител, 25(ОН)D с различными генотипами rs1544410 *VDR* ($p>0,05$). Вместе с тем мы обнаружили ассоциации вышеуказанного полиморфизма с особенностями цитокинового статуса.

Анализ цитокинов показал существенное увеличение системной продукции при АИТ ряда провоспалительных факторов, а именно интерлейкинов -1 β , -6, -17A и снижение индекса OPG/RANKL. Уровни вышеуказанных провоспалительных цитокинов, как оказалось, обнаружили ассоциацию с полиморфными вариантами гена *VDR*. Наличие G/G-генотипа полиморфизма rs1544410 у женщин с АИТ сочетался с увеличением концентраций этих воспалительных маркеров. Причём, как мы указывали ранее (см. главу 3), этот генотип является предиктором развития АИТ у женщин репродуктивного возраста. Возможно, установленная нами ассоциация G/G-генотипа rs1544410 с повышенным синтезом провоспалительных цитокинов и является, как минимум отчасти, объяснением патогенетической роли мутаций гена *VDR* в развитии аутоиммунного тиреоидита и других заболеваний, а также в увеличении смертности от всех причин [90].

Кроме того, корреляционный анализ показал отрицательную связь между уровнями 25(ОН)D и IL-1 β ($p<0,01$) в общей группе женщин репродуктивного возраста с АИТ, а также сывороточной концентрации анти-ТПО с индексом OPG/RANKL ($p=0,04$) в группе пациентов с длительностью АИТ до 3-х лет включительно.

Все вышеизложенные результаты нашего исследования (Рисунок) свидетельствуют о важной роли дефицита биологических эффектов витамина D в развитии АИТ у женщин, повышая риск заболевания, обуславливая увеличение продукции как специфических аутоиммунных маркеров щитовидной железы (АТ-ТПО), так и неспецифических медиаторов воспаления IL-1 β и др.



Рисунок – Установленные факторы риска и патогенетические механизмы АИТ

Исходя из полученных результатов, а также высокой частоты выявления у женщин с АИТ дефицита или недостаточности витамина D (в 81,5% случаев) на фоне гормонозаместительной терапии левотироксином натрия женщинам был предложен препарат холекальциферола. Приём препарата витамина D осуществлялся с учётом двухэтапной схемы, которая включает этап насыщения организма витамином и этап поддерживающей терапии (см. главу 2).

Наблюдение за женщинами в динамике 6 месячного курса терапии показало, что назначение женщинам с АИТ только гормональной заместительной терапии левотироксином натрия сочеталось с отсутствием изменений в динамике лечения ($p > 0,05$) сывороточных показателей витамина D, маркеров щитовидной железы (сТ3, сТ4, ТТГ, АТ-ТГ, АТ-ТПО), всех изученных цитокинов, в том числе тех, продукция которых была увеличена на момент начала лечения (IL-1 β , IL-6, IL-17A). Добавлением же препарата витамина D к стандартной заместительной терапии были достигнуты у женщин с АИТ благоприятные патогенетические эффекты спустя 6 месяцев лечения – закономерно повысились значения в

сыворотке крови 25(OH)D ($p < 0,001$), уменьшилась выработка аутоантител АТ-ТПО среди пациентов с АИТ, имеющих стаж заболевания до 3-х лет ($p = 0,024$), снизилась системная продукция провоспалительных цитокинов IL-1 β ($p = 0,002$) и IL-6 ($p = 0,026$).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии благоприятных патогенетических эффектов использования витамина D в лечении аутоиммунного заболевания щитовидной железы и обосновывают необходимость назначения холекальциферола в комплексной терапии женщин с АИТ, особенно на ранних стадиях заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Установлена ассоциация G/G-генотипа и G-аллеля полиморфизма rs1544410 гена *VDR* с АИТ у женщин репродуктивного возраста (соответственно OR=1,93; 95% CI 1,06-3,50; p=0,043 и OR=1,56; 95% CI: 1,04-2,35; p=0,041), у женщин же в постменопаузе аналогичная связь не обнаружена (p>0,05).

2. Триггерными факторами АИТ у женщин выступают повышенное количество употребляемого алкоголя (p=0,023), регулярность его приёма (p=0,047), нерегулярное использование солнечных ванн (p=0,012) и малая продолжительность ежегодной солнечной инсоляции (p=0,010) в анамнезе до дебюта заболевания.

3. Повышение сывороточных уровней аутоантител АТ-ТПО и АТ-ТГ (p<0,001) сопряжено со снижением значений индекса OPG/RANKL (p=0,013), системной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов IL-1 β (p<0,001), IL-6 (p<0,001) и IL-17A (p<0,001), нарастанием у женщин с длительностью АИТ 4 года и более уровней IL-17A (p=0,015) и TNF- α (p=0,035), при этом концентрации 25(OH)D отрицательно коррелируют со значениями IL-1 β (rs=-0,374; p<0,001), а также с показателем АТ-ТПО (rs=-0,201; p<0,05), теснота связи с которым максимальна при длительности заболевания до 3-х лет (rs=-0,366; p<0,01).

4. Установленная связь между снижением регуляторной роли витамина D и иммуновоспалительным компонентом подтверждается статистически значимой ассоциацией у здоровых женщин генотипа G/G полиморфизма rs1544410 гена *VDR* с повышенным содержанием в сыворотке крови IL-6 (p<0,001) и IL-17A (p=0,049), генотипов G/A и G/G – со сниженным индексом OPG/RANKL (p=0,038), а также сочетанием генотипа G/G с увеличением секреции IL-1 β (p=0,002), IL-6 (p=0,044) и IL-17A (p=0,004) у пациентов с АИТ.

5. Использование в течение 6 месяцев холекальциферола в комплексе с левотироксином натрия в терапии АИТ сопровождается нормализацией сывороточного уровня 25(OH)D (p<0,001), уменьшением содержания IL-1 β (p=0,002), IL-6 (p=0,026), а также значений АТ-ТПО у пациентов со стажем

заболевания до 3-х лет ($p=0,024$), что подтверждает сапогенетическую роль витамина D.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью определения предрасположенности к аутоиммунному тиреоидиту у женщин репродуктивного возраста целесообразно их тестирование на генетический полиморфизм rs1544410 гена *VDR*, а также выяснение анамнестических данных, включающих оценку статуса витамина D и потребления алкоголя. Необходимо учитывать, что с развитием АИТ имеют ассоциации G/G-генотип вышеуказанного полиморфизма, регулярное потребление алкоголя, низкие показатели инсоляции. Выявление данных факторов позволяет выделить женщин группы риска по заболеванию щитовидной железы с целью назначения им профилактических программ.

2. В случае верификации АИТ в первые 3 года заболевания у женщин репродуктивного возраста необходимо производить оценку насыщенности организма витамином D. В зависимости от степени снижения уровня 25(OH)D женщинам с выявленным АИТ показано своевременное и дифференцированное назначение наряду со стандартной гормонозаместительной терапией приёма препарата холекальциферола по стандартным насыщающим схемам.

