

© ГОРЕНКО И.Н., 2019

Горенко И.Н.

УРОВНИ АНТИТЕЛ К ТКАНЯМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЭУТИРЕОИДНЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Целью исследования было определение уровней антител к тканям щитовидной железы и их взаимосвязи с тиреоидными гормонами и тироглобулином у эутиреоидных мужчин и женщин, жителей Арктической зоны Российской Федерации. Были обследованы 208 практически здоровых людей, разделенных на группы в зависимости от пола и уровня аутоантител в крови. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровни гормонов гипофизарно-тиреоидной системы, тироглобулина и антител. В ходе исследования была определена распространенность положительных антител среди различных групп обследованных лиц и изучена характеристика эутиреоидных субъектов со сверхнормативными уровнями антител к щитовидной железе. Циркулирующие положительные антитела к тканям щитовидной железы определяются у 20% обследованных жителей Арктической зоны РФ. Медиана содержания антител к тиреопероксидазе (АнтиТПО), антител к тироглобулину (АнтиТГ) в крови и процент лиц с положительными антителами (то есть АнтиТПО \geq 50 МЕ/мл и/или АнтиТГ \geq 100 МЕ/мл) были статистически значимо выше у женщин, чем у мужчин, в общей популяции ($p < 0,01$). Такие уровни антител к щитовидной железе сочетаются с более высокой функциональной активностью щитовидной железы у женщин, что демонстрируют достоверно более высокие уровни тироксина и более низкие значения тироглобулина в периферической крови. Доля женщин с положительными АнтиТПО увеличивалась с возрастом с 18 до 33% (в группах 18-44 и 45-59 лет соответственно, $p=0,04$). Результаты исследования показывают корреляцию между параметрами теста функции щитовидной железы и уровнями антител щитовидной железы, уточняя клиническую значимость антител к щитовидной железе при клиническом обследовании и наблюдении пациентов с аутоиммунными нарушениями.

Ключевые слова: аутоантитела; тиреоидные гормоны; тиреотропный гормон; Арктика

Для цитирования: Горенко И.Н. Уровни антител к тканям щитовидной железы у эутиреоидных мужчин и женщин, жителей Арктической Зоны Российской Федерации. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (9): 541-545.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-9-541-545>

Gorenko I.N.

THYROID ANTIBODIES LEVELS IN EUTHYROID MEN AND WOMEN – RESIDENTS OF THE ARCTIC ZONE OF THE RUSSIAN FEDERATION

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

The aim of the study was to determine the levels of thyroid antibodies and their relationship with thyroid hormones and thyroglobulin in euthyroid men and women, residents of the Arctic zone of the Russian Federation. A total of 208 apparently healthy people were enrolled in this study and classified into two groups depending on gender and level of autoantibodies in the blood. Serum hormones of the pituitary-thyroid system, thyroglobulin and antibodies concentration was measured by enzyme immunoassay. The prevalence of positive antibodies among various examined groups was determined and the characteristics of euthyroid subjects with abnormal thyroid antibodies levels were studied. Circulating positive thyroid antibodies were found in 20% of the surveyed residents of the Arctic zone of the Russian Federation. The median serum antibodies against thyroid peroxidase (AntiTPO) or thyroglobulin (AntiTG) levels and the percentage of people in general population with positive antibodies (i.e. AntiTPO \geq 50 IU / ml and / or AntiTG \geq 100 IU / ml) were statistically significant higher in women than in men, $p < 0.01$. Such thyroid antibodies levels were associated with a higher thyroid gland functional activity in women, which was demonstrated by significantly higher thyroxin level and lower thyroglobulin value in the peripheral blood. Part of women positive for AntiTPO increased with age from 18 to 33% (in groups aged 18-44 and 45-59 years, $p = 0.04$). The findings of the study reveal correlation between thyroid function test and thyroid antibodies levels, elaborating the clinical importance of thyroid antibodies in clinical examination and follow-up of patients with autoimmune thyroid disorders.

