

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Потуткин Д.С.¹, Типисова Е.В.¹, Девятова Е.Н.¹, Попкова В.А.¹, Лобанов А.А.², Андронов С.В.², Попов А.И.²

УРОВНИ АУТОАНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НАСЕЛЕНИЯ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНОМ УРОВНЕ ДОФАМИНА В КРОВИ

¹ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лавёрова РАН, 163000, Архангельск, Россия;

²ГКУ ЯНАО «Научный центр изучения Арктики», 629730, Салехард, Россия

Нейроиммуноэндокринная регуляция деятельности щитовидной железы предполагает использование аутоантител как регуляторных молекул для стимуляции или снижения активности тканей самого органа. Огромное количество регулирующих сигнальных молекул и факторов, действующих прямо или косвенно, играет зачастую куда более весомую роль, как в обеспечении нормальной деятельности, так и в паталогических процессах. В связи с этим, для нас было интересным определить возможное влияние дофамина при различных его концентрациях в крови на уровни тиреоглобулина и антител к антигенам щитовидной железы. Проведено обследование 110 мужчин и 206 женщин от 22 до 75 лет, родившихся и проживавших в Арктической зоне Российской Федерации и не имевших заболеваний эндокринной и иммунной системы. Концентрации дофамина определяли в плазме крови, тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоглобулина (ТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и к тиреоглобулину (АТ-ТГ) – в сыворотке крови. При нарастании уровней дофамина от недetectируемых значений до нормативных и сверхнормативных уровней были показаны более высокие концентрации тиреотропина и тиреоглобулина и более низкие концентрации АТ-ТГ и АТ-ТПО. Мы объясняем это влиянием дофамина на α-адренорецепторы антителопродуцирующих клеток и изменением секреции иммуноглобулинов класса G, к подклассам которых относятся АТ-ТГ и АТ-ТПО. Появление отличных от нулевых значений концентраций аутоантител самих по себе мы связываем с негативным воздействием условий Севера и донозологическим состоянием организма. Более высокие их значения у женщин с низким уровнем дофамина можно объяснить отсутствием его иммуномодулирующей активности.

Ключевые слова: антитела; АТ-ТПО; АТ-ТГ; щитовидная железа; дофамин; Север.

Для цитирования: Потуткин Д.С., Типисова Е.В., Девятова Е.Н., Попкова В.А., Лобанов А.А., Андронов С.В., Попов А.И. Уровни аутоантител к антигенам щитовидной железы у населения Арктической зоны Российской Федерации при различном уровне дофамина в крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 179-184. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-179-184>

Potutkin D.S.¹, Tipisova E.V.¹, Devyatova E.N.¹, Popkova V.A.¹, Lobanov A.A.², Andronov S.V.², Popov A.I.²

AUTOANTIBODIES TO THYROID ANTIGENS LEVELS IN THE POPULATION OF THE RUSSIAN ARCTIC AT DIFFERENT LEVELS OF BLOOD DOPAMINE

¹ N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research (FCIARctic), 163000, Arkhangelsk, Russia;

² State institution YNAO «Scientific center of Arctic research», 629730, Nadym, Russia

Neuroimmunoendocrine regulation of the thyroid gland involves the use of autoantibodies as regulatory molecules to stimulate or reduce the activity of the tissues of the organ itself. A huge number of regulatory signal molecules and factors, acting directly or indirectly, often plays a much more significant role, both in ensuring normal activity and in pathological processes. In this regard, it was interesting for us to determine the possible effect of dopamine at its various concentrations in the blood on the levels of thyroglobulin and antibodies to thyroid antigens. A survey of 110 men and 206 women aged 22 to 75 years who were born and lived in the Arctic zone of the Russian Federation and had no diseases of the endocrine and immune system was conducted. Dopamine concentrations were determined in blood plasma, thyroid stimulating hormone (TSH), thyroglobulin (TG), antibodies to thyroperoxidase (at-TPO) and thyroglobulin (at-TG) in serum. Higher concentrations of thyrotropin and thyroglobulin and lower concentrations of at-TG and at-TPO were shown with increasing dopamine levels from undetectable values to normative and excess levels. We explain this by the influence of dopamine on α-adrenoreceptors of antibody-producing cells and changes in the secretion of immunoglobulins class G, subclasses of which include at-TG and at-TPO. The appearance of different from zero values of autoantibodies concentrations in themselves, we associate with the negative impact of the conditions of the North and the prenosological state of the organism. Their higher values in women with low levels of dopamine can be explained by the lack of its immunomodulatory activity.

