

На правах рукописи

Валигун Янина Сергеевна

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

3.3.3. Патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России)

Научный доктор медицинских наук
руководитель: **Плахотников Иван Александрович**

Официальные **Резниченко Наталья Анатольевна**
оппоненты: доктор медицинских наук, профессор, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, профессор кафедры

Булгакова Светлана Викторовна
доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии и гериатрии, заведующая кафедрой

Ведущая **Федеральное государственное бюджетное образовательное**
организация: **учреждение высшего образования "Дагестанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита состоится «19» сентября 2025 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.400.04 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. e-mail: ds21.2.400.04.ph@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 и на сайте организации www.dnmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.400.04
кандидат медицинских наук, доцент

Фабер Анна Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Аутоиммунные заболевания широко распространены и являются одной из основных проблем здравоохранения (Scherlinger M. et al., 2020; Song Y. et al., 2024). К ним относят и аутоиммунную патологию щитовидной железы (тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса и др.), которая характеризуется нарушением иммунной толерантности к тиреоидным антигенам (Asa S.L. et al., 2023; Tywanek E. et al., 2024; Vargas-Uricoechea H. et al., 2025). Среди аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) наиболее распространённым является аутоиммунный тиреоидит (Е06.3, АИТ), который сопровождается прогрессирующей деструкцией ткани ЩЖ вследствие продукции аутоантител и лимфоцитарной инфильтрации тканей эндокринного органа. АИТ является основной причиной гипотиреоза.

Распространённость АИТ зависит от пола и возраста (Strikić Đula I. et al., 2022; Dwivedi S.N. et al., 2023; Zhang M. et al., 2023), социально-экономического статуса и различий в уровне здравоохранения, этнической принадлежности (Díez J.J. et al., 2023; St. Sauver J.L. et al., 2025), сезонности (Marcsec R. et al., 2022), функции генов (Lee H.J. et al., 2023), воздействия климатических факторов, загрязняющих веществ, сопутствующих заболеваний, курения и употребления алкоголя (Attard C.C. et al., 2022; Shulhai A-M. et al., 2024; Zhang K. et al., 2024), потребления йода (Teti C. et al., 2021), нутриентного дефицита различных микроэлементов, витаминов и т.д. (Aktaş H.Ş., 2020; Shulhai A-M. et al., 2024).

Характерной особенностью АИТ является то, что он чаще возникает у женщин, чем у мужчин (в 4-10 раз), а показатели заболеваемости увеличиваются с возрастом (Vargas-Uricoechea H. et al., 2025). По данным различных исследований, распространённость АИТ колеблется в пределах от 0,1-1,2% у детей до 6,0-11,0% у взрослых (Colin M.D., Gilbert H.D., 1996; Корытко С.С. и соавт., 2013; Грязнова М.А., Хамнуева Л.Ю., 2017; Ragusa F. et al., 2019). В России распространённость АИТ достигает 3-4% (Рожко В.А., 2019).

Основным методом лечения гипотиреоза при АИТ является восстановление эутиреоидного состояния, что достигается назначением препарата гормона ЩЖ – тироксина. Однако 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 (Fugger L. et al., 2020; Song Y. et al., 2024).

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 ЩЖ (Ralli M. et al., 2020; Lee H.J. et al., 2023).

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 (Li C.W. et al., 2017; Рагимова Р., 2022). В этих процессах немаловажную роль могут играть и полиморфизмы гена рецептора витамина D – *VDR*. Однако имеющиеся в литературе результаты исследований ассоциации полиморфизмов *VDR* (*ApaI*, *BsmI*, *TaqI* и *FokI*) с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ неубедительны (Gao X.R., Yu Y.G., 2018; Wang S. et al., 2018).

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, регуляторных Т лимфоцитов (Treg) и др., что играет патогенетическую роль при аутоиммунной реакции в ЩЖ (Lebiedziński F. et al., 2023).

Всё вышеизложенное является обоснованием продолжения исследований, направленных на оценку роли в патогенезе нарушения толерантности к аутоантигенам ЩЖ 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.) доказательств иммуномодулирующей роли витамина D (Mohr S.B., 2008; Поворознюк В.В. и соавт., 2014; W.Dankers et al., 2016; Holick M.F., 2016; Grant W.B., 2024) 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 ЩЖ у людей, однако результаты этих исследований оказались противоречивыми, а поиск ответов продолжается до настоящего времени (Wang S. et al., 2018; Ralli M. et al., 2020; Johnson C.R., Thacher T.D., 2023). Необходимо отметить наличие разночтений о

влиянии витамина D не только на риск развития АИТ, но и на продукцию при АИТ аутоантител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) (Bozkurt N.C. et al., 2013; D'Aurizio F. et al., 2015; Mazokopakis E.E. et al., 2015; Yasmeh J. et al., 2016; Vahabi Anaraki P. et al., 2017; Wang S. et al., 2018; Nodehi M. et al., 2019; Chao G. et al., 2020).

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 (Dankers W. et al., 2016). 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 также 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 ЩЖ. Представляется также важным и оценка патогенетической эффективности приёма препарата витамина D пациентами с АИТ.

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 женщин 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 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) ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, 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 их клинические данные. Соискатель выполнил оценку всех полученных лабораторных результатов исследования, написал все разделы 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

Работа 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.

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 ЩЖ, 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 ЩЖ у женщин.

Второй этап работы был посвящён изучению роли витамина D в лечении женщин с АИТ. Для оценки саногенетической эффективности препарата витамина D было изучено его влияние на уровни тиреоидных гормонов, аутоиммунных маркеров и цитокинов. 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 ЩЖ 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, раздела «Заключение», «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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Согласно разработанному дизайну (типа «случай-контроль»), всего в работу отобрали 373 женщины в возрасте от 18 до 88 лет. 241 женщина имели диагноз аутоиммунного тиреоидита (основная группа). 132 женщины без заболеваний ЩЖ вошли в контрольную группу. При этом по возрасту женщины основной и контрольной групп не отличались друг от друга (50 [36; 63] лет против 47 [35; 60] лет соответственно; $p=0,147$).

