

ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КОМОРБИДНЫХ СОЧЕТАНИЯХ

Агеева Е. С.¹, Штыгашева О. В.²

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», 655000, проспект Ленина, 92, Абакан, Республика Хакасия, Россия

Для корреспонденции: Агеева Елизавета Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

For correspondence: Elizaveta S. Ageeva, MD, Associate Professor, Head of the Department of Medical Biology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Information about the authors:

Ageeva E. S., <http://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Shtygasheva O. V., <http://orcid.org/0000-0002-5522-1148>,

РЕЗЮМЕ

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) относятся к одним из самых распространенных эндокринных патологий. В большинстве случаев нарушения её структуры и функции детерминированы хроническим природным йодным дефицитом, при этом наследственное предрасположение и аутоиммунный генез могут иметь не только самостоятельное, но и интегральное значение. Патология ЩЖ сочетается с другими заболеваниями, эти ассоциации имеют широкое распространение и особенности. Цель обзора – анализ ассоциативных связей патологии ЩЖ с определённым спектром заболеваний. Изучена литература по теме в англоязычных базах данных PubMed, Google Scholar и русскоязычной базе данных eLibrary за период с 2015 по 2025. В статье представлены актуальные исследования о патогенезе заболеваний ЩЖ аутоиммунного и наследственного происхождения, спорадического характера, под воздействием внутренних или внешних триггеров. Акцент сделан на ассоциации с другими аутоиммунными, метаболическими, наследственными патологиями. Описаны общие механизмы патогенеза и взаимовлияний. Верифицированные патологии ЩЖ могут служить прологом для диагностики заболеваний, представляющих собой сложные сочетания патологий разных органов и систем, где поражение ЩЖ является обязательным компонентом. Таким образом, проблемы заболеваний ЩЖ сохраняют значимость для клиницистов и исследователей фундаментальных наук в контексте распространённости и спектра ассоциаций с другими патологиями аутоиммунного и наследственного генеза. Современная медицина сделала доступным скрининг патологии ЩЖ. Через первичные исследования структуры и функции ЩЖ, можно инициировать диагностику сложных синдромов, вызывающих нарушения функции эндокринных желёз или многопрофильной органной недостаточности, зная закономерности сочетаний и их глубинный смысл.

Ключевые слова: щитовидная железа, сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз, коморбидность.

THYROID PATHOLOGY IN COMORBID COMBINATIONS

Ageeva E. S.¹, Shtygasheva O. V.²

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Katanov Khakass State University, Abakan, Russia

SUMMARY

Thyroid gland diseases are among the most common endocrine pathologies. In most cases, disorders of its structure and function are determined by chronic natural iodine deficiency, while hereditary predisposition and autoimmune genesis can have not only independent, but also integral significance. Thyroid pathology is combined with other diseases, these associations are widespread and have their own characteristics. The aim of the review was to analyze the associative links of thyroid pathology with a certain spectrum of diseases. The review included literature from PubMed, Google Scholar and Russian-language database eLibrary for the period from 2015 to 2025. The article presents current research on the pathogenesis of thyroid diseases of autoimmune and hereditary origin, sporadic in nature, under the influence of internal or external triggers. The emphasis is on associations with other autoimmune, metabolic, and hereditary pathologies. General mechanisms of pathogenesis and mutual influences are described. Verified thyroid pathologies can serve as a prologue for diagnosing diseases that are complex combinations of pathologies of different organs and systems, where thyroid damage is an obligatory component. Thyroid diseases is important problem for clinicians and researchers in the associations with other pathologies. Modern medicine has made thyroid pathology screening available. Through primary studies of the structure and function of the thyroid gland, it is possible to initiate the diagnosis of complex syndromes that cause dysfunction of the endocrine glands or multidisciplinary organ failure, knowing the patterns of combinations and their deep meaning.

Key words: thyroid gland, diabetes mellitus, hypothyroidism, thyrotoxicosis, comorbidity.

Заболевания ЩЖ относят к одним из самых распространенных эндокринных нарушений, они занимают второе место после сахарного диабета (СД). В большинстве случаев нарушения структуры и функции щитовидной железы (ЩЖ) детерминированы хроническим природным йодным дефицитом (ЙД), при этом наследственное предрасположение и аутоиммунный генез могут иметь самостоятельное или интегральное значение. Заболевания ЩЖ зарегистрированы у 20–40% населения РФ. Из них 80% вызваны недостатком йода в продуктах питания, часть относится к аутоиммунным и опухолевым патологиям. Патология ЩЖ имеет устойчивые ассоциации и особенности в сочетаниях с другими заболеваниями [1].

Цель обзора – анализ ассоциативных связей патологии ЩЖ с определённым спектром заболеваний.

Изучена литература по теме в англоязычных базах данных PubMed, Google Scholar и русскоязычной базе данных eLibrary за период с 2015 по 2025. Поиск проводился по ключевым словам (щитовидная железа, сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз, коморбидность, thyroid gland, diabetes mellitus, hypothyroidism, thyrotoxicosis, comorbidity).

Причины и триггеры развития патологий щитовидной железы

В этиологии и патогенезе заболеваний ЩЖ выделяют роль генетической предрасположенности, средовых, психосоциальных, стрессовых и инфекционных факторов. Как правило, это сложное взаимодействие наследственности и окружающей среды. Среди внешних триггеров значимыми могут быть избыток или дефицит йода, дефицит селена, определенные виды лекарственной терапии, курение и другие.

На фоне континуума аутоиммунной реактивности развиваются опосредованные Т-клетками органоспецифические патологии. Утрата толерантности иммунной системы к антигенам ЩЖ лежит в основе патогенеза болезни Грейвса и аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Симультанное проявление аутоиммунных заболеваний (АИЗ) ЩЖ и СД 1 типа является каноническим сочетанием.

Установлено, что ряд генов ассоциированы с разной степенью риска развития к АИЗ ЩЖ. К генам-предикторам относятся HLA-DR, CTLA-4, CD40, RPN22, ген тиреоглобулина и гены рецептора ТТГ (тиреотропного гормона) [2; 3].

Патологическое влияние на ЩЖ оказывает курение. Механизм патологического действия реализуется через угнетение функции секреторных клеток гипофиза [4].

Курение снижает уровни ТТГ и повышает трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4), может из-

менять их зеркально, при этом может сохраняться эутиреоз. Эффекты зависят от длительности и интенсивности курения, популяционной гетерогенности, принадлежности к женскому полу, а также наличия субклинического или АИЗ ЩЖ. Среди эффектов никотина – стимуляция симпатической активации, запуск метаболических реакций, что приводит к стимуляции ЩЖ, с повышением уровней ТТГ и тиреоидных гормонов. К гипотиреозу могут приводить длительное курение, или отказ от него. Сигаретный дым является частичным агонистом тиреоидных рецепторов. Считается, что при наличии секрета щитовидной железы, курение может модулировать эффект рецепторов [5-7].

Люди, которые не курят, получают до 90% суточной нормы йода с едой. Тиоцианат, который в результате метаболизма образуется из цианида, действует как конкурентный ингибитор поглощения йодида натрий-йодидным симпортером (Na⁺/I⁻ symporter - NIS) и нарушает процессы органификации йода. В наибольшей степени проявление зобогенного эффекта курения зафиксировано в регионах с ЙД [6].

Психоэмоциональный стресс является потенциальным катализатором нарушения регуляции ЩЖ посредством перекрестного взаимодействия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-щитовидной осей. Воздействие стресса и стрессоров запускает молекулярные механизмы, влияющие на сложные петли обратной связи гипоталамо-гипофизарно-щитовидной оси. Длительная секреция глюкокортикоидов из-за стресса нарушает реакцию иммунной системы, изменяя уровень цитокинов, вызывая слабовыраженное хроническое воспаление и подавляя функцию иммунных клеток [8]. Стресс влияет на иммунитет напрямую или косвенно через нервную и эндокринную системы, он может быть одним из факторов окружающей среды, способствующих развитию АИЗ ЩЖ [9].

