

ЦИТОКИНЫ И МАРКЕРЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

Игнатенко Т. С.¹, Майлян Э. А.¹, Капанадзе Г. Д.²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» МЗ ДНР, 283003, пр. Ильича, 16, Донецк

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, 283045, пр. Ленинский, 47, Донецк

Для корреспонденции: Майлян Эдуард Апетнакович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, E-mail: mea095@yandex.ru

For correspondence: Maylyan Edward Apetnakovich, MD, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology of Donetsk National Medical University named after M. Gorky, e-mail: mea095@yandex.ru

Information about authors:

Ignatenko T. S., <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>

Maylyan E. A., <http://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Kapanadze G. D., <https://orcid.org/0000-0002-1727-2809>

РЕЗЮМЕ

Обследовано 147 женщин 31-47 лет с впервые выявленным АИТ и гипотиреозом в динамике заместительной терапии левотироксином натрия (до и спустя 6 месяцев). Контрольную группу составили 63 условно здоровые женщины, обследованные однократно. В сыворотке периферической крови определяли концентрации TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, RANKL, OPG, ТТГ и анти-ТПО.

Установлено, что исходно повышенные ($p < 0,001$) значения IL-1 β и IL-6 сохранились у пациентов и после заместительной терапии на более высоких уровнях, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Выявленная в начале терапии тенденция к повышению уровней IL-10 ($p = 0,056$) и IL-17A ($p = 0,067$) к концу наблюдения была нивелирована ($p > 0,05$). Значения TNF- α достоверно не отличались от показателей контрольной группы как исходно, так и через 6 месяцев ($p = 0,166$ и $p = 0,184$ соответственно). Оставались на уровне результатов здоровых женщин до и после лечения концентрации IL-4 ($p = 0,376$ и $p = 0,179$ соответственно), IL-8 ($p = 0,102$ и $p = 0,116$ соответственно) и OPG ($p = 0,988$ и $p = 0,661$ соответственно). Концентрации RANKL перед лечением были повышенными ($p = 0,029$), но изменение уровней цитокина утратило достоверную значимость после терапии ($p = 0,096$). Исходно сниженные значения индекса OPG/RANKL ($p = 0,017$) также не отличались при повторном обследовании от показателей контрольной группы ($p = 0,253$). Через 6 месяцев приема левотироксина женщинами с АИТ зарегистрировано достоверное ($p < 0,001$) снижение исходно повышенных уровней ТТГ до значений, характерных для контрольной группы. При этом концентрации аутоиммунных анти-ТПО антител, которые были повышены в перед началом терапии ($p < 0,001$), показали существенный прирост ($p < 0,001$) в динамике лечения.

При обследовании женщин с АИТ и подтвержденным гипотиреозом установлено, что заместительная терапия левотироксином в течение 6 месяцев существенно не влияет на продукцию большинства исследованных цитокинов. Лечение обеспечивает снижение изначально увеличенных показателей ТТГ до значений контрольной группы, но сопровождается существенным приростом исходно повышенных анти-ТПО антител.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, цитокины, тиреотропный гормон, антитела к тиреопероксидазе.

CYTOKINES AND THYROID MARKERS IN BLOOD SERUM IN WOMEN WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN THE COURSE OF TREATMENT

Ignatenko G. A.¹, Maylyan E. A.¹, Kapanadze G. D.²

¹SEI НРЕ «М. Gorky Donetsk National Medical University» МН DPR, 283003, Ilyicha Ave., 16, Donetsk

²Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after Gusak V.K., 283045, Leninsky Ave., 47, Donetsk

SUMMARY

The study involved 147 women aged 31-47 with newly diagnosed AIT and hypothyroidism in the dynamics of replacement therapy with levothyroxine (before and after 6 months). The control group consisted of 63 conditionally healthy women, examined once at the beginning of the study. In peripheral blood serum, the concentrations of TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, RANKL, OPG, TSH and TPOAb were determined.