Женщин для исследования отбирали методом случайной выборки, учитывая критерии включения и исключения. Критерии включения в основную группу: женский пол, наличие аутоиммунного тиреоидита и получение письменного добровольного информированного согласия. Критерии исключения: мужской пол, наличие других заболеваний ЩЖ, других аутоиммунных и эндокринных нарушений, психической, онкологической и гематологической патологии, острых или хронических воспалительных заболеваний.

Дизайн исследования включал два этапа. На первом этапе при помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени были изучены ассоциации полиморфных вариантов гена VDR (rs1544410, BsmI) с развитием АИТ у женщин как в общей группе, так и в двух подгруппах – у лиц репродуктивного ($n=208$) и постменопаузального возраста ($n=165$).

Кроме молекулярно-генетических исследований, лица репродуктивного возраста ($n=130$) прошли анкетирование и были обследованы лабораторно (иммуноферментный анализ) с определением сывороточных концентраций 25(OH)D, гормонов сТ3, сТ4, ТТГ, антитиреоидных антител АТ-ТПО и АТ-ТГ и цитокинов (RANKL, OPG, IL-1 β , -6, -8, -17A, TNF- α , а также IL-4 и -10). Контрольными данными служили результаты обследования 78 условно здоровых женщин. По показателям возраста женщины основной и контрольной групп существенно не отличались (37 [31; 45] лет и 37,5 [29; 43] лет соответственно; $p=0,757$).

Исследования первого этапа позволили выявить генетические и анамнестические предикторы развития АИТ, определить гормональные и

иммунные особенности женщин с АИТ, в том числе в зависимости от полиморфизма rs1544410 и длительности заболевания.

На втором этапе исследования была выполнена оценка саногенетических эффектов применения препарата витамина D у женщин с АИТ. Для этого женщины с АИТ были распределены в 2 равноценные группы. Женщины обеих групп получали препарат левотироксина натрия. Индивидуально подобранная доза вышеуказанного препарата обеспечивала у всех пациентов на всём протяжении лечения целевые уровни ТТГ в пределах от 0,23 до 3,40 мкМЕ/мл.

В отличие от представителей группы сравнения (n=51) женщинам основной группы (n=60) наряду с гормональной заместительной терапией в схему лечения был включён препарат витамина D (Аквадетрим®, "POLPHARMA", Польша) с применением схем насыщения с учетом исходных уровней 25(OH)D (Пигарова Е.А. и соавт., 2019).

Длительность лечения составила 6 месяцев. До начала и по окончании терапии все женщины прошли обследование. В сыворотке крови определяли уровни 25(OH)D, маркеров ЩЖ, цитокинов. Сравнительный анализ полученных результатов в двух группах женщин, имеющих АИТ, позволил оценить саногенетические эффекты приёма препарата витамина D.

Статистическая обработка включала определение показателей медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]) и осуществлялась с помощью U-теста Манна-Уитни, рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, Т-критерия Вилкоксона, ранговой корреляции Спирмена (rs). Для анализа частоты признака в группах использовали критерий Хи-квадрат, а также рассчитывали величину отношения шансов (OR) и 95% доверительный интервал (95% CI). Статистически значимыми отличия считали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов тестирования полиморфизма rs1544410 гена VDR в общей группе обследованных женщин различного возраста (n=373) показал, что в группе пациентов с АИТ генотипы и аллели VDR встречались с такой же частотой, как и в контрольной группе ($p > 0,05$). Обработка данных генетического анализа женщин в возрасте старше 49 лет (в постменопаузе) также не выявила особенностей распределения при АИТ генотипов и аллелей вышеуказанного полиморфизма ($p > 0,05$).

В группе же женщин репродуктивного возраста среди пациентов с АИТ (Таблица 1) по сравнению с группой контроля чаще встречались лица с G-аллелем (OR=1,56; 95% CI: 1,04-2,35; $p=0,041$). В этой же группе пациентов с АИТ была увеличена и частота G/G-генотипа полиморфизма rs1544410 (OR=1,93; 95% CI: 1,06-3,50; $p=0,043$).

Анализ данных анамнеза до дебюта заболевания показал, что женщины в репродуктивном возрасте, имеющие АИТ, статистически не отличались от женщин без патологии ЩЖ по таким показателям, как возраст менархе, длительность менструального цикла, частота аменореи или меноррагий, регулярность курения и количество выкуриваемых сигарет, частота простудных заболеваний и занятий физкультурой ($p > 0,05$).

Таблица 1 – Полиморфные варианты VDR (rs1544410) при АИТ у женщин репродуктивного возраста

Генетический маркер	Контрольная группа, n=78		Основная группа, n=130		P
	абс	%	абс	%	
A	68	43,6	86	33,1	0,041
G	88	56,4	174	66,9	
A/A+A/G	55	70,5	72	55,4	0,043
G/G	23	29,5	58	44,6	

При этом представители основной и контрольной групп отличались по количеству принимаемого алкоголя (соответственно 7 [4; 25] граммов против 5 [3; 8] граммов спирта в неделю; $p=0,023$). Удельный вес женщин, указавших на регулярный приём алкоголя (1 раз в неделю и чаще) до дебюта развития АИТ составил 25,4% ($n=33$), что было в 2 раза выше ($p=0,047$) показателя группы контроля – 12,8% ($n=10$).

Длительность приема солнечных ванн в группе женщин с АИТ (Рисунок 1) была меньше, чем в группе контроля (0 [0; 48] часов в год против 25 [0; 72] часов в год; $p=0,010$). Также удельный вес женщин, указывающих на регулярный приём солнечных ванн (Рисунок 2), в основной группе был достоверно ниже, чем в группе контроля ($p=0,012$).