3. Полученные данные и сделанные в работе выводы необходимо использовать в педагогическом процессе при освоении студентами различных курсов дисциплин («Патологическая физиология», «Эндокринология» и др.) и в группах слушателей факультета последипломного образования. Результаты исследования могут быть представлены в учебных и методических документах по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у женщин.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЗЩЖ	–	аутоиммунные заболевания щитовидной железы
АИТ	–	аутоиммунный тиреоидит
АТ-ТГ	–	антитела к тиреоглобулину
АТ-ТПО	–	антитела к тиреопероксидазе
Ед/мл	–	единиц на миллилитр
МЕ	–	международные единицы
мкМЕ/мл	–	микро-международная единица на миллилитр
нг/мл	–	нанোগрамм на миллилитр
пг/мл	–	пикограмм на миллилитр
пмоль/л	–	пикомоль на миллилитр
СКВ	–	системная красная волчанка
сТ3	–	свободный трийодтиронин
сТ4	–	свободный тироксин
ТТГ	–	тиреотропный гормон
ЩЖ	–	щитовидная железа
НСV	–	вирус гепатита С
IFN- γ	–	интерферон-гамма
IL	–	интерлейкин
Me	–	медиана
MHC	–	главный комплекс гистосовместимости
n	–	количество наблюдений
NF- κ B	–	ядерный фактор-каппа В
OPG	–	остеопротегерин
Q1; Q3	–	интерквартильный размах
RANK	–	активатор рецептора ядерного фактора κ B
RANKL	–	лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B
rs	–	коэффициент ранговой корреляции Спирмена

SNP	-	однонуклеотидный полиморфизм
TGF- β	-	трансформирующего фактора роста бета
Th	-	T хелперы
TNF- α	-	фактор некроза опухолей альфа
Treg	-	регуляторные T лимфоциты
VDR	-	рецептор витамина D
<i>VDR</i>	-	ген рецептора витамина D

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Анализ ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов аутоиммунных заболеваний у лиц с семейными случаями диффузного токсического зоба и аутоиммунного тиреоидита / О. Д. Рымар, А. К. Пьянкова, В. Н. Максимов [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 46-54.
2. Ассоциации дефицита витамина D с клиническими проявлениями климактерического синдрома / А. В. Чурилов, Э. А. Майлян, Е. С. Джеломанова, Д. А. Лесниченко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – № 2. – С. 20-27.
3. Ассоциация полиморфизма генов CTLA-4 и RTPN-22 с развитием гипотиреоза у беременных российской популяции / Л. З. Файзуллин, Н. И. Клименченко, Е. В. Федорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 64-68.
4. Ассоциация полиморфизмов генов IL-1 β , IL-4 И IL-6 с формированием генетической предрасположенности к аутоиммунному тиреоидиту / Л. И. Саттарова, Г. Р. Вагапова, О. А. Кравцова, Э. М. Биктагирова // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 603-608.
5. Аутоиммунный тиреоидит и витамин D3 / А. Сапаргалиева, Ф. Мамбетова, Х. Розыева [и др.] // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 649-661.
6. Болезни эндокринной системы в Беларуси – статистические и демографические сопоставления / С. С. Корытко, И. М. Хмара, О. Б. Салко, В. В. Антипов // Медицинские новости. – 2013. – № 3. – С. 42-48.
7. Грязнова, М. А. Особенности цитокиновой регуляции при аутоиммунной патологии щитовидной железы / М. А. Грязнова, Л. Ю. Хамнуева // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. – Т. 19, № 7. – С. 33-39.

8. Дедов, И. И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы / И. И. Дедов, Е. А. Трошина, С. С. Антонова // Проблемы эндокринологии. – 2002. – № 2. – С. 6-13.

9. Здор, В. В. Взаимосвязь гормональной и цитокиновой регуляции при аутоиммунном тиреоидите / В. В. Здор // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 45-56.

10. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов: Гипотиреоз – 2024-2025-2026 (18.09.2024) : утверждены Минздравом РФ / Разработчик клинической рекомендации : Российская ассоциация эндокринологов. – Москва, 2024. – 22 с. – Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/14/1465_kr24E03MZ.pdf (дата обращения : 29.05.2025).

11. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Г. А. Герасимов [и др.]. – Москва, 2013. – 2 с. – Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/recomed_autoimun.pdf?ysclid=mb98ldd3fw85381200 (дата обращения : 29.05.2025).

12. Клинический протокол диагностики и лечения: Аутоиммунный тиреоидит / одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 18 августа 2017 года. Протокол № 26. – Алма-Ата, 2017. – 9 с. – Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B0%D1%83%D1%82%D0%BE%D0%B8%D0%BC%D0%BC%D1%83%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9-%D1%82%D0%B8%D1%80%D0%B5%D0%BE%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D1%82/15280?ysclid=lqq2emg159582794259> (дата обращения : 29.05.2026).

13. Кочетова, О. В. Полиморфизм генов DIO2, TPO, CYP1A1 и CYP1A2 у женщин с заболеваниями щитовидной железы / О. В. Кочетова, М. К. Гайнуллина, Т. В. Викторова // Гигиена и санитария. – 2014. – № 3. – С. 52-56.

14. Майлян, Э. А. Роль витамина D в регуляции противоиnфекционного иммунитета / Э. А. Майлян, Н. А. Резниченко, Д. Э. Майлян // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 75-82.

15. Майлян, Э. А. Ассоциации генетических полиморфизмов генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями человека / Э. А. Майлян, Н. А. Резниченко, Д. Э. Майлян // Вятский медицинский вестник. – 2017. – Т. 54, № 2. – С. 30-40.

16. Майлян, Э. А. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани / Э. А. Майлян, Н. А. Резниченко, Д. Э. Майлян // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – № 1. – С. 12-20.

17. Майлян, Э. А. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе аллергических заболеваний / Э. А. Майлян, Н. А. Резниченко, Д. Э. Майлян // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2017. – Т. 37, № 5. – С. 22-32.

18. Панькив, И. В. Влияние назначения витамина D на уровень антител к тиреоидной пероксидазе у больных гипотиреозом аутоиммунного генеза / И. В. Панькив // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – № 5. – С. 78-82.

19. Пигарова, Е. А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений / Е. А. Пигарова, Н. В. Мазурина, Е. А. Трошина // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 84–90.

20. Поворознюк, В. В. Основные экстракелетные эффекты витамина D / В. В. Поворознюк, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян // Проблемы остеологии. – 2014. – Т. 17, № 3. – С. 22-28.

21. Поворознюк, В. В. Содержание витамина D у больных аутоиммунным тиреоидитом со сниженной функцией щитовидной железы / В. В. Поворознюк, И. В. Панькив // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 27-30.

22. Рагимова, Р. К вопросу прогнозирования аутоиммунного тиреоидита / Р. Рагимова // Азербайджанский медицинский журнал. – 2022. – № 2. – С. 64–71.
23. Рожко, В. А. Современное состояние проблемы аутоиммунного тиреоидита / В. А. Рожко // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – Т. 60, № 2. – С. 4-13.
24. Роль провоспалительных цитокинов при тиреоидите Хашимото, ассоциированном с психическими расстройствами» / П. А. Соболевская, А. Н. Гвоздецкий, И. В. Кудрявцев [и др.] // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, № 5. – С. 1247-1252.
25. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / В. В. Поворознюк, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян, Д. Э. Майлян // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2015. – № 1. – С. 43-51.
26. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Ameliorates Collagen-Induced Arthritis via Suppression of Th17 Cells Through MiR-124 Mediated Inhibition of IL-6 Signaling / L. Zhou, J. Wang, J. Li [et al.] // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 178. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00178>
27. 25-Hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto’s thyroiditis, but not Graves’ disease is relatively deficient / W. Ke, T. Sun, Y. Zhang [et al.] // Endocr. J. – 2017. – Vol. 64, N 6. – P. 581–587. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0547>
28. A Focal Nodular Hürthle Cell Hyperplasia in Hashimoto’s Thyroiditis: A Diagnostic Dilemma on Fine Needle Aspiration / S. S. Chandanwale, T. V. Kulkarni, R. J. Patel, D. Thakkar // J. Cytol. – 2014. – Vol. 31, N 14. – P. 236–238. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.151145>
29. Age-specific association between thyroid autoimmunity and hypothyroidism in Chinese adults aged over 65 years: A cross-sectional study / M. Zhang, W. Ni, L. Zhang [et al.] // Front. Endocrinol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1216308. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1216308>
30. Aktaş, H. Ş. Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies / H.