It was found that the initially increased values ($p < 0,001$) of IL-1 β and IL-6 remained in patients after substitution therapy at higher levels than in the control group ($p < 0,001$). The tendency to an increase in the levels of IL-10 ($p = 0,056$) and IL-17A ($p = 0,067$) revealed at the beginning of therapy was leveled out ($p > 0,05$) by the end of the observation. TNF- α values did not significantly differ from those of the control group both at baseline and after 6 months

($p=0,166$ and $p=0,184$, respectively). The concentrations of IL-4 ($p=0,376$ and $p=0,179$, respectively), IL-8 ($p=0,102$ and $p=0,116$, respectively) and OPG ($p=0,988$ and $p=0,661$, respectively) remained at the level of the results of healthy women before and after treatment. RANKL concentrations before treatment were elevated ($p=0,029$), having lost their significant significance after therapy ($p=0,096$). The initially decreased values of the OPG/RANKL index ($p=0,017$) also did not differ on repeated examination from the indicators of the control group ($p=0,253$). After 6 months of taking levothyroxine in women with AIT, a significant ($p<0,001$) decrease in initially elevated TSH levels to the values characteristic of the control group was recorded against the background of a significant ($p<0,001$) increase in the concentrations of initially elevated autoimmune antibodies ($p<0,001$).

When examining women with AIT and confirmed hypothyroidism, it was found that replacement therapy with levothyroxine for 6 months did not significantly affect the production of most of the studied cytokines against the background of a decrease in the initially increased TSH values to the values of the control group and a significant increase in the initially increased TPOAb.

Key words: autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, cytokines, thyroid stimulating hormone, thyroid peroxidase antibody.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность аутоиммунного тиреоидита (АИТ) определяется его широкой распространенностью и серьезными последствиями для больных. Считается, что АИТ страдают от 6,0 до 11,0 % взрослого населения [1], а показатели ежегодной заболеваемости достигают 350 случаев на 100 000 для женского населения и 60 случаев на 100 000 для мужского [2]. АИТ обуславливает возникновение 70-80% всех случаев первичного гипотиреоза [3]. Более чем у 95% пациентов с манифестным гипотиреозом обнаруживаются диагностические концентрации антител к антигенным структурам ЩЖ [4].

В патогенезе АИТ ведущая роль отводится клеточным реакциям иммунитета [5]. Т-хелперы 1 типа (Th1) активируют цитотоксические лимфоциты и макрофаги в ткани ЩЖ, что ведет к непосредственной гибели фолликулярных клеток, а Th2 регулируют гуморальный иммунный ответ и способны избыточно стимулировать В-лимфоциты на синтез аутоантител [6]. Известно, что антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность при АИТ играет свою роль в апоптозе фолликулярных клеток ЩЖ [7]. Следует также указать, что антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО) способны индуцировать оксидативный стресс [8] и связывать комплемент [9]. Важную роль в развитии заболевания также отводят нарушениям количественного и функционального соотношения между клетками Th17, синтезирующими провоспалительные цитокины, и регуляторными Т-лимфоцитами (Treg), обладающими иммуносупрессивным эффектом [10].

Традиционное лечение АИТ направлено, в первую очередь, на устранение гипотиреоза, для чего используют заместительную гормональную терапию [11; 12]. Терапия левотироксином натрия, экзогенной формой тироксина, остается «золотым стандартом» лечения гипотиреоза на протяжении более 60 лет [13]. А целью ее является достижение эутиреоидного состояния и

предотвращение долгосрочных осложнений [3; 14]. Начальная доза левотироксина натрия в основном зависит от возраста пациента, наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, тяжести гипотиреоза [3]. Дозу титруют до тех пор, пока уровень тиреотропного гормона (ТТГ) не нормализуется [14; 15].

Следует отметить, что современные данные об особенностях динамики содержания цитокинов, антитиреоидных антител на фоне заместительной гормонотерапии АИТ с гипотиреозом в доступной литературе представлены единичными работами.