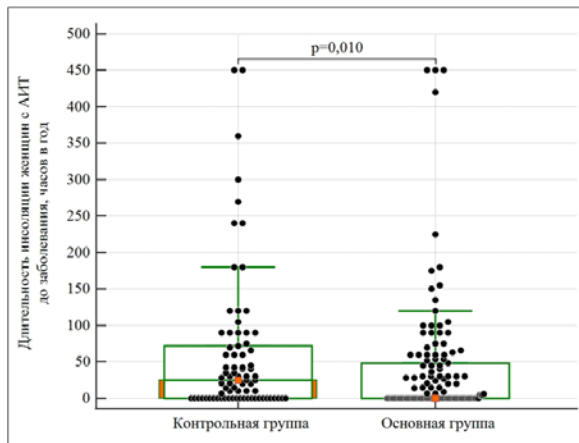


Рисунок 1 – Длительность инсоляции (часов в год) у женщин с АИТ до дебюта заболевания

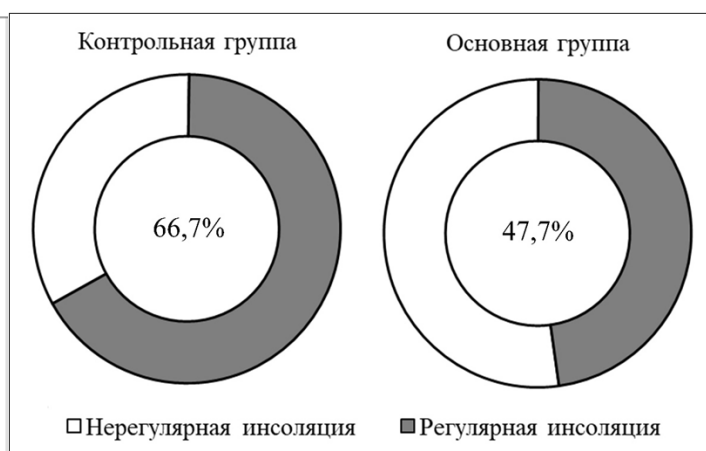


Рисунок 2 – Удельный вес женщин среди больных АИТ, указавших на регулярный приём солнечных ванн (ежегодно в летнее и/или зимнее время) до дебюта заболевания

Сывороточные уровни АТ-ТПО и АТ-ТГ у женщин с АИТ составили соответственно 315,8 [211,1; 712,5] Ед/мл и 53,4 [29,0; 90,4] Ед/мл и были достоверно выше ($p<0,001$) аналогичных показателей здоровых женщин (соответственно 17,2 [11,5; 23,8] Ед/мл и 28,8 [19,7; 39,7] Ед/мл).

Корреляционный анализ изученных показателей помимо закономерных корреляций между тиреоидными гормонами, а также между уровнями АТ-ТПО и

АТ-ТГ, показал отрицательную связь ($r_s=-0,201$; $p=0,022$) значений АТ-ТПО с 25(ОН)D (Рисунок 3).

Данная ассоциация между уровнями витамина D и АТ-ТПО была обусловлена результатами, полученными у пациентов с продолжительностью АИТ до 3-х лет ($r_s=-0,366$; $p=0,007$). В подгруппе же женщин с длительностью АИТ более 3-х лет такой корреляции обнаружено не было ($r_s=-0,08$; $p=0,512$).

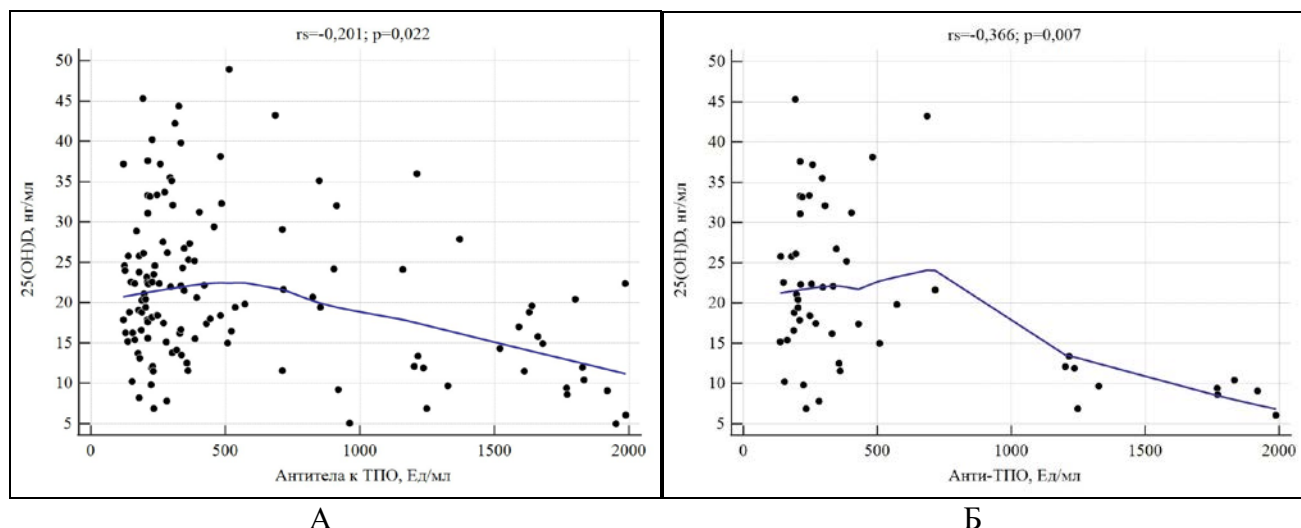


Рисунок 3 – Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием в сыворотке крови 25(ОН)D и АТ-ТПО в общей группе женщин с АИТ (А, $n=130$) и с длительностью заболевания до 3-х лет (Б, $n=54$)

Больные с АИТ характеризовались повышенными значениями IL-1 β (3,55 [2,2; 5,9] пг/мл против 2,05 [1,5; 3,2] пг/мл в контроле; $p<0,001$), IL-6 (4,1 [2,3; 6,5] пг/мл против 1,65 [1,0; 2,8] пг/мл в контроле; $p<0,001$), IL-17A (4,0 [2,8; 5,2] пг/мл против 2,05 [1,2; 3,3] пг/мл в контроле; $p<0,001$), сниженными показателями OPG/RANKL (20,4 [11,3; 29,9] против 23,4 [17,2; 37,2] в контроле; $p=0,013$).