Key words: antibodies; at-TPO; at-TG; thyroid; dopamine; North.

For citation: Potutkin D.S., Tipisova E.V., Devyatova E.N., Popkova V.A., Lobanov A.A., Andronov S.V., Popov A.I. Autoantibodies to thyroid antigens levels in the population of the Russian Arctic at different levels of blood dopamine. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (3): 179-184 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-179-184>

Для корреспонденции: Типисова Елена Васильевна, д-р биол. наук, зав. лаб. эндокринологии им. проф. А.В. Ткачева Института физиологии природных адаптаций; e-mail: tipisova@rambler.ru

For correspondence: Tipisova E.V., Sc.D., head of laboratory of endocrinology named after professor A. V. Tkachev, of the Institute of physiology of natural adaptations; e-mail: tipisova@rambler.ru

Information about authors:

Potutkin D.S., <https://orcid.org/0000-0002-9738-7517>
Tipisova E.V., <http://orcid.org/0000-0003-2097-3806>
Devyatova E.N., <https://orcid.org/0000-0002-6827-6631>
Popkova V.A., <http://orcid.org/0000-0002-0818-7274>
Lobanov A.A., <http://orcid.org/0000-0002-6615-733X>
Popov A.I., <http://orcid.org/0000-0002-0614-8116>
Andronov S.V., <http://orcid.org/0000-0002-5616-5897>

Acknowledgment. *The study was carried out in accordance with the R&D financing plan of the FCIARctic on the topic "Determination of the modulating effect of the blood content of catecholamines on the hormonal profile in humans and hydrobionts of the European North" (state number AAAA-A15-115122810188-4).*

Conflict of interest. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 05.12.2019
Accepted 20.12.2019

Индикатором начала развития заболеваний щитовидной железы может служить появление в крови антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ). Так, заболевания щитовидной железы чаще всего наблюдаются у жителей северных территорий [1], где внешние природные условия вызывают повышенное напряжение функциональной активности щитовидной железы [2 – 4]. При этом интересно отметить общее повышение количества аутоантител к другим собственным антигенам, даже у здоровых жителей Севера [5].

Обычно в клинических исследованиях указывается, что появление данных антител в крови связано с патологическими процессами в щитовидной железе [6 – 8], но часто они являются лишь маркерами или предикторами, и их появление не всегда сопровождается развитием заболевания [6].

Есть данные о причинно-следственной связи развития болезни Грейвса и сродства иммуноглобулинов (Ig) класса G (тиреоцитстимулирующих) к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ) тиреоцитов, конкуренции за рецепторы с собственным ТТГ организма и невозможности в полной мере воспроизвести гипертиреоз введением этих антител здоровым объектам исследования [9].

С.П.Топалян и соавт. [6], ссылаясь на исследования зарубежных коллег, говорят о развитии дисфункции щитовидной железы аутоиммунного характера после родов лишь у тех женщин, у кого в период беременности были зарегистрированы антитиреоидные антитела. Здесь повышение уровня АТ-ТПО является следствием повышения синтеза общего IgG и субклассов IgG1, IgG2 и IgG3, к которым относится АТ-ТПО и которые способны активировать каскад комплемента. Кроме того, приводятся данные о частоте развития данной патологии в зависимости от близости проживания женщин относительно полюса. Так, для женщин Канады после родовые дисфункции ЩЖ характерны в 21% случаев, а для женщин Тайланда лишь в 1% [6]. Схожие сведения о распространенности аутоиммунной патологии можно найти в обзоре М.М.Агапова и соавт.[10], но, это может быть связано с избытком потребления йода в регионах с «йододефицитом».