Ş. Aktaş // *Med. Princ. Pract.* – 2020. – Vol. 29, N 4. – P. 364–370.
<https://doi.org/10.1159/000505094>

31. Altered Expression of CTLA-4, CD28, VDR, and CD45 mRNA in T Cells of Patients with Hashimoto's Thyroiditis – A Pilot Study / S. Tokić, M. Štefanić, I. Karner, L. Glavaš-Obrovac // *Endokrynol. Pol.* – 2017. – Vol. 68, N 3. – P. 274-828.
<https://doi.org/10.5603/EP.2017.0020>

32. Antibodies to thyroid peroxidase arise spontaneously with age in NOD.H-2h4 mice and appear after thyroglobulin antibodies / C. R. Chen, S. Hamidi, H. Braley-Mullen [et al.] // *Endocrinology.* – 2010. – Vol. 151, N 9. – P. 4583–4593.
<https://doi.org/10.1210/en.2010-0321>

33. Asa, S. L. The Spectrum of Endocrine Pathology / S. L. Asa, L. A. Erickson, G. Rindi // *Endocr. Pathol.* – 2023. – Vol. 34, N 4. – P. 368–381.
<https://doi.org/10.1007/s12022-023-09758-0>

34. A Scoping Review on the Prevalence of Hashimoto's Thyroiditis and the Possible Associated Factors / H. Vargas-Uricoechea, A. Castellanos-Pinedo, K. Urrego-Noguera [et al.] // *Med Sci (Basel).* – 2025. – Vol. 13, N 2. – P. 43.
<https://doi.org/10.3390/medsci13020043>

35. Association between FokI, ApaI and TaqI RFLP polymorphisms in VDR gene and Hashimoto's thyroiditis: preliminary data from female patients in Serbia / J. Djurovic, O. Stojkovic, O. Ozdemir [et al.] // *International Journal of Immunogenetics.* – 2015. – Vol. 42, N 3. – P. 190-194.
<https://doi.org/10.1111/iji.12199>

36. Association between lifestyle and thyroid dysfunction: a cross-sectional epidemiologic study in the She ethnic minority group of Fujian Province in China / Y. Huang, L. Cai, Y. Zheng [et al.] // *BMC Endocr Disord.* – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 83. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0414-z>

37. Association of interleukin-17A and -17F gene single-nucleotide polymorphisms with autoimmune thyroid diseases / N. Yan, Y. L. Yu, J. Yang [et al.]

// Autoimmunity. – 2012. – Vol. 45, N 7. – P. 533–539.
<https://doi.org/10.3109/08916934.2012.702814>

38. Association of Serum IL-21 and Vitamin D Concentrations in Chinese Children with Autoimmune Thyroid Disease / Y. Feng, T. Qiu, H. Chen [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2020. – Vol. 507. – P. 194-198. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.03>

39. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies / A. I. Ruiz-Ballesteros, M. R. Meza-Meza, B. Vizmanos-Lamotte [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, N 24. – P. 9626. <https://doi.org/10.3390/ijms21249626>

40. Association of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes susceptibility in children: a meta-analysis / O. A. Sahin, D. Goksen, A. Ozpinar [et al.] // *Endocrine Connections.* – 2017. – Vol. 6, N 3. – P. 159-171. <https://doi.org/10.1530/EC-16-0110>

41. Attard, C. C. Predictors of autoimmune thyroid disease / C. C. Attard, W. C. C. Sze, S. Vella // *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* – 2022. – Vol. 35, N 5. – P. 608–614. <https://doi.org/10.1080/08998280.2022.2087038>

42. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a 5-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases / R. Tozzoli, G. Kodermaz, A. R. Perosa [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2010. – Vol. 10, N 2. – P. 80-83. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.006>

43. Autoimmune thyroid disorders / A. Antonelli, S. M. Ferrari, A. Corrado [et al.] // *Autoimmunity Reviews.* – 2015. – Vol. 14, N 2. – P. 174-180.

44. Autoimmunity, New Potential Biomarkers and the Thyroid Gland–The Perspective of Hashimoto’s Thyroiditis and Its Treatment / E. Tywanek, A. Michalak, J. Świrska, A. Zwolak // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25, N 9. <https://doi.org/10.3390/ijms25094703>

45. Brix, T. H. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease / T. H. Brix, L. Hegedus // *Clinical Endocrinology (Oxf)*. – 2012. – Vol. 76, N 4. – P. 457-464. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04318.x>
46. Caslin, B. Alcohol as friend or foe in autoimmune diseases: a role for gut microbiome? / B. Caslin, K. Mohler, S. Thiagarajan // *Gut Microbes*. – 2021. – Vol. 13, N 1. – P. 1916278. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1916278>
47. Chao, G. Correlation between Hashimoto's thyroiditis-related thyroid hormone levels and 25-hydroxyvitamin D / G. Chao, Y. Zhu, L. Fang // *Front. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 4. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00004>
48. Chemokine (C-X-C Motif) Ligand (CXCL)10 in Autoimmune Diseases. *Autoimmun* / A. Antonelli, S. M. Ferrari, D. Giuggioli [et al.] // *Rev.* – 2014. – Vol. 13, N 3. – P. 272–280. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.010>
49. Circulating Th17 Cytokine Levels Are Altered in Hashimoto's Thyroiditis / C. K. Degertekin, B. A. Yilmaz, F. B. Toruner [et al.] // *Cytokine*. – 2016. – Vol. 80. – P. 13-17. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.02.011>
50. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review / S. H. Golden, K. A. Robinson, I. Saldanha [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2009. – Vol. 94, N 6. – P. 1853-1878. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2291>
51. Colin, E. M. Consequences of vitamin D receptor gene polymorphisms for growth inhibition of cultured human peripheral blood mononuclear cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 / E. M. Colin // *Clinical endocrinology*. – 2000. – Vol. 52, N 2. – P. 211–216. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.00909.x>
52. Colin, M. D. Chronic autoimmune thyroiditis / M. D. Colin, H. D. Gilbert // *New. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335, N 2. – P. 99-107. doi: 10.1056/NEJM199607113350206
53. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial / B. C. Appelhof, E. Fliers, E. M. Wekking

[et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, N 5. – P. 2666–2674.
<https://doi.org/10.1210/jc.2004-2111>

54. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients / V. Panicker, P. Saravanan, B. Vaidya [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, N 5. – P. 1623-1629.
<https://doi.org/10.1210/jc.2008-1301>

55. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and levothyroxine+liothyronine in hypothyroidism / M. K. M. Shakir, D. I. Brooks, E. A. McAninch [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2021. – Vol. 106, N 11. – e. 4400-e4413. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab478>

56. Decreased Thyroid Peroxidase Antibody Titer in Response to Selenium Supplementation in Autoimmune Thyroiditis and the Influence of a Selenoprotein P Gene Polymorphism: A Prospective, Multicenter Study in China / W. Wang, J. Mao, J. Zhao [et al.] // *Thyroid.* – 2018. – Vol. 28, N 12. – P. 1674-1681.
<https://doi.org/10.1089/thy.2017.0230>

57. Díez, J. J. Prevalence of thyroid dysfunction and its relationship to income level and employment status: A nationwide population–based study in Spain / J. J. Díez, P. Iglesias // *Hormones.* – 2023. – Vol. 22, N 2. – P. 243–252.
<https://doi.org/10.1007/s42000-023-00435-9>

58. DIO2 Thr92Ala reduces deiodinase-2 activity and serum-T3 levels in thyroid-deficient patients / M. G. Castagna, M. Dentice, S. Cantara S [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 102, N 5. – P. 1623–1630.
<https://doi.org/10.1210/jc.2016-2587>

59. Djurovic, J. Association between FokI, ApaI and TaqI RFLP polymorphisms in VDR gene and Hashimoto’s thyroiditis: preliminary data from female patients in Serbia / J. Djurovic // *Int. J. Immunogenet.* – 2015. – Vol. 42, N 3. – P. 190-194.
<https://doi.org/10.1111/iji.12199>

60. Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population / K. H. Winther, S. J. Bonnema, F. Cold [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 172, N 6. – P. 657-667. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0069>

61. Duntas, L. H. Selenium and the thyroid: a close-knit association / L. H. Duntas // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* – 2010. – Vol. 95, N 12. – P. 5180-5188. doi: 10.1210/jc.2010-0191

62. Dwivedi, S. N. Thyroid autoantibodies / S. N. Dwivedi, T. Kalaria, H. Buch // *J. Clin. Pathol.* – 2023. – Vol. 76, N 1. – P. 19–28. <https://doi.org/10.1136/jcp-2022-208290>

63. Effect of Vitamin D deficiency treatment on thyroid function and autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial / P. V. Anaraki, A. Aminorroaya, M. Amini [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 22. – P. 103. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_1048_16

64. Effects of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity Markers in Hashimoto's Thyroiditis: Systematic Review and Meta-Analysis / J. Zhang, Y. Chen, H. Li, H. Li // *J. Int. Med. Res.* – 2021. – Vol. 49, N 12. – Abstr. N 3000605211060675. <https://doi.org/10.1177/03000605211060675>