Оценка цитокинового статуса в зависимости от генетического профиля гена VDR (Рисунок 4) показала, что в группе контроля у женщин при наличии G/G-генотипа полиморфизма rs1544410 концентрации IL-6 были в 2,3 раза выше, чем у обладателей А-аллеля (2,8 [1,7; 3,5] пг/мл против 1,2 [0,3; 2,1] пг/мл; $p<0,001$), а IL-17A – в 1,55 раза (3,1 [1,2; 5,0] против 2,0 [1,0; 3,1] пг/мл; $p=0,049$).

Кроме того, у носителей G-аллеля (A/G+G/G) индекс OPG/RANKL составил 22,1 [16,6; 34,4], что было достоверно ниже ($p=0,038$) по сравнению со значением индекса в подгруппе носителей AA-генотипа – 38,6 [18,1; 47,1].

В основной группе женщин также установлены ассоциации G/G-генотипа с уровнями цитокинов (Рисунок 5). У пациентов с G/G-генотипом концентрации IL-1 β были выше на 69,0% (4,9 [3,0; 7,0] пг/мл против 2,9 [2,05; 4,48] пг/мл; $p=0,002$), IL-17A – на 27,6% (4,85 [3,0; 5,6] пг/мл против 3,80 [2,60; 4,20] пг/мл; $p=0,004$), IL-6 – на 38,2% (4,7 [2,5; 7,2] пг/мл против 3,4 [1,9; 6,05] пг/мл; $p=0,044$), чем у обладателей генотипов A/G и A/A.

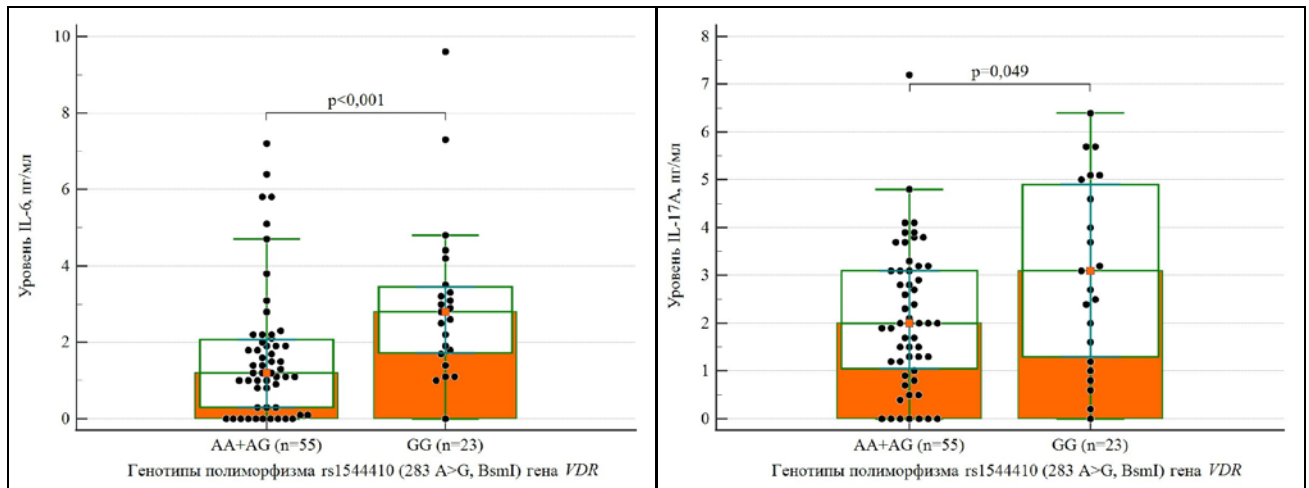


Рисунок 4 – Концентрации IL-6 и IL-17A в сыворотке крови у женщин контрольной группы, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1544410 гена *VDR*