Key words: autoantibodies; thyroid hormones; thyroid-stimulating hormone; Arctic

For citation: Gorenko I.N. Thyroid antibodies levels in euthyroid men and women – residents of the Arctic Zone of the Russian Federation. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64(9): 541-545. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-9-541-545>

For correspondence: Gorenko I.N., research scientist of laboratory of endocrinology named after prof. A.V. Tkachev; e-mail: pushistiy-86@mail.ru

Information about author:

Gorenko I.N., <http://orcid.org/0000-0003-3097-9427>

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 author declare absence of conflict of interests.

Received 20.05.2019
Accepted 31.05.2019

Введение. Гормоны щитовидной железы были признаны одними из наиболее важных регуляторных гормонов, которые модулируют каждый компонент метаболических путей. Дисфункция щитовидной железы распространена в клинической практике и имеет значительные последствия. Наиболее частой причиной гипотиреоза являются аутоиммунные заболевания щитовидной железы, характеризующиеся наличием антитиреоидных антител [1]. Тиреопероксидаза (ТПО) является ключевым ферментом в образовании гормонов щитовидной железы и основным аутоантигеном при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. Анализ сывороточных антител к ТПО (АнтиТПО) стали намного более чувствительными, и очень низкие титры могут быть обнаружены практически у всех субъектов. Ряд крупномасштабных исследований установил высокую распространенность антител к ТПО у эутиреоидных субъектов [2-4].

АнтиТПО могут влиять на способность тиропероксидазы использовать йод для производства гормонов щитовидной железы, что приводит к гипотиреозу, они также могут вызывать воспаление и в конечном итоге разрушить всю или часть щитовидной железы, а также привести к образованию узелков или гипертрофии щитовидной железы [4]. Уровни антител к тиреопероксидазе и антител к тироглобулину (АнтиТГ) считаются диагностическими для аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, поскольку они присутствуют в более чем 90% случаев тиреоидита Хашимото и более чем в 80% случаев болезни Грейвса [5].

АнтиТПО и АнтиТГ связаны с уровнями тиреотропного гормона (ТТГ), и оба по отдельности или в комбинации были использованы для прогнозирования развития гипотиреоза [6, 7]. Так, исследование М.Р. Vandergrump и соавт. [8] показало, что степень прогрессирования к явному гипотиреозу составляет 2,1% в год только на основании наличия АнтиТПО (на фоне референтного уровня ТТГ) с увеличением этого риска до 4,3% в год при комбинации ТТГ > 6,0 мкМЕ/л и положительных АнтиТПО. Таким образом, большинство исследователей придерживается мнения о том, что присутствие АнтиТПО даже на фоне нормальных уровней ТТГ в крови предшествует развитию недостаточности щитовидной железы. При этом важно отметить, что у некоторых людей, несмотря на наличие положительных антител к ТПО, никогда не развивается гипотиреоз.

Определение профиля щитовидной железы у людей с положительными антителами к тканям щитовидной железы очень важно для своевременной диагностики тиреоидных нарушений, поскольку такие антитела были обнаружены у здоровых людей [3, 4]. Например, частота встречаемости положительных АнтиТПО среди эутиреоидных женщин и мужчин согласно Национальной программе проверки здоровья и питания США (NHANES III) составила 14,6 и 8,0% соответственно [2].

В крупных популяционных исследованиях наблюдается явное преобладание женщин с положительными уровнями антител к тканям щитовидной железы: в исследовании NHANES III [2], посвященном изучению 17533 представителей различных географических и этнических групп населения США за период с 1988 по 1994 года, соотношение женщин и мужчин составляло 2:1, в историческом когортном исследовании 2779 представителей Великобритании за двадцатилетний период – 3:1 [8].

Известно, что природно-климатические условия Севера приводят к повышению содержания и разнообразия продуктов тканевого обмена со свойствами аутоантигенов [9], а щитовидная железа одной из первых реагирует на постоянно меняющиеся условия внешней среды, изменяя свою функциональную активность [10, 11]. Однако распространенность антител к тканям щитовидной железы среди различных групп населения севера РФ, как и их связь с профилем щитовидной железы, а именно уровнями ТТГ, тироксина, трийодтиронина, тироглобулина в целом малоизучена [12, 13].

