https://doi.org/10.21518/ms2024-073

Обзорная статья / Review article

Ассоциация между кишечной микробиотой и дисфункцией щитовидной железы

А.А. Тульский¹, О.А. Мыринова¹, А.О. Щетинина¹, Н.С. Мартиросян¹, Е.В. Гончарова¹, И.А. Кузина¹, М.Э. Тельнова¹, Ф.В. Валеева², Н.А. Петунина^{1™}, petunina n a@staff.sechenov.ru

- 1 Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
- ² Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Статья посвящена современным представлениям о потенциальной роли микробиоты в развитии патологии щитовидной железы. Кишечная микробиота играет одну из главных ролей как в формировании и поддержании здоровья человека, так и в патогенезе широкого спектра заболеваний. Имеются данные о взаимосвязи кишечной микробиоты и иммунной системы, риска развития ряда злокачественных и аутоиммунных заболеваний. В статье рассмотрены функции кишечной микробиоты, факторы, определяющие ее состав. Исследования показали наличие связи между кишечной микробиотой и щитовидной железой, что легло в основу формирования теории оси «кишечник – шитовидная железа». Показано, что кишечная микробиота принимает участие в метаболизме тиреоидных гормонов и обеспечивает их энтерогепатическую циркуляцию. Предполагается, что одним из связующих звеньев между щитовидной железой и микроорганизмами желудочно-кишечного тракта является иммунная система. Представлены результаты исследований, посвященных изучению таксономического состава кишечной микробиоты у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и болезнью Грейвса. Предполагается, что состав кишечной микробиоты может влиять на потребность в левотироксине натрия, особенно у пациентов с субклиническим гипотиреозом. При этом прием левотироксина при гипотиреозе и в меньшей степени непосредственно манифестный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита ассоциированы с синдромом избыточного бактериального роста, несмотря на достижение эутиреоза, и могут оказывать влияние на состав микробиоты. Несмотря на то что аутоиммунные заболевания щитовидной железы довольно распространены в общей популяции, работ, посвященной данной проблематике, проведено немного. Необходимы более надежные фундаментальные и клинические исследования для выявления конкретных взаимосвязей и механизмов развития патологии щитовидной железы в зависимости от изменения состава кишечной микробиоты, а также оценки потенциальной возможности ее использования с терапевтической целью.

Ключевые слова: кишечная микробиота, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, гипотиреоз, тиреотоксикоз

Для цитирования: Тульский АА, Мыринова ОА, Щетинина АО, Мартиросян НС, Гончарова ЕВ, Кузина ИА, Тельнова МЭ, Валеева ФВ, Петунина НА. Ассоциация между кишечной микробиотой и дисфункцией щитовидной железы. Медицинский совет. 2024;18(6):240-249. https://doi.org/10.21518/ms2024-073.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association between gut microbiota and thyroid dysfunction

Andrey A. Tulsky¹, Olga A. Myrinova¹, Anna O. Shchetinina¹, Narine S. Martirosian¹, Ekaterina V. Goncharova¹, Irina A. Kuzina¹, Milena E. Telnova¹, Farida V. Valeeva², Nina A. Petunina¹™, petunina_n_a@staff.sechenov.ru

- ¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldq. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia
- ² Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

The article is devoted to modern researches about the potential role of gut microbiota in the development of thyroid pathology. Gut microbiota plays a major role both in the formation and maintenance of human health and in the pathogenesis of a wide range of diseases. There is evidence of the relationship between the qut microbiota and the immune system, the risk of developing several malignant and autoimmune diseases. The article discusses the functions of the gut microbiota and the factors that determine its composition. Studies have shown a connection between the gut microbiota and the thyroid gland, which formed the basis for the formation of the theory of the gut-thyroid axis. It has been shown that the gut microbiota takes part in the metabolism of thyroid hormones and ensures their enterohepatic circulation. It is assumed that one of the links between the thyroid gland and gastrointestinal microorganisms is the immune system. The results of studies examining the taxonomic composition of the gut microbiota in patients with autoimmune thyroiditis and Graves' disease are presented. It is hypothesized that the composition of the gut microbiota may influence the requirement for levothyroxine, especially in patients with subclinical hypothyroidism. On the other hand, levothyroxine, to a lesser extent, directly hypothyroidism as a result of autoimmune thyroiditis are associated with bacterial overgrowth syndrome despite the achievement of euthyroidism, and may affect the composition of the microbiota. Even though autoimmune thyroid diseases are quite common in the general population, little work has been done on this issue. More reliable basic and clinical researches are needed to identify specific relationships and mechanisms of development of thyroid pathology depending on changes in the composition of the gut microbiota, as well as to assess the potential for therapeutic use.

Keywords: gut microbiota, autoimmune thyroiditis, Graves' disease, hypothyroidism, thyrotoxicosis

For citation: Tulsky AA, Myrinova OA, Shchetinina AO, Martirosian NS, Goncharova EV, Kuzina IA, Telnova ME, Valeeva FV, Petunina NA. Association between gut microbiota and thyroid dysfunction. Meditsinskiy Sovet. 2024;18(6):240-249. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-073.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кишечная микробиота играет одну из важных ролей как в формировании и поддержании здоровья человека, так и в патогенезе широкого спектра заболеваний. Имеются данные о взаимосвязи кишечной микробиоты и онкологических заболеваний, в частности органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), молочной железы, простаты, легкого, яичников, почек [1-8]. Кроме того, накапливается все больше информации о роли микробиоты в развитии, течении и лечении не только онкологических, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных, но и аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка [9-16]. В частности, особый интерес для исследователей представляет взаимосвязь кишечной микробиоты и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Исследования в этой области необходимы для определения потенциальных мишеней терапевтического воздействия в рамках лечения, первичной и вторичной профилактики.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОБИОТЫ И МИКРОБИОМА ЧЕЛОВЕКА

Микробиота - совокупность микроорганизмов (не только бактерий, но и грибов, архей, простейших и др.), населяющих организм человека [17, 18]. В зависимости от занимаемой в человеческом организме ниши выделяют микробиоту ЖКТ, ротовой полости, мочевыводящих, половых и дыхательных путей, кожи, глаз, уха [19, 20].

Считается, что термины «микробиота» и «микробиом» являются взаимозаменяемыми. Однако микробиом является более широким термином и включает генетическую информацию микробиоты определенной среды [17, 18].

СОСТАВ И ФУНКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Состав микробиоты определяется в первую очередь занимаемой нишей, поскольку именно факторы окружающей среды формируют условия для жизнедеятельности тех или иных видов микроорганизмов. На протяжении ЖКТ формируются различные условия, причем не всегда благоприятные для колонизации и жизнедеятельности, в связи с чем отличается и состав микробиоты на его разных участках. Так, плотность заселения, относительное содержание грамположительных, факультативно и облигатно анаэробных бактерий увеличивается по направлению от проксимальных отделов к дистальным. С одной стороны, внутренняя среда организма человека обеспечивает стабильный температурный режим, постоянное наличие и поступление питательных веществ, субстратов для роста и размножения, минимизацию действия агрессивных факторов внешней среды, а также дает большую площадь для колонизации. С другой стороны, действие агрессивных факторов внутренней среды (например, желчь и пищеварительные ферменты), колебания рН, активная перистальтика и некоторые другие факторы препятствуют активной колонизации проксимальных отделов ЖКТ [21-23].