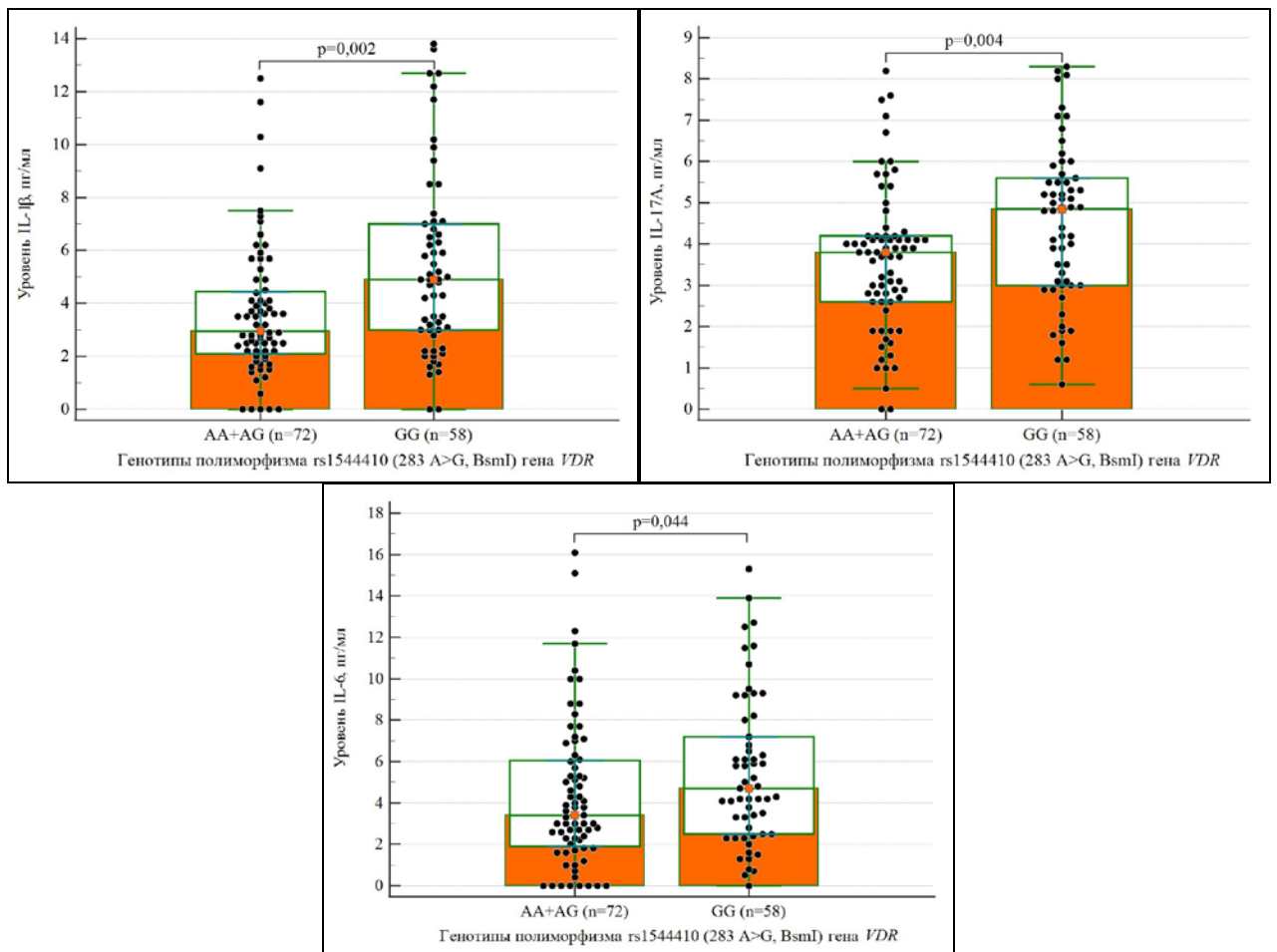


Рисунок 5 – Концентрации IL-1 β , IL-6 и IL-17A в сыворотке крови у женщин с АИТ, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1544410 гена *VDR*

Изучение баланса цитокинов у женщин в зависимости от продолжительности заболевания показал более высокие концентрации IL-17A (4,15 [3,0; 5,45] против 3,4 [2,6; 4,2] пг/мл; $p = 0,015$) и TNF- α (1,85 [0,0; 4,7] против 0,55 [0,0; 3,0] пг/мл; $p = 0,035$) у лиц, страдающих АИТ более 3-х лет (Рисунок 6).

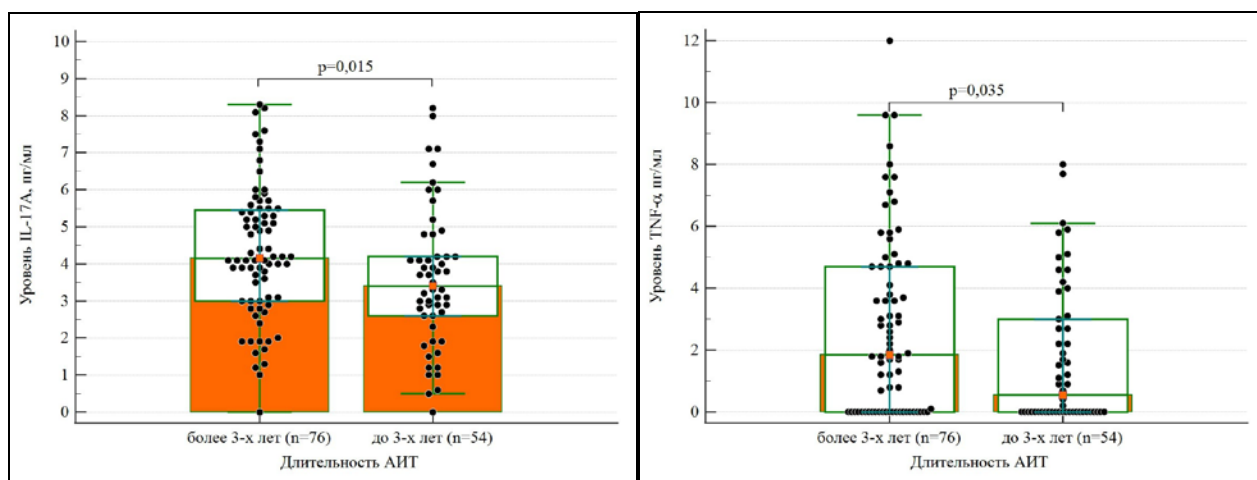


Рисунок 6 – Концентрации IL-17A и TNF-α в сыворотке крови у женщин с различной длительностью АИТ

Корреляционный анализ выявил связи между следующими показателями у пациентов с АИТ ($p < 0,05$): IL-1β с IL-6 ($r_s = 0,334$), IL-8 ($r_s = 0,266$), IL-17A ($r_s = 0,341$) и TNF-α ($r_s = 0,181$); IL-6 с IL-8 ($r_s = 0,385$) и IL-17A ($r_s = 0,223$); IL-8 с IL-17A ($r_s = 0,290$); TNF-α с RANKL ($r_s = 0,240$); OPG с IL-6 ($r_s = -0,218$); IL-10 с RANKL ($r_s = -0,227$). Кроме того, были выявлены отрицательные ассоциации между показателями 25(OH)D и IL-1β ($r_s = -0,374$; $p < 0,001$) в общей группе женщин (Рисунок 7), а также АТ-ТПО и OPG/RANKL среди пациентов с длительностью АИТ до 3-х лет ($r_s = -0,278$; $p = 0,042$).