Важным триггером патологических изменений ЩЖ является хроническое воспаление при ожирении [10]. Метаболический профиль клинического ожирения, согласно современной концепции, включает дисфункцию митохондрий и хронический оксидативный стресс [10-12]. При ожирении повышена секреция провоспалительных гормонов и цитокинов (лептина, резистина, ФНО α и интерлейкина-6), но снижено высвобождение адипокинов, подавляющих воспаление (адипонектина, ИЛ-10). Окислительный стресс, развивающийся в результате воспаления, имеет самостоятельный реципрокный характер взаимодействия с гормональными нарушениями [13-15]. Он реализуется с одной стороны за счет того, что гормоны влияют на уровень антиоксидантов. С

другой стороны, окислительный стресс изменяет синтез, активность и метаболизм гормонов. Показано, что окислительный стресс связан как с тиреотоксикозом, так и с гипотиреозом. Однако механизмы, посредством которых формируется окислительный стресс при этих функциональных нарушениях ЩЖ, различны: повышенная продукция активных форм кислорода (АФК) при тиреотоксикозе и низкая доступность антиоксидантов при гипотиреозе. Кроме того, гормоны ЩЖ сами по себе могут действовать как окислители и вызывать повреждение ДНК [13-15].

Тиреоидные гормоны влияют на основные метаболические пути липидного обмена: синтез, мобилизацию, и в большей степени на деградацию липидов. При гипотиреозе появляется гиперлипидемия с повышенным уровнем триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и очень низкой плотности. Частицы липопротеинов низкой плотности участвуют в формировании атеросклеротических бляшек в субэндотелии [16]. Прогрессирование атеросклеротических бляшек сопровождается привлечением лейкоцитов, образованием пенистых клеток, высвобождением провоспалительных медиаторов и запуском хронической воспалительной реакции [17]. Все перечисленное способствует раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом на фоне гипотиреоза.

Известно, что избыток ТТГ напрямую продуцирует окислительный стресс. Перекисное окисление липидов подтверждено при явном и субклиническом гипотиреозе. На это указывает повышение уровня малонового диальдегида, который появляется при деградации полиненасыщенных жиров АФК и является маркером перекисного окисления липидов и оксидативного стресса. Элевация уровней ТТГ и малонового диальдегида способствует повреждению белков. В ряде работ сообщалось о повышении уровня оксида азота [13-14].

Клетки ЩЖ выделяют оксидазы, катализирующие выработку АФК [15]. Инозитолы также участвуют в синтезе гормонов и нормальной функции ЩЖ, активируя каскад процессов, включая регуляцию ТТГ-зависимой сигнализации и генерирование продукции H_2O_2 , для йодирования и связывания йодтирозина и йодтиронина [18; 19]. Дефицит инозитола или нарушение каскадов инозитола может привести к недостатку тиреоидных гормонов и гипотиреозу, который дополнительно усугубляет состояние повышенной потребностью в инозитолах в ответ на высокие уровни ТТГ [18].

Синтез Т4 и Т3, катализируемый тиреопероксидазой (ТПО) в фолликулах ЩЖ, сложный процесс с участием АФК, и в частности, H_2O_2 [20]. Из-за зависимости функции ЩЖ от АФК, она

сильно подвержена окислительному повреждению [21]. Система антиоксидантной защиты ЩЖ должна эффективно регулировать выработку и утилизацию АФК [13].

При гипотиреозе, включая субклиническую форму, отмечались повышенные уровни малонового диальдегида по сравнению со здоровыми людьми. Помимо неадекватной антиоксидантной защиты, это может быть связано с измененным метаболизмом липидов в клетках ЩЖ [15].

Тиреотоксикоз может быть связан с окислительным повреждением клеточных структур, у лиц с избыточной продукцией Т4 и Т3 наблюдаются более высокие показатели перекисного окисления липидов, чем у лиц с эутиреозом, что указывает на окислительное повреждение мембранных липидов [22].

Окислительное повреждение, вызванное взаимодействием АФК с ДНК, нарушает геномную целостность и приводит к мутагенезу. Таким образом, окислительный стресс способен вызывать повреждение ДНК, инициируя неопластические процессы [13]. Хроническое воспаление является фактором риска канцерогенеза, включая рак ЩЖ [8].

Изменения функциональной активности щитовидной железы

Заболевания ЩЖ обусловленные ЙД характеризуются нарушением функции железы на поздних стадиях болезни. Для АИЗ ЩЖ отмечается раннее нарушение функции (тиреотоксикоз или гипотиреоз), сочетание с АИЗ эндокринных и/или других органов/систем. Комбинации с наследственными аутоиммунными полигландулярными синдромами сочетают одновременное изменение функции ЩЖ и других систем [23].

Если рассматривать изменения функциональной активности ЩЖ без контекста основного заболевания, то частота гипотиреоза в популяциях пациентов выше, чем тиреотоксикоза. Так, популяционная распространенность гипотиреоза установлена на уровне от 0,2% до 5,3% в Европе, от 0,3% до 3,7% в США. Крупномасштабные лонгитюдные исследования в Великобритании показали частоту спонтанного гипотиреоза от 3,5 до 5,0 на 1000 женщин и от 0,6 до 1,0 на 1000 мужчин [24-26].

Явный тиреотоксикоз в регионах с достаточным содержанием йода колеблется в диапазоне от 0,2% до 1,3% популяции. В США у 0,5% населения выявлен явный тиреотоксикоз, ещё у 0,7% - субклинический, суммарно 1,3% (NHANES III) [5, 25-26]. Аналогичные показатели зарегистрированы в исследованиях Швеции, Дании, Норвегии, Японии [24; 25]. По оценке метаанализа европейских исследований, можно сделать вывод о среднем уровне распространённости тиреоток-

сикоза 0,75% популяции и заболеваемости 51 на 100000 в год [25].

Патология щитовидной железы и сахарный диабет

Генетические факторы существенно определяют функцию ЩЖ и метаболизм глюкозы. Исследования показывают, что до 67% концентраций циркулирующих тиреоидных гормонов и ТТГ генетически детерминированы [2]. Это указывает на генетическую «установочную точку» для индивидуальной функции ЩЖ. Генетические факторы считаются основными, влияющими на индивидуальную изменчивость уровней циркулирующих ТТГ и свободного Т4, составляя, 58-71% этой вариабельности [2].

Высокие уровни Т3 и Т4 в крови часто, по принципу отрицательной обратной связи, приводят к снижению уровня ТТГ с последующим снижением концентрации тиреоидных гормонов. В свою очередь, это сопровождается ослаблением антагонистических эффектов инсулина [27; 28]. Изменения уровня ТТГ в сыворотке коррелируют с изменениями в гликированном гемоглобине [29; 30].

Тиреотоксикоз и гипотиреоз имеют разные механизмы воздействия на гомеостаз глюкозы. Эффекты гипотиреоза связаны со снижением выработки инсулина β -клетками и абсорбции глюкозы из желудочно-кишечного тракта, увеличением периферического накопления глюкозы, глюконеогенезом, снижением продукции глюкозы печенью и утилизации глюкозы [28].

Влияние на метаболизм глюкозы при СД 2 типа и гипотиреозе реализуется вариативно. Субклинический гипотиреоз может приводить к инсулинорезистентности (ИР) из-за снижения скорости стимулированного инсулином переноса глюкозы, вызванного транслокацией гена GLUT2 [31, 32]. Гипотиреоз снижает основной обмен и термогенез, способствуя дальнейшему увеличению веса [32]. Избыточный вес и ожирение являются фоном для манифестации СД 2 типа [33].

При СД 2 типа риск гипотиреоза повышают увеличение возраста, женский пол и ожирение. В метаанализе 36 исследований продемонстрирована более высокая распространенность субклинического гипотиреоза среди женщин старше 60 лет, страдающих СД 2 типа [32].

Ожирение и гипотиреоз между собой имеют существенную связь. Поперечное наблюдательное исследование в Индии, среди 1508 взрослых пациентов с СД 2 типа, обнаружило следующее. Значительно повышен риск гипотиреоза у лиц с СД 2 типа старше 65 лет (ОШ 4,2) и существует явная разница между мужчинами и женщинами (ОШ 4,82 против 2,60), а также пациентами

с ожирением и без ожирения (ОШ 2,56 против 3,11) [32].