65. Effect of Vitamin D Supplementation on Thyroid Autoimmunity among Subjects of Autoimmune Thyroid Disease in a Coastal Province of India: A Randomized Open-Label Trial / K. K. Behera, G. K. Saharia, D. Hota [et al.] // *Niger. Med. J.* – 2020. – Vol. 61, N 5. – P. 237. https://doi.org/10.4103/nmj.NMJ_200_20

66. Effects of Vitamin D Supplements on Frequency of CD4+ T-Cell Subsets in Women with Hashimoto's Thyroiditis: A Double-Blind Placebo-Controlled Study / M. Nodehi, A. Ajami, M. Izad [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2019. – Vol. 73, N 9. – P. 1236-1243. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0395-z>

67. Effect of Vitamin D Therapy on Hashimoto's Thyroiditis in Children with Hypovitaminosis D / A. Aghili, A. M. Alijanpour, M. Pornasrollah [et al.] // *Int. J.*

Pediatr. – 2020. – Vol. 8, N 2, Serial. No.74. – P. 10889–10897. DOI: 10.22038/ijp.2019.42711.3579

68. Effects of Vitamin D Treatment on Thyroid Autoimmunity / Y. Simsek, I. Cakir, M. Yetmis [et al.] // J. Res. Med. Sci. – 2016. – Vol. 21. – P. 85. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.192501>

69. Effraimidis, G. Alcohol consumption as a risk factor for autoimmune thyroid disease: a prospective study / G. Effraimidis, J. G. Tijssen, W. M. Wiersinga // Eur. Thyroid J. – 2012. – Vol. 1, N 2. – P. 99-104. <https://doi.org/10.1159/000338920>

70. Effraimidis, G. Mechanisms in endocrinology: Autoimmune thyroid disease: old and new players / G. Effraimidis, W. M. Wiersinga // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 170, N 6. – P. 241-252. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0047>

71. Emerging trends and hot spots in autoimmune thyroiditis research from 2000 to 2022: A bibliometric analysis / Q. Li, W. Yang, J. Li, Z. Shan // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 953465. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.953465>

72. Epidemiology of Hypothyroidism, Hyperthyroidism and Positive Thyroid Antibodies in the Croatian Population / I. S. Đula, N. Pleić, M. B. Leko [et al.] // Biology. – 2022. – Vol. 11, N 3. – P.394. <https://doi.org/10.3390/biology11030394>

73. Escobar-Morreale, H. F. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine or a combination of levothyroxine plus L-triiodothyronine / H. F. Escobar-Morreale, J. I. Botella-Carretero, G. Morreale de Escobar // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 29, N 1. – P. 57–75. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.004>

74. Evaluation of the correlation between serum levels of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms in an Egyptian population / H. M. Sobeih, H. Mashaly, K. Gawdat [et al.] // Int. J. Dermatol. – 2016. – Vol. 55, N 12. – P. 1329–1335. <https://doi.org/10.1111/ijd.13363>

75. Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: a consensus document / J. Jonklaas, A. C. Bianco, A. R. Cappola [et al.] // Thyroid. – 2021. – Vol. 31, N 2. – P. 156-182. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0720>

76. Extraintestinal manifestations of celiac disease / M. I. Pinto-Sanchez, P. Bercik, E. F. Verdu [et al.] // *Dig. Dis.* – 2015. – Vol. 33, N 2. – P. 147-154. <https://doi.org/10.1159/000369541>

77. Flexible peptide recognition by HLA-DR triggers specific autoimmune T-cell responses in autoimmune thyroiditis and diabetes / C. W. Li, R. Osman, F. Menconi [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2017. – Vol. 76. – P. 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.09.007>

78. Fugger, L. Challenges, Progress, and Prospects of Developing Therapies to Treat Autoimmune Diseases / L. Fugger, L.T. Jensen, J. Rossjohn // *Cell.* –2020. – Vol. 181, N 1. – P. 63-80. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.007>

79. Gan, T. The role of surgery in autoimmune conditions of the thyroid / T. Gan, R. W. Randle // *Surg. Clin. North Am.* – 2019. – Vol. 99, N 4. – P. 633–648. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.04.005>

80. Gao, X. R. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D Receptor Polymorphisms and the Risk of Autoimmune Thyroid Disease / X. R. Gao, Y. G. Yu // *Int. J. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 2846943. <https://doi.org/10.1155/2018/2846943>

81. Gender Differences in the Interplay between Vitamin D and Microbiota in Allergic and Autoimmune Diseases / G. Murdaca, L. Tagliafico, E. Page [et al.] // *Biomedicines.* – 2024. – Vol. 12, N 5. – P. 1023. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051023>

82. Genetics and epigenetics of autoimmune thyroid diseases: Translational implications / H. J. Lee, M. Stefan-Lifshitz, C. W. Li, Y. Tomer // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2023. – Vol. 37, N 2. – P. 101661. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101661>

83. Genetics, Epigenetics, Cellular Immunology, and Gut Microbiota: Emerging Links With Graves' Disease / F. Zhou, X. Wang, L. Wang [et al.] // *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2022. – Vol. 9. – P. 794912. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.794912>

84. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid diseases in a Chinese Han population: Role of vitamin D receptor gene polymorphisms / S. Meng, S. T. He, W. J. Jiang [et al.] // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2015. – Vol. 76, N 6. – P. 684–689. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.01.003>

85. Genomics and phenomics of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a prospective study from Southern India / B. G. Ramesh, P. R. Bhargav, B. G. Rajesh [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 3, N 19. – P. 280. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.46>

86. Geographical influences on thyroid abnormalities in adult population from iodine-replete regions: a cross-sectional study / X. Wang, Z. Mo, G. Mao [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 994. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80248-7>

87. Giuliani, C. The Role of the Transcription Factor Nuclear Factor-Kappa B in Thyroid Autoimmunity and Cancer / C. Giuliani, I. Bucci, G. Napolitano // *Front. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 471. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00471>

88. Grant, W. B. Vitamin D and viral infections: Infectious diseases, autoimmune diseases, and cancers / W. B. Grant // *Adv. Food Nutr. Res.* – 2024. – Vol. 109. – P. 271-314. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2023.12.007>

89. Graves' hyperthyroidism and moderate alcohol consumption: evidence for disease prevention / A. Carle, I. Bülow Pedersen, N. Knudsen [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2013. – Vol. 79, N 1. – P. 111-119. <https://doi.org/10.1111/cen.12106>

90. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland / P. Płudowski, B. Kos-Kudła, M. Walczak [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 5, N 3. – P. 695. <https://doi.org/10.3390/nu15030695>

91. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement / J. Jonklaas, A. C. Bianco, A. J. Bauer [et al.] // *Thyroid*. – 2014. – Vol. 24, N 12. – P. 1670–1751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>

92. Gupta, A. K. Utility of Antibodies in the Diagnoses of Thyroid Diseases: A Review Article / A. K. Gupta, S. Kumar // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, N 11. – P. 31233. <https://doi.org/10.7759/cureus.31233>
93. Häggström, M. Medical gallery of Mikael Häggström 2014 / M. Häggström // *WikiJournal of Medicine*. – 2014. – Vol. 1, N 2. – P. 1-55. <https://doi.org/10.15347/wjm/2014.008>
94. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation / M. Ralli, D. Angeletti, M. Fiore [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2020. – Vol. 19, N 10. – P. 102649. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>
95. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria / P. Caturegli, A. De Remigis, N.R. Rose [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2014. – Vol. 13. – P. 391-397. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>
96. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy / F. Ragusa, P. Fallahi, G. Elia [et al.] // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2019. – Vol. 33, N 6. – P. 101367. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>
97. Hashimoto's thyroiditis: similar and dissimilar characteristics in neighboring areas. Possible implications for the epidemiology of thyroid cancer / A. Latina, D. Gullo, F. Trimarchi, S. Benvenga // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N 3. – e. 55450. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055450>
98. Hashimoto thyroiditis not associated with vitamin D deficiency / J. Yasmeh, F. Farpour, V. Rizzo [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2016. – Vol. 22, N 7. – P. 809-813. <https://doi.org/10.4158/EP15934.OR>
99. HCV-related autoimmune disorders in HCV chronic infection / S. M. Ferrari, P. Fallahi, C. Mancusi [et al.] // *La Clinica terapeutica*. – 2013. – Vol. 164, N 4. – e 305-e312. <https://doi.org/10.7417/CT.2013.1594>
100. Health care concerns in women at midlife: Differences by race, ethnicity, and neighborhood socioeconomic status / J. L. St Sauver, E. Kapoor, S. J. Bielinski,