Цель работы – определить особенности динамики уровней TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа- β (RANKL), остеопротегерина (OPG), а также маркеров ЩЖ, характеризующих течение АИТ – ТТГ и анти-ТПО у женщин с АИТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работу выполняли в ГОО ВПО «Донецкий Национальный медицинский университет им.М.Горького» и институте неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (г. Донецк). Для исследования в динамике лечения (до и спустя 6 месяцев) было отобрано 147 женщин в возрасте 31-47 лет с впервые выявленным АИТ и лабораторно доказанным гипотиреозом. Критериями исключения были наличие другой аутоиммунной и эндокринной патологии; сердечно-сосудистые заболевания; метаболические расстройства; хронические заболевания печени, почек, онкологические, гематологические и психические заболевания; хронические воспалительные заболевания; прием гормональных и иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоиды и др.).

Пациентам назначалась заместительная гормональная терапия в виде препарата левотироксина натрия. С целью оценки эффективности лечения и коррекции дозы лекарственного средства каждые 2 мес. у пациентов производи-

ли оценку уровней в сыворотке крови гормонов щитовидной железы и ТТГ.

Через 6 месяцев под наблюдением осталось 136 женщин. У всех пациентов подобранная доза левотироксина натрия (от 25 до 150 мг в сутки) обеспечивала целевые уровни ТТГ – в пределах референсных значений (0,23-3,40 мМЕ/л). Контрольную группу составили 63 условно здоровые женщины аналогичного возраста без заболевания ЩЖ, обследованные однократно.

Концентрацию TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, RANKL, OPG, ТТГ и анти-ТПО исследовали в сыворотке периферической крови, отобранной утром натощак, с помощью иммуноферментных тест систем производства «Вектор-Бест» (РФ), «eBiosciences» (США), «Biomedica Medizinprodukte» (Австрия), «Алкор-Био» (РФ). Определение вышеуказанных показателей выполняли перед инициацией лечения и спустя 6 месяцев приема левотироксина натрия.

В связи с тем, что характер распределения большинства исследуемых показателей был от-

личным от нормального, при статистическом анализе осуществляли расчет медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Сравнение двух независимых выборок проводили с помощью теста Манна-Уитни, а двух связанных – Т-критерия Вилкоксона. Применяли пакет стандартных статистических программ «MedStat». Статистически значимыми отличия принимали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика содержания исследуемых цитокинов в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом на фоне заместительной гормональной терапии представлена в таблице 1. Установлено, что концентрации в сыворотке крови IL-1 β и IL-6 существенно в динамике наблюдения не изменялись ($p > 0,05$). Поэтому исходно повышенные их значения ($p < 0,001$) сохранились у пациентов на более высоких уровнях, чем в контрольной группе, и через 6 месяцев заместительной терапии ($p < 0,001$).

Таблица 1

Показатели медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3] сывороточных уровней цитокинов у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике заместительной гормональной терапии

Показатели	Здоровые женщины (n=63)	Женщины с АИТ и гипотиреозом	
		исходно (n=147)	через 6 месяцев (n=136)
TNF- α , пг/мл	0,0 [0,0; 1,1]	0,6 [0,0; 0,8]	0,4 [0,0; 0,9]
IL-1 β , пг/мл	1,8 [1,2; 2,5]	3,5 [2,2; 4,9] ***	3,4 [2,4; 4,1] ***
IL-4, пг/мл	2,1 [1,6; 3,2]	2,9 [1,5; 3,1]	2,6 [1,8; 3,4]
IL-6, пг/мл	0,5 [0,1; 0,9]	2,5 [0,0; 6,0] ***	2,6 [1,0; 4,4] ***
IL-8, пг/мл	5,4 [3,6; 9,2]	6,6 [3,8; 10,0]	6,7 [4,2; 9,2]
IL-10, пг/мл	4,8 [2,9; 6,8]	5,6 [3,6; 7,4] *	5,5 [3,5; 7,3]
IL-17A, пг/мл	1,5 [0,8; 2,7]	2,7 [0,6; 3,2] *	2,0 [0,7; 3,0]
OPG, пг/мл	78,5 [66,1; 87,2]	76,7 [49,4; 107,6]	78,7 [56,9; 98,1]
RANKL, пг/мл	2,8 [2,2; 3,9]	3,4 [2,4; 4,9] **	3,3 [2,3; 4,8] *
OPG/RANKL	25,1 [17,7; 38,5]	21,8 [12,4; 34,0] **	23,4 [15,2; 35,1]

Примечание: *, **, *** – $p < 0,1$, $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно в сравнении с показателями группы здоровых женщин.