В связи с этим целью работы стало определение уровней антител к тканям щитовидной железы и их взаимосвязи с тиреоидными гормонами и тироглобулином у эутиреоидных мужчин и женщин, проживающих на территории, относящейся к Арктической зоне Российской Федерации.

Материал и методы. Проведено аналитическое поперечное неконтролируемое исследование, в котором приняли участие 208 эутиреоидных субъектов (98 мужчин и 110 женщин), жителей Арктической зоны Российской Федерации, в возрасте от 22 до 70 лет, средний возраст (среднее значение ± стандартная ошибка среднего) женщин составил $44 \pm 1,01$ лет, мужчин – $40 \pm 0,8$ лет, со статистически значимой разницей, $p=0,002$. Для анализа распространенности положительных аутоантител обследованные лица подразделялись на две группы: группа А (91 мужчина и 76 женщин) – лица с нормальными значениями тиреоидных гормонов и отрицательными значениями антител (АнтиТПО < 50 МЕ/мл и / или АнтиТГ < 100 МЕ/мл), группа В (7 мужчин и 34 женщины) – лица с нормальными значениями тиреоидных гормонов и положительными антителами (АнтиТПО ≥ 50 МЕ/мл и/или АнтиТГ ≥ 100 МЕ/мл). Согласно классификации возрастов, принятой Всемирной организацией здравоохранения, обследованные лица были разделены на группы: молодой возраст – 18-44 лет (1-я группа), средний возраст – 45-59 лет, пожилой возраст – 60-74 лет. В 2003 году Национальная академия клинической биохимии (НАСВ) США рекомендовала снизить верхний контрольный предел ТТГ до 2,5 мкМЕ/л на основе широкомасштабного эпидемиологического обследования, которое выявило, что более 95% нормальных людей имеют уровни ТТГ < 2,5 мкМЕ/л, а люди с более высоким уровнем ТТГ могут иметь различные заболевания щитовидной железы [11]. Согласно данным рекомендациям была вычислена доля лиц с уровнями ТТГ > 2,5 мкМЕ/л.

Обследование проводилось с добровольного согласия участников и в соответствии с документом «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации 1964 г. с изменениями и дополнениями 2013 г.). В ходе исследования осуществлялось анкетирование, забор крови из локтевой вены и осмотр врача, на основании заключения которого делался вывод о состоянии здоровья испытуемых. Для измерения уровней гормонов и антител пробы крови брали утром, между 7:00 и 10:00, после 12-14 ч голодания. Образцы крови центрифугировали при 2000 об/мин в течение 15 минут. Собранную сыворотку хранили при -20°C до определения в ней концентраций гормонов и антител. При анализе анкетных данных из обследования исключались лица, состоящие на диспансерном учете у эндокринолога, имеющие в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой системы, низкий (<17 кг/м²) или высокий индекс массы тела (>25 кг/м²).

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном автоматическом анализаторе для ИФА (ELISYS Uno, Германия) в сыворотке крови определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ), общего трийодтиронина (T_3), общего тироксина (T_4), свободного трийодтиронина (св. T_3), свободного тироксина (св. T_4) с использованием наборов фирмы Human GmbH (Германия), антител к тиреопероксидазе (АнтиТПО), антител к тироглобулину (АнтиТГ) с использованием наборов фирмы Euroimmun (Германия). За норму принимались предлагаемые нормативы для соответствующих коммерческих тест-наборов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. В связи с тем, что большинство полученных выборок не имели нормального распределения (оценка по критерию Шапиро – Уилка), были использованы непараметрические методы анализа. Пороговое значение уровня значимости (p) принимали равным 0,05. Значимость различий между группами оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Наряду с этим проводили вычисление медиан (Me) и 10–90-х перцентильных интервалов изучаемых признаков в группах для того, чтобы исключить более редкие и выпадающие из общей массы значения концентраций гормонов. Корреляция между значениями выборок определялись с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (R).