Для кишечной микробиоты в целом характерна наиболее высокая численность (свыше 100 трлн микроорганизмов), а также высокая плотность заселения в дистальных отделах. Так, в толстой кишке содержание микроорганизмов в 1 мл может достигать 1 трлн [23, 24]. Микробиота дистальных отделов ЖКТ разнообразна. Здесь в значительной степени (свыше 90%) преобладают бактерии типов Firmicutes и Bacteroidetes [25, 26]. К другим представителям относятся бактерии типов Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria и Verrucomicrobia, грибы родов Saccharomyces, Malassezia и Candida, археи Methanobrevibacter smithii [17, 27-29]. Микробиота тонкого кишечника, напротив, характеризуется большей вариабельностью и меньшим разнообразием. Наиболее часто обнаруживаются бактерии родов Lactobacillus, Clostridium, Staphylococcus, Streptococcus и Bacteroides [21].

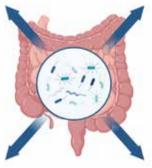
Микробиота кишечника является крайне динамичной системой, способной к изменению под действием факторов внешней и внутренней среды. Наиболее значимым и изученным фактором является характер питания макроорганизма. Исследования показывают, что микробиота может довольно быстро реагировать на изменения в питании, что может стать одной из точек приложения в профилактике и лечении ряда заболеваний [30, 31]. Например, недостаточное употребление неперевариваемых пищевых волокон приводит к изменению рН толстой кишки, снижению числа бактерий Lactococcus, колонизации условно-патогенными и патогенными микроорганизмами и использованию компонентов слизи, выделяемой толстой кишкой, в качестве источника питательных веществ. Подобные изменения драматичны, они могут иметь последствия как локальные, например, развитие воспалительных заболеваний кишечника и колоректального рака, так и системные, в первую очередь выражающиеся в увеличении риска метаболических заболеваний, таких как ожирение и сахарный диабет [2, 32, 33]. И наоборот, дополнительное употребление пищевых волокон увеличивает число бактерий родов Bifidobacterium, Faecalibacterium, Lactobacillus, что может благоприятно сказываться на здоровье макроорганизма и препятствовать канцерогенезу, развитию воспаления и метаболических расстройств [34]. Кроме того, ряд исследований продемонстрировали возможность сезонных изменений кишечной микробиоты как у животных, так и у людей, что может быть обусловлено изменением не только характера питания, но и длины светового дня [35-39].

К факторам, способным изменять таксономический состав и структуру кишечной микробиоты, также относят вид родоразрешения и вскармливания с момента рождения макроорганизма, его иммунологические и генетические особенности, регион проживания, курение, физическую активность, возраст, прием лекарственных препаратов, таких как антибиотики, и пр. [32, 40-43].

Функции кишечной микробиоты разнообразны и играют значимую роль в макроорганизме, но в то же время сложны и не полностью изучены (рис. 1) [40, 41]. Наибольший интерес в настоящее время вызывают сложные и многогранные взаимоотношения кишечной микробиоты и иммунной системы. Уже в процессе рождения при контакте с родовыми путями матери происходит колонизация ЖКТ и других ниш новорожденного. Кроме того, важное значение в этом процессе имеют компоненты грудного молока матери, обеспечивающие не только пассивную иммунологическую защиту новорожденного, но и формирование здоровой микробиоты кишечника. Первые годы жизни считаются критическими в установлении связи между кишечной микробиотой и иммунной системой. Это необходимо для полноценного формирования иммунной системы и поддержания иммунного гомеостаза на последующих этапах жизни [44, 45]. Безусловно, влияние микробиоты ЖКТ на функционирование врожденного и приобретенного иммунитета находит свое отражение и в функционировании отдельных органов и их систем. Таким образом, иммунная система может являться связующим звеном между микробиотой и организмом в целом, формируя так называемые оси «кишечник - орган». Наиболее изученной является ось «кишечник – головной мозг», однако в данный момент активно изучаются связи кишечной микробиоты с другими органами, в частности легкими и почками [46, 47].

- Рисунок 1. Функции кишечной микробиоты
- Figure 1. Functions of gut microbiota

Регуляция чувствительности тканей к инсулину, пролиферации и дифференцировки клеток эпителия, функции нервной системы и β -клеток поджелудочной железы



Конкуренция с условнопатогенными и патогенными микроорганизмами, компонент кишечного барьера, модуляция локального и системного иммунного ответа

Метаболизм ксенобиотиков, лекарств, желчных кислот, тиреоидных гормонов

ШИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА - ГДЕ СВЯЗЬ?

Исследования взаимосвязи кишечной микробиоты и щитовидной железы легли в основу формирования теории оси «кишечник - щитовидная железа» (рис. 2). Несмотря на то что аутоиммунные заболевания щитовидной железы довольно распространены в общей популяции, работ, посвященной данной проблематике, проведено не так много.

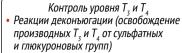
Кишечная микробиота принимает участие в метаболизме тиреоидных гормонов и обеспечивает их энтерогепатическую циркуляцию. Трийодтиронин (Т,) и тироксин (Т.) подвергаются не только дейодированию, но и конъюгации с сульфатом или глюкуроновой кислотой, что приводит к потере их биологической активности. Выделение конъюгированных метаболитов тиреоидных гормонов происходит преимущественно с желчью через ЖКТ. Однако в просвете кишечника под действием бактериальных ферментов, сульфатазы и β-глюкуронидазы происходит освобождение молекул Т, и Т, от сульфатных и глюкуроновых групп. Деконъюгированные тиреоидные гормоны и их дериваты могут всасываться из просвета кишечника и снова поступать в системный кровоток. Также было показано, что бактерии Escherichia coli способны синтезировать тироксин-связывающий белок и, как следствие, формировать депо Т₂ и Т₄. Таким образом, микробиота кишечника может играть роль регулирующего и депонирующего фактора, обеспечивающего постоянную концентрацию тиреоидных гормонов в макроорганизме [48-50].

Предполагается, что одним из связующих звеньев между щитовидной железой и микроорганизмами ЖКТ является иммунная система. Бутират, один из продуктов жизнедеятельности кишечной микробиоты, может оказывать противовоспалительные эффекты за счет снижения синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL) 6, фактор некроза опухоли α (TNF- α)) и относительного увеличения пула регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) по сравнению с пулом Т-хелперов 17-го типа (Th17) [51-53]. При этом микробиота продуцирует и другие вещества, в частности липополисахариды, которые

увеличивают образование провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, TNF-α [54, 55]. Исследования показывают, что при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы наблюдается преобладание эффектов Th17 над эффектами Treg, а также повышение уровня ряда цитокинов, например, IL-1, IL-6, TNF-α. Это подчеркивает потенциальную роль микробиоты как одного из факторов, оказывающих влияние на развитие аутоиммунного процесса [56-61]. Кроме того, предполагается, что липополисахариды и цитокины могут оказывать влияние как на центральные звенья регуляции функции

Синтез витаминов В и К, биологически активных веществ

- Рисунок 2. Ось «кишечник щитовидная железа»
- Figure 2. Thyroid-gut axis

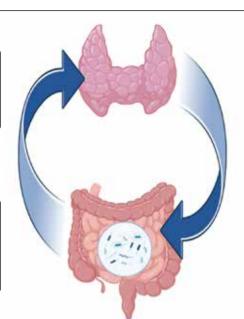


Депонирование Т, и Т, с помощью тироксин-связывающего белка



- Регуляция соотношения Treg/Th17
- Формирование цитокинового профиля
- Регуляция активности деодиназ и образования биологически активных форм тиреоидных гормонов

• Регуляция экспрессии генов НЙС, ТГ



Поддержание целостности кишечного барьера

- Пролиферация и дифференцировка эпителиальных клеток
- Регуляция экспрессии генов, кодирующих защитные факторы (например, ЩФ)