Тиреотоксикоз может способствовать гипергликемии за счет увеличения массы β -клеток, повышения чувствительности β -клеток к катехоламинам или глюкозе, сокращения периода полураспада инсулина [32]. Тиреотоксикозом обусловлено увеличение клиренса инсулина [28].

Многие исследователи полагают, что связь СД и патологии ЩЖ может быть двунаправленной. Высокие уровни инсулина при СД 2 типа на латентном и раннем этапах могут стимулировать гиперплазию ткани ЩЖ, приводить к её увеличению и образованию узелков ЩЖ [34]. Длительная гипергликемия оказывает кумулятивное действие на дисфункцию ЩЖ, гиперинсулинемия и ИР способствуют пролиферации ткани ЩЖ, увеличивают распространенность узловых форм зоба [35]. Дисфункция ЩЖ при СД 2 типа характеризуется изменением уровней ТТГ и последующим нарушением превращения Т4 в Т3 в периферических тканях [36].

Тиреотоксикоз ухудшает контроль глюкозы у пациентов с СД, а при гипотиреозе повышается риск гипогликемии, то есть любой вариант негативно влияет на риск сердечно-сосудистых событий [37; 38]. Кроме того, тиреоидные гормоны тесно связаны с участием эндотелиоцитов в выработке вазоактивных веществ. Эндотелиальная дисфункция проявляется дисбалансом между эндотелий-зависимыми релаксирующими факторами (сосудорасширяющими, антимиогенными, антитромбогенными) и веществами, имеющими противоположные характеристики (сосудосуживающими, протромботическими, пролиферативными). В экспериментах на крысах было показано, что тиреоидные гормоны положительно регулируют β 1-адренорецепторы кардиомиоцитов и активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [39].

Самые распространенные иммунологические патологии среди субъектов с СД – АИЗ ЩЖ. Поперечные исследования сообщили о распространенности гипотиреоза у 12–24% женщин и 6% мужчин с СД 1 типа, а также у 3–6% пациентов с СД 2 типа. Дисфункция ЩЖ увеличивается с возрастом и у субъектов с антителами (АТ) к ЩЖ. В двадцатилетнем исследовании когорты Уикхема средняя годовая заболеваемость спонтанным гипотиреозом увеличилась с 4 до 27% у женщин, имеющих АТ к ЩЖ [40].

Взрослые пациенты с СД 1 типа имеют повышенный риск АИТ и болезнь Грейвса, среди них эти АИЗ ЩЖ встречается с частотой от 17% до 30%. У пациентов с СД 1 типа АИТ развивается в более раннем возрасте по сравнению с общей популяцией. Аутоиммунный гипотиреоз при-

сутствует у 25% детей с СД 1 типа, его начало связано с более агрессивным проявлением АИТ и плохо контролируемым диабетом [40-42].

Убедительно представлены связи между аутоиммунным гипотиреозом и СД 1 типа в долгосрочном проспективном исследовании. С поправкой на влияние таких факторов, как пол и возраст дебюта СД, позитивный статус по АТ к ТПО оказался значимым предиктором гипотиреоза ($p=0,0013$). У пациентов, имеющих АТ к ТПО, вероятность гипотиреоза была в 17,91 раза выше, чем у пациентов без АТ к ТПО (95% ДИ 3,89–82,54) [40].

СД 1 типа с аутоиммунной деструкцией β -клеток характеризуется абсолютным дефицитом инсулина и тесной связью с АИТ. Эндокринный дуэт имеет общие патофизиологические механизмы. Одновременной манифестации АИЗ ЩЖ и СД 1 типа, в том числе латентного аутоиммунного диабета взрослых (LADA – latent autoimmune diabetes mellitus in adults) способствуют факторы аутоиммунной и генетической предрасположенности [43]. Симультанное развитие аутоиммунного гипотиреоза и СД 1 типа часто сопровождается гипогликемией из-за того, что потребность в инсулине снижается, а чувствительность к нему повышается. Нарушение толерантности к глюкозе сопровождается аутоиммунным гипертиреозом у 50% пациентов [41].

Ассоциация двух и более АИЗ эндокринных желез определяется как аутоиммунная полиэндокринопатия (АП), могут сопутствовать АИЗ других органов и систем [44]. Среди АП выделяют редкий моногенный ювенильный тип (I тип) и полигенный взрослый тип (II тип) с тремя вариантами/подтипами. Они различаются между собой возрастом манифестации, сочетаниями заболеваний и типами наследования [45]. Ассоциация СД 1 типа и АИЗ ЩЖ у одного и того же человека (вариант подтипа III) является самой распространенной АП [46].

Возрастной пик манифестации АП у взрослых приходится на четвертое-пятое десятилетие в зависимости от комбинации эндокринных компонентов, преобладание женщин до 75%. СД 1 типа является основным драйвером при АП [47]. Модель наследования, по-видимому, аутосомно-доминантная с неполной пенетрантностью, в то время как несколько генетических локусов могут взаимодействовать с факторами окружающей среды, такими как дефицит витамина D и селена, высокое потребление йода и воздействие облучения. Точные патогенные механизмы еще полностью не охарактеризованы.

СД 1 типа, опосредованный Т-клетками, хроническое заболевание с потерей инсулин-продуцирующих β -клеток поджелудочной железы и

появлением инсулита. Поэтому биологическими маркерами СД 1 типа являются АТ к антигенам островковых клеток (ICA), тирозинфосфатазе (IA2), декарбоксилазе-65 глутаминовой кислоты (GAD), инсулину (IAA) и переносчику цинка ZnT8, члену 8 семейства 30 переносчиков растворенных веществ (SLC30A8). Для СД 1 типа характерно наличие АИТ в сочетании с АТ к рецептору тиреотропина в целом и стимулирующих АТ к рецептору тиреотропина, в частности [48].

АИТ определяется как первичный гипотиреоз с атрофией ЩЖ, высоким уровнем АТ в сыворотке к ТПО и/или блокирующих ТТГ [48, 49]. АТ к ТПО были зарегистрированы у 80% пациентов с СД 1 типа, имеющих повышенный уровень ТТГ, а также у 10-20% пациентов с нормальным ТТГ. АИТ протекает в субклинической форме в большинстве случаев. Манифестация СД обычно предшествует диагностике гипотиреоза. В связи с высокой распространенностью дисфункции ЩЖ при СД 1 типа, рекомендован регулярный скрининг ТТГ у пациентов [40].

Иногда АТ перекрестно реагируют с более чем одной железой. Выработка АТ предшествует клиническим проявлениям, но в отличие от АТ к антигенам островковых клеток поджелудочной железы, АТ к клеткам ЩЖ могут присутствовать десятилетиями без манифестации патологии [41].

СД 1 типа и АИТ многофакторные аутоиммунные эндокринные заболевания, обусловленные несколькими генами предрасположенности и факторами окружающей среды [46]. Генетическими исследованиями подтверждена связь генов совместной предрасположенности к АП III типа с риском развития этих АИЗ. HLA остается наиболее важным фактором, влияющим на общий риск, в то время как дополнительные взаимодействия генов, вероятно, обеспечивают либо защиту, либо восприимчивость [46].

Общие механизмы, обеспечивающие коморбидность, помимо генетической связи, могут быть, например, молекулярные аминокислотные сигнатуры в пептид-связывающем кармане HLA-DR, предрасполагающие как к СД 1 типа, так и к АИЗ ЩЖ [46].

Злокачественные и доброкачественные новообразования щитовидной железы

Йод – выступает фактором регуляции роста и пролиферации тиреоцитов. При его низких концентрациях повышается чувствительность тиреоцитов к ТТГ с гипертрофией и гиперплазией клеток железы. Гетерогенность ткани ЩЖ при многоузловых формах зоба повышает возможность мутаций рецептора ТТГ, приводящих к автономной функции тиреоцитов [50].

Заболеваемость раком ЩЖ регистрируется на уровне 0,5-10 новых случаев на 100 тыс. человек

в год в различных странах мира. Особенность злокачественного новообразования (ЗНО) любого типа в ЩЖ в том, что опухоль этой локализации является императивом поиска сочетанных заболеваний у пациента [50].