Результаты. В общей популяции положительный уровень АнтиТПО (≥ 50 МЕ/мл) был обнаружен у 16,3% обследованных, а положительный АнтиТГ (≥ 100 МЕ/мл) был обнаружен у 6,4%. Приблизительно 20% населения всей обследованной эутиреоидной популяции имели положительные АнтиТПО или АнтиТГ. Из тех, у кого были положительные АнтиТГ, 36% также имели положительные АнтиТПО; а из тех, у кого были положительные АнтиТПО, 26% также имели положительные АнтиТГ. Положительные АнтиТПО и АнтиТГ были обнаружены одновременно у 4,3% обследованных.

В группе лиц со сверхнормативными уровнями АнтиТПО в крови статистически значимо выше уровни АнтиТГ (48,1 (4,3-245,5) против 4,3 (0-21,2) МЕ/мл, $p < 0,001$) и ниже значения тироглобулина (5,4 (0,5-31,3) против 15,1 (3-44,6) нг/мл, $p < 0,001$) по сравнению с обследованными, уровни АнтиТПО в крови которых соответствуют значениям нормы.

Анализ функциональной активности щитовидной железы жителей Арктической зоны РФ в зависимости от пола показал статистически значимо более высокие уровни тироксина и более низкие уровни тироглобулина в крови женщин по сравнению с мужчинами на фоне достоверно более высоких уровней антител к щитовидной железе (табл. 1). Распространенность положительных АнтиТПО и АнтиТГ в общей популяции была выше у женщин, чем у мужчин, и составила для АнтиТПО 25,5% против 6% ($p < 0,001$), а для АнтиТГ 10% против 3% ($p = 0,02$). Процент лиц с положительными антителами к щитовидной железе вместе или по отдельности (то есть АнтиТПО ≥ 50 МЕ/мл и / или АнтиТГ ≥ 100 МЕ/мл) статистически значимо выше среди женщин, чем среди мужчин, в общей популяции (30,9% против 7%, $p < 0,001$). Процент аномальных результатов тестов функции щитовидной железы среди женщин по сравнению с мужчинами для уровней ТТГ $> 2,5$ мкМЕ/л составил 31,2% против 2% ($p < 0,001$), для св. $T_3 > 6,45$ пмоль/л – 11,6% против 21,4% ($p = 0,03$), относительно остальных показателей статистически значимых отличий выявлено не было. Не смотря на то, что в общей популяции отсутствовали статистически значимые возрастные изменения уровней циркулирующих тиреоидных антител, как у мужчин, так и у женщин, распространенность положительных АнтиТПО у женщин увеличивалась с возрастом с 18% в возрасте 18-44 лет до 33% в группе 45-59 лет ($p = 0,04$).

В результате корреляционного анализа были установлены статистически значимые взаимосвязи уровней антител к тканям щитовидной железы с тиреоидными

Таблица 1

Содержание антител к щитовидной железе, гормонов гипофизарно-тиреоидной системы, тироглобулина в крови у жителей Арктической зоны РФ, Me (10%-90%).

Показатель, норма	Мужчины	Женщины	p -уровень
ТТГ 0,3-4,0 мкМЕ/л	1,78 (0,74-3,52)	1,96 (0,8-3,97)	>0,1
T_4 ♂ 56,6-139 нмоль/л ♀ 61,8-149,3 нмоль/л	102,3 (69,0-123,7)	109,0 (74,0-134,8)	0,005
св. T_4 10,3-25,7 пмоль/л	14,5 (11,7-17,7)	14,5 (11,5-18,4)	>0,1
T_3 1,06-3,1 нмоль/л	1,6 (1,1-2,5)	1,6 (1,1-3,2)	>0,1
св. T_3 2,15-6,45 пмоль/л	5,2 (3,3-7,5)	5,1 (3,5-7,0)	>0,1
Тироглобулин 2-50 нг/мл	17,1 (4,7-41,0)	10,1 (0,9-45,1)	0,001
АнтиТПО < 50 МЕ/мл	4,4 (1,1-20,9)	9,0 (1,1-219,5)	0,002
АнтиТГ < 100 МЕ/мл	2,1 (0,0-12,8)	9,5 (1,4-91,7)	0,001

Примечание. Me – медиана значений признака; 10%-90% – перцентильный интервал; p -уровень – уровень значимости различий; ♂ – значения нормы в группе мужчин; ♀ – значения нормы в группе женщин.