Следует отметить, что выявленная в начале терапии близкая к статистической значимости тенденция к повышению сывороточных уровней IL-10 ($p = 0,056$) и IL-17A ($p = 0,067$) к концу наблюдения была нивелирована. При повторном обследовании значения вышеуказанных цитокинов у женщин с АИТ соответствовали контрольным данным ($p > 0,05$).

Уровни TNF- α у больных достоверно не отличались от показателей женщин контрольной группы как при первом обследовании, так и по-

прошествии 6 месяцев ($p = 0,166$ и $p = 0,184$ соответственно). Оставались на уровне результатов здоровых женщин также концентрации IL-4 ($p = 0,376$ до лечения; $p = 0,179$ после лечения) и IL-8 ($p = 0,102$ до лечения; $p = 0,116$ после лечения).

Наряду с вышеизложенным, были установлены изменения в динамике лечения показателей цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG. Уровни OPG не отличались от данных контрольной группы ни перед началом лечения, ни после 6 месяцев приема левотироксина натрия

($p=0,988$ и $p=0,661$ соответственно). Концентрации же RANKL перед инициацией лечения были повышенными ($p=0,029$). Через 6 месяцев заместительной терапии ассоциация между АИТ и значениями RANKL утратила достоверную значимость ($p=0,096$). Исходно сниженные значения индекса OPG/RANKL ($p=0,017$) также уже не отличались при повторном обследовании от аналогичных показателей контрольной группы ($p=0,253$).

Результаты исследования маркеров ЩЖ, характеризующих течение АИТ на фоне заместительной гормональной терапии, представлены в таблице 2. Через 6 месяцев приема левотироксина натрия у женщин с АИТ было зарегистрировано достоверное ($p<0,001$) снижение исходно повышенных уровней ТТГ до значений, характерных контрольной группе. При

этом все 136 женщин с АИТ к концу наблюдения характеризовались сывороточными уровнями ТТГ в пределах от 0,24 до 3,09 мМЕ/л, а 78 из них (57,4%) имели показатели ТТГ ниже 2,00 мМЕ/л.

Динамика снижения в течение 6 месяцев уровней ТТГ вследствие получаемого лечения сочеталось у обследованных лиц с нарастанием концентраций в сыворотке крови аутоиммунных антител ($p<0,001$). Так, если в момент установки диагноза патологии ЩЖ содержание в сыворотке крови анти-ТПО определялось на уровне 123,1 [102,0; 163,3] Ед/мл, то через 6 месяцев значения вышеуказанного показателя выросли в 1,8 раза, составив 225,5 [179,8; 299,6] Ед/мл. К концу наблюдения значения анти-ТПО у женщин с АИТ были достоверно выше как исходных, так и контрольных данных ($p<0,001$).

Таблица 2

Показатели медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3] сывороточных уровней ТТГ и анти-ТПО у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике заместительной гормональной терапии

Показатели	Здоровые женщины (n=63)	Женщины с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения	
		до (n=147)	через 6 месяцев (n=136)
ТТГ, мМЕ/л	1,73 [0,98; 2,38]	7,43 [5,76; 8,77] *	1,88 [1,02; 2,26] #
Анти-ТПО, Ед/мл	14,8 [10,6; 19,4]	123,1 [102,0; 163,3] *	225,5 [179,8; 299,6] *, #