Антигенпрезентирующие клетки, например, дендритные, инициируют основной антиген-специфический иммунный ответ. Аутоагрессия возникает при утрате иммунной толерантности, например, Т-супрессорные клетки, которые обычно подавляют сверхактивные иммунные реакции [46; 51; 52].

Молекулы, ассоциированные с хроническим воспалением, участвуют в инициации канцерогенеза. Хроническая инфильтрация лимфоцитами ткани ЩЖ чаще встречается у пациентов с папиллярным типом рака, по сравнению с узловыми формами ЙД зоба. Существует гипотеза индукции аутоиммунного воспаления в неоплазму. В связи с чем принято считать, что пациенты с длительным анамнезом АИТ находятся в группе высокого риска развития ЗНО ЩЖ. В тоже время, при раке ЩЖ у пациентов выявляется повышение антител к ТГ и ТПО в периферической крови в 2 раза, по сравнению с общей популяцией, что вероятно является реализацией противоопухолевого иммунного ответа [53-55].

Некоторые молекулярно-биологические механизмы могут объяснить такую взаимосвязь. Долговременные высокие уровни инсулина у пациентов с СД могут влиять на подверженность раку ЩЖ. Влияние опосредовано инсулиновыми рецепторами с избыточной экспрессией на опухолевых клетках. Инсулин активирует сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК), фосфотидилинозитол-3-киназы. Результатом реализации этих механизмов является ингибирование апоптоза и усиление пролиферации клеток ЩЖ [56]. Гипергликемия вызывает окислительный стресс, способствует росту и пролиферации опухолевых клеток [57]. Более того, потенциальная общность патогенеза рака ЩЖ и СД предполагает наличие общих механизмов. Применение определенных гипогликемических препаратов снижает риск рака ЩЖ и отдаленных метастазов [58].

Высокодифференцированный рак ЩЖ входит в состав следующих генетических синдромов: Гарднера, Туркота, Коудена, семейный полипоз толстого кишечника, иногда в комплексе Карни и других синдромах, ассоциированных с опухолями эндокринных желез. К наиболее редким относят медуллярный рак (примерно 3-4% среди злокачественных новообразований ЩЖ). Синдромы могут возникать в результате спорадических мутаций или передаваться по наследству. Например

ген RET в результате мутации из протоонкоген становится онкогеном, что приводит к активации сигнальных путей и транскрипционных факторов, пролиферации, росту, и выживанию клеток [50].

Курение табака признано канцерогеном первого порядка в отношении ЗНО разных локализаций. Вместе с тем есть данные о снижении риска рака ЩЖ у курильщиков по сравнению с лицами никогда не курившими. Эти исследования касаются папиллярного, фолликулярного и медуллярного рака ЩЖ [59, 60]. В ряде проспективных исследований установлена взаимосвязь между интенсивностью, продолжительностью курения и уменьшением риска рака ЩЖ. Феномен объясняется снижением концентрации ТТГ у курильщиков в ответ на повышение Т3 и Т4 при регулярном вдыхании экстрактов сигаретного дыма. Поскольку ТТГ главный специфический фактор развития дифференцированного рака ЩЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы заболеваний ЩЖ сохраняют значимость для клиницистов и исследователей фундаментальных наук в контексте распространённости и спектра ассоциаций с другими патологиями аутоиммунного и наследственного генеза. Современная медицина сделала доступным скрининг патологии ЩЖ. Через первичные исследования структуры и функции ЩЖ можно инициировать диагностику сложных синдромов, вызывающих нарушения функции эндокринных желёз или многопрофильной органной недостаточности, зная закономерности сочетаний и их глубинный смысл.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Персонализированная эндокринология в клинических примерах. Под ред. И.И. Дедова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
2. Sterenborg R. B. T. M., Steinbrenner I., Li Y., Bujnis M.N., Naito T., Marouli E., Galesloot T. E., Babajide O., Andreasen L., Astrup A., Åsvold B. O., Bandinelli S., Beekman M., Beilby J. P., Bork-Jensen J., Boutin T., Brody J. A., Brown S. J., Brumpton B., Campbell P. J., Cappola A.R., Ceresini G., Chaker L., Chasman D. I., Concas M. P., Coutinho de Almeida R., Cross S.M., Cucca F., Deary I. J., Kjaergaard A. D., Echouffo Tcheguigui J. B., Ellervik C., Eriksson J. G., Ferrucci L., Freudenberg J., Fuchsberger C., Gieger C., Giulianini F., Gögele M., Graham S. E., Grarup N., Gunjača I., Hansen T., Harding B. N., Harris S. E., Haunsø S., Hayward C., Hui J., Iittermann T., Jukema J. W., Kajantie E., Kanters J. K.,

- Kårhus L. L., Kiemeny L. A. L. M., Kloppenburg M., Kühnel B., Lahti J., Langenberg C., Lapauw B., Leese G., Li S., Liewald D. C. M., Linneberg A., Lominchar J. V. T., Luan J., Martin N. G., Matana A., Meima M. E., Meitinger T., Meulenbelt I., Mitchell B. D., Møllehave L. T., Mora S., Naitza S., Nauck M., Netea-Maier R. T., Noordam R., Nursyifa C., Okada Y., Onano S., Papadopoulou A., Palmer C. N. A., Pattaro C., Pedersen O., Peters A., Pietzner M., Polašek O., Pramstaller P. P., Psaty B. M., Punda A., Ray D., Redmond P., Richards J. B., Ridker P. M., Russ T. C., Ryan K. A., Olesen M. S., Schultheiss U. T., Selvin E., Siddiqui M. K., Sidore C., Slagboom P. E., Sørensen T. I. A., Soto-Pedre E., Spector T. D., Spedicati B., Srinivasan S., Starr J. M., Stott D. J., Tanaka T., Torlak V., Trompet S., Tuhkanen J., Uitterlinden A.G., van den Akker E. B., van den Eynde T., van der Klauw M. M., van Heemst D., Verroken C., Visser W. E., Vojinovic D., Völzke H., Waldenberger M., Walsh J. P., Wareham N. J., Weiss S., Willer C. J., Wilson S. G., Wolffenbuttel B. H. R., Wouters H. J. C. M., Wright M. J., Yang Q., Zemunik T., Zhou W., Zhu G., Zöllner S., Smit J. W. A., Peeters R. P., Köttgen A., Teumer A., Medici M. Multi-trait analysis characterizes the genetics of thyroid function and identifies causal associations with clinical implications. *Nat. Commun.* 2024;15(1):888. doi:10.1038/s41467-024-44701-9.
3. Lee H. J., Stefan-Lifshitz M., Li C.W., Tomer Y. Genetics and epigenetics of autoimmune thyroid diseases: Translational implications. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;37(2):101661. doi:10.1016/j.beem.2022.101661.
4. Paulis M. G., Abbas M. F., Abbas A. H. Abd-Elgaber N. A. Subchronic Effects of E-Cigarette and Conventional Tobacco Smoke Exposure on Pituitary and Thyroid Glands Functions: Comparative Experimental Study. *Egypt J. Forensic Sci. Appl. Toxicol.* 2015;15(2) [esearchgate.net/publication/318363165_Subchronic_Effects_of_E-Cigarette_and_Conventional_Tobacco_Smoke_Exposure_on_Pituitary_and_Thyroid_Glands_Functions_Comparative_Experimental_Study](https://www.researchgate.net/publication/318363165_Subchronic_Effects_of_E-Cigarette_and_Conventional_Tobacco_Smoke_Exposure_on_Pituitary_and_Thyroid_Glands_Functions_Comparative_Experimental_Study) (Дата обращения 06.08.2025).
5. Беловалова И. М., Шугурова Е. С., Корчагина М. О., Борхоева Т. Н., Шеремета М. С. Табакокурение, электронные сигареты и щитовидная железа: риски развития тиреоидной патологии. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2023;19(2):11-17. doi:10.14341/ket12776.
6. Serrano-Nascimento C., Nunes M.T. Perchlorate, nitrate, and thiocyanate: Environmental relevant NIS-inhibitors pollutants and their impact on thyroid function and human health. *Front. Endocrinol.* 21 October 2022 *Sec. Thyroid Endocrinology (Lausanne)*.2022;13:995503. doi:10.3389/fendo.2022.995503
7. Rehan M., Zargar U. R., Sheikh I. A., Alharthy S. A., Almashjary M. N., Abuzenadah A. M., Beg M. A. Potential Disruption of Systemic Hormone Transport by Tobacco Alkaloids Using Computational Approaches. *Toxics.* 2022;10:727. doi:10.3390/toxics10120727.
8. Kyriacou A., Tziaferi V., Toumba M. Stress, Thyroid Dysregulation, and Thyroid Cancer in Children and Adolescents: Proposed Impending Mechanisms. *Horm. Res. Paediatr.* 2023;96(1):44-53. doi:10.1159/000524477.
9. Singh M., Narayan J., Thakur R., Bhattacharya S., Sonkar S. K., Ali W. Association of stress and primary hypothyroidism. *J Family Med Prim Care.* 2024 Mar;13(3):1073-1078. doi:10.4103/jfmpe.jfmpe_845_23.
10. Du F.-M., Kuang H.-Y., Duan B.-H., Liu D.-N., Yu X.-Y. Effects of Thyroid Hormone and Depression on Common Components of Central Obesity. *J. Int. Med. Res.* 2019;47:3040-3049. doi:10.1177/0300060519851624.
11. Saraf-Bank S., Ahmadi A., Paknahad Z., Maracy M., Nourian M. Effects of Curcumin Supplementation on Markers of Inflammation and Oxidative Stress among Healthy Overweight and Obese Girl Adolescents: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother. Res.* 2019;33:2015–2022. doi:10.1002/ptr.6370.
12. Song R. H., Wang B., Yao Q. M., Li Q., Jia X., Zhang J. A. The impact of obesity on thyroid autoimmunity and dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Front. Immunol.* 2019;10:2349. doi:10.3389/fimmu.2019.02349.
13. Ameziane El Hassani R., Buffet C., Leboulleux S., Dupuy C. Oxidative Stress in Thyroid Carcinomas: Biological and Clinical Significance. *Endocr. Relat. Cancer.* 2019;26:R131-R143. doi:10.1530/ERC-18-0476.
14. Fahim Y. A., Sharaf N. E., Hasani I. W., Ragab E. A., Abdelhakim H. K. Assessment of Thyroid Function and Oxidative Stress State in Foundry Workers Exposed to Lead. *J. Health Pollut.* 2020;10:200903. doi:10.5696/2156-9614-10.27.200903.
15. Kochman J., Jakubczyk K., Bargiel P., Janda-Milczarek K. The Influence of Oxidative Stress on Thyroid Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(9):1442. doi:10.3390/antiox10091442.
16. Pingitore A., Gaggini M., Mastorci F., Sabatino L., Cordiviola L., Vassalle C. Metabolic Syndrome, Thyroid Dysfunction, and Cardiovascular Risk: The Triptych of Evil. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25:10628. doi:10.3390/ijms251910628.
17. Malekmohammad K., Bezsonov E.E., Rafeian-Kopaei M. Role of Lipid Accumulation and Inflammation in Atherosclerosis: Focus on Molecular