Регуляция функции ЖКТ

- Регуляция аппетита
- Адекватная моторика пищевода, желудка, кишечника
- Поддержание нормальной функции печени, в том числе желчеобразования

Тгед – регуляторные Т-лимфоциты; Тh17 – Т-хелперы 17-го типа; Т, – трийодтиронин; Т, – тироксин; ЩФ – щелочная фосфотаза; НЙС – натрий-йодный симпортер; ТГ – тиреоглобулин;

щитовидной железы, так и на ткани-мишени тиреоидных гормонов за счет изменения активности дейодиназ. В исследованиях было показано увеличение активности дейодиназы 2-го типа и снижение активности дейодиназы 3-го типа в гипоталамусе, что приводит к увеличению концентрации Т, в центральной нервной системе и подавлению гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Снижение активности дейодиназы 1-го типа в печени может привести к снижению образования Т, в печени [62-66]. Экспериментальные исследования также показали, что клетки щитовидной железы способны изменять свою активность под действием липополисахаридов, в частности посредством активации толл-подобного рецептора 4-го типа (TLR4). Под действием липополисахаридов в тиреоцитах происходит усиление экспрессии генов тиреоглобулина и натрий-йодного симпортера [67-69].

Примечательно, что тиреоидные гормоны способны регулировать проницаемость кишечного барьера, в том числе для веществ бактериального происхождения. Т, и Т, не только обеспечивают нормальные процессы регенерации и дифференциации кишечного эпителия, но и изменяют экспрессию генов защитных факторов, например щелочной фосфатазы, которая осуществляет деактивацию липополисахаридов путем дефосфорилирования [48]. Показана также роль бутирата в возможности поддержания целостности и нормальной проницаемости кишечного барьера за счет как противовоспалительных эффектов, так и регуляции пролиферации эпителиоцитов ЖКТ и изменения в них экспрессии ряда белков, например клаудина и мунина 2. Снижение образования бутирата вследствие недостаточного поступления пищевых волокон и (или) изменения состава микробиоты может привести к повышению проницаемости кишечного барьера, в том числе для липополисахарида [70, 71]. Подобные

изменения могут привести к развитию гастроинтестинальных расстройств и, как следствие, нарушению всасывания левотироксина натрия и других лекарств, применяемых при лечении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, и даже потенцировать развитие некоторых побочных эффектов [72, 73]. Также отмечается, что доза левотироксина натрия, необходимая для достижений целевых показателей тиреотропного гормона при лечении субклинического гипотиреоза, может варьировать в зависимости от состава кишечной микробиоты [74].

При этом прием лекарств, применяемых при лечении патологии щитовидной железы, может оказывать влияние на состав микробиоты. Было продемонстрировано, что именно прием левотироксина натрия и в меньшей степени непосредственно манифестный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ) ассоциированы с синдромом избыточного бактериального роста, несмотря на достижение эутиреоза. Это может говорить в пользу возможных лекарственно-индуцированных изменений кишечной микробиоты. При этом связь между синдромом избыточного бактериального роста и перенесенным оперативным вмешательством на щитовидной железе не выявлена, что может быть объяснено проведением частичных резекций и, как следствие, снижением частоты назначения левотироксина натрия [75, 76]. Кроме того, в одном из исследований у пациентов на фоне 6-месячного приема 10-30 мг тиамазола в сутки состав микробиоты кишечника отличался по сравнению как с контрольной группой, так и с группой пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса (БГ) до инициации терапии [77].

Кишечная микробиота вырабатывает триметиламин (ТМА), который метаболизируется в печени под действием флавин-зависимой монооксигеназы 3-го типа (ФМО 3) с образованием триметиламин-N-оксида (ТМАО) -

биологически активного вещества, повышенное содержание которого ассоциировано с риском развития сахарного диабета 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистых (в том числе инфаркта миокарда и инсульта) и почечных заболеваний, желудочковых аритмий. Тиамазол способен ингибировать ФМО 3, тем самым способствуя снижению образования ТМАО и, как следствие, накоплению ТМА. Таким образом, развивается триметиламинурия, клинически характеризующаяся появлением рыбного запаха. С одной стороны, исследования показывают, что ингибирование ФМО 3 может благоприятно сказаться на липидном и углеводном обмене. С другой стороны, было экспериментально показано, что выключение гена ФМО 3 усугубляет стресс эндоплазматического ретикулума в гепатоцитах и приводит к активации провоспалительных сигнальных путей. Таким образом, требуются дополнительные исследования по данному вопросу [78-83]. Стоит также отметить, что другой антитиреоидный препарат, пропилтиоурацил, является субстратом для ФМО 3 [84]. При этом кишечная микробиота способна продуцировать бактериальную ТМА-монооксигеназу, отвечающую, также как и ФМО 3, за оксигенацию ТМА. В связи со схожей ферментативной активностью допустимо предположить, что пропилтиоурацил может быть также субстратом и для бактериальной ТМА-монооксигеназы. Таким образом, нельзя исключить влияние бактериальных ферментативных систем на метаболизм пропилтиоурацила и ряда других лекарств [85].

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ГИПОТИРЕОЗ

На сегодняшний день опубликовано несколько исследований, посвященных изучению состава микробиоты ЖКТ при первичном гипотиреозе. Стоит обратить внимание на то, что не опубликованы работы, посвященные изменению кишечной микробиоты у пациентов с гипотиреозом неиммунной природы. Таким образом, наиболее изученной является взаимосвязь кишечной микробиоты и гипотиреоза в исходе АИТ.

Показатель α-разнообразия отражает видовое богатство в заданном месте обитания и является одним из основных в оценке состава кишечной микробиоты [86]. В ряде исследований достоверной разницы по α-разнообразию между пациентами с АИТ и здоровыми добровольцами не было выявлено [87-89]. Тем не менее этот показатель может быть понижен или повышен по сравнению с контрольными группами [90-93]. При этом увеличение α-разнообразия может свидетельствовать о синдроме избыточного бактериального роста [93].

Показатель β-разнообразия, по сути, характеризует различие в составе микробиоты образцов [86]. На основе этого показателя было продемонстрировано, что состав микробиоты у пациентов с АИТ по сравнению с контрольной группой может отличаться [92]. Кроме того, некоторые работы показали отсутствие статистически значимой разницы между пациентами с АИТ и БГ, что может свидетельствовать в пользу единства патогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [88, 89].

Особое внимание уделяется композиционному составу кишечной микробиоты. При АИТ может наблюдаться относительное повышение содержания бактерий типа Bacteroidetes, Fusobacteria, Tenericutes, Proteobacteria, Actinomycetes, Cyanobacteria и снижение содержания бактерий типа Firmicutes, хотя имеются противоположные данные о снижении числа Bacteroidetes и увеличении числа Firmicutes [87-89, 94]. На уровне семейств может быть увеличено содержание Victivallaceae и уменьшено содержание Verrucomicrobiaceae, Bacillaceae [88, 92]. У пациентов с АИТ может отмечаться увеличение числа бактерий класса Erysipelotrichia [88]. На родовом уровне изменяется содержание Bacteroides (как в большую, так и в меньшую сторону), увеличивается доля Fusobacterium, Sutterella, Veillonella, Escherichia – Shigella, Parasutterella, Ruminococcus 2, уменьшается доля Bifidobacterium, Lactobacillus, Megamonas, Blautia, Lachnoclostridum, Roseburia, Faecalibacterium, Prevotella 9, Dialister, Alloprevotella, Lachnoclostridium, Phascolarctobacterium, Parabacteroides и Paraprevotella [87, 88, 92-94].