Примечание: * - $p<0,001$ в сравнении с показателями группы здоровых женщин; # – $p<0,001$ в сравнении с показателями первого обследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, установлено, что заместительная терапия АИТ левотироксином натрия не оказывает существенного влияния на содержание в сыворотке про- и противовоспалительных цитокинов. Уровни всех исследуемых нами цитокинов при обследовании через 6 месяцев показали значения, достоверно не отличающиеся от исходных ($p>0,05$). При этом по окончании терапии были нивелированы исходно установленные ассоциации АИТ с повышенными концентрациями RANKL и сниженными показателями соотношения OPG/RANKL. Кроме того, прием женщинами с патологией ЩЖ индивидуально подобранной дозы левотироксина натрия обеспечило достоверное ($p<0,001$) снижение исходно повышенных уровней ТТГ до контрольных значений. Для аутоиммунных же анти-ТПО антител, концентрации которых были увеличены при первом обследовании, была характерна обратная динамика – статистически значимое нарастание в течение 6 месяцев наблюдения ($p<0,001$).

Следует отметить, что отдельные авторы указывают на положительный эффект от приема левотироксина, заключающийся в снижении уровня TNF- α [16-18]. Однако необходимо учесть то, что в указанных работах пациенты с АИТ имели исходно повышенные уровни TNF- α , в то время как в нашем исследовании аналогичный показатель был в пределах нормы, что согласуется с данными Botelho I.M.V. et al. [19]. Эти же авторы указывают на снижение исходно повышенных уровней IL-1 β и IL-6. При этом уровень IL-6 после заместительной терапии все равно оставался повышенным.

Мы не установили каких-либо изменений содержания IL-4 и IL-8 в динамике лечения. Это не согласуется с данными Здор В.В. [16], описывающим снижение исходно повышенных уровней данных цитокинов через 6 месяцев заместительной терапии. Отметим, что в нашей работе женщины с АИТ изначально характеризовались нормальным содержанием данных маркеров.

Отсутствие существенных изменений в продукции у женщин с АИТ цитокинов IL-10 и IL-17A, показанное в нашем исследовании как до, так и после лечения, не согласуется с данными

Marchiori R.C. et al., обнаружившими достоверное повышение уровня IL-10 в динамике заместительной терапии левотироксином [18].

Выявленная нами нормализация исходно повышенного уровня RANKL, так же, как и сниженных значений индекса OPG/RANKL, по видимому, связана с коррекцией уровня тироксина до нормальных показателей. Результаты отдельных работ указывают на то, что для АИТ с гипотиреозом характерны изменения в системе RANK/RANKL/OPG [20].

Мы обнаружили нарастание уровня анти-ТПО в процессе наблюдения за пациентами с АИТ и гипотиреозом. Следует подчеркнуть, что в исследование отбирались пациенты с впервые выявленным АИТ, что предполагает наличие у них относительно раннего периода заболевания ЩЖ. По всей вероятности, обследование женщин именно в начальную фазу заболевания и позволило нам выявить процесс нарастания титра антител к тироидным антигенам от нормальных уровней до существенно увеличенных. Однако следует указать, что есть исследования, в которых не было обнаружено изменений уровня антител к ТПО в процессе заместительной терапии [21] или даже была установлена динамика снижения уровня вышеуказанных аутоантител на фоне терапии левотироксином [22]. При этом необходимо учитывать, что в данных работах информации о длительности заболевания не приводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обследовании женщин с АИТ и подтвержденным гипотиреозом, установлено, что заместительная терапия левотироксином натрия в течение 6 месяцев существенно не влияет на продукцию большинства исследованных цитокинов. Как до, так и после лечения женщины с АИТ не отличаются от контрольной группы сыровороточными уровнями TNF- α , IL-4, IL-8, IL-10, IL-17A и OPG ($p > 0,05$), но вместе с тем характеризуются стабильно увеличенными показателями IL-1 β и IL-6 ($p < 0,001$). Проведенное лечение у женщин с АИТ сочетается с нормализацией исходно повышенных ($p < 0,05$) концентраций RANKL и сниженных ($p < 0,05$) значений индекса OPG/RANKL. Кроме того, прием левотироксина обеспечивает динамику снижения ($p < 0,001$) изначально увеличенных ($p < 0,001$) показателей ТТГ до значений контрольной группы. Достоверно увеличенные значения анти-ТПО уже при первом обследовании ($p < 0,001$) демонстрируют существенный прирост ($p < 0,001$) в течение 6 месяцев наблюдения. Полученные результаты целесообразно использовать для оценки у женщин, страдающих АИТ, степени воспалительно-