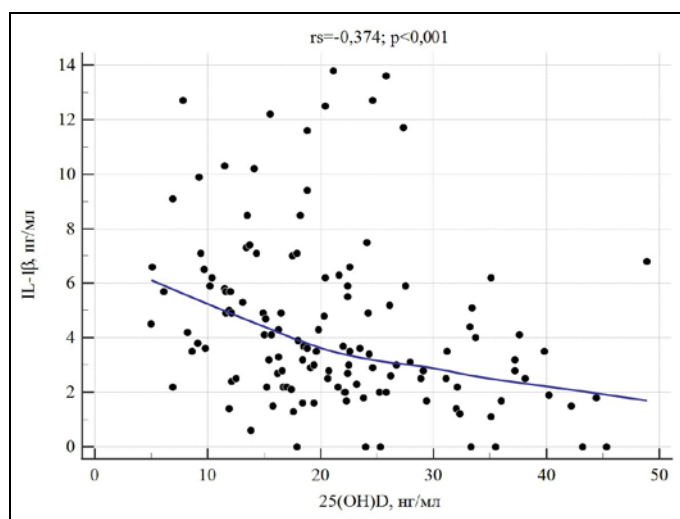


Рисунок 7 – Корреляция между сывороточными уровнями 25(OH)D и IL-1β у женщин с АИТ

Индивидуально подобранная для каждой женщины доза левотироксина натрия обеспечивала на всём протяжении лечения целевые уровни ТТГ в пределах 0,23-3,40 мкМЕ/мл. При этом уровни тиреоидных гормонов, значения АТ-ТГ не изменялись к концу 6-месячной терапии и не отличались у женщин основной группы и группы сравнения ($p > 0,05$).

В основной группе в результате лечения было установлено увеличение ($p < 0,001$) концентраций 25(OH)D – от 19,7 [15,9; 26,8] нг/мл до 38,8 [34,6; 44,4]

нг/мл (Рисунок 8), тогда как в группе сравнения показатели витамина D оставались на прежнем уровне (20,4 [12,1; 26,1] нг/мл до лечения и 19,4 [15,4; 22,8] нг/мл после; $p>0,05$).

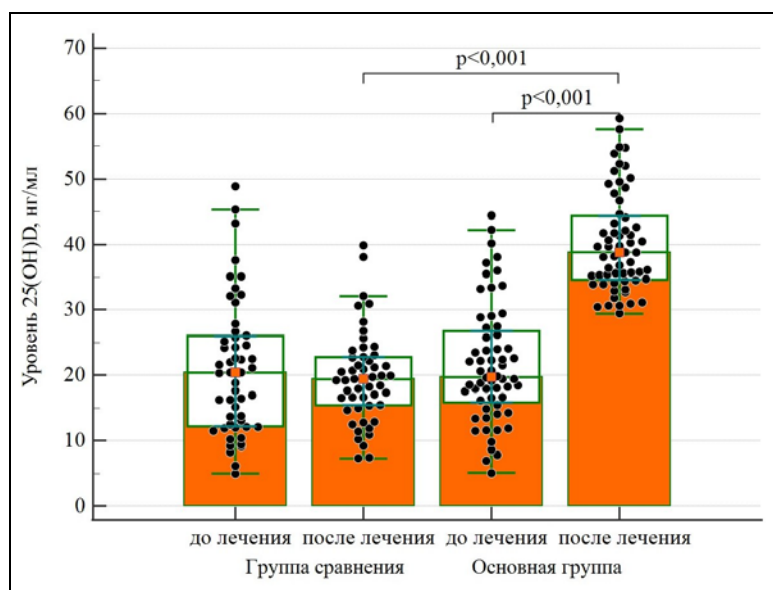


Рисунок 8 – Сывороточные уровни 25(OH)D у женщин с АИТ в динамике лечения

У пациентов группы сравнения в динамике лечения не было обнаружено изменений концентраций АТ-ТПО (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 же группе была установлена тенденция ($p=0,080$) к снижению выработки АТ-ТПО (322,1 [225,6; 528,0] Ед/мл до лечения и 300,5 [201,7; 529,1] Ед/мл после лечения).

Как показал дальнейший анализ, эта тенденция к снижению продукции АТ-ТПО была обусловлена результатами пациентов, у которых длительность АИТ не превышала 3-х лет. У них показатель АТ-ТПО снизился достоверно ($p=0,024$) – от значений 270,9 [219,9; 359,9] Ед/мл до уровня 203,0 [191,8; 316,8] Ед/мл (Рисунок 9).

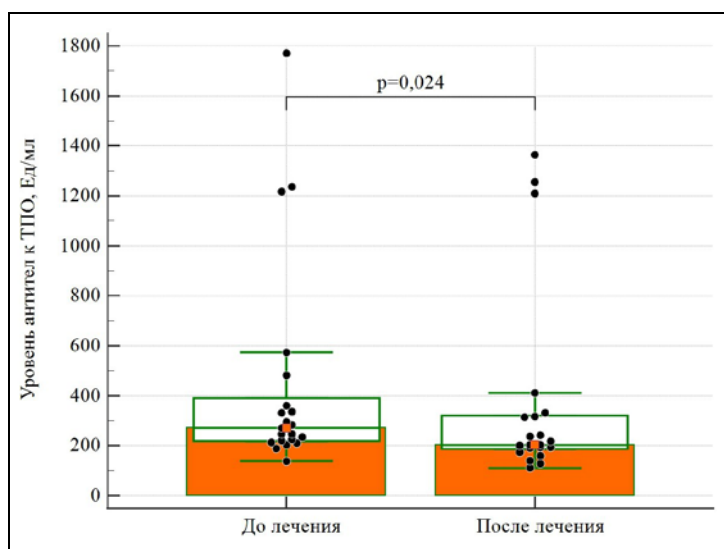


Рисунок 9 – Сывороточные уровни АТ-ТПО в динамике лечения у женщин основной группы с длительностью АИТ до 3-х лет

Исследование цитокинового статуса у женщин с АИТ в динамике лечения показало отсутствие изменений изученных цитокинов в группе сравнения ($p > 0,05$). В основной же группе включение в протокол лечения холекальциферола обусловило (Рисунок 10) снижение системной продукции IL-1 β от 3,5 [2,2; 5,8] пг/мл до 2,7 [2,05; 3,7] пг/мл ($p = 0,002$), что позволило добиться нормализации показателя (2,7 [2,05; 3,7] пг/мл против 2,05 [1,5; 3,2] пг/мл в контроле; $p > 0,05$). При этом в группе сравнения значения IL-1 β не претерпевали существенных изменений в динамике лечения (4,1 [2,4; 5,9] пг/мл до лечения и 4,3 [2,0; 7,5] пг/мл после; $p > 0,05$) и оставались выше показателей как основной группы ($p < 0,05$), так и контрольных значений ($p < 0,01$).