- and Cellular Mechanisms. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:707529. doi:10.3389/fcvm.2021.707529.
18. Piras C., Pibiri M., Leoni V.P., Balsamo A., Tronci L., Arisci N., Mariotti S., Atzori L. Analysis of Metabolomics Profile in Hypothyroid Patients before and after Thyroid Hormone Replacement. *J. Endocrinol. Investig.* 2021;44:1309-1319. doi:10.1007/s40618-020-01434-y.
19. Benvenga S., Nordio M., Laganà A.S., Unfer V. The Role of Inositol in Thyroid Physiology and in Subclinical Hypothyroidism Management. *Front. Endocrinol.* 2021;12:662582. doi:10.3389/fendo.2021.662582.
20. Thanas C., Ziros P.G., Chartoumpakis D.V., Renaud C.O., Sykiotis G.P. The Keap1/Nrf2 Signaling Pathway in the Thyroid – 2020 Update. *Antioxidants.* 2020;9:1082. doi: 10.3390/antiox9111082
21. Paunkov A., Chartoumpakis D.V., Ziros P.G., Chondrogianni N., Kensler T.W., Sykiotis G.P. Impact of Antioxidant Natural Compounds on the Thyroid Gland and Implication of the Keap1/Nrf2 Signaling Pathway. *Curr. Pharm. Des.* 2019;25:1828-1846. doi:10.2174/1381612825666190701165821.
22. Piazero B. K. L., Gomes D. V., Vigário P., Salerno V.P., Vaisman M. Evaluation of Redox Profiles in Exogenous Subclinical Hyperthyroidism at Two Different Levels of TSH Suppression. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018;62:545-551. doi:10.20945/2359-3997000000075.
23. Betterle C., Furmaniak J., Sabbadin C., Scaroni C., Presotto F. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): an expanding galaxy. *J. Endocrinol. Investig.* 2023;46(4):643-665. doi: 10.1007/s40618-022-01994-1.
24. Tilici D.-M., Paun D.L., Arnautu A.M., Mirica A., Duta C., Costea M., Guja C. The Intricate Relationship Between Thyroid Disorders and Type 2 Diabetes—A Narrative Review. *Diabetology.* 2025;6:41. doi:10.3390/diabetology6050041.
25. Taylor P. N., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez-Buey G., Lazarus J. H., Dayan C. M., Okosieme O. E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14:301-316. doi:10.1038/nrendo.2018.18.
26. Chiovato L., Magri F., Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl 2):47-58. doi:10.1007/s12325-019-01080-8.
27. Eom Y.S., Wilson J.R., Bernet V.J. Links between Thyroid Disorders and Glucose Homeostasis. *Diabetes Metab. J.* 2022;46(2):239-256. doi:10.4093/dmj.2022.0013.
28. Mohammed Hussein S.M., AbdElmageed R.M. The Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Cureus.* 2021;13(12):e20697. doi:10.7759/cureus.20697.
29. Jun J. E., Jin S. M., Jee J. H., Bae J. C., Hur K. Y., Lee M.K., Kim S. W., Kim J. H. TSH increment and the risk of incident type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. *Endocrine.* 2017;55(3):944-953. doi:10.1007/s12020-016-1221-1.
30. Venditti P., Reed T.T., Victor V.M., Di Meo S. Insulin resistance and diabetes in hyperthyroidism: a possible role for oxygen and nitrogen reactive species. *Free Radic. Res.* 2019;53(3):248-268. doi: 10.1080/10715762.2019.1590567.
31. Han C., He X., Xia X., Li Y., Shi X., Shan Z., Teng W. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135233. doi:10.1371/journal.pone.0135233.
32. Rong F., Dai H., Wu Y., Li J., Liu G., Chen H., Zhang X. Association between thyroid dysfunction and type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Med.* 2021;19(1):257. doi:10.1186/s12916-021-02121-2.
33. Igel L. I., Saunders K. H., Fins J. J. Why Weight? An Analytic Review of Obesity Management, Diabetes Prevention, and Cardiovascular Risk Reduction. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2018;20(8):39. doi:10.1007/s11883-018-0740-z.
34. Zhang H. M., Feng Q. W., Niu Y. X., Su Q., Wang X. Thyroid Nodules in Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Med Sci.* 2019;39(4):576-581. doi:10.1007/s11596-019-2076-5.
35. Tang Y., Yan T., Wang G., Chen Y., Zhu Y., Jiang Z., Yang M., Li C., Li Z., Yu P., Wang S., Zhu N., Ren Q., Ni C. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Endocrinol.* 2017;2017:1617458. doi:10.1155/2017/1617458.
36. Nair A., Jayakumari C., Jabbar P. K., Jayakumar R. V., Raizada N., Gopi A., George G. S., Seena T. P. Prevalence and Associations of Hypothyroidism in Indian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Thyroid. Res.* 2018;2018:5386129. doi:10.1155/2018/5386129.
37. Giugliano D., Bellastella G., Longo M., Scappaticcio L., Maiorino M. I., Chiodini P., Esposito K. Relationship between improvement of glycaemic control and reduction of major cardiovascular events in 15 cardiovascular outcome trials: A meta-analysis with meta-regression. *Diabetes Obes. Metab.* 2020;22(8):1397-1405. doi:10.1111/dom.14047.
38. Lillevang-Johansen M., Abrahamsen B., Jørgensen H. L., Brix T. H., Hegedüs L. Duration of Hyperthyroidism and Lack of Sufficient Treatment Are Associated with Increased Cardiovascular Risk. *Thyroid.* 2019;29(3):332-340. doi:10.1089/thy.2018.0320.