Особый интерес представляет работа J. Liu et al., в которой сравнивался состав кишечной микробиоты у пациентов с впервые выявленным АИТ с нарушением функции щитовидной железы и без него. В исследовании было показано, что у здоровых добровольцев и у пациентов с АИТ без нарушения функции щитовидной железы в образцах имеется довольно большое количество бактерий рода Lachnoclostridium и Holdemaniawere. У пациентов с АИТ вне зависимости от нарушения функции щитовидной железы увеличено число бактерий Akkermansia. Бактериями рода Ralstonia, Fournierella и Megamonas были обогащены образцы пациентов с АИТ в эутиреозе, тогда как бактериями Acetitomaculum, Shuttleworthia, Flavobacteriaceae, *unclassified_c_Clostridia*, Lachnospiraceae NC2004 group и unclassified o Oscillospirales – с АИТ и гипотиреозом [91].

Не меньший интерес вызывает исследование M. Wu et al. на популяции беременных женщин. Было показано, что состав и метаболическая активность кишечной микробиоты отличаются у беременных женщин с субклиническим гипотиреозом в зависимости от носительства антител к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) и выбранной тактики лечения. Так, у анти-ТПО (+) женщин, не получающих левотироксин натрия, в составе микробиоты отмечается увеличение числа представителей рода Subdoligranulum, в то время как у получающих левотироксин натрия наблюдается снижение числа представителей Ruminococcus sp. при приеме низких доз и Bacteroides massiliensis – при приеме высоких [95].

Накопленные в наблюдательных исследованиях данные о связи между АИТ и кишечной микробиотой послужили фундаментом для дальнейшего, более глубокого и практико-ориентированного изучения проблемы. В декабре 2024 г. ожидается окончание двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, посвященного принципиально новому подходу в лечении манифестного гипотиреоза в исходе АИТ – трансплантации кишечной микробиоты. Проведение такого исследования уже

говорит о значимости и все возрастающем интересе к изучению микробиоты человека, в том числе в контексте тиреоидологии [96].

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ТИРЕОТОКСИКОЗ

Анализ литературы не выявил также исследований по изменению состава кишечной микробиоты у пациентов с тиреотоксикозом неиммунной этиологии. В данном разделе будут рассмотрены изменения в составе кишечной микробиоты у пациентов с БГ.

I. Cornejo-Pareja et al. в своей работе продемонстрировали изменение состава кишечной микробиоты за счет значимого увеличения числа Fusobacteriaceae, Fusobacterium и Sutterella по сравнению с контрольной группой, при этом представители семейства Prevotellaceae и рода Prevotella были преобладающими [92]. При сравнении с группой с АИТ, в отличие от исследования H.T. El-Zawawy et al., были обнаружены статистически значимые различия: в группе с АИТ было увеличено содержание бактерий семейств Victivallaceae, Streptococcaceae и Rikenellaceae, а преобладающими были представители Streptococcus, Alistipes, Anaerostipes, Dorea и Haemophilus. Общим изменением для пациентов как с АИТ, так и с БГ является снижение Faecalibacterium [89, 92]. F. Zhao et al. также выявили схожие изменения кишечной микробиоты у пациентов с АИТ и БГ, а именно увеличение содержания бактерий Erysipelotrichia, Cyanobacteria, Ruminococcus 2 и уменьшение содержания Bacillaceae и Megamonas [88].

В исследовании S.C. Chang et al. бактериальное богатство и биоразнообразие у пациентов с БГ не отличались от здоровых добровольцев, однако состав кишечной микробиоты был изменен за счет снижения числа представителей типа Firmicutes и увеличения числа представителей типа Bacteroidetes; с наличием БГ ассоциируются семейства Prevotellaceae и Veillonellaceae, а также род Prevotella_9 [97]. В то же время в ряде исследований показатель α-разнообразия был снижен [63, 77, 98-102].

В египетской популяции также было выявлено уменьшение отношения Firmictus/Bacteroidetes, а также снижение числа Bifidobacterium, Lactobacillus, но не только при БГ, но и при АИТ [89]. J. Chen et al. продемонстрировали увеличение числа бактерий родов Lactobacillus, Veillonella и Streptococcus у пациентов с БГ. Примечательно, что после нормализации функции щитовидной железы наблюдалось значимое снижение числа представителей родов Blautia, Corynebacter, Ruminococcus и Streptococcus и увеличение числа представителей рода Phascolarctobacterium. W. Jiang et al. выявили уменьшение доли Firmicutes и увеличение - Bacteroidetes по сравнению с контролем. На родовом уровне в большей степени увеличивалось число Bacteroides и Lactobacillus и в меньшей – Blautia, Anaerostipes, Collinsella, Dorea и некоторых других [101]. В работе M. Yan et al. у пациентов с БГ по сравнению со здоровыми добровольцами было увеличено число Bacilli, Lactobacillales, Prevotella, Megamonas, Veillonella и снижено число Ruminococcus, Rikenellaceae и Alistipes [99]. В исследовании H.M. Ishaq et al. на уровне семейств было увеличено содержание Prevotellaceae, Pasteurellaceae и уменьшено Enterobacteriaceae, Veillonellaceae, Rikenellaceae. На родовом уровне наблюдалось снижение численности Alistipes и Faecalibacterium при увеличении численности Prevotella_9 и Haemophilus. На видовом уровне отмечалось повышение числа Haemophilus parainfluenza [100].

У пациентов с БГ и дефицитом витамина D также наблюдается снижение числа Firmicutes и увеличение числа Actinobacteria. На родовом уровне у пациентов было повышено содержание Bifidobacterium, Collinsella и Pediococcus, но снижено содержание Roseburia и Dialister [103].

В одном из наиболее крупных исследований на европейской популяции подчеркиваются отличия от результатов других исследований, выполненных преимущественно на китайской популяции. Так, в группе пациентов с БГ и эндокринной офтальмопатией (ЭОП) отношение Firmicutes к Bacteroidetes было значимо выше по сравнению с контрольной группой. Однако необходимо отметить, что примерно 24% пациентов с ЭОП находились в эутиреозе, что могло повлиять на полученные результаты. Также была выявлена разница между пациентами, получающими и не получающими лечение: на фоне лечения число Bilophila, Ruminococcaceae UCG-245010 и Actinomyces spp. было снижено, в то время как число Roseburia spp. увеличено [104].

Изменения кишечной микробиоты на фоне лечения также изучались в другом исследовании. Было продемонстрировано, что в группе без лечения представителей Bifidobacterium и Collinsella было больше. В группе пациентов, получающих лечение, бактерий Bacteroides было больше, тогда как бактерий Prevotella и Dialister - меньше по сравнению с контролем. В группе пациентов, не получающих лечение, доля Prevotella и Collinsella была выше по сравнению с группой пациентов, получающих лечение. После лечения тиамазолом отмечается снижение числа бактерий рода Bifidobacterium и увеличение числа бактерий рода Roseburia. Рост числа Roseburia может благоприятно сказаться на течении БГ ввиду иммуномодулирующих свойств этого рода бактерий [77].