K. L. MacLaughlin [et al.] // *Menopause*. – 2025. – Vol. 32, N 2. – P. 112–120.
<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002468>

101. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer / C. Ferri, M. Sebastiani, D. Giuggioli [et al.] // *World journal of hepatology*. – 2015. – Vol. 7, N 3. – P. 327-343. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.327>

102. Hiromatsu, Y. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook / Y. Hiromatsu, H. Satoh, N. Amino // *Hormones (Athens)*. – 2013. – Vol. 12, N 1. – P. 12-18. <https://doi.org/10.1007/BF03401282>

103. Holick, M. F. Biological Effects of Sunlight, Ultraviolet Radiation, Visible Light, Infrared Radiation and Vitamin D for Health / M. F. Holick // *Anticancer Res*. – 2016. – Vol. 36, N 3. – P. 1345-1356.

104. How much of the predisposition to Hashimoto's thyroiditis can be explained based on previously reported associations? / A. Jabrocka-Hybel, A. Skalniak, J. Piątkowski [et al.] // *J. Endocrinol. Invest*. – 2018. – Vol. 41, N 12. – P. 1409-1416. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0910-4>

105. Human Memory Th17 Cell Populations Change into Anti-Inflammatory Cells with Regulatory Capacity upon Exposure to Active Vitamin D / W. Dankers, N. Davelaar, J. P. van Hamburg [et al.] // *Front. Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1504. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01504>

106. Hypothyroidism incidence in and around pregnancy: a Danish nationwide study / S. L. Andersen, A. Carle, J. Olsen, P. Laurberg // *Eur. J. Endocrinol*. – 2016. – Vol. 175, N 5. – P. 387-393. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0446>

107. Hypothyroid patients encoding combined MCT10 and DIO2 gene polymorphisms may prefer L-T3 + L-T4 combination treatment – data using a blind, randomized, clinical study / A. Carlé, J. Faber, R. Steffensen [et al.] // *Eur. Thyroid. J*. – 2017. – Vol. 6, N 3. – P. 143–151. <https://doi.org/10.1159/000469709>

108. Hypovitaminosis D Upscales B-Cell Immunoreactivity in Multiple Sclerosis / J. Haas, A. Schwarz, M. Korporal-Kuhnke [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 2016. – Vol. 294. – P. 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.03.011>
109. Iddah, M. A. Autoimmune thyroid disorders / M. A. Iddah, B. N. Macharia // *ISRN Endocrinology.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 509764. <https://doi.org/10.1155/2013/509764>
110. Identification of independent susceptible and protective HLA alleles in Japanese autoimmune thyroid disease and their epistasis / S. Ueda, D. Oryoji, K. Yamamoto [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, N 2. – e379–e383. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2841>
111. Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases / C. Li, J. Yuan, Y.-F. Zhu [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2016. – Vol. 40, N 1-2. – P. 245-252. <https://doi.org/10.1159/000452541>
112. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review / H. J. Lee, C. W. Li, S. S. Hammerstad [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2015. – Vol. 64. – P. 82-90. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.009>
113. Immunological Aspects of Autoimmune Thyroid Disease-Complex Interplay between Cells and Cytokines / J. Luty, K. Ruckemann-Dziurdzińska, J. M. Witkowski, E. Bryl // *Cytokine.* – 2019. – Vol. 116. – P. 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.01.003>
114. Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease / R. Zhao, W. Zhang, C. Ma [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 574967. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.574967>
115. Impact of smoking on thyroid gland: dose-related effect of urinary cotinine levels on thyroid function and thyroid autoimmunity / S-j. Kim, M. J. Kim, S. G. Yoon [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 4213. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40708-1>

116. Influence of cigarette smoking on thyroid gland – an update / N. Sawicka-Gutaj, P. Gutaj, J. Sowiński [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2014. – Vol. 65, N 1. – P. 54-62. <https://doi.org/10.5603/EP.2014.0008>
117. Influence of short-term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial / D. Esposito, M. Rotondi, G. Accardo [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2017. – Vol. 40, N 1. – P. 83-89. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0535-4>
118. Inoue, N. Associations between autoimmune thyroid disease prognosis and functional polymorphisms of susceptibility genes, CTLA4, PTPN22, CD40, FCRL3, and ZFAT, previously revealed in genome-wide association studies / N. Inoue // *J. Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 32, N 6. – P. 1243–1252. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9721-0>
119. Inoue, N. The functional polymorphisms of VDR, GC and CYP2R1 are involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases / N. Inoue // *Clin. Exp. Immunol.* – 2014. – Vol. 178, N 2. – P. 262–269. <https://doi.org/10.1111/cei.12420>
120. Interaction between cigarette smoking and iodine intake and their impact on thyroid function / N. H. Cho, H. S. Choi, K. W. Kim [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2010. – Vol. 73, N 2. – P. 264-270. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03790.x>
121. Iodophylaxis and thyroid autoimmunity: an update / C. Teti, M. Panciroli, E. Nazzari [et al.] // *Immunol Res.* – 2021. – Vol. 69, N 2. – P. 129-138. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09192-6>
122. Isolated Vitamin D Deficiency Is Not Associated with Nonthyroidal Illness Syndrome, but with Thyroid Autoimmunity / M. Sayki Arslan, O. Topaloglu, B. Ucan [et al.] // *Sci. World J.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 239815. <https://doi.org/10.1155/2015/239815>
123. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? / F. D'Aurizio, D. Villalta, P. Metus [et al.] // *Autoimmunity Rev.* – 2015. – Vol. 14, N 5. – P. 363-369. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.008>

124. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis / E. E. Mazokopakis, M. G. Papadomanolaki, K. C. Tsekouras [et al.] // *Hell. J. Nucl. Med.* – 2015. – Vol. 18, N 3. – P. 222-227.

125. Ji, R. Updated analysis of studies on the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 gene A49G polymorphism and Hashimoto's thyroiditis risk / R. Ji, Y. Feng, W. W. Zhan // *Genet. Mol. Res.* – 2013. – Vol. 12, N 2. – P. 1421-1430. <https://doi.org/10.4238/2013>

126. Johnson, C. R. Vitamin D: immune function, inflammation, infections and auto-immunity / C. R. Johnson, T. D. Thacher // *Paediatr. Int. Child. Health.* – 2023. – Vol. 43, N 4. – P. 29-39. <https://doi.org/10.1080/20469047.2023.2171759>

127. Jonklaas, J. Optimal thyroid hormone replacement / J. Jonklaas // *Endocr. Rev.* – 2022. – Vol. 43, N 2. – P. 366–404. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab031>

128. Karin, N. Chemokines beyond Chemo-Attraction: CXCL10 and Its Significant Role in Cancer and Autoimmunity / N. Karin, H. Razon // *Cytokine.* – 2018. – Vol. 109. – P. 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.02.012>

129. Kim, D. Low Vitamin D Status Is Associated with Hypothyroid Hashimoto's Thyroiditis / D. Kim // *Hormones.* – 2016. – Vol. 15, N 3. – P. 385–393. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1425-z>

130. Klubo-Gwiedzinska, J. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment / J. Klubo-Gwiedzinska, L. Wartofsky // *Pol Arch. Intern. Med.* – 2022. – Vol. 132, N 3. – P. 16222. <https://doi.org/10.20452/pamw.16222>

131. Kohrle, J. Selenium and the thyroid / J. Kohrle // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* – 2015. – Vol. 22, N 5. – P. 392-401. doi: 10.1097/MED.000000000000190

132. Krysiak, R. Moderate-Dose Simvastatin Therapy Potentiates the Effect of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity in Levothyroxine-Treated Women with Hashimoto's Thyroiditis and Vitamin D Insufficiency / R. Krysiak, K. Kowalcze, B.

