REVIEWS

ОБЗОРЫ

DOI: 10.56871/6251.2022.67.98.003
УДК 616.441-002-092+612.017.1+579.61+616.34-008.87+612.426+612.332.7

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

© *Ольга Васильевна Лагно*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Ольга Васильевна Лагно — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: olga1526@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9046-2481

Поступила: 14.07.2022 **Одобрена: 03.08.2022** **Принята к печати: 28.09.2022**

РЕЗЮМЕ. Аутоиммунный тиреоидит, или тиреоидит Хашимото, как чаще обозначают заболевание в иностранной литературе, представляет собой органоспецифическое аутоиммунное заболевание щитовидной железы, при котором генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды и изменения метаболизма в организме являются возможными триггерами заболевания. Многие исследования показали, что изменения кишечной микробиоты являются важным фактором в развитии воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Изменения в ее составе, к примеру, были описаны у пациентов с аутоиммунными заболеваниями кишечника, сахарным диабетом 1-го типа, системным склерозом и системной красной волчанкой. В связи с тем, что аутоиммунный тиреоидит является наиболее частым аутоиммунным заболеванием во всем мире и самым частым аутоиммунным заболеванием щитовидной железы, интерес вызывает то, насколько гомеостаз щитовидной железы может быть чувствителен к изменениям микробиоты кишечника. Около двух третей комменсального микробного сообщества человека, а именно кишечной микробиоты, находится в желудочно-кишечном тракте. Все больше данных подтверждают гипотезу о том, что микробиота кишечника выполняет метаболические функции в переваривании и всасывании питательных веществ, детоксикации и синтезе витаминов в организме хозяина. Изучаются механизмы влияния кишечной микробиоты на развитие лимфоидной системы с учетом того факта, что большой пласт лимфоидных клеток находится на уровне кишечника. Уже опубликованы данные о том, что на генез и прогрессирование аутоиммунных заболеваний щитовидной железы может оказывать значительное влияние изменение микробиоты кишечника. В этом кратком обзоре изложены основные особенности, характеризующие взаимное влияние между микробиотой кишечника и щитовидной железой у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, возможные механизмы, приводящие к развитию данной патологии, а также состояние микробиоты кишечника при гипотиреозе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный тиреоидит; кишечная микробиота; воспалительные цитокины; дисбиоз кишечника; аутоиммунные заболевания щитовидной железы; гипотиреоз.

HASHIMOTO'S THYROIDITIS AND GUT MICROBIOTA

© *Olga V. Lagno*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Olga V. Lagno — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care.
E-mail: olga1526@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9046-2481

Received: 14.07.2022 **Revised: 03.08.2022** **Accepted: 28.09.2022**

ABSTRACT. Autoimmune thyroiditis, or Hashimoto's thyroiditis, as the disease is more commonly referred to in foreign literature, is an organ-specific autoimmune thyroid disease in which both genetic predisposition, environmental factors, and metabolic changes in the body are possible triggers of the disease. Many studies have shown that changes in the gut microbiota are an important factor in the development of inflammatory and autoimmune diseases. Changes in its composition, for example, have been described in patients with autoimmune bowel diseases, type 1 diabetes mellitus, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. Due to the fact that autoimmune thyroiditis is the most frequent autoimmune disease worldwide and the most frequent autoimmune thyroid disease, there is interest in how much thyroid homeostasis can be sensitive to changes in the gut microbiota. About two-thirds of the human