У существенной части здоровых людей также может быть выявлено повышение уровня АТ-ТГ и/или АТ-ТПО [11], при этом чаще это наблюдается у представительниц женского пола. Это может быть объяснено влиянием более высокого содержания Т-хелперных

и меньшего Т-супрессорных клеток, большей выраженностью активации В-системы иммунитета и, как следствие, большими значениями иммуноглобулинов классов М и А при одинаковых с мужчинами уровнях Ig G [12].

В обзоре D.Muzzio и соавт. [13] приводятся данные по влиянию концентраций эстрадиола, прогестерона и хорионического гонадотропина на активность регуляторных В-клеток, продуцирующих интерлейкин-10 (IL-10). Они же указывают, что прогестерон влияет на возможность блокировать представляющую способность дендритных клеток, моноцитов и макрофагов [13]. Также известно, что эстрогены модулируют все подмножество Т-клеток, которые включают CD4+ (Th1, Th2, Th17 и Tregs) и CD8+ клетки [14], но все защитные эффекты теряются при отсутствии В-клеток [13].

Многообразие действий на организм аутоантител заключается в дополнении функций гормонов или угнетения их активности в функционировании системы гипофиз-щитовидная железа [15]. По данным Г.Т.Лютфалиевой и соавт. [15], более высокие значения АТ-рТТГ у мужского населения Севера отмечаются при значимо более низких уровнях ТТГ гипофиза и повышенных тироксине и трийодтиронине. Они объясняют это так: «Предполагается, что именно продукция антител к лигандсвязывающему сайту рецептора тиреотропина, функционально «мимикрирующих» под ТТГ, активизирует рецептор и, таким образом, стимулирует синтез и секрецию тиреоидных гормонов клетками железы» [15].

Ранее в работах нашего института было показано влияние различных концентраций катехоламинов в крови на иммунный статус жителей Севера [16,17]. Так, В.П.Репина указывала на обратную связь между содержанием IL-10 и концентрацией дофамина. В отношении же интерлейкина-6 (IL-6), стимулирующего пролиферацию, созревание антителообразующих клеток и синтез иммуноглобулинов, была выявлена прямая связь с уровнями дофамина и норадреналина, что по данным О.А. Ставинской [17], является следствием близкого сродства дофамина и норадреналина во влиянии на α-адренорецепторы и активизации системы фермента фосфолипазы С. Кроме того, ими было показано отсутствие влияния дофамина, адреналина и норадреналина на процессы апоптоза лимфоцитов. Они же показали, что при повышенных концентрациях дофамина и нора-

дреналина снижен синтез иммуноглобулинов классов А и G, при одновременном увеличении синтеза Ig E и Ig M, и наоборот.

Также есть данные об иммуномодулирующей активности дофамина посредством пролактина [18], который является выраженным системным и аутокринным стимулятором аутоиммунитета [10]. Доказано, что гиперпролактинемия при аутоиммунном тиреоидите способствует прогрессированию заболевания, а терапия тиреоидными гормонами, не являющимися иммуносупрессорами и не имеющими опосредованного действия через кортизол, обеспечивает лечебный эффект благодаря нормализации уровня ТТГ [10].

Существует гипотеза [7], обуславливающая развитие аутоиммунного тиреоидита, в ней говорится о дефиците Т-лимфоцитов-супрессоров, снижении иммунологического контроля и появлении мутантных клонов органоспецифических Т-лимфоцитов. Эти клоны, взаимодействуя с антигенами, вызывают повреждение клеток-мишеней, запуская процесс по типу гиперчувствительности замедленного типа. Происходит стимуляция Т-лимфоцитов со стороны клеток-мишеней и запускается реакция бласт-трансформации с последующим делением клеток и выделением цитотоксических медиаторов. Т-хелперы воздействуют на В-лимфоциты, которые, превращаясь в плазмциты образуют аутоантитела, а они, кооперируясь на поверхности клеток фолликулярного эпителия с Т-киллерами, оказывают цитотоксическое действие на клетки щитовидной железы, уменьшают их массу и снижают функцию щитовидной железы. [7].