Okopien // *Pharmacol. Rep.* – 2018. – Vol. 70, N 1. – P. 93–97.
<https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.07.019>

133. Krysiak, R. Selenomethionine Potentiates the Impact of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity in Euthyroid Women with Hashimoto's Thyroiditis and Low Vitamin D Status / R. Krysiak, K. Kowalcze, B. Okopien // *Pharmacol. Rep.* – 2019. – Vol. 71, N 2. – P. 367–373. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.12.006>

134. Krysiak, R. The Effect of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity in Euthyroid Men with Autoimmune Thyroiditis and Testosterone Deficiency / R. Krysiak, K. Kowalcze, B. Okopien // *Pharmacol. Rep.* – 2019. – Vol. 71, N 5. – P. 798–803. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.04.010>

135. Krysiak, R. Hyperprolactinaemia Attenuates the Inhibitory Effect of Vitamin D/Selenomethionine Combination Therapy on Thyroid Autoimmunity in Euthyroid Women with Hashimoto's Thyroiditis: A Pilot Study / R. Krysiak, K. Kowalcze, B. Okopien // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2020. – Vol. 45, N 6. – P. 1334–1341. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13214>

136. Krysiak, R. Dehydroepiandrosterone Potentiates the Effect of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity in Euthyroid Women with Autoimmune Thyroiditis: A Pilot Study / R. Krysiak, K. Kowalcze, B. Okopien // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2021. – Vol. 48, N 2. – P. 195–202. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13410>

137. Krysiak, R. The Impact of Exogenous Vitamin D on Thyroid Autoimmunity in Euthyroid Men with Autoimmune Thyroiditis and Early-Onset Androgenic Alopecia / R. Krysiak, K. Kowalcze, B. Okopien // *Pharmacol. Rep.* – 2021. – Vol. 73, N 5. – P. 1439–1447. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00295-3>

138. Krysiak, R. Gluten-Free Diet Attenuates the Impact of Exogenous Vitamin D on Thyroid Autoimmunity in Young Women with Autoimmune Thyroiditis: A Pilot Study / R. Krysiak, K. Kowalcze, B. Okopien // *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* – 2022. – Vol. 82, N 7-8. – P. 518–524. <https://doi.org/10.1080/00365513.2022.2129434>

139. Kyritsi, E. M. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence / E. M. Kyritsi, C. Kanaka-Gantenbein // *Front.*

Endocrinol. (Lausanne). – 2020. – Vol. 11. – P. 543.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00543>

140. Lebedziński, F. Impact of Vitamin D on Immunopathology of Hashimoto's Thyroiditis: From Theory to Practice / F. Lebedziński, K. A. Lisowska // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, N 14. – P. 3174. <https://doi.org/10.3390/nu15143174>

141. Lee, G. R. The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity / G. R. Lee // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, N 3. – P. 730.

142. Lee, T. P. Sex differences in spontaneous versus induced animal models of autoimmunity / T. P. Lee, B. L. Chiang // *Autoimmun Rev.* – 2012. – Vol. 11, N 6-7. – P. 422–429. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.020>

143. Lisowska, K. A. The role of vitamin D in the development of autoimmune diseases / K. A. Lisowska, E. Bryl // *Postep. Hig. Med. Dosw.* – 2017. – Vol. 71, N 1. – P. 797-810. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3857>

144. Low 25 Hydroxyvitamin D Levels Are Independently Associated with Autoimmune Thyroiditis in a Cohort of Apparently Healthy Overweight and Obese Subjects / G. De Pergola, V. Triggiani, N. Bartolomeo [et al.] // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. – 2018. – Vol. 18, N 6. – P. 646–652. <https://doi.org/10.2174/1871530318666180406163426>

145. Lower serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with 3 types of autoimmune thyroid diseases / J. Ma, D. Wu, C. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, N 39. – e1639. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001639>

146. Low Levels of Vitamin D Promote Memory B Cells in Lupus / E. A. Yamamoto, J. K. Nguyen, J. Liu [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, N 2. – P. 291. <https://doi.org/10.3390/nu12020291>

147. Low Vitamin D Levels Are Associated with Cognitive Impairment in Patients with Hashimoto Thyroiditis / J. Xu, X.-Y. Zhu, H. Sun [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 87. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0314-7>

148. L-Thyroxine Stabilizes Autoimmune Inflammatory Process in Euthyroid Nongoitrous Children with Hashimoto's Thyroiditis and Type 1 Diabetes Mellitus /

K. Korzeniowska, P. Jarosz-Chobot, A. Szypowska [et al.] // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 5, N 4. – P. 240–244. <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.1136>

149. Marcec, R. Seasonality of Hashimoto Thyroiditis: Infodemiology Study of Google Trends Data / R. Marcec, J. Stjepanovic, R. Likic // *JMIR Bioinform. Biotechnol.* – 2022. – Vol. 3, N 1. – P. 38976. <https://doi.org/10.2196/38976>

150. Marshall, T. G. Vitamin D discovery outpaces FDA decision making / T. G. Marshall // *Bioessays.* – 2008. – Vol. 30, N 2. – P. 173–182. <https://doi.org/10.1002/bies.20708>

151. McLachlan, S. M. Discoveries in Thyroid Autoimmunity in the Past Century / S. M. McLachlan, B. Rapoport // *Thyroid.* – 2023. – Vol. 33, N 3. – P. 278-286. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0275>

152. McLeod, D. S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity / D. S. McLeod, D. S. Cooper // *Endocrine.* – 2012. – Vol. 42, N 2. – P. 252-265. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9703-2>

153. Meng, S. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid diseases in a Chinese Han population: Role of vitamin D receptor gene polymorphisms / S. Meng // *Ann. Endocrinol. (Paris).* – 2015. – Vol. 76, N 6. – P. 684–689. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.01.003>

154. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease / J. Wang, S. Lv, G. Chen [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7, N 4. – P. 2485–2498. <https://doi.org/10.3390/nu7042485>

155. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case–control study / A. Carle, I. B. Pedersen, N. Knudsen [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2012. – Vol. 167, N 4. – P. 483–490. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0356>

156. Mohr, S. B. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide / S. B. Mohr, C. F. Garland, E. D. Gorham // *Diabetologia.* – 2008. – Vol. 51, N 8. – P. 1391-1398. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1061-5>

157. Nho, R. S. FoxO3a and Disease Progression / R. S. Nho, P. Hergert // *World J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 5, N 3. – P. 346–354. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v5.i3.346>

158. No effect of the Thr92Ala polymorphism of deiodinase-2 on thyroid hormone parameters, health-related quality of life, and cognitive functioning in a large population-based cohort study / H. J. Wouters, H. C. van Loon, M. M. van der Klauw [et al.] // *Thyroid.* – 2017. – Vol. 27, N 2. – P. 147–155. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0199>

159. Non-Conventional Clinical Uses of TSH Receptor Antibodies: The Case of Chronic Autoimmune Thyroiditis / G. Napolitano, I. Bucci, G. Di Dalmazi, C. Giuliani // *Front. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 769084. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.769084>

160. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease / H. Völzke, A. Werner, H. Wallaschofski [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* – 2005. – Vol. 90, N 8. – P. 4587-4592. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0286>

161. Pathophysiological Role and Therapeutic Implications of Vitamin D in Autoimmunity: Focus on Chronic Autoimmune Diseases / M. Bellan, L. Andreoli, C. Mele [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, N 3. – P. 789. <https://doi.org/10.3390/nu12030789>

162. Physiological Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Improved Thyroid Function-Observations from a Community-Based Program / N. Mirhosseini, L. Brunel, G. Muscogiuri, S. Kimball // *Endocrine.* – 2017. – Vol. 58, N 3. – P. 563–573. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1450-y>

163. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis / M. Feng, H. Li, S. F. Chen [et al.] // *Endocrine.* – 2013. – Vol. 43, N 2. – P. 318–326. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9812-y>