го и аутоиммунного процесса, функции ЩЖ, в том числе в динамике лечебно-профилактических мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грязнова М. А., Хамнуева Л. Ю. Особенности цитокиновой регуляции при аутоиммунной патологии щитовидной железы. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2017;19(7): 33-39.
2. Wiersinga W. M. Hashimoto's Thyroiditis. In: Vitti P., Hegedüs L. (eds) Thyroid Diseases. Endocrinology. Springer, Cham. 2018:205-247. doi:10.1007/978-3-319-45013-1_7
3. Malaty W. Primary hypothyroidism. 2017. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/535/pdf/535.pdf>. Accessed 4 Jan 2017.
4. Carlé A., Laurberg P., Knudsen N., Perrild H., Ovesen L., Rasmussen L.B., Jorgensen T., Pedersen I.B. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism. *Autoimmunity*. 2006;39(6):497-503. doi: 10.1080/08916930600907913
5. Santaguida M. G., Gatto I., Mangino G., Virili C., Stramazzo .I, Fallahi P., Antonelli A., Segni M., Romeo G., Centanni M.. BREG cells in Hashimoto's thyroiditis isolated or associated to further organ-specific autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2017;184:42-47. doi: 10.1016/j.clim.2017.04.012
6. Ramos-Leví A. M., Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(8):421-429.
7. Autoimmunity from bench to bedside. Anaya J. M., Shoenfeld Y., Rojas-Villarraga A., Levy R. A., Cervera R. Bogota: El Rosario University Press. School of de Medicine and Health Sciences, CREA; 2013.
8. Ates I., Arikan M. F., Altay M., Yilmaz F. M., Yilmaz N., Berker D., Guler S. The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis. *Arch Physiol Biochem*. 2018; 124(4):351-356. doi:10.1080/13813455.2017.1408660
9. Fröhlich E., Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front. Immunol*. 2017;8:521. doi:10.3389/fimmu.2017.00521
10. Wang C., Mu Z., Chen Y., Liu J., Ma J., Liu C., Hou Z. Study on Th17/Treg Cells and Cytokines in Hashimoto's Thyroiditis with Different Iodine

Nutrition Status. *Science Journal of Public Health*. 2021;9(1):12-22. doi:10.11648/j.sjph.20210901.12

11. Болдырева Ю. В., Лебедев И. А., Кручинин Е. В., Алекберов Р. И., Тарасов Д. О., Тяпкин А. В., Козлов М. В., Ахметьянов М. А., Лукашенко А. В., Мокин Е. А., Фидоматова З.Ш. Единый подход к ведению пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. *Кардиология*. 2019; 07(175): 110-113. doi: 10.25694/URMJ.2019.07.25

12. Lee S.A., Stetten N.E., Anton S.D. Patient perspectives on the treatment for Hashimoto's thyroiditis: a qualitative analysis. *Health Prim Car*. 2018;2(4):1-5. doi: 10.15761/HPC.1000141

13. Ernst F.R., Barr P., Elmor R., Sandulli W., Thevathasan L., Sterman A.B., Goldenberg J., Vora K. The Economic Impact of Levothyroxine Dose Adjustments: the CONTROL HE Study. *Clin Drug Investig*. 2017;37(1):71-83. doi: 10.1007/s40261-016-0462-3