Ряд исследований также были выполнены на популяции пациентов с ЭОП [104-107]. Так, в одном из исследований выявлено снижение биоразнообразия в исследуемой группе, в которую были включены пациенты преимущественно с ЭОП в сочетании с тиреотоксикозом. Также в исследуемой группе доля Bacteroidetes значимо увеличена, a Firmicutes - уменьшена. Доля семейства Prevotellaceae увеличена, а доли родов Blautia, Fusicatenibacter, Butyricicoccus, Anaerostipes и Collinsella значительно уменьшены у пациентов с ЭОП в гипертиреозе [107]. В другом исследовании выявлены различия в составе микробиоты ЖКТ между эутиреоидными пациентами с БГ без ЭОП и эутиреоидными пациентами с ЭОП. Однако при оценке результатов необходимо учитывать и возможные изменения микробиотного состава в связи с приемом тиреостатиков [106].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день опубликовано относительно небольшое количество исследований, посвященных изучению оси «кишечная микробиота - щитовидная железа», и в первую очередь это связано с ограниченной доступностью методов изучения состава кишечной микробиоты. Кроме того, результаты исследований неоднозначны, значительно различаются в популяциях, что определяет необходимость дальнейшего изучения вопроса. Тем не менее имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют сделать вывод о том, что микробиота ЖКТ является потенциальной точкой приложения для лечения и профилактики аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Поскольку состав микробиоты может зависеть от множества факторов, в том числе ряда социоэкономических и географических, требуется более детальное изучение особенностей состава кишечной микробиоты на популяционном уровне с внедрением единого протокола сбора и анализа образцов кала для исследования. Необходимо проведение более надежных фундаментальных и клинических исследований для выявления конкретных взаимосвязей и механизмов развития патологии щитовидной железы в зависимости от изменения состава кишечной микробиоты, а также оценки потенциальной возможности ее использования с терапевтической целью.

> Поступила / Received 02.02.2024 Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2024 Принята в печать / Accepted 22.02.2024

Список литературы / References

- Liu X, Cheng Y, Zang D, Zhang M, Li X, Liu D et al. The Role of Gut Microbiota in Lung Cancer: From Carcinogenesis to Immunotherapy. Front Oncol. 2021;11:720842. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.720842.
- Rebersek M. Gut microbiome and its role in colorectal cancer. BMC Cancer. 2021;21(1):1325. https://doi.org/10.1186/s12885-021-09054-2.
- Ruo SW, Alkayyali T, Win M, Tara A, Joseph C, Kannan A et al. Role of Gut Microbiota Dysbiosis in Breast Cancer and Novel Approaches in Prevention, Diagnosis, and Treatment. Cureus. 2021;13(8):e17472. https://doi.org/10.7759/cureus.17472.
- Fujita K, Matsushita M, Banno E, De Velasco MA, Hatano K, Nonomura N, Uemura H. Gut microbiome and prostate cancer. Int J Urol. 2022;29(8):793-798. https://doi.org/10.1111/iju.14894.
- Han M, Wang N, Han W, Ban M, Sun T, Xu J. Gut Microbes in Gynecologic Cancers: Causes or Biomarkers and Therapeutic Potential. Front Oncol. 2022;12:902695. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.902695.
- Chen Y, Ma J, Dong Y, Yang Z, Zhao N, Liu Q et al. Characteristics of Gut Microbiota in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Front Microbiol. 2022;13:913718. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.913718.
- Yang J, Zhou X, Liu X, Ling Z, Ji F. Role of the Gastric Microbiome in Gastric Cancer: From Carcinogenesis to Treatment. Front Microbiol. 2021;12:641322. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.641322.
- Kang Y, Cai Y, Yang Y. The Gut Microbiome and Hepatocellular Carcinoma: Implications for Early Diagnostic Biomarkers and Novel Therapies, Liver Cancer. 2021;11(2):113-125. https://doi.org/10.1159/000521358.
- Rahman MM, Islam F, Harun-Or-Rashid M, Mamun AA, Rahaman MS, Islam MM et al. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:903570. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.903570.
- 10. Zhu M, Liu X, Ye Y, Yan X, Cheng Y, Zhao L et al. Gut Microbiota: A Novel Therapeutic Target for Parkinson's Disease. Front Immunol. 2022;13:937555. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.937555.
- 11. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2017;58(1):1-15. https://doi.org/10.3233/JAD-161141.
- 12. Taniya MA, Chung HJ, Al Mamun A, Alam S, Aziz MA, Emon NU et al. Role of Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder and Its Therapeutic Regulation. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:915701. https://doi.org/ 10.3389/fcimb.2022.915701.
- 13. Zhao T, Wei Y, Zhu Y, Xie Z, Hai Q, Li Z, Qin D. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. Front Immunol. 2022;13:1007165. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1007165.
- 14. Zhang L, Qing P, Yang H, Wu Y, Liu Y, Luo Y. Gut Microbiome and Metabolites in Systemic Lupus Erythematosus: Link, Mechanisms and Intervention. Front Immunol. 2021;12:686501. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686501.
- 15. Xu X, Ying J. Gut Microbiota and Immunotherapy. Front Microbiol. 2022;13:945887. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.945887.
- 16. Altieri C, Speranza B, Corbo MR, Sinigaglia M, Bevilacqua A. Gut-Microbiota, and Multiple Sclerosis: Background, Evidence, and Perspectives. Nutrients. 2023;15(4):942. https://doi.org/10.3390/nu15040942.
- 17. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C et al. Microbiota in health and diseases. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):135. https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4.
- 18. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. Microbiome. 2020;8(1):103. https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0.
- 19. Reynoso-García J, Miranda-Santiago AE, Meléndez-Vázquez NM, Acosta-Pagán K, Sánchez-Rosado M, Díaz-Rivera J et al. A complete quide

- to human microbiomes: Body niches, transmission, development, dysbiosis. and restoration. Front Syst Biol. 2022;2:951403. https://doi.org/10.3389/ fsysb.2022.951403.
- Martínez JE, Vargas A, Pérez-Sánchez T, Encío IJ, Cabello-Olmo M, Barajas M. Human Microbiota Network: Unveiling Potential Crosstalk between the Different Microbiota Ecosystems and Their Role in Health and Disease. Nutrients. 2021;13(9):2905. https://doi.org/10.3390/nu13092905.
- 21. Kastl AJ Jr, Terry NA, Wu GD, Albenberg LG. The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2020;9(1):33-45. https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.07.006.
- 22. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. Integr Med (Encinitas). 2014;13(6):17-22. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566439/.
- 23. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol. 2016;14(8):e1002533. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533.
- 24. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. Biochem J. 2017;474(11):1823-1836. https://doi.org/10.1042/BCJ20160510.
- 25. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006;444(7122):1022-1023. https://doi.org/10.1038/4441022a.
- 26. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. Microorganisms. 2019;7(1):14. https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014.
- 27. Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. Int J Mol Sci. 2015;16(4):7493-7519. https://doi.org/10.3390/ijms16047493.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011;473(7346):174-180. https://doi.org/10.1038/nature09944.
- 29. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010;464(7285):59-65. https://doi.org/10.1038/nature08821.
- 30. Bourdeau-Julien I, Castonguay-Paradis S, Rochefort G, Perron J, Lamarche B, Flamand N et al. The diet rapidly and differentially affects the gut microbiota and host lipid mediators in a healthy population. Microbiome. 2023;11(1):26. https://doi.org/10.1186/s40168-023-01469-2.
- 31. Mansour SR, Moustafa MAA, Saad BM, Hamed R, Moustafa AA. Impact of diet on human gut microbiome and disease risk. New Microbes New Infect. 2021;41:100845. https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100845.
- 32. Su Q, Liu Q. Factors Affecting Gut Microbiome in Daily Diet. Front Nutr. 2021;8:644138. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.644138.
- 33. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. Cell Host Microbe. 2018;23(6):705-715. https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012.
- 34. Fu J, Zheng Y, Gao Y, Xu W. Dietary Fiber Intake and Gut Microbiota in Human Health. Microorganisms. 2022;10(12):2507. https://doi.org/10.3390/ microorganisms10122507.
- Koliada A, Moseiko V, Romanenko M, Piven L, Lushchak O, Kryzhanovska N et al. Seasonal variation in gut microbiota composition: cross-sectional evidence from Ukrainian population. BMC Microbiol. 2020;20(1):100. https://doi.org/10.1186/s12866-020-01786-8.
- Baniel A, Amato KR, Beehner JC, Bergman TJ, Mercer A, Perlman RF et al. Seasonal shifts in the gut microbiome indicate plastic responses to diet