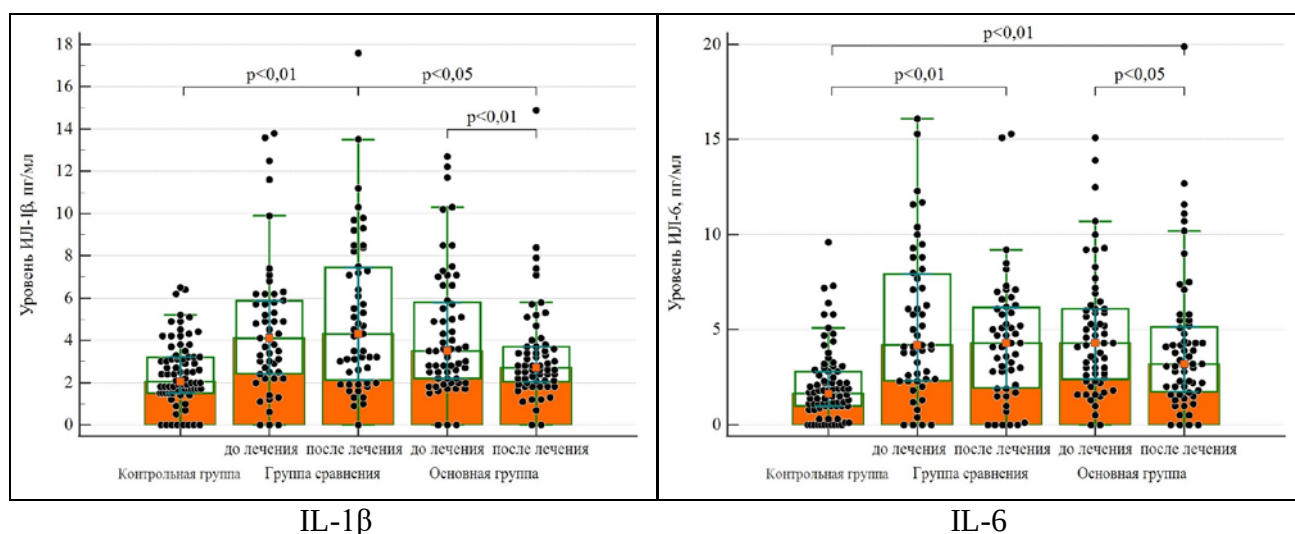


Рисунок 10 – Сывороточные уровни IL-1 β и IL-6 у женщин в динамике лечения АИТ

На фоне приёма холекальциферола у женщин с АИТ также обнаружена благоприятная динамика сывороточных уровней IL-6. 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 ($p = 0,026$).

Таким образом, все вышеизложенные результаты нашего исследования (Рисунок 11) свидетельствуют о важной роли дефицита биологических эффектов витамина D в развитии АИТ у женщин, повышая риск заболевания, обуславливая увеличение продукции как специфических аутоиммунных маркеров ЩЖ (АТ-ТПО), так и неспецифических медиаторов воспаления (IL-1 β и др.).

При этом назначение женщинам с АИТ только гормональной заместительной терапии в течение 6 месяцев не вызывает изменений в динамике лечения ($p > 0,05$) всех изученных показателей. Добавлением же препарата витамина D к стандартной заместительной терапии достигаются благоприятные патогенетические эффекты: увеличение до нормальных значений показателей 25(OH)D ($p < 0,001$), уменьшение выработки АТ-ТПО при АИТ с длительностью до 3-х лет ($p = 0,024$), нормализация продукции IL-1 β ($p = 0,002$), снижение уровня IL-6 ($p = 0,026$).