39. Gu Y., Zheng L., Zhang Q., Liu L., Meng G., Yao Z., Wu H., Xia Y., Bao X., Gu Y., Zheng L., Zhang Q., Liu L., Meng G., Yao Z., Wu H., Xia Y., Bao X., Shi H., Wang H., Xu H., Sun S., Wang X., Zhou M., Jia Q., Song K., Niu K. Relationship between thyroid function and elevated blood pressure in euthyroid adults. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2018;20(10):1541-1549. doi:10.1111/jch.13369.
40. Umpierrez G.E., Latif K.A., Murphy M.B., Lambeth H.C., Stentz F., Bush A., Kitabchi A.E. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1181-5. doi:10.2337/diacare.26.4.1181.
41. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev.* 2019;40(3):789-824. doi: 10.1210/er.2018-00163.
42. Fatourehchi A., Ardakani H.M., Sayarifard F., Sheikh M. Hypothyroidism among pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, from patients' characteristics to disease severity. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2017;26(2):73-80. doi:10.1297/cpe.26.73.
43. Shun C. B., Donaghue K. C., Phelan H., Twigg S. M., Craig M. E. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2014;31(2):126-35. doi:10.1111/dme.12318.
44. Frommer L., Kahaly G.J. Autoimmune Polyendocrinopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(10):4769-4782. doi:10.1210/jc.2019-00602.
45. Kahaly G. J., Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J. Endocrinol. Invest.* 2018;41(1):91-98. doi:10.1007/s40618-017-0740-9.
46. Frommer L., Kahaly G. J. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease-The Genetic Link. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:618213. doi:10.3389/fendo.2021.618213.
47. Radermacher L. K., Ponto K., Merkesdal S., Pomart V., Frommer L., Pfeiffer N., König J., Kahaly G. J. Type I Diabetes is the Main Cost Driver in Autoimmune Polyendocrinopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(4):dgz021. doi:10.1210/clinem/dgz021.
48. Diana T., Daiber A., Oelze M., Neumann S., Olivo P. D., Kanitz M., Stamm P., Kahaly G. J. Stimulatory TSH-Receptor Antibodies and Oxidative Stress in Graves Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(10):3668-3677. doi:10.1210/jc.2018-00509.
49. Kahaly G. J., Diana T., Glang J., Kanitz M., Pitz S., König J. Thyroid Stimulating Antibodies Are Highly Prevalent in Hashimoto's Thyroiditis and Associated Orbitopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(5):1998-2004. doi:10.1210/jc.2016-1220.
50. Трошина Е. А. Аутоиммунные и йододефицитные заболевания щитовидной железы как «вершина айсберга» полиорганной патологии. *Терапевтический архив*. 2024;96(10):923-931. doi:10.26442/00403660.2024.10.202855.
51. Nagayama Y. Thyroid autoimmunity and thyroid cancer – The pathogenic connection: A 2018 update. *Horm. Metab. Res.* 2018; 50(12):922-31. doi: 10.1055/a-0648-4593
52. Ferrari S. M., Fallahi P., Galdiero M. R., Ruffilli I., Elia G., Ragusa F., Paparo S. R., Patrizio A., Mazzi V., Varricchi G., Marone G., Antonelli A. Immune and Inflammatory Cells in Thyroid Cancer Microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4413. doi:10.3390/ijms20184413.
53. Bergdorf K., Ferguson D. C., Mehrad M., Ely K., Stricker T., Weiss V. L. Papillary thyroid carcinoma behavior: clues in the tumor microenvironment. *Endocr. Relat. Cancer.* 2019;26(6):601-614. doi:10.1530/ERC-19-0074.
54. Kim M., Kim T. H., Shin D. Y., Lim D. J., Kim E. Y., Kim W. B., Chung J. H., Shong Y. K., Kim B. H., Kim W. G.; Korean Thyroid Cancer Study Group (KTCSG). Tertiary Care Experience of Sorafenib in the Treatment of Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: A Korean Multicenter Study. *Thyroid*. 2018 Mar;28(3):340-348. doi:10.1089/thy.2017.0356.
55. Na K. J., Choi H. Immune landscape of papillary thyroidcancer and immunotherapeutic implications. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(5):523-531. doi:10.1530/ERC-17-0532.
56. Oberman B., Khaku A., Camacho F., Goldenberg D. Relationship between obesity, diabetes and the risk of thyroid cancer. *Am. J. Otolaryngol.* 2015;36(4):535-541. doi: 10.1016/j.amjoto.2015.02.015.
57. Dong W. W., Zhang D. L., Wang Z. H., Lv C. Z., Zhang P., Zhang H. Different types of diabetes mellitus and risk of thyroid cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:971213. doi: 10.3389/fendo.2022.971213.
58. Wu R., Zhang J., Zou G., Li S., Wang J., Li X., Xu J. Diabetes Mellitus and Thyroid Cancers: Risky Correlation, Underlying Mechanisms and Clinical Prevention. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2024;17:809-823. doi:10.2147/DMSO.S450321.
59. Lee J. H., Chai Y. J., Yi K. H. Effect of Cigarette Smoking on Thyroid Cancer: Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*.2021;36(3):590-598. doi:10.3803/EnM.2021.954.
60. Zhang L., Fang C., Liu L., Liu X., Fan S., Li J., Zhao Y., Ni S., Liu S., Wu Y. A case-control study of urinary levels of iodine, perchlorate and thiocyanate and risk of papillary thyroid cancer. *Environ. Int.* 2018;120:388-393. doi:10.1016/j.envint.2018.08.024.