Учитывая всё вышесказанное, само по себе появление тиреоидных аутоантител, это не причина развития заболеваний. Нейроиммуноэндокринная регуляция деятельности щитовидной железы предполагает использование аутоантител как регуляторных молекул для стимуляции или снижения активности тканей самого органа. Огромное количество регулирующих сигнальных молекул и факторов, действующих прямо или косвенно, играет зачастую куда более весомую роль, как в обеспечении нормальной деятельности, так и в паталогических процессах. В связи с этим, для нас было интересным определить возможное влияние дофамина при различных его концентрациях в крови на уровни тиреоглобулина и антител к антигенам щитовидной железы.

Материал и методы. В работе приведены данные по экспедициям 2009 – 2016 гг., все они проводились в весенний период, в марте и апреле. Было обследовано 110 мужчин и 206 женщин от 22 до 75 лет, родившихся и постоянно проживавших на территории АЗРФ и не имеющих заболеваний эндокринной и иммунной системы в анамнезе. Обследование проводили с письменного согласия добровольцев, в соответствии с нормами биомедицинской этики. Проводили анкетирование, взятие крови из локтевой вены и врачебный осмотр. Образцы крови центрифугировали через час, сыворотку и плазму подвергали заморозке при температуре -20°C. Исследования проводились на иммуноферментном анализаторе Elisys Uno фирмы «Human» (Германия). Концентрации дофамина в плазме крови определяли наборами фирмы «Labor Diagnostika Nord» (Германия), тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоглобулина (ТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и к тиреоглобулину (АТ-ТГ) в сыворотке крови – наборами фирмы «АлкорБио» (Россия). За физиологически оптимальные значения принимали

предлагаемые нормативы для соответствующих коммерческих тест-наборов.

В зависимости от концентрации дофамина в крови обследованных лиц, они были разделены на следующие группы: с недетектируемым уровнем дофамина, с нормальным уровнем, со сверхнормативными уровнями дофамина, соответственно. Статистическая обработка проводилась при помощи программы Statistica 10.0. Выполнена проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка, по результатам которого принято решение об использовании методов непараметрической статистики. Различия между исследуемыми группами определяли по U-критерию Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при величине вероятности ошибочного принятия нулевой гипотезы о равенстве медиан $p \leq 0,05$. Значения p от 0,05 и до 0,1 включительно – расценивались как тенденция.

Результаты. Концентрации ТТГ оказались минимальными в группах с наименьшим уровнем дофамина и увеличились при его возрастании (см.таблицу). У женщин из группы с нулевыми значениями дофамина содержание ТГ было вдвое ниже, чем у группы с нормальным дофамином. Значения ТГ у групп с нормальным и сверхнормативным дофамином статистически не отличались. Но интересно, что значения ТГ в группе женщин с высоким уровнем дофамина у 12% респондентов были ниже, а у 17% выше границ установленной нормы. Для женщин из группы с нормальным уровнем дофамина, эти цифры, соответственно, 11% и 5%.

У мужчин уровень ТГ практически не отличался у групп с нормальными и нулевыми концентрациями дофамина. В то же время, у группы с высоким уровнем дофамина значения ТГ были более чем в два раза выше по отношению к двум другим группам ($p=0,001$; $p=0,003$). Следовательно, высокий уровень дофамина совпадает с самыми высокими значениями ТГ у обоих полов.

Значения антител к ТГ в группах со сверхнормативным уровнем дофамина и у мужчин и у женщин оказались минимальными, а в аналогичных группах с не детектируемым уровнем дофамина, наоборот, количество АТ-ТГ было выше, чем в остальных случаях. Концентрации АТ-ТГ в крови женщин в группах с нормальным и субнормальным дофамином оказалось выше, чем в аналогичных группах мужчин. Превышение нормативных значений АТ-ТГ были отмечены только у 6% женщин и 4% мужчин из групп с нормальным уровнем дофамина.