- in wild geladas. Microbiome. 2021;9(1):26. https://doi.org/10.1186/ s40168-020-00977-9.
- 37. Song F, Xu Y, Peng P, Li H, Zheng R, Zhang H et al. Seasonal Changes in the Structure and Function of Gut Microbiota in the Muskrat (Ondatra zibethicus). Metabolites. 2023;13(2):248. https://doi.org/10.3390/ metabo13020248.
- 38. Matsumoto S, Ren L, Iigo M, Murai A, Yoshimura T. Mimicking seasonal changes in light-dark cycle and ambient temperature modulates gut microbiome in mice under the same dietary regimen, PLoS ONE. 2023;18(2):e0278013. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278013.
- 39. Arreaza-Gil V, Escobar-Martínez I, Suárez M, Bravo FI, Muguerza B, Arola-Arnal A, Torres-Fuentes C. Gut Seasons: Photoperiod Effects on Fecal Microbiota in Healthy and Cafeteria-Induced Obese Fisher 344 Rats. Nutrients. 2022;14(3):722. https://doi.org/10.3390/nu14030722.
- 40. Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. PeerJ. 2019;7:e7502. https://doi.org/10.7717/peerj.7502.
- 41. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol. 2015;21(29):8787-8803. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787.
- 42. Gaulke CA, Sharpton TJ. The influence of ethnicity and geography on human gut microbiome composition. Nat Med. 2018;24(10):1495-1496. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0210-8.
- Syromyatnikov M, Nesterova E, Gladkikh M, Smirnova Y, Gryaznova M, Popov V. Characteristics of the Gut Bacterial Composition in People of Different Nationalities and Religions. Microorganisms. 2022;10(9):1866. https://doi.org/10.3390/microorganisms10091866.
- 44. Ho HE, Bunyavanich S. Role of the Microbiome in Food Allergy. Curr Allergy Asthma Rep. 2018;18(4):27. https://doi.org/10.1007/s11882-
- 45. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. Cell Res. 2020;30(6):492-506. https://doi.org/ 10.1038/s41422-020-0332-7
- Guo Y, Chen X, Gong P, Li G, Yao W, Yang W. The Gut-Organ-Axis Concept: Advances the Application of Gut-on-Chip Technology. Int J Mol Sci. 2023;24(4):4089. https://doi.org/10.3390/ijms24044089.
- 47. Liu L, Huh JR, Shah K. Microbiota and the gut-brain-axis: Implications for new therapeutic design in the CNS. EBioMedicine. 2022;77:103908. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103908.
- 48. Fenneman AC, Bruinstroop E, Nieuwdorp M, van der Spek AH, Boelen A A Comprehensive Review of Thyroid Hormone Metabolism in the Gut and Its Clinical Implications. Thyroid. 2023;33(1):32-44. https://doi.org/ 10.1089/thv.2022.0491.
- 49. Peeters RP, Visser TJ. Metabolism of Thyroid Hormone. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E et al. (eds.). Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285545/.
- Salvatore G, Covelli I, Roche J. La fixation des hormones thyroidiennes par Escherichia coli et son mécanisme. Gen Comp Endocrinol. 1963;3(1):15-25. https://doi.org/10.1016/0016-6480(63)90042-x.
- 51. Asarat M, Apostolopoulos V, Vasiljevic T, Donkor O. Short-Chain Fatty Acids Regulate Cytokines and Th17/Treg Cells in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells in vitro. Immunol Invest. 2016;45(3):205-222. https://doi.org/10.3109/08820139.2015.1122613.
- 52. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? Nutrients. 2020;12(6):1769. https://doi.org/10.3390/nu12061769.
- Segain JP, Raingeard de la Blétière D, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease. Gut. 2000;47(3):397-403. https://doi.org/10.1136/gut.47.3.397.
- 54. Meng F, Lowell CA. Lipopolysaccharide (LPS)-induced macrophage activation and signal transduction in the absence of Src-family kinases Hck, Fgr, and Lyn. J Exp Med. 1997;185(9):1661-1670. https://doi.org/10.1084/ jem.185.9.1661.
- 55. Chaiwut R, Kasinrerk W. Very low concentration of lipopolysaccharide can induce the production of various cytokines and chemokines in human primary monocytes. BMC Res Notes. 2022;15(1):42. https://doi.org/10.1186/ s13104-022-05941-4
- 56. Mazzieri A, Montanucci P, Basta G, Calafiore R. The role behind the scenes of Tregs and Th17s in Hashimoto's thyroiditis: Toward a pivotal role of FOXP3 and BACH2. Front Immunol. 2022;13:1098243. https://doi.org/ 10.3389/fimmu.2022.1098243.
- 57. Li C, Yuan J, Zhu YF, Yang XJ, Wang Q, Xu J et al. Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases. Cell Physiol Biochem. 2016;40(1-2):245-252. https://doi.org/10.1159/000452541.
- Kustrimovic N, Gallo D, Piantanida E, Bartalena L, Lai A, Zerbinati N et al. Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Graves' Disease. Int J Mol Sci. 2023;24(22):16432. https://doi.org/10.3390/ijms242216432.
- 59. Park JH, Jeong SY, Choi AJ, Kim SJ. Lipopolysaccharide directly stimulates Th17 differentiation in vitro modulating phosphorylation of RelB and NF-κB1. Immunol Lett. 2015;165(1):10-19. https://doi.org/10.1016/ j.imlet.2015.03.003.