REFERENCES

1. Personalizirovannaiia endokrinologiiia v klinicheskikh primerakh. Pod red. II Dedova. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (in Russ.).
2. Sterenborg R. B. T. M., Steinbrenner I., Li Y., Bujnis M.N., Naito T., Marouli E., Galesloot T. E., Babajide O., Andreasen L., Astrup A., Åsvold B. O., Bandinelli S., Beekman M., Beilby J. P., Bork-Jensen J., Boutin T., Brody J. A., Brown S. J., Brumpton B., Campbell P. J., Cappola A.R., Ceresini G., Chaker L., Chasman D. I., Concas M. P., Coutinho de Almeida R., Cross S.M., Cucca F., Deary I. J., Kjaergaard A. D., Echouffo Tcheguigui J. B., Ellervik C., Eriksson J. G., Ferrucci L., Freudenberg J.; Fuchsberger C., Gieger C., Giulianini F., Gögele M., Graham S. E., Grarup N., Gunjača I., Hansen T., Harding B. N., Harris S. E., Haunsø S., Hayward C., Hui J., Ittermann T., Jukema J. W., Kajantie E., Kanters J. K., Kårhus L. L., Kiemeny L. A. L. M., Kloppenburg M., Kühnel B., Lahti J., Langenberg C., Lapauw B., Leese G., Li S., Liewald D. C. M., Linneberg A., Lominchar J. V. T., Luan J., Martin N. G., Matana A., Meima M. E., Meitinger T., Meulenbelt I., Mitchell B. D., Møllehave L. T., Mora S., Naitza S., Nauck M., Netea-Maier R. T., Noordam R., Nursyifa C., Okada Y., Onano S., Papadopoulou A., Palmer C. N. A., Pattaro C., Pedersen O., Peters A., Pietzner M., Polašek O., Pramstaller P. P., Psaty B. M., Punda A., Ray D., Redmond P., Richards J. B., Ridker P. M., Russ T. C., Ryan K. A., Olesen M. S., Schultheiss U. T., Selvin E., Siddiqui M. K., Sidore C., Slagboom P. E., Sørensen T. I. A., Soto-Pedre E., Spector T. D., Spedicati B., Srinivasan S., Starr J. M., Stott D. J., Tanaka T., Torlak V., Trompet S., Tuhkanen J., Uitterlinden A.G., van den Akker E. B., van den Eynde T., van der Klauw M. M., van Heemst D., Verroken C., Visser W. E., Vojinovic D., Völzke H., Waldenberger M., Walsh J. P., Wareham N. J., Weiss S., Willer C. J., Wilson S. G., Wolffenbuttel B. H. R., Wouters H. J. C. M., Wright M. J., Yang Q., Zemunik T., Zhou W., Zhu G., Zöllner S., Smit J. W. A., Peeters R. P., Köttgen A., Teumer A., Medici M. Multi-trait analysis characterizes the genetics of thyroid function and identifies causal associations with clinical implications. *Nat. Commun.* 2024;15(1):888. doi:10.1038/s41467-024-44701-9.
3. Lee H. J., Stefan-Lifshitz M., Li C.W., Tomer Y. Genetics and epigenetics of autoimmune thyroid diseases: Translational implications. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;37(2):101661. doi:10.1016/j.beem.2022.101661.
4. Paulis M. G., Abbas M. F., Abbas A. H. Abd-Elgaber N. A. Subchronic Effects of E-Cigarette and Conventional Tobacco Smoke Exposure on Pituitary and Thyroid Glands Functions: Comparative Experimental Study. *Egypt J. Forensic Sci. Appl. Toxicol.* 2015;15(2) esearchgate.net/publication/318363165_Subchronic_Effects_of_E-Cigarette_and_Conventional_Tobacco_Smoke_Exposure_on_Pituitary_and_Thyroid_Glands_Functions_Comparative_Experimental_Study (Дата обращения 06.08.2025).
5. Belovalova I. M., Shugurova E. S., Korchagina M. O., Borkhoeva T. N., Sheremeta M. S. Tobacco smoking, e-cigarette and thyroid: what are the risks of thyroid disorders. *Clinical and experimental thyroidology.* 2023;19(2):11-17. (In Russ.). doi:10.14341/ket12776.
6. Serrano-Nascimento C., Nunes M. T. Perchlorate, nitrate, and thiocyanate: Environmental relevant NIS-inhibitors pollutants and their impact on thyroid function and human health. *Front. Endocrinol.* 21 October 2022 Sec. Thyroid Endocrinology (Lausanne). 2022;13:995503. doi:10.3389/fendo.2022.995503.
7. Rehan M., Zargar U. R., Sheikh I. A., Alharthy S. A., Almashjary M. N., Abuzenadah A. M., Beg M. A. Potential Disruption of Systemic Hormone Transport by Tobacco Alkaloids Using Computational Approaches. *Toxics.* 2022;10:727. doi:10.3390/toxics10120727.
8. Kyriacou A., Tziaferi V., Toumba M. Stress, Thyroid Dysregulation, and Thyroid Cancer in Children and Adolescents: Proposed Impending Mechanisms. *Horm. Res. Paediatr.* 2023;96(1):44-53. doi:10.1159/000524477.
9. Singh M., Narayan J., Thakur R., Bhattacharya S., Sonkar S. K., Ali W. Association of stress and primary hypothyroidism. *J Family Med Prim Care.* 2024 Mar;13(3):1073-1078. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_845_23.
10. Du F.-M., Kuang H.-Y., Duan B.-H., Liu D.-N., Yu X.-Y. Effects of Thyroid Hormone and Depression on Common Components of Central Obesity. *J. Int. Med. Res.* 2019;47:3040-3049. doi:10.1177/0300060519851624.
11. Saraf-Bank S., Ahmadi A., Paknahad Z., Maracy M., Nourian M. Effects of Curcumin Supplementation on Markers of Inflammation and Oxidative Stress among Healthy Overweight and Obese Girl Adolescents: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother. Res.* 2019;33:2015–2022. doi:10.1002/ptr.6370.
12. Song R. H., Wang B., Yao Q. M., Li Q., Jia X., Zhang J. A. The impact of obesity on thyroid autoimmunity and dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Front. Immunol.* 2019;10:2349. doi:10.3389/fimmu.2019.02349.
13. Ameziane El Hassani R., Buffet C., Leboulleux S., Dupuy C. Oxidative Stress in Thyroid Carcinomas: Biological and Clinical Significance. *Endocr. Relat. Cancer.* 2019;26:R131-R143. doi:10.1530/ERC-18-0476.

14. Fahim Y. A., Sharaf N. E., Hasani I. W., Ragab E. A., Abdelhakim H. K. Assessment of Thyroid Function and Oxidative Stress State in Foundry Workers Exposed to Lead. *J. Health Pollut.* 2020;10:200903. doi:10.5696/2156-9614-10.27.200903.
15. Kochman J., Jakubczyk K., Bargiel P., Janda-Milczarek K. The Influence of Oxidative Stress on Thyroid Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(9):1442. doi:10.3390/antiox10091442.
16. Pingitore A., Gaggini M., Mastorci F., Sabatino L., Cordivola L., Vassalle C. Metabolic Syndrome, Thyroid Dysfunction, and Cardiovascular Risk: The Triptych of Evil. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25:10628. doi:10.3390/ijms251910628.
17. Malekmohammad K., Bezsonov E.E., Rafieian-Kopaei M. Role of Lipid Accumulation and Inflammation in Atherosclerosis: Focus on Molecular and Cellular Mechanisms. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:707529. doi:10.3389/fcvm.2021.707529.
18. Piras C., Pibiri M., Leoni V.P., Balsamo A., Tronci L., Arisci N., Mariotti S., Atzori L. Analysis of Metabolomics Profile in Hypothyroid Patients before and after Thyroid Hormone Replacement. *J. Endocrinol. Investig.* 2021;44:1309-1319. doi:10.1007/s40618-020-01434-y.
19. Benvenga S., Nordio M., Laganà A.S., Unfer V. The Role of Inositol in Thyroid Physiology and in Subclinical Hypothyroidism Management. *Front. Endocrinol.* 2021;12:662582. doi:10.3389/fendo.2021.662582.
20. Thanas C., Ziros P.G., Chartoumpakis D.V., Renaud C.O., Sykiotis G.P. The Keap1/Nrf2 Signaling Pathway in the Thyroid – 2020 Update. *Antioxidants*. 2020;9:1082. doi: 10.3390/antiox9111082
21. Paunkov A., Chartoumpakis D.V., Ziros P.G., Chondrogianni N., Kensler T.W., Sykiotis G.P. Impact of Antioxidant Natural Compounds on the Thyroid Gland and Implication of the Keap1/Nrf2 Signaling Pathway. *Curr. Pharm. Des.* 2019;25:1828-1846. doi:10.2174/1381612825666190701165821.
22. Piazero B. K. L., Gomes D. V., Vigário P., Salerno V.P., Vaisman M. Evaluation of Redox Profiles in Exogenous Subclinical Hyperthyroidism at Two Different Levels of TSH Suppression. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018;62:545-551. doi:10.20945/2359-3997000000075.
23. Betterle C., Furmaniak J., Sabbadin C., Scaroni C., Presotto F. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): an expanding galaxy. *J. Endocrinol. Investig.* 2023;46(4):643-665. doi: 10.1007/s40618-022-01994-1.
24. Tilici D.-M., Paun D.L., Arnautu A.M., Mirica A., Duta C., Costea M., Guja C. The Intricate Relationship Between Thyroid Disorders and Type 2 Diabetes—A Narrative Review. *Diabetology*. 2025;6:41. doi:10.3390/diabetology6050041.
25. Taylor P. N., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez-Buey G., Lazarus J. H., Dayan C. M., Okosieme O. E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14:301-316. doi:10.1038/nrendo.2018.18.
26. Chiovato L., Magri F., Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl 2):47-58. doi:10.1007/s12325-019-01080-8.
27. Eom Y.S., Wilson J.R., Bernet V.J. Links between Thyroid Disorders and Glucose Homeostasis. *Diabetes Metab. J.* 2022;46(2):239-256. doi:10.4093/dmj.2022.0013.
28. Mohammed Hussein S.M., AbdElmageed R.M. The Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Cureus*. 2021;13(12):e20697. doi:10.7759/cureus.20697.
29. Jun J. E., Jin S. M., Jee J. H., Bae J. C., Hur K. Y., Lee M.K., Kim S. W., Kim J. H. TSH increment and the risk of incident type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. *Endocrine*. 2017;55(3):944-953. doi:10.1007/s12020-016-1221-1.
30. Venditti P., Reed T.T., Victor V.M., Di Meo S. Insulin resistance and diabetes in hyperthyroidism: a possible role for oxygen and nitrogen reactive species. *Free Radic. Res.* 2019;53(3):248-268. doi: 10.1080/10715762.2019.1590567.
31. Han C., He X., Xia X., Li Y., Shi X., Shan Z., Teng W. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135233. doi:10.1371/journal.pone.0135233.
32. Rong F., Dai H., Wu Y., Li J., Liu G., Chen H., Zhang X. Association between thyroid dysfunction and type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Med.* 2021;19(1):257. doi:10.1186/s12916-021-02121-2.
33. Igel L. I., Saunders K. H., Fins J. J. Why Weight? An Analytic Review of Obesity Management, Diabetes Prevention, and Cardiovascular Risk Reduction. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2018;20(8):39. doi:10.1007/s11883-018-0740-z.
34. Zhang H. M., Feng Q. W., Niu Y. X., Su Q., Wang X. Thyroid Nodules in Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Med Sci.* 2019;39(4):576-581. doi:10.1007/s11596-019-2076-5.
35. Tang Y., Yan T., Wang G., Chen Y., Zhu Y., Jiang Z., Yang M., Li C., Li Z., Yu P., Wang S., Zhu N., Ren Q., Ni C. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Endocrinol.* 2017;2017:1617458. doi:10.1155/2017/1617458.
36. Nair A., Jayakumari C., Jabbar P. K., Jayakumar R. V., Raizada N., Gopi A., George