Антитела к тиреопероксидазе не показали статистически значимых различий между группами по уровням дофамина как у женщин, так и у мужчин, но были выявлены различия между мужчинами и женщинами в группах с не детектируемым и нормальным уровнями дофамина. В обоих случаях значения концентраций АТ-ТПО в группах женского пола были выше по отношению к мужчинам и превышения нормативных показателей отмечены у 38,5% женщин из группы с нулевым дофамином, 29% женщин из группы с нормальным дофамином и 21% женщин из группы с высоким уровнем дофамина, в то время как у мужчин этого не выявлено.

Обсуждение. В группах обоих полов с недетектируемыми значениями дофамина уровень ТГ был минимальным, а уровень АТ-ТГ – максимальным, и, наоборот, при значениях дофамина выше нормы, концентрации ТГ были максимальны, а АТ-ТГ – минимальны. Возможно,

Значения антитиреоидных антител, тиреотропина и тиреоглобулина с учетом пола и уровня дофамина (DA) в крови

Параметр Норма	Мужчины			Женщины			Статистическая значимость, <i>p</i>
	DA < нормы	DA = норме	DA > нормы	DA < нормы	DA = норме	DA > нормы	
	1	2	3	4	5	6	
	<i>n</i> Me (10%; 90%) CI%						
Дофамин < 0,653 нмоль/л	11 0,0 (0; 0)	70 0,425 (0,251; 0,616)	29 0,774 (0,699; 1,01)	45 0,0 (0; 0)	128 0,363 (0,126; 0,573)	33 0,776 (0,686; 1,060)	
	0; 0	0,373; 0,455	0,743; 0,858	0; 0	0,326; 0,406	0,746; 0,869	
ТТГ 0,23-3,4 мкМЕ/л	10 1,25 (0,85; 3,07)	63 2,0 (1; 4,4)	24 2,17 (1,35; 3,27)	31 1,64 (0,8; 3,34)	90 2,51 (1,17; 4,56)	23 2,32 (0,94; 2,9)	<i>p</i> ₁₋₃ = 0,041 <i>p</i> ₄₋₅ = 0,006
	0,95; 2,04	1,7; 2,25	1,56; 2,57	1,35; 2,09	2,05; 2,82	1,51; 2,5	
ТГ < 55 нг/мл	9 10,5 (3; 24,2)	51 12,5 (4,1; 36,9)	19 29,5 (8,3; 43,0)	13 5,9 (2,0; 12)	72 11,6 (1,8; 43,4)	17 12,0 (1,8; 80,6)	<i>p</i> ₁₋₃ = 0,001 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,003 <i>p</i> ₄₋₅ = 0,021
	5,22; 13,67	8,07; 15,23	26,54; 33,74	3,38; 8,7	7,48; 16,07	3,87; 27,79	
АТ-ТГ < 100 МЕ/л	8 8,0 (0,8; 20,5)	25 1,4 (0; 4,3)	16 1,1 (0; 3,4)	13 23,8 (9,1; 90,0)	47 6,2 (0,7; 96,8)	14 3,6 (0; 48,1)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,002 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,002 <i>p</i> ₄₋₅ = 0,006 <i>p</i> ₄₋₆ = 0,004 <i>p</i> ₁₋₄ = 0,006 <i>p</i> ₂₋₅ < 0,001
	1,95; 9,47	0,55; 1,37	0,24; 1,95	9,3; 39,4	2,05; 9,76	0,79; 8,49	
АТ-ТПО < 50 МЕ/мл	8 2,7 (0,7; 4,8)	25 3,3 (0,9; 12,0)	17 4,0 (0,8; 30,1)	13 22,6 (2,9; 190,9)	48 9,7 (1,8; 279,5)	14 8,5 (0,7; 68,4)	<i>p</i> ₁₋₄ = 0,009 <i>p</i> ₂₋₅ = 0,002
	1,33; 4,55	1,99; 6,68	1,81; 7,32	3,74; 71,1	4,81; 22,96	1,57; 20,0	

Примечание. Жирным шрифтом выделено значение медианы внутри группы.