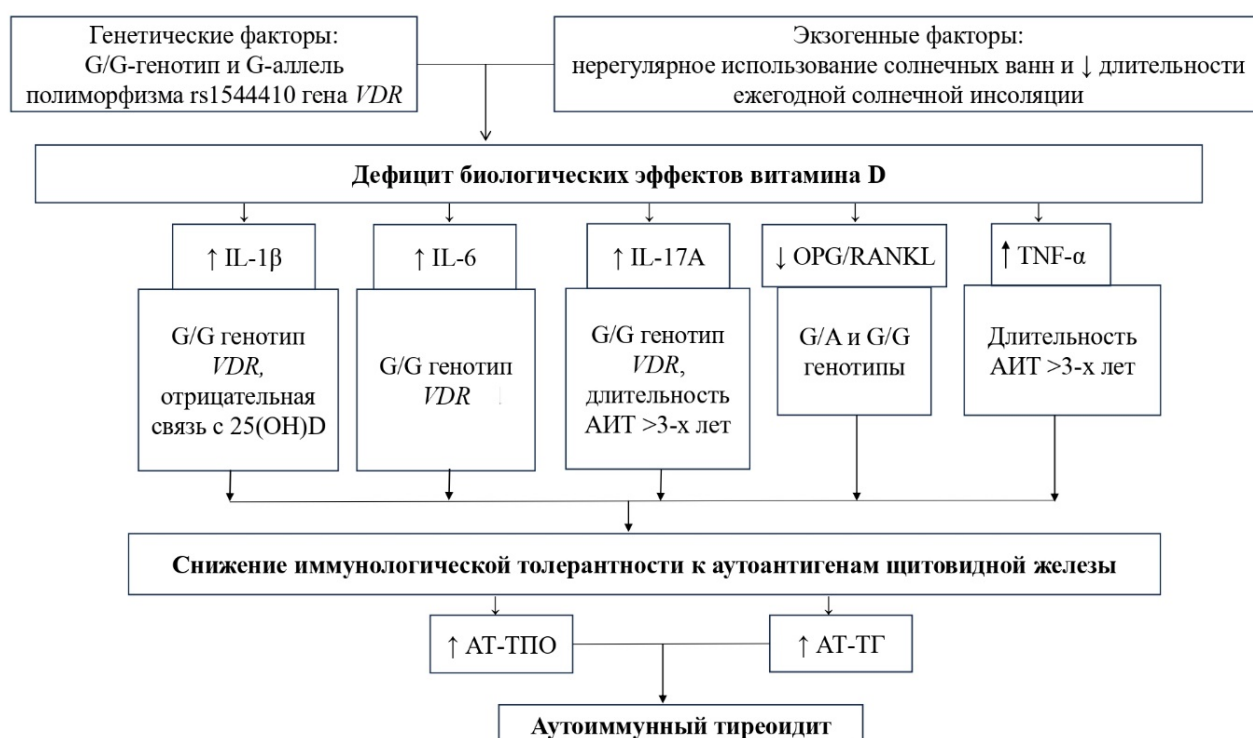


Рисунок 11 – Установленные факторы риска и патогенетические механизмы АИТ

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-1β (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-1β (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 саногенетическую 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 последиplomного образования. Результаты исследования могут быть представлены в учебных и методических документах по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у женщин.

СПИСОК РАБОТ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

1. Плахотников, И.А. Сывороточные концентрации 25(OH)D у женщин с аутоиммунным тиреоидитом / И.А. Плахотников, **Я.С. Валигун**, Д.А. Лесниченко, И.Г. Немсадзе, С.А. Джеломанова // Университетская клиника. – 2024. – № 2. – С. 17-22. **[РИНЦ, ВАК]**

2. Плахотников, И.А. Цитокиновый профиль у женщин с хроническим аутоиммунным тиреоидитом, имеющих различные полиморфные варианты гена рецептора витамина D / И.А. Плахотников, **Я.С. Валигун**, Д.А. Лесниченко, Д.Э. Майлян, И.Г. Немсадзе // Университетская клиника. – 2024. – № 3 – С. 5-10. **[РИНЦ, ВАК, K2]**

3. Плахотников, И.А. Ассоциация полиморфизма rs1544410 гена рецептора витамина D с аутоиммунным тиреоидитом у женщин репродуктивного возраста / И.А. Плахотников, **Я.С. Валигун**, Э.А. Майлян, К.Е. Ткаченко // Человек и его здоровье. – 2024. – Т. 27, № 2. – С. 39-46. [**Ядро РИНЦ, RSCI, ВАК, K2**]

4. **Валигун, Я.С.** Связь полиморфизма rs1544410 гена рецептора витамина D с аутоиммунным тиреоидитом у женщин / Я.С. Валигун // «Современная медицина: взгляд молодого врача»: материалы II Международной научно-практической конференции для ординаторов и молодых учёных, 21-22 мая 2024 г., г. Курск. – Курск: Изд-во КГМУ, 2024. – С. 86-87. [**РИНЦ**]

5. **Валигун, Я.С.** Полиморфизм rs1544410 гена рецептора витамина D и аутоиммунный тиреоидит у женщин / Я.С. Валигун, И.А. Плахотников // Материалы XVIII Международной научно-практической конференции молодых учёных-медиков Сова-2024, 17 мая 2024 г., г. Иваново. – Молодёжный инновационный вестник. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 19-20. [**РИНЦ**]

6. **Валигун, Я.С.** Исследование полиморфных вариантов гена рецептора витамина D у женщин с аутоиммунным тиреоидитом / Я.С. Валигун // «Молодые учёные – медицине»: материалы XXIII научной конференции молодых учёных и специалистов с международным участием, 24 мая 2024 г., г. Владикавказ. – Владикавказ: ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России: ИПЦ ИП Цопанова А.Ю., 2024. – С. 68-70. [**РИНЦ**]

7. **Валигун, Я.С.** Анализ генетического полиморфизма рецептора витамина D у женщин с аутоиммунным тиреоидитом / Я.С. Валигун // «Молодые лидеры в медицинской науке»: материалы II Всероссийской конференции с международным участием, 20-21 мая 2024 г., г.Томск. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2024. – С. 14-16.

8. **Валигун, Я.С.** Ассоциации полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с аутоиммунным тиреоидитом / Я.С. Валигун, И.А. Плахотников, Э.А. Майлян // «Наука побеждать ... болезнь»: сб. материалов VIII Международного медицинского форума Донбасса, 25-26 ноября 2024 г, Донецк. – Университетская клиника. – 2024. – специальный выпуск № 2. – С. 177.

9. **Валигун, Я.С.** Иммунопатологические процессы при аутоиммунном тиреоидите и роль витамина D в патогенезе заболевания / Я.С. Валигун, И.А. Плахотников, Э.А. Майлян // «Наука побеждать ... болезнь»: сб. материалов VIII Международного медицинского форума Донбасса, 25-26 ноября 2024 г, Донецк. – Университетская клиника. – 2024. – специальный выпуск № 2. – С. 178.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

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	–	нанограмм на миллилитр

пг/мл	–	пикограмм на миллилитр
cT3	–	свободный трийодтиронин
cT4	–	свободный тироксин
ТТГ	–	тиреотропный гормон
ЩЖ	–	щитовидная железа
IL	–	интерлейкин
Me	–	медиана
n	–	количество наблюдений
OPG	–	остеопротегерин
Q1; Q3	–	интерквартильный размах
RANK	–	активатор рецептора ядерного фактора κB
RANKL	–	лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB
rs	–	коэффициент ранговой корреляции Спирмена
Th	–	Т хелперы
TNF-α	–	фактор некроза опухолей альфа
VDR	–	рецептор витамина D
VDR	–	ген рецептора витамина D