164. Polymorphisms in TSHR and IL1RN genes and the risk and prognosis of Hashimoto's thyroiditis / I. Zaaber, S. Mestiri, H. Marmouch [et al.] // *Autoimmunity*. – 2014. – Vol. 47, N 2. – P. 113–118. <https://doi.org/10.3109/08916934.2013.866101>
165. Polymorphisms of the vitamin D receptor gene and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis / L. Wang, Z. T. Wang, J. J. Hu [et al.] // *Genetics and Molecular Research*. – 2014. – Vol. 13, N 2. – P. 2598-2610. <https://doi.org/10.4238/2014>
166. Proal, A. D. Dysregulation of the vitamin D nuclear receptor may contribute to the higher prevalence of some autoimmune diseases in women / A. D. Proal, P. J. Albert, T. G. Marshall // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2009. – Vol. 1173. – P. 252–259. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04672.x>
167. Protective association of VDR gene polymorphisms and haplotypes with multiple sclerosis patients in Egyptian population Egypt / A. H. Hassab, D. A. Deif, I. M. Elneely [et al.] // *J. Med. Hum. Genet.* – 2019. – Vol. 20. – Article number: 4. <https://doi.org/10.1186/s43042-019-0009-2>
168. Rayman, M. P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease / M. P. Rayman // *Proc. Nutr. Soc.* – 2019. – Vol. 78, N 1. – P. 34-44. <https://doi.org/10.1017/S0029665118001192>
169. Regulation of Dendritic Cell Function by Vitamin D / M. Barragan, M. Good, J. K. Kolls [et al.] // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7, N 9. – P. 8127–8151. <https://doi.org/10.3390/nu7095383>
170. Re-visiting autoimmunity to sodium-iodide symporter and pendrin in thyroid disease / A. M. Eleftheriadou, S. Mehl, K. Renko [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 183, N 6. – P. 571-580. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0566>
171. Role of the T and B Lymphocytes in Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Diseases / M. Rydzewska, M. Jaromin, I. E. Pasierowska [et al.] // *Thyroid Res.* – 2018. – Vol. 11. – P. 2. <https://doi.org/10.1186/s13044-018-0046-9>
172. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Genome wide identification of new genes and pathways in patients with both autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes

/ Y. Tomer, L. M. Dolan, G. Kahaly [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2015. – Vol. 60. – P. 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.03.006>

173. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency / L. B. Rasmussen, L. Schomburg, J. Köhrle [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 164, N 4. – P. 585-590. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1026>

174. Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis / Y. Fan, S. Xu, H. Zhang [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 904573. <https://doi.org/10.1155/2014/904573>

175. Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETI study / I. Pirola, M. Rotondi, A. Cristiano [et al.] // *Endocrinol. Diabetes Nutr. (Engl. Ed).* – 2020. – Vol. 67, N 1. – P. 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.03.018>

176. Sex Difference and Interaction of SIRT1 and FOXO3 Candidate Longevity Genes on Life Expectancy: A 10-Year Prospective Longitudinal Cohort Study / J. S. Ji, L. Liu, C. Shu [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 77, N 8. – P. 1557–1563. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab378>

177. Shao, S. Autoimmune Thyroid Diseases and Th17/Treg Lymphocytes / S. Shao, X. Yu, L. Shen // *Life Sci.* – 2018. – Vol. 192. – P. 160-165. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.026>

178. Shetty, A. Cytomorphological spectrum of Hashimoto's thyroiditis and its correlation with hormonal profile and hematological parameters / A. Shetty, V. Chowdappa // *J. Cytol.* – 2019. – Vol. 36, N 3. – P. 137-141. https://doi.org/10.4103/JOC.JOC_50_18

179. SIRT1 and Aging Related Signaling Pathways / C. Chen, M. Zhou, Y. Ge, X. Wang // *Mech. Ageing Dev.* – 2020. – Vol. 187. – P. 111215. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111215>

180. Song, Y. Evolving understanding of autoimmune mechanisms and new therapeutic strategies of autoimmune disorders / Y. Song, J. Li, Y. Wu // *Signal*

Transduct. Target Ther. – 2024. – Vol. 9, N 1. – P. 263.
<https://doi.org/10.1038/s41392-024-01952-8>

181. Štefanić, M. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Relation to Hashimoto's Thyroiditis: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression of Observational Studies / M. Štefanić, S. Tokić // Eur. J. Nutr. – 2020. – Vol. 59, N 3. – P. 859–872. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01991-w>

182. Subclinical hypothyroidism: a review / B. Biondi, A. R. Cappola, D. S. Cooper [et al.] // JAMA. – 2019. – Vol. 322, N 2. – P. 153–160.
<https://doi.org/10.1001/jama.2019.9052>

183. The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis / N. Mansournia, M. A. Mansournia, S. Saedi, J. Dehghan // Journal of endocrinological investigation. – 2014. – Vol. 37, N 5. – P. 473–476.
<https://doi.org/10.1007/s40618-014-0064-y>

184. The Association between Severity of Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis / N. C. Bozkurt, B. Karbek, B. Ucan [et al.] // Endocr. Pract. – 2013. – Vol. 19, N 3. – P. 479–484.

185. The association of FokI and ApaI polymorphisms in vitamin D receptor gene with autoimmune thyroid diseases in the northwest of Iran / R. Zarrin, M. Bagheri, A. Mehdizadeh [et al.] // Medical Journal of The Islamic Republic of Iran. – 2018. – Vol. 32, N 1. – P. 18-21. <https://doi.org/10.14196/mjiri.32.4>

186. The Complex Role of Regulatory T Cells in Immunity and Aging / L. Rocamora-Reverte, F. L. Melzer, R. Würzner, B. Weinberger // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 11. – P. 616949. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.616949>

187. The Correlation between Vitamin D and Levels of IFN- γ , NF-KB, Thyroid Antibodies in down Syndrome: Study in Indonesian Children / Y. Hisbiyah, A. Endaryanto, B. Setyoboedi [et al.] // Acta Biomed. – 2022. – Vol. 93, N 6. – e2022342. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i6.13722>

188. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases / T. Ao, J. Kikuta, M. Ishii [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, N 11. – P. 1624. <https://doi.org/10.3390/biom11111624>

189. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis / S. Wang, Y. Wu, Z. Zuo [et al.] // *Endocrine*. – 2018. – Vol. 59, N 3. – P. 499–505. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1532-5>.

190. The functional polymorphisms of VDR, GC and CYP2R1 are involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases / N. Inoue, M. Watanabe, N. Ishido [et al.] // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2014. – Vol. 178, N 2. – P. 262–269. <https://doi.org/10.1111/cei.12420>

191. The HLA-B gene and Hashimoto disease in Han Chinese children: a case-control and family-based study / C. Y. Huang, T. Y. Chang, C. C. Chu [et al.] // *Tissue Antigens*. – 2012. – Vol. 80, N 5. – P. 431–436. <https://doi.org/10.1111/tan.12003>

192. The impact of environmental factors and contaminants on thyroid function and disease from fetal to adult life: current evidence and future directions / A-M. Shulhai, M. Petraroli, V. Patianna [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1429884. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1429884>

193. The Impact of Vitamin D Supplementation on the IFN γ -IP10 Axis in Women with Hashimoto's Thyroiditis Treated with Levothyroxine: A Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial / B. Robat-Jazi, S. Mobini, R. Chahardoli [et al.] // *Iran J. Allergy Asthma Immunol*. – 2022. – Vol. 21, N 4. – P. 407–417. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v21i4.10288>

194. The relationship of 19 functional polymorphisms in iodothyronine deiodinase and psychological well-being in hypothyroid patients / Y. Y. Cho, H. J. Kim, H. W. Jang [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 57, N 1. – P. 115–124. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1307-4>