14. Okosieme O., Gilbert J., Abraham P., Boelaert K., Dayan C., Gurnell M., Leese G., McCabe C., Perros P., Smith V., Williams G., Vanderpump M. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 84(6): 799-808. doi: 10.1111/cen.12824

15. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S., Cooper D.S., Kim B. W., Peeters R. P., Rosenthal M. S., Sawka A. M. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-1751. doi:10.1089/thy.2014.0028

16. Здор В.В. Взаимосвязь гормональной и цитокиновой регуляции при аутоиммунном тиреоидите. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2017;13(2):45-56. doi: 10.14341/ket2017245-56

17. Tayde P. S., Bhagwat N. M., Sharma P., Sharma B., Dalwadi P. P., Sonawane A., Subramanyam A., Chadha M., Varthakavi P. K. Hypothyroidism and Depression: Are Cytokines the Link? *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(6):886-892. doi: 10.4103/ijem.IJEM_265_17

18. Marchiori R. C., Pereira L. A., Naujorks A. A., Rovaris D. L., Meinerz D. F., Duarte M. M., Rocha J. B. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:32. doi: 10.1186/s12902-015-0032-3

19. Botelho I. M. B., Moura Neto A., Silva C. A., Tambascia M. A., Alegre S. M., Zantut-Wittmann D. E. Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory

status. *Endocrine J*. 2018;65:1029-1037. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0166

20. Rapacki E., Lauritzen J. B., Madsen C. M., Jørgensen H. L., Norring-Agerskov D. Thyroid-stimulating hormone (TSH) is associated with 30-day mortality in hip fracture patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019; 1-7. doi: 10.1007/s00068-019-01260-9

21. Kachouei A., Rezvanian H., Amini M., Aminorroaya A., Moradi E. The Effect of Levothyroxine and Selenium versus Levothyroxine Alone on Reducing the Level of Anti-thyroid Peroxidase Antibody in Autoimmune Hypothyroid Patients. *Adv Biomed Res*. 2018; 7: 1. doi: 10.4103/2277-9175.223735

22. Liu J., Chen Z., Liu M., Jia Y., Yao Z., Wang G. Levothyroxine Replacement Alleviates Thyroid Destruction in Hypothyroid Patients With Autoimmune Thyroiditis: Evidence From a Thyroid MRI Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 138. doi: 10.3389/fendo.2019.00138

REFERENCES

1. Gryaznova M. A., Khamnueva L. Yu. The specific feature of cytokines regulation by pathology of thyroid disease (review). *The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"*. 2017; 19(7): 33-39.

2. Wiersinga W. M. Hashimoto's Thyroiditis. In: Vitti P., Hegedüs L. (eds) *Thyroid Diseases*. Endocrinology. Springer, Cham. 2018: 205-247 doi: 10.1007/978-3-319-45013-1_7

3. Malaty W. Primary hypothyroidism. 2017. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/535/pdf/535.pdf>. Accessed 4 Jan 2017.

4. Carlé A., Laurberg P., Knudsen N., Perrild H., Ovesen L., Rasmussen L.B., Jørgensen T., Pedersen I.B. Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto-antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism. *Autoimmunity*. 2006; 39(6): 497-503. doi: 10.1080/08916930600907913

5. Santaguida M. G., Gatto I., Mangino G., Virili C., Stramazzo .I, Fallahi P., Antonelli A., Segni M., Romeo G., Centanni M.. BREG cells in Hashimoto's thyroiditis isolated or associated to further organ-specific autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2017; 184: 42-47. doi: 10.1016/j.clim.2017.04.012

6. Ramos-Leví A.M., Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr*. 2016; 63(8): 421-429.

7. Autoimmunity from bench to bedside. Anaya J. M., Shoenfeld Y., Rojas-Villarraga A., Levy R. A., Cervera R. Bogota: El Rosario University Press. School of de Medicine and Health Sciences, CREA; 2013.