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи между уровнями антител и гормонов щитовидной железы у жителей Арктической зоны РФ.

Показатель	R	p-уровень
АнтиТПО		
ТТГ	0,17	0,004
T ₄	0,14	0,018
св. T ₄	-0,13	0,028
T ₃	0,20	<0,001
св. T ₃	0,08	0,170
Тироглобулин	-0,26	<0,001
АнтиТГ		
ТТГ	-0,13	0,025
T ₄	-0,26	<0,001
св. T ₄	0,42	<0,001
T ₃	-0,10	0,070
св. T ₃	-0,35	<0,001
Тироглобулин	-0,57	<0,001

Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена; p-уровень – уровень значимости различий.

гормонами, ТТГ и тироглобулином (табл. 2). АнтиТПО положительно взаимосвязан с уровнями ТТГ, T₃, T₄, св. T₄ и отрицательно с тироглобулином. АнтиТГ отрицательно взаимосвязан с ТТГ, тироглобулином, T₄ и св. T₃, и положительно с св. T₄.

Обсуждение. В исследуемой популяции жителей Арктической зоны РФ распространённость положительных уровней АнтиТПО выше, чем положительных АнтиТГ, при этом в исследуемых образцах сыворотки крови АнтиТПО присутствуют в более высоких титрах, чем АнтиТГ, что соответствует аналогичным исследованиям [15].

Известно, что от 2 до 4 % женщин и до 1% мужчин во всем мире страдают от аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, и уровень распространённости увеличивается с возрастом [16]. Настоящее исследование показывает, что концентрации АнтиТПО и АнтиТГ в сыворотке и распространённость антител против щитовидной железы выше у женщин, чем у мужчин, и это подтверждает, что женщины Арктической зоны Российской Федерации страдают от аутоиммунных болезней щитовидной железы чаще, чем мужчины. Этот вывод аналогичен исследованию, проведенному G.J.Canaris и соавт. [16], в котором упоминалось, что аутоиммунные заболевания щитовидной железы поражают женщин в 2-4 раза чаще, чем мужчин. Характерная для женщин высокая распространённость антител к щитовидной железе по сравнению с мужчинами была отмечена исследователями ряда стран: Пакистана [17], США [2], Индии [18] и Непала [1].

Согласно литературным данным явный гипотиреоз развивается со скоростью 5% в год у женщин, которые первоначально имели как повышенные концентрации ТТГ, так и положительные антитела к щитовидной железе [19]. Интересно отметить, что в нашем исследовании высокие уровни антител к щитовидной железе сочетаются с более высокой функциональной активностью щитовидной железы у женщин, что демонстрируют

статистически значимо более высокие уровни тироксина и более низкие значения тироглобулина в периферической крови, на фоне отсутствия значимых отличий уровня ТТГ. Однако анализ аналогичных исследований показывает, что для лиц с положительными антителами к тканям щитовидной железы характерны также и повышенные уровни ТТГ [2]. Также в настоящем исследовании было установлено, что число женщин с уровнями ТТГ > 2,5 мкМЕ/л статистически значимо выше, чем мужчин. В связи с этим профилактическое лечение тироксином может быть оправдано у женщин, у которых обнаружены оба признака надвигающейся недостаточности щитовидной железы (повышенные концентрации ТТГ и антител к щитовидной железе).

Несмотря на то, что большинство источников указывает на увеличение содержания антител к щитовидной железе с возрастом [1, 9], в нашем исследовании отсутствовали значимые возрастные изменения уровней АнтиТПО и АнтиТГ как у мужчин, так и у женщин, что, возможно, связано с меньшим числом обследованных, чем в аналогичных работах. В то же время доля женщин с положительными АнтиТПО в крови с возрастом статистически значимо увеличивалась. Подобного рода возрастные изменения у женщин были отмечены в национальном исследовании США (NHANES) [2]. M.Swain [20] с соавторами сообщали, что большинством (95%) пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы были женщины в возрастной группе 30–50 лет.