195. The Role of Nutrition on Thyroid Function / A-M. Shulhai, R. Rotondo, M. Petraroli [et al.] // *Nutrients*. – 2024. – Vol. 16, N 15. – P. 2496. <https://doi.org/10.3390/nu16152496>
196. Thyroidectomy versus medical management for euthyroid patients with hashimoto disease and persisting symptoms: a randomized trial / I. Guldvog, L. C. Reitsma, L. Johnsen [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2019. – Vol. 170, N 7. – P. 453–464. <https://doi.org/10.7326/M18-0284>
197. Tizaoui, K. Association between VDR polymorphisms and rheumatoid arthritis disease: Systematic review and updated meta-analysis of case-control studies / K. Tizaoui, K. Hamzaoui // *Immunobiology*. – 2015. – Vol. 220, N 6. – P. 807-816. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.12.013>
198. Tomer, Y. Interferon induced thyroiditis. Best practice & research / Y. Tomer, F. Menconi // *Clinical endocrinology & metabolism*. – 2009. – Vol. 23. – P. 703-712. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.07.004>
199. Tomer, Y. Hepatitis C and interferon induced thyroiditis / Y. Tomer // *Journal of autoimmunity*. – 2010. – Vol. 34, N 3. – P. J322-J326. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.11.008>
200. Tomer, Y. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function / Y. Tomer, T. F. Davies // *Endocrine Reviews*. – 2013. – Vol. 24, N 5. – P. 694-717. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0030>
201. Van Etten, E. The vitamin D receptor gene FokI polymorphism: functional impact on the immune system / E. van Etten, L. Verlinden, A. Giulietti // *Eur. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 37, N 2. – P. 395–405. <https://doi.org/10.1002/eji.200636043>
202. Vargas-Uricoechea, H. Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease / H. Vargas-Uricoechea // *Cells*. – 2023. – Vol. 12, N 6. – P. 918. <https://doi.org/10.3390/cells12060918>
203. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel / D. S. McLeod, P. Caturegli, D. S. Cooper [et al.] // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311, N 15. – P. 1563–1565. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.285606>

204. Variations in CD14 gene are associated with autoimmune thyroid diseases in the chinese population / X. Jia, B. Wang, Q. Yao [et al.] // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 9. – P. 811. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00811>
205. VDR Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Autoimmunity: A Narrative Review / C. Agliardi, F. R. Guerini, E. Bolognesi [et al.] // *Biology (Basel)*. – 2023. – Vol. 12, N 7. – P. 916. <https://doi.org/10.3390/biology12070916>
206. Virus-driven autoimmunity and lymphoproliferation: the example of HCV infection / A. L. Zignego, L. Gragnani, A. Piluso [et al.] // *Expert reviews of clinical immunology*. – 2015. – Vol. 11, N 1. – P. 15-31. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.997214>
207. Vitamin D and Hashimoto's Thyroiditis: Observations from CROHT Biobank / M. Cvek, D. Kaličanin, A. Barić [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, N 8. – P. 2793. <https://doi.org/10.3390/nu13082793>
208. Vitamin D and Thyroid Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / S. Taheriniya, A. Arab, A. Hadi [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 171. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00831-5>
209. Vitamin D Deficiency Affects Thyroid Autoimmunity and Dysfunction in Iodine-Replete Area: Korea National Health and Nutrition Examination Survey / M. Kim, E. Song, H.-S. Oh [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 58, N 2. – P. 332–339. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1425-z>
210. Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents: A Critical Vitamin D Level for This Association? / O. Evliyaoğlu, M. Acar, B. Özcabı [et al.] // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 7, N 2. – P. 128–133. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2011>
211. Vitamin D, FOXO3a, and Sirtuin1 in Hashimoto's Thyroiditis and Differentiated Thyroid Cancer / N. Roehlen, C. Doering, M.-L. Hansmann [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 527. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00527>

212. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential / W. Dankers, E. M. Colin, J. P. van Hamburg [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 697. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697>

213. Vitamin D in Hashimoto's Thyroiditis and Its Relationship with Thyroid Function and Inflammatory Status / I. M. B. Botelho, N. A. Moura, C. A. Silva [et al.] // *Endocr. J.* – 2018. – Vol. 65, N 10. – P. 1029–1037. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0166>

214. Vitamin D insufficiency is not associated with thyroid autoimmunity in Slovak women with Hashimoto's disease / L. Filipova, Z. Lazurova, P. Fulop, I. Lazurova // *Bratisl. Lek. Listy*. – 2023. – Vol. 124, N 3. – P. 182-186.

215. Vitamin D receptor gene ApaI, TaqI, FokI and BsmI polymorphisms in a group of Turkish patients with Hashimoto's thyroiditis / D. Yazici, D. Yavuz, O. Tarcin [et al.] // *Minerva Endocrinologica*. – 2013. – Vol. 38, N 2. – P. 195-201.

216. Vitamin D receptor gene FokI but not TaqI, ApaI, BsmI polymorphism is associated with Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis / X. Wang, W. Cheng, Y. Ma, J. Zhu // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – P. 41540. <https://doi.org/10.1038/srep41540>

217. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Autoimmune Thyroiditis: Are They Associated with Disease Occurrence and Its Features? / A. Maciejewski, M. J. Kowalczyk, W. Herman [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 8197580. <https://doi.org/10.1155/2019/8197580>

218. Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D levels in Hashimoto's thyroiditis / S. Giovinazzo, T.M. Vicchio, R. Certo [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 55, N 2. – P. 599-606. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0942-5>

219. Vitamin-D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms (TaqI, FokI) in Turkish Patients with Hashimoto's Thyroiditis: Relationship to the levels of Vit-D and Cytokines / B. Guleryuz, F. Akin., M.T. Ata [et al.] // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. – 2016. – Vol. 16, N 2. – P. 131-139. <https://doi.org/10.2174/1871530316666160728092613>

220. Vitamin D Status in Hashimoto's Thyroiditis and Its Association with Vitamin D Receptor Genetic Variants / H. W. Z. Hanna, C. Rizzo, R. M. A. Halim [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2021. – Vol. 212. – P. 105922. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105922>

221. Vitamin D Supplementation Changed Relationships, Not Levels of Metabolic-Hormonal Parameters in Autoimmune Thyroiditis / K. Vondra, R. Bilek, P. Matucha [et al.] // *Physiol. Res.* – 2017. – Vol. 66, Suppl. 3. – S409–S417. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933727>

222. Vitamin D Supplementation Reduces Thyroid Peroxidase Antibody Levels in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: An Open-Labeled Randomized Controlled Trial / S. Chaudhary, D. Dutta, M. Kumar [et al.] // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 20, N 3. – P. 391. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.179997>

223. Waliszewska-Prosół, M. Hashimoto Encephalopathy-Still More Questions than Answers / M. Waliszewska-Prosół, M. Ejma // *Cells.* – 2022. – Vol. 11, N 18. – P. 2873. <https://doi.org/10.3390/cells11182873>

224. Wang, J. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease / J. Wang // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7, N 4. – P. 2485–2498. <https://doi.org/10.3390/nu7042485>

225. Waterhouse, J. C. Reversing bacteria-induced vitamin D receptor dysfunction is key to autoimmune disease / J. C. Waterhouse, T. H. Perez, P. I. Albert // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2009. – Vol. 1173. – P. 757–765. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04637.x>

226. Weetman, A. P. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto / A. P. Weetman // *European thyroid journal.* – 2013. – Vol. 1, N 4. – P. 243-250. <https://doi.org/10.1159/000343834>

227. Weetman, A. P. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis / A. P. Weetman // *J. Endocrinol. Invest.* – 2021. – Vol. 44, N 5. – P. 883-890. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01477-1>

228. Wen, L. How can the innate immune system influence autoimmunity in type 1 diabetes and other autoimmune disorders? / L. Wen, F. S. Wong // *Crit. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 25, N 3. – P. 225–250. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v25.i3.40>

229. Whitfield, G. K. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene / G. K. Whitfield // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 177, N 1-2. – P. 145–159. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(01\)00406-3](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00406-3)

230. Wiersinga, W. M. Hashimoto's Thyroiditis / W. M. Wiersinga // *Thyroid Diseases. Endocrinology* / eds. : P. Vitti, L. Hegedüs. – Cham : Springer, 2018. – P. 205-247.

231. Worldwide trends in all-cause mortality of auto-immune systemic diseases between 2001 and 2014 / M. Scherlinger, P. Mertz, F. Sagez [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2020. – Vol. 19, N 6. – P. 102531. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102531>

232. Zhang, K. The association of common autoimmune diseases with autoimmune thyroiditis: a two-sample Mendelian randomization study / K. Zhang, Z. Luo, X. Wang // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1383221. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1383221>

233. Zimmermann, M. B. Iodine deficiency and thyroid disorders / M. B. Zimmermann, K. Boelaert // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. – Vol. 3, N 4. – P. 286-95. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70225-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70225-6)