при больших объемах выборок, мы могли бы отметить также достоверно изменяющиеся подобным образом концентрации антител к ТПО, но нами была выявлена только обратная связь между АТ-ТПО и нормальными уровнями дофамина у женщин ($r=-0,35$; $p=0,014$), что также подтверждает сказанное выше.

В.П. Репина указывала на то, что «повышенные концентрации дофамина связаны с повышением содержания в периферической крови CD4⁺. Данное влияние, возможно, является опосредованным за счёт активизации реактивного пути дифференцировки Т-хелперов, что приводит к формированию Т-хелперов 2 типа». Последние секретируют провоспалительный цитокин IL-6, повышение продукции которого, при возрастании уровня дофамина, проявляется в повышении созревания антителообразующих клеток и содержания IgM [16].

В то же время, согласно данным О.А. Ставиной и В.П. Репиной [16,17], повышение концентраций дофамина совпадает со снижением активности синтеза иммуноглобулинов класса IgG, что в группе с содержанием дофамина выше 20 нг/мл, концентрации IgG оказались ниже по отношению к группе с уровнем дофамина ниже 20 нг/мл. Дофамин при повышенных его концентрациях стимулирует снижение уровней IgG, за счёт связывания его с α -адренорецепторами и усиления

лимфопролиферации [17]. Это отчасти подтверждает и объясняет полученные нами данные (см. таблицу), т.к. АТ-ТГ и АТ-ТПО относятся к семейству иммуноглобулинов класса G [6].

Интересно, что дофамин положительно коррелирует со сроком пребывания на Севере у вахтовиков. Вне зависимости от стажа и возраста, к концу вахтовой смены уровень этого катехоламина статистически значимо повышался при одновременном увеличении в кровотоке числа мелкоядерных эритроцитов [19]. Возможно, повышающиеся концентрации дофамина – это последствия собственно тяжелой работы и больших энергетических затрат (физических и психоэмоциональных нагрузок), возникающих при работе вахтовым способом. Однако, учитывая иммуномодулирующую активность дофамина, как прямую, так и косвенную, например, через пролактин [18], можно предположить, что это один из компенсаторных механизмов повышения уровня супрессии лимфоцитов, снижения синтеза иммуноглобулинов и предотвращения развития аутоиммунных реакций.

Также, дофамин может напрямую оказывать стимулирующий эффект на синтез и секрецию тиреоидных гормонов [20]. Ранее нами также было показано изменение уровней йодтиронинов, ТТГ и ИПК при различном значении дофамина у жителей Севера, которое выявило

нарастание активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, а именно, уровней Т₄, ТТГ, ИПК при увеличении уровня дофамина в крови в представленных диапазонах [21].

Заключение. Таким образом, одним из возможных механизмов влияния дофамина на активность щитовидной железы является его воздействие на иммунную систему.

Финансирование. Работа выполнена в соответствии с планом ФНИР ФГБУН ФИЦКИА РАН по теме «Выяснение модулирующего влияния содержания катехоламинов в крови на гормональный профиль у человека и гидробионтов Европейского Севера» (номер гос. регистрации АААА-А15-115122810188-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 13, 14, 20, 21
см. REFERENCES)