- G. S., Seena T. P. Prevalence and Associations of Hypothyroidism in Indian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Thyroid. Res.* 2018;2018:5386129. doi:10.1155/2018/5386129.
37. Giugliano D., Bellastella G., Longo M., Scappaticcio L., Maiorino M. I., Chiodini P., Esposito K. Relationship between improvement of glycaemic control and reduction of major cardiovascular events in 15 cardiovascular outcome trials: A meta-analysis with meta-regression. *Diabetes Obes. Metab.* 2020;22(8):1397-1405. doi:10.1111/dom.14047.
38. Lillevang-Johansen M., Abrahamsen B., Jørgensen H. L., Brix T. H., Hegedüs L. Duration of Hyperthyroidism and Lack of Sufficient Treatment Are Associated with Increased Cardiovascular Risk. *Thyroid.* 2019;29(3):332-340. doi:10.1089/thy.2018.0320.
39. Gu Y., Zheng L., Zhang Q., Liu L., Meng G., Yao Z., Wu H., Xia Y., Bao X., Gu Y., Zheng L., Zhang Q., Liu L., Meng G., Yao Z., Wu H., Xia Y., Bao X., Shi H., Wang H., Xu H., Sun S., Wang X., Zhou M., Jia Q., Song K., Niu K. Relationship between thyroid function and elevated blood pressure in euthyroid adults. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2018;20(10):1541-1549. doi:10.1111/jch.13369.
40. Umpierrez G.E., Latif K.A., Murphy M.B., Lambeth H.C., Stentz F., Bush A., Kitabchi A.E. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1181-5. doi:10.2337/diacare.26.4.1181.
41. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev.* 2019;40(3):789-824. doi: 10.1210/er.2018-00163.
42. Fatourechi A., Ardakani H.M., Sayarifard F., Sheikh M. Hypothyroidism among pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, from patients' characteristics to disease severity. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2017;26(2):73-80. doi:10.1297/cpe.26.73.
43. Shun C. B., Donaghue K. C., Phelan H., Twigg S. M., Craig M. E. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2014;31(2):126-35. doi:10.1111/dme.12318.
44. Frommer L., Kahaly G.J. Autoimmune Polyendocrinopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(10):4769-4782. doi:10.1210/jc.2019-00602.
45. Kahaly G. J., Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J. Endocrinol. Invest.* 2018;41(1):91-98. doi:10.1007/s40618-017-0740-9.
46. Frommer L., Kahaly G. J. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease-The Genetic Link. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12:618213. doi: 10.3389/fendo.2021.618213.
47. Radermacher L. K., Ponto K., Merkesdal S., Pomart V., Frommer L., Pfeiffer N., König J., Kahaly G. J. Type I Diabetes is the Main Cost Driver in Autoimmune Polyendocrinopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(4):dgz021. doi:10.1210/clinem/dgz021.
48. Diana T., Daiber A., Oelze M., Neumann S., Olivo P. D., Kanitz M., Stamm P., Kahaly G. J. Stimulatory TSH-Receptor Antibodies and Oxidative Stress in Graves Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(10):3668-3677. doi:10.1210/jc.2018-00509.
49. Kahaly G. J., Diana T., Glang J., Kanitz M., Pitz S., König J. Thyroid Stimulating Antibodies Are Highly Prevalent in Hashimoto's Thyroiditis and Associated Orbitopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(5):1998-2004. doi:10.1210/jc.2016-1220.
50. Troshina E. A. Autoimmune and iodine deficiency diseases of the thyroid gland as the «tip of the iceberg» of multiple organ pathology. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(10):923-931. (In Russ.). doi:10.26442/00403660.2024.10.202855.
51. Nagayama Y. Thyroid autoimmunity and thyroid cancer – The pathogenic connection: A 2018 update. *Horm. Metab. Res.* 2018;50(12):922-31. doi:10.1055/a-0648-4593
52. Ferrari S. M., Fallahi P., Galdiero M. R., Ruffilli I., Elia G., Ragusa F., Paparo S. R., Patrizio A., Mazzi V., Varricchi G., Marone G., Antonelli A. Immune and Inflammatory Cells in Thyroid Cancer Microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4413. doi:10.3390/ijms20184413.
53. Bergdorf K., Ferguson D. C., Mehrad M., Ely K., Stricker T., Weiss V. L. Papillary thyroid carcinoma behavior: clues in the tumor microenvironment. *Endocr. Relat. Cancer.* 2019;26(6):601-614. doi:10.1530/ERC-19-0074.
54. Kim M., Kim T. H., Shin D. Y., Lim D. J., Kim E. Y., Kim W. B., Chung J. H., Shong Y. K., Kim B. H., Kim W. G.; Korean Thyroid Cancer Study Group (KTCSG). Tertiary Care Experience of Sorafenib in the Treatment of Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: A Korean Multicenter Study. *Thyroid.* 2018 Mar;28(3):340-348. doi:10.1089/thy.2017.0356.
55. Na K. J., Choi H. Immune landscape of papillary thyroidcancer and immunotherapeutic implications. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(5):523-531. doi:10.1530/ERC-17-0532.
56. Oberman B., Khaku A., Camacho F., Goldenberg D. Relationship between obesity, diabetes and the risk of thyroid cancer. *Am. J. Otolaryngol.* 2015;36(4):535-541. doi: 10.1016/j.amjoto.2015.02.015.
57. Dong W. W., Zhang D. L., Wang Z. H., Lv C. Z., Zhang P., Zhang H. Different types of diabetes mellitus and risk of thyroid cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:971213. doi: 10.3389/fendo.2022.971213.

58. Wu R., Zhang J., Zou G., Li S., Wang J., Li X., Xu J. Diabetes Mellitus and Thyroid Cancers: Risky Correlation, Underlying Mechanisms and Clinical Prevention. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2024;17:809-823. doi:10.2147/DMSO.S450321.
59. Lee J. H., Chai Y. J., Yi K. H. Effect of Cigarette Smoking on Thyroid Cancer: Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*.2021;36(3):590-598. doi:10.3803/EnM.2021.954.
60. Zhang L., Fang C., Liu L., Liu X., Fan S., Li J., Zhao Y., Ni S., Liu S., Wu Y. A case-control study of urinary levels of iodine, perchlorate and thiocyanate and risk of papillary thyroid cancer. *Environ. Int.* 2018;120:388-393. doi:10.1016/j.envint.2018.08.024.