1. Ates I., Arikan M. F., Altay M., Yilmaz F. M., Yilmaz N., Berker D., Guler S. The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis. *Arch Physiol Biochem.* 2018; 124(4): 351-356. doi: 10.1080/13813455.2017.1408660
2. Fröhlich E., Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front. Immunol.* 2017; 8: 521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521
3. Wang C., Mu Z., Chen Y., Liu J., Ma J., Liu C., Hou Z. Study on Th17/Treg Cells and Cytokines in Hashimoto's Thyroiditis with Different Iodine Nutrition Status. *Science Journal of Public Health.* 2021; 9(1): 12-22. doi: 10.11648/j.sjph.20210901.12
4. Boldyreva Y. V., Lebedev I. A., Kruchinin E. V., Alekberov R. I., Tarasov D. O., Tyapkin A. V., Kozlov M. V., Akhmetianov M. A., Lukashenok A. V., Mokin E. A., Fidomatova Z.Sh. A unified approach to patient management with autoimmune thyroiditis (literature review). *Ural Medical Journal.* 2019;07(175):110-3. (In Russ). doi: 10.25694/URMJ.2019.07.25
5. Lee S. A., Stetten N. E., Anton S. D. Patient perspectives on the treatment for Hashimoto's thyroiditis: a qualitative analysis. *Health Prim Car.* 2018;2(4):1-5. doi: 10.15761/HPC.1000141
6. Ernst F. R., Barr P., Elmor R., Sandulli W., Thevathasan L., Serman A. B., Goldenberg J., Vora K. The Economic Impact of Levothyroxine Dose Adjustments: the CONTROL HE Study. *Clin Drug Investig.* 2017;37(1):71-83. doi:10.1007/s40261-016-0462-3
7. Okosieme O., Gilbert J., Abraham P., Boelaert K., Dayan C., Gurnell M., Leese G., McCabe C., Perros P., Smith V., Williams G., Vanderpump M. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84(6): 799-808. doi: 10.1111/cen.12824
8. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A. J., Burman K. D., Cappola A. R., Celi F. S., Cooper D. S., Kim B. W., Peeters R. P., Rosenthal M. S., Sawka A. M. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-1751. doi: 10.1089/thy.2014.0028
9. Zdor V. V. Correlation of hormonal and cytokines regulation in case of autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology.* 2017;13(2):45-56. doi: 10.14341/ket2017245-56
10. Tayde P. S., Bhagwat N. M., Sharma P., Sharma B., Dalwadi P. P., Sonawane A., Subramanyam A., Chadha M., Varthakavi P. K. Hypothyroidism and Depression: Are Cytokines the Link? *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(6):886-892. doi: 10.4103/ijem.IJEM_265_17
11. Marchiori R. C., Pereira L. A., Naujorks A. A., Rovaris D. L., Meinerz D. F., Duarte M. M., Rocha J. B. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord.* 2015;15:32. doi: 10.1186/s12902-015-0032-3
12. Botelho I. M. B., Moura Neto A., Silva C. A., Tambascia M. A., Alegre S. M., Zantut-Wittmann D. E. Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory status. *Endocrine J.* 2018; 65: 1029-1037. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0166
13. Rapacki E., Lauritzen J. B., Madsen C. M., Jørgensen H. L., Norring-Agerskov D. Thyroid-stimulating hormone (TSH) is associated with 30-day mortality in hip fracture patients. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019: 1-7. doi: 10.1007/s00068-019-01260-9
14. Kachouei A., Rezvanian H., Amini M., Aminorroaya A., Moradi E. The Effect of Levothyroxine and Selenium versus Levothyroxine Alone on Reducing the Level of Anti-thyroid Peroxidase Antibody in Autoimmune Hypothyroid Patients. *Adv Biomed Res.* 2018; 7: 1. doi: 10.4103/2277-9175.223735
15. Liu J., Chen Z., Liu M., Jia Y., Yao Z., Wang G. Levothyroxine Replacement Alleviates Thyroid Destruction in Hypothyroid Patients With Autoimmune Thyroiditis: Evidence From a Thyroid MRI Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:138. doi: 10.3389/fendo.2019.00138