1. Кузнецова И.Ю. Патогенетические аспекты взаимосвязи функционального состояния щитовидной железы и соматической патологии у жителей Севера в условиях природного йоддефицита: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2004.
2. Горенко И.Н., Киприянова К.Е., Типисова Е.В. Тиреоидные гормоны и уровень антител у здоровых жителей Архангельской области. *Экология человека*. 2018; 9: 36-41.
3. Аленикова А.Э., Типисова Е.В. Анализ изменений гормонального профиля мужчин г. Архангельска в зависимости от факторов погоды. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета*. Серия: Медико-биологические науки. 2014; 3: 5-15
4. Дёмин Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2018; 6 (2): 115-27.
5. Лютфалиева Г.Т., Добродеева Л.К. Аутоантитела: физиологическое значение в регуляции гомеостаза. *Экология человека*. 2007; 8: 38-42.
6. Топалян С.П., Лесникова С.В., Фадеев В.В. Послеродовые аутоиммунные тиреопатии. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2006; 2 (4): 31-7.
7. Иванова Г.П., Горобец Л.Н. Современные представления об особенностях клинко-психопатологических и иммуноэндокринных взаимодействий при аутоиммунном тиреоидите. Часть I. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010; 20 (4): 117-24.
8. Андреева А.В., Сучкова Е.Н., Гаджиева С.И., Мкртумян А.М., Гришина Т.И., Сучков С.В. и др. Популяция антитиреоидных аутоантител как источник антител различных уровней специфичности и функциональности: клиническая значимость феномена комбинаторики при мониторинге пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2011; 7 (2): 19-27.
9. Кандрор В.И. Механизмы развития болезни Грейвса и действия тиреоидных гормонов. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2008; 4 (1): 26-34.
10. Агапов М.М., Артамонова И.Н., Ахметгареева А.Р., Баранов Д.З., Каминова О.М., Кононова Ю.А. и др. 125 лет после «физиологического воспаления» по И. И. Мечникову и наши 15 лет изучения парадоксов антитиреоидного аутоиммунитета. *Клиническая патофизиология*. 2016; 22 (4): 53-72.
11. Рымар О.Д., Мустафина С.В., Рагино Ю.И., Щербаклова Л.В. Уровни антител к тиреоидной пероксидазе в зависимости от пола и возраста в подборке мужчин и женщин 25-69 лет Новосибирска (эпидемиологическое исследование). *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2009; 29 (3): 70-5.
12. Татарчук Т.Ф., Чернышов В.П., Исламова А.О. Половые стероидные гормоны и иммунная система. В кн: Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Часть I. Киев: Заповит; 2003: 181-99.

15. Лютфалиева Г.Т., Чуркина Т.С. Роль аутоантител в адаптивных механизмах регуляции функциональной активности тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза у жителей севера. *Экология человека*. 2010; 10: 33-6.
16. Репина В.П. Влияние различных концентраций катехоламинов на функционирование иммунокомпетентных клеток. *Экология человека*. 2008; 2: 30-3.
17. Ставинская О.А., Репина В.П. Взаимосвязь процессов апоптоза, пролиферации лимфоцитов и уровней гормонов у практически здоровых мужчин. *Экология человека*. 2009; 7: 47-50.
18. Попова Е.В., Тиньков А.А., Никоноров А.А., Попова Ю.В., Караулов А.В. Влияние пролактина на иммунитет при стрессе. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016; 1: 14-9.
19. Ильинских Н.Н., Ильинских Е.Н., Янковская А.Е. Цитогенетические последствия возрастания содержания дофамина в крови вахтовых рабочих нефтепромыслов севера Сибири. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5: 65.