- 60. Pedro AB, Romaldini JH, Takei K. Changes of serum cytokines in hyperthyroid Graves' disease nationts at diagnosis and during methimazole treatment. Neuroimmunomodulation. 2011;18(1):45-51. https://doi.org/ 10.1159/000311519.
- 61. Siddiq A, Naveed AK, Ghaffar N, Aamir M, Ahmed N. Association of Pro-Inflammatory Cytokines with Vitamin D in Hashimoto's Thyroid Autoimmune Disease. Medicina (Kaunas). 2023;59(5):853. https://doi.org/10.3390/ medicina59050853
- Kondo K, Harbuz MS, Levy A, Lightman SL. Inhibition of the hypothalamicpituitary-thyroid axis in response to lipopolysaccharide is independent of changes in circulating corticosteroids. Neuroimmunomodulation. 1997;4(4):188-194. https://doi.org/10.1159/000097337.
- Yang N, Zhang DL, Hao JY, Wang G. Serum levels of thyroid hormones and thyroid stimulating hormone in patients with biliogenic and hyperlipidaemic acute pancreatitis: Difference and value in predicting disease severity. J Int Med Res. 2016;44(2):267-277. https://doi.org/10.1177/ 0300060515618052.
- Sánchez E, Singru PS, Fekete C, Lechan RM. Induction of type 2 iodothyronine deiodinase in the mediobasal hypothalamus by bacterial lipopolysaccharide: role of corticosterone. Endocrinology. 2008;149(5):2484-2493. https://doi.org/10.1210/en.2007-1697.
- 65. De Vries EM, Surovtseva O, Vos WG, Kunst RF, van Beeren M, Kwakkel J et al. Downregulation of Type 3 Deiodinase in the Hypothalamus During Inflammation. Thyroid. 2019;29(9):1336-1343. https://doi.org/10.1089/ thy.2019.0201.
- 66. Kahl S, Elsasser TH, Blum JW. Effect of endotoxin challenge on hepatic 5'-deiodinase activity in cattle. Domest Anim Endocrinol. 2000;18(1):133-143. https://doi.org/10.1016/s0739-7240(99)00069-7.
- Nicola JP, Vélez ML, Lucero AM, Fozzatti L, Pellizas CG, Masini-Repiso AM. Functional toll-like receptor 4 conferring lipopolysaccharide responsiveness is expressed in thyroid cells. Endocrinology. 2009;150(1):500-508. https://doi.org/10.1210/en.2008-0345.
- Nicola JP, Nazar M, Mascanfroni ID, Pellizas CG, Masini-Repiso AM. NF-kappaB p65 subunit mediates lipopolysaccharide-induced Na(+)/I(-) symporter gene expression by involving functional interaction with the paired domain transcription factor Pax8. Mol Endocrinol. 2010;24(9):1846-1862. https://doi.org/10.1210/me.2010-0102.
- Vélez ML, Costamagna E, Kimura ET, Fozzatti L, Pellizas CG, Montesinos MM et al. Bacterial lipopolysaccharide stimulates the thyrotropin-dependent thyroglobulin gene expression at the transcriptional level by involving the transcription factors thyroid transcription factor-1 and paired box domain transcription factor 8. Endocrinology. 2006;147(7):3260-3275. https://doi.org/10.1210/en.2005-0789
- Pérez-Reytor D, Puebla C, Karahanian E, García K. Use of Short-Chain Fatty Acids for the Recovery of the Intestinal Epithelial Barrier Affected by Bacterial Toxins. Front Physiol. 2021;12:650313. https://doi.org/10.3389/ fphys.2021.650313.
- 71. Mendoza-León MJ, Mangalam AK, Regaldiz A, González-Madrid E, Rangel-Ramírez MA, Álvarez-Mardonez O et al. Gut microbiota shortchain fatty acids and their impact on the host thyroid function and diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1192216. https://doi.org/ 10.3389/fendo.2023.1192216.
- 72. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenga S, Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. Endocr Rev. 2019;40(1):118-136. https://doi.org/ 10.1210/er.2018-00168.
- 73. Sun J, Zhao F, Lin B, Feng J, Wu X, Liu Y et al. Gut Microbiota Participates in Antithyroid Drug Induced Liver Injury Through the Lipopolysaccharide Related Signaling Pathway. Front Pharmacol. 2020;11:598170. https://doi.org/ 10.3389/fphar.2020.598170.
- Yao Z, Zhao M, Gong Y, Chen W, Wang Q, Fu Y et al. Relation of Gut Microbes and L-Thyroxine Through Altered Thyroxine Metabolism in Subclinical Hypothyroidism Subjects. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:495. https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00495.
- Brechmann T, Sperlbaum A, Schmiegel W. Levothyroxine therapy and impaired clearance are the strongest contributors to small intestinal bacterial overgrowth: Results of a retrospective cohort study. World J Gastroenterol. 2017;23(5):842-852. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i5.842.
- 76. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Laginestra A et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(11):4180-4184. https://doi.org/ 10 1210/ic 2007-0606
- 77. Yang M, Zheng X, Wu Y, Zhang R, Yang Q, Yu Z et al. Preliminary Observation of the Changes in the Intestinal Flora of Patients With Graves' Disease Before and After Methimazole Treatment. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:794711. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.794711.
- Li X, Hong J, Wang Y, Pei M, Wang L, Gong Z. Trimethylamine-N-Oxide Pathway: A Potential Target for the Treatment of MAFLD. Front Mol Biosci. 2021;8:733507. https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.733507.
- 79. Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. Nutrients. 2018;10(10):1398. https://doi.org/10.3390/ nu10101398.

- 80. Gawałko M, Agbaedeng TA, Saljic A, Müller DN, Wilck N, Schnabel R et al. Gut microbiota, dysbiosis and atrial fibrillation. Arrhythmogenic mechanisms and potential clinical implications. Cardiovasc Res. 2022;118(11):2415-2427. https://doi.org/10.1093/cvr/cvab292.
- 81. Meng G, Zhou X, Wang M, Zhou L, Wang Z, Wang M et al. Gut microbederived metabolite trimethylamine N-oxide activates the cardiac autonomic nervous system and facilitates ischemia-induced ventricular arrhythmia via two different pathways. EBioMedicine. 2019;44:656-664. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.066.
- 82. Warrier M, Shih DM, Burrows AC, Ferguson D, Gromovsky AD, Brown AL et al. The TMAO-Generating Enzyme Flavin Monooxygenase 3 Is a Central Regulator of Cholesterol Balance. Cell Rep. 2015;10(3):326-338. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.12.036.
- Shih DM, Wang Z, Lee R, Meng Y, Che N, Charugundla S et al. Flavin containing monooxygenase 3 exerts broad effects on glucose and lipid metabolism and atherosclerosis. J Lipid Res. 2015;56(1):22-37. https://doi.org/10.1194/
- 84. Krueger SK, Williams DE. Mammalian flavin-containing monooxygenases: structure/function, genetic polymorphisms and role in drug metabolism. Pharmacol Ther. 2005;106(3):357-387. https://doi.org/10.1016/ j.pharmthera.2005.01.001.
- 85. Fennema D, Phillips IR, Shephard EA. Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease. Drug Metab Dispos. 2016:44(11):1839-1850. https://doi.org/10.1124/dmd.116.070615.
- Andermann T, Antonelli A, Barrett RL, Silvestro D. Estimating Alpha, Beta, and Gamma Diversity Through Deep Learning. Front Plant Sci. 2022;13:839407. https://doi.org/10.3389/fpls.2022.839407.
- 87. Zhao F, Feng J, Li J, Zhao L, Liu Y, Chen H et al. Alterations of the Gut Microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. Thyroid. 2018;28(2):175-186. https://doi.org/10.1089/thy.2017.0395.
- 88. Zhao H, Yuan L, Zhu D, Sun B, Du J, Wang J. Alterations and Mechanism of Gut Microbiota in Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. Pol J Microbiol. 2022;71(2):173-189. https://doi.org/10.33073/pjm-2022-016.
- 89. El-Zawawy HT, Ahmed SM, El-Attar EA, Ahmed AA, Roshdy YS, Header DA. Study of gut microbiome in Egyptian patients with autoimmune thyroid diseases. Int J Clin Pract. 2021;75(5):e14038. https://doi.org/10.1111/ iicp.14038.
- Liu S, An Y, Cao B, Sun R, Ke J, Zhao D. The Composition of Gut Microbiota in Patients Bearing Hashimoto's Thyroiditis with Euthyroidism and Hypothyroidism. Int J Endocrinol. 2020:5036959. https://doi.org/10.1155/ 2020/5036959.
- 91. Liu J, Qin X, Lin B, Cui J, Liao J, Zhang F, Lin Q. Analysis of gut microbiota diversity in Hashimoto's thyroiditis patients. BMC Microbiol. 2022;22(1):318. https://doi.org/10.1186/s12866-022-02739-z.
- 92. Cornejo-Pareja I, Ruiz-Limón P, Gómez-Pérez AM, Molina-Vega M, Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Differential Microbial Pattern Description in Subjects with Autoimmune-Based Thyroid Diseases: A Pilot Study. J Pers Med. 2020;10(4):192. https://doi.org/10.3390/jpm10040192.
- 93. Ishaq HM, Mohammad IS, Guo H, Shahzad M, Hou YJ, Ma C et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. Biomed Pharmacother. 2017;95:865-874. https://doi.org/ 10.1016/j.biopha.2017.08.101.
- 94. Cayres LCF, de Salis LVV, Rodrigues GSP, Lengert AVH, Biondi APC, Sargentini LDB et al. Detection of Alterations in the Gut Microbiota and

- Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis, Front Immunol. 2021;12:579140. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.579140.
- Wu M. Yang Y. Fan Y. Guo S. Li T. Gu M et al. Characteristics of the Intestinal Flora of TPOAb-Positive Women With Subclinical Hypothyroidism in the Second Trimester of Pregnancy: A Single-Center Prospective Cohort Study. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:794170. https://doi.org/10.3389/ fcimh 2022 794170
- 96. Fenneman AC, Rampanelli E, van der Spek AH, Fliers E, Nieuwdorp M. Protocol for a double-blinded randomised controlled trial to assess the effect of faecal microbiota transplantations on thyroid reserve in patients with subclinical autoimmune hypothyroidism in the Netherlands: the IMITHOT trial. BMJ Open. 2023;13(9):e073971. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-073971.
- 97. Chang SC, Lin SF, Chen ST, Chang PY, Yeh YM, Lo FS, Lu JJ. Alterations of Gut Microbiota in Patients With Graves' Disease. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:663131. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.663131.
- 98. Chen J, Wang W, Guo Z, Huang S, Lei H, Zang P et al. Associations between gut microbiota and thyroidal function status in Chinese patients with Graves' disease. J Endocrinol Invest. 2021;44(9):1913-1926. https://doi.org/ 10.1007/s40618-021-01507-6.
- 99. Yan HX, An WC, Chen F, An B, Pan Y, Jin J et al. Intestinal microbiota changes in Graves' disease: a prospective clinical study. Biosci Rep. 2020;40(9):BSR20191242. https://doi.org/10.1042/BSR20191242.
- 100. Ishaq HM, Mohammad IS, Shahzad M, Ma C, Raza MA, Wu X et al. Molecular Alteration Analysis of Human Gut Microbial Composition in Graves' disease Patients. Int J Biol Sci. 2018;14(11):1558-1570. https://doi.org/10.7150/ijbs.24151.
- 101. Jiang W, Yu X, Kosik RO, Song Y, Qiao T, Tong J et al. Gut Microbiota May Play a Significant Role in the Pathogenesis of Graves' Disease. Thyroid. 2021;31(5):810-820. https://doi.org/10.1089/thy.2020.0193.
- 102. Jiang W, Lu G, Qiao T, Yu X, Luo Q, Tong J et al. Integrated microbiome and metabolome analysis reveals a distinct microbial and metabolic signature in Graves' disease and hypothyroidism. Heliyon. 2023;9(11):e21463. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21463.
- 103. Yang M, Li F, Zhang R, Wu Y, Yang Q, Wang F et al. Alteration of the Intestinal Microbial Flora and the Serum IL-17 Level in Patients with Graves' Disease Complicated with Vitamin D Deficiency. Int Arch Allergy Immunol. 2022;183(2):225-234. https://doi.org/10.1159/000518949.
- 104. Biscarini F, Masetti G, Muller I, Verhasselt HL, Covelli D, Colucci G et al. Gut Microbiome Associated With Graves Disease and Graves Orbitopathy: The INDIGO Multicenter European Study. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(8):2065-2077. https://doi.org/10.1210/clinem/dgad030.
- 105. Shi TT, Hua L, Wang H, Xin Z. The Potential Link between Gut Microbiota and Serum TRAb in Chinese Patients with Severe and Active Graves' Orbitopathy. Int J Endocrinol. 2019:9736968. https://doi.org/10.1155/2019/9736968.
- 106. Shi TT, Xin Z, Hua L, Wang H, Zhao RX, Yang YL et al. Comparative assessment of gut microbial composition and function in patients with Graves' disease and Graves' orbitopathy. J Endocrinol Invest. 2021;44(2):297-310. https://doi.org/10.1007/s40618-020-01298-2.
- 107. Shi TT, Xin Z, Hua L, Zhao RX, Yang YL, Wang H et al. Alterations in the intestinal microbiota of patients with severe and active Graves' orbitopathy: a cross-sectional study. J Endocrinol Invest. 2019;42(8):967-978. https://doi.org/10.1007/s40618-019-1010-9.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Тульский, О.А. Мыринова, Н.С. Мартиросян, Н.А. Петунина, Ф.В. Валеева

Написание текста – А.А. Тульский, Н.С. Мартиросян, А.О. Щетинина, О.А. Мыринова

Сбор и обработка материала - А.А. Тульский, О.А. Мыринова, А.О. Щетинина

Обзор литературы - А.А. Тульский, О.А. Мыринова, А.О. Щетинина

Анализ материала - А.А. Тульский, О.А. Мыринова, А.О. Щетинина

Редактирование – Н.С. Мартиросян, Е.В. Гончарова, И.А. Кузина, М.Э. Тельнова, Ф.В. Валеева

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян, Е.В. Гончарова, И.А. Кузина, М.Э. Тельнова, Ф.В. Валеева

Contribution of authors:

Concept of the article - Andrey A. Tulsky, Olqa A. Myrinova, Narine S. Martirosian, Nina A. Petunina, Farida V. Valeeva

Text development - Andrey A. Tulsky, Narine S. Martirosian, Anna O. Shchetinina, Olga A. Myrinova

Collection and processing of material - Andrey A. Tulsky, Olga A. Myrinova, Anna O. Shchetinina

Literature review - Andrey A. Tulsky, Olga A. Myrinova, Anna O. Shchetinina

Material analysis - Andrey A. Tulsky, Olga A. Myrinova, Anna O. Shchetinina

Editing - Narine S. Martirosian, Ekaterina V. Goncharova, Irina A. Kuzina, Milena E. Telnova, Farida V. Valeeva

Approval of the final version of the article - Nina A. Petunina, Narine S. Martirosian, Ekaterina V. Goncharova, Irina A. Kuzina, Milena E. Telnova, Farida V. Valeeva

Информация об авторах:

Тульский Андрей Алексеевич, аспирант кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-9403-265X; andrey.a.tulsky@gmail.com

Мыринова Ольга Александровна, аспирант кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-7893-145X; olala morozova@mail ru

Щетинина Анна Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-7658-7053; shchetinina a o@staff.sechenov.ru

Мартиросян Нарине Степановна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-0202-1257; martirosyan n s@staff.sechenov.ru

Гончарова Екатерина Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-7025-8427; goncharova e v 2@staff.sechenov.ru

Кузина Ирина Александровна, ассистент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-7923-4894; kuzina i a@staff.sechenov.ru

Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-8007-9721; telnova m e@staff.sechenov.ru

Валеева Фарида Вадутовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; https://orcid.org/0000-0001-6000-8002; val-farida@yandex.ru

Петунина Нина Александровна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-9390-1200; petunina n a@staff.sechenov.ru

Information about authors:

Andrey A. Tulsky, Posgraduate Student of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8. Bldg. 2. Trubetskava St., Moscow, 119991, Russia: https://orcid.org/0000-0001-9403-265X; andrey.a.tulsky@gmail.com

Olga A. Myrinova, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7893-145X; olala.morozova@mail.ru

Anna O. Shchetinina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7658-7053; shchetinina_a_o@staff.sechenov.ru Narine S. Martirosian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldq. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0202-1257; martirosyan n s@staff.sechenov.ru Ekaterina V. Goncharova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldq. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7025-8427; goncharova e v 2@staff.sechenov.ru Irina A. Kuzina, Assistant at the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldq. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7923-4894; kuzina i a@staff.sechenov.ru

Milena E. Telnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8007-9721; telnova_m_e@staff.sechenov.ru Farida V. Valeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6000-8002; val-farida@yandex.ru

Nina A. Petunina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9390-1200; petunina_n_a@staff.sechenov.ru