Хотя это поперечное исследование не определяет риск развития субклинического гипотиреоза, такое прогрессирование было зарегистрировано в некоторых продольных исследованиях [8, 19, 21]. Поскольку, по мнению ряда авторов антитела к тканям щитовидной железы чаще присутствуют при нарушении секреции ТТГ [17], то именно эту категорию граждан следует относить к группе риска по развитию субклинического гипотиреоза. Данное утверждение вполне согласуется с результатами нашего корреляционного анализа показавшего, что именно в группе женщин с уровнями АнтиТПО ≥ 50 МЕ/мл значения антител положительно взаимосвязаны с ТТГ. По мнению Bektas Uysal H.[22], положительные антитела к щитовидной железе являются маркерами для последующего развития системного аутоиммунного заболевания с многочисленными симптомами.

Корреляционный анализ показал наличие взаимосвязей между тиреоидными гормонами, ТТГ, тироглобулином и антителами к щитовидной железе, причём не только для АнтиТПО, что было описано ранее другими исследователями, но и для АнтиТГ. Так, S. Dhakal и соавт. [1] показали наличие значимых корреляционных взаимосвязей между АнтиТПО и уровнями ТТГ ($r=0,67$, $p<0,001$) и св. T₄ ($r=-0,38$, $p = <0,001$), однако, спектр гормонов щитовидной железы был ограничен свободными фракциями и не рассматривались уровни тироглобулина и АнтиТГ. Изучая пациентов с аутоиммунными заболеваниями, S.M. Ghoraishian и соавт. [23] также продемонстрировали значимую взаимосвязь между повышенными титрами АнтиТПО и концентрациями ТТГ и T₄. Кроме того, исследование, проведенное в Греции, показало значимую связь между субклиническим гипотиреозом и положительными антителами к щитовидной железе [24].

Таким образом, наши результаты подтверждают взаимосвязь между тестом функции щитовидной железы и значениями антител у эутиреоидных субъектов, про-

живающих на территории, относящейся к Арктической зоне РФ, что указывает на клиническую значимость АнтиТПО и АнтиТГ и предполагает проведение клинического обследования с использованием УЗИ-диагностики и последующее наблюдение за пациентами с высоким титром антител к тканям щитовидной железы.

Выводы:

1) уровни антител к тиреопероксидазе и антител к тироглобулину в крови и процент лиц с положительными антителами были статистически значимо выше у женщин, по сравнению с мужчинами;

2) более высокие уровни антител к тканям щитовидной железы у женщин сочетаются со статистически значимо более высокими концентрациями тироксина и более низкими значениями тироглобулина в периферической крови, по сравнению с мужчинами;

3) частота встречаемости женщин со сверхнормативными уровнями антител к тиреопероксидазе в возрасте 45-59 лет статистически значимо выше, чем в группе 18-44 лет;

4) корреляционный анализ показал наличие положительной взаимосвязи антител к тиреопероксидазе с уровнями ТТГ, T_3 , T_4 св. T_4 и отрицательной – с тироглобулином; антитела к тироглобулину отрицательно взаимосвязаны с ТТГ, тироглобулином, T_4 и св. T_3 , и положительно – со св. T_4 .

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 гидробактериотерапии Европейского Севера» (номер гос. регистрации АААА-А15-115122810188-4).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-8, 13-24 см. REFERENCES)

1. 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.
2. Типисова Е.В., Аленикова А.Э., Карякина О.Е. Зависимость содержания гормонов в крови у жителей Европейского Севера от погодных факторов. *Вестник Уральского медицинской академической науки*. 2014; 2: 47-51.
3. Типисова Е. В., Киприянова К.Е., Горенко И.Н., Лобанов А.А., Попов А.И., Андронов С.В. и др. Содержание дофамина и гормонов системы гипофиз-щитовидная железа в крови у кочующего, оседлого и местного населения Арктики. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(5): 291-6.
4. 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.