REFERENCES

1. Kuznetsova I.Yu. Pathogenetic aspects of the relationship between the functional state of the thyroid gland and somatic pathology in the North in the conditions of natural iodine deficiency. Diss. Novosibirsk; 2004. (in Russian)
2. Gorenko I.N., Kipriyanova K.E., Tipisova E.V. Thyroid hormones and antibody levels in healthy residents of the Arkhangelsk region. *Ekologiya cheloveka*. 2018; 9: 36-41. (in Russian)
3. Alenikova A.E., Tipisova E.V. Analysis of changes in the hormonal profile of men in Arkhangelsk, depending on weather factors. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta*. Seriya: Mediko-biologicheskie nauki. 2014; 3: 5-15. (in Russian)
4. Demin D.B. Effects of thyroid hormones in the development of the nervous system (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2018; 6 (2): 115-27. (in Russian)
5. Lyutfaliev G.T., Dobrodeeva L.K. Autoantibodies: physiological significance in the regulation of homeostasis. *Ekologiya cheloveka*. 2007; 8: 38-42. (in Russian)
6. Topalyan S.P., Lesnikova S.V., Fadeev V.V. Postpartum autoimmune thyropathies. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2006; 2 (4): 31-7. (in Russian)
7. Ivanova G.P., Gorobets L.N. Modern ideas about the features of clinical and psychopathological and immunoendocrine interactions in autoimmune thyroiditis. Part 1. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixhiatriya*. 2010; 20 (4): 117-24. (in Russian)
8. Andreeva A.V., Suchkova E.N., Gadzhieva S.I., Mkrtyumyan A.M., Grishina T.I., Suchkov S.V. et al. Population of antithyroid autoantibodies as a source of antibodies of different levels of specificity and functionality: clinical significance of combinatorics phenomenon in monitoring patients with autoimmune thyroid diseases. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2011; 7 (2): 19-27. (in Russian)
9. Kandror V.I. Mechanisms of development of graves ' disease and the action of thyroid hormones. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2008; 4 (1): 26-34. (in Russian)
10. Agapov M.M., Artamonova I.N., Akhmetgarееva A.R., Baranov D.Z., Kaminova O.M., Kononova Yu.A. et al. 125 years after "physiological inflammation" by I. I. Mechnikov and our 15 years of study of antithyroid autoimmunity paradoxes. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2016; 22 (4): 53-72. (in Russian)
11. Rymar O.D., Mustafina S.V., Ragino Yu.I., Shcherbakova L.V. Levels of antibodies to thyroid peroxidase depending on sex and age in a selection of men and women 25-69 years of Novosibirsk (epidemiological study). *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2009; 29 (3): 70-5. (in Russian)
12. Tatarchuk T.F., Chernyshov V.P., Islamova A.O. Sex steroid hormones and the immune system. In: Tatarchuk T.F., Sol'skiy Ya.P. Endocrine gynecology (clinical essays) Part 1. Kiev: Zapovit; 2003: 181-99.
13. Muzzio D., Zygmunt M., F. Jense F. The role of pregnancy-associated hormones in the development and function of regulatory B cells. *Frontiers in Endocrinology. Cellular Endocrinology*. April

IMMUNOLOGY

- 2014; 5: Article 39. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2014.00039> (Accessed 10 July 2019).
14. Khan D., Ansar Ahmed S. The immune system is a natural target for estrogen action: opposing effects of estrogen in two prototypical autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*. January 2016; 6: Article 635. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2015.00635> (Accessed 10 July 2019).
 15. Lyutfaliev G.T., Churkina T.S. The role of autoantibodies in adaptive mechanisms of regulation of functional activity of thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone of the pituitary gland in the North. *Ekologiya cheloveka*. 2010; 10: 33-6. (in Russian)
 16. Repina V.P. Influence of different catecholamine concentrations on the functioning of immunocompetent cells. *Ekologiya cheloveka*. 2008; 2: 30-3. (in Russian)
 17. Stavinskaya O.A., Repina V.P. The relationship between apoptosis, lymphocyte proliferation and hormone levels in healthy men. *Ekologiya cheloveka*. 2009; 7: 47-50. (in Russian)
 18. Popova E.V., Tin'kov A.A., Nikonorov A.A., Popova Yu.V., Karaulov A.V. The effect of prolactin on the immune system under stress. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2016; 1: 14-9. (in Russian)
 19. Il'inskikh N.N., Il'inskikh E.N., Yankovskaya A.E. Cytogenetic effects of increasing dopamine content in the blood of shift workers of oil fields of Northern Siberia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 5: 65. (in Russian)
 20. Melander A., Westgren U., Ericson L.E., Sundler F. Influence of the Sympathetic Nervous System on the Secretion and Metabolism of Thyroid Hormone. *Endocrinology*. 1977; 101 (4): 1228-37.
 21. Tipisova E.V., Gorenko I.N., Popkova V.A., Elfimova A.E., Potutkin D.S., Andronov S.V. et al. The Relationship between blood thyroid hormone and dopamine levels in residents of the Arctic Regions of Russia. *International Journal of Biomedicine*. 2019; 9 (1): 43-7.

Поступила 05.12.19

Принята к печати 20.12.19