REFERENCES

1. Dhakal S., Nagila A., Koirala R., Bhatta M.P., Regmi S.M., Hamza A.M. et al. Correlation of anti-thyroid peroxidase antibodies (Anti-TPO) with thyroid hormones in local population of Western Nepal. *International Journal of Advanced Research*. 2017; 5(4): 692-9.
2. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A. et al. Serum TSH, T_4 , and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 489-99.
3. McLeod D.S.A., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine Journal*. 2012; 42(2): 252-65.
4. Prummel M.F., Wiersinga W.M. Thyroid peroxidase auto antibodies

5. Stathatos N., Daniels G.H. Autoimmune thyroid disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012; 24(1): 70-5.
6. Roos A., Links T.P., De Jong-Van Den Berg L.T.W., Gans R.O.B., Wolfenbittel B.H.R., Bakker S.J.L. Thyroid peroxidase antibodies, levels of thyroid stimulating hormone and development of hypothyroidism in euthyroid subjects. *European Journal of Internal Medicine*. 2010; 21(6): 555-9.
7. Walsh J.P., Bremner A.P., Feddema P., Leedman P.J., Brown S.J., O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(3): 1095-104.
8. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., Appleton D., Bates D., Clark F. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1995; 43: 55-68.
9. Lyutfaliyeva G.T., Churkina T.S. Autoantibodies' role in adaptive mechanisms of regulation of functional activity of thyroid hormone and thyrotropin hormone of hypophysis in northern inhabitants. *Ekologiya cheloveka*. 2010; 10: 33-6. (in Russian)
10. Tipisova E.V., Alenikova A.E., Karyakina O.E. Dependence of hormone levels in the blood on weather factors in men from European North. *Vestnik Ural'skoy medicinskoj akademicheskoy nauki*. 2014; 2: 47-51. (in Russian)
11. Tipisova E.V., Kipriyanova K.E., Gorenko I.N., Lobanov A.A., Popov A.I., Andronov S.V. et al. The content of dopamine and hormones of system "hypophysis-thyroid" in blood of nomadic, settled and local population of the Arctic. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62(5): 291-6. (in Russian)
12. Gorenko I.N., Kipriyanova K.E., Tipisova E.V. Thyroid hormones and antibody level in healthy residents of the Arkhangelsk region. *Ekologiya cheloveka*. 2018; 9: 36-41. (in Russian)
13. 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.
14. Kratzsch J., Fiedler G.M., Leichtle A., Brügel M., Buchbinder S., Otto L. et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin. Chem.* 2005; 51(8): 1480-6.
15. Fröhlich F., Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol.* 2017; 8(521). Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00521/full> (accessed 9 May 2017).
16. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway C. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 526-34.
17. Tipu H.N., Ahmed D., Bashir M.M., Asif N. Significance of testing anti-thyroid autoantibodies in patients with deranged thyroid profile. *J. Thyroid. Res.* 2018; 2018: 9610497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925209/> (accessed 11 April 2018).
18. Unnikrishnan A.G., Kalra S., Sahay R.K., Bantwal G., John M., Tewari N. Prevalence of hypothyroidism in adults: An epidemiological study in eight cities of India. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013; 17(4): 647-52.
19. Tunbridge W.M., Brewis M., French J.M., Appleton D., Bird T., Clark F. et al. Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1981; 282: 258-82.
20. Swain M., Swain T., Kumar Mohanty B. Autoimmune thyroid disorders – An update. *Indian J. Clin. Biochem.* 2005; 20: 9-17.
21. Pandey J.P., Fudenberg H.H., Ainsworth S.K., Loadholt C.B. Autoantibodies in health subjects of different age groups. *Mech. Ageing Dev.* 1979; 10(6): 399-404.
22. Bektas Uysal H., Ayhan M. Autoimmunity affects health-related quality of life in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2016; 32(8): 427-33.
23. Ghoraihsian S.M., Moghaddam S.H., Afkhami Ardekani M. Relationship between anti-thyroid peroxidase antibody and thyroid function test. *Iran J. Immunol.* 2006; 3: 146-9.
24. Zois C., Stavrou I., Kalogera C., Svarna E., Dimoliatis I., Seferiadis K. et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in North-western Greece. *Thyroid.* 2003; 13: 485-9.

Поступила
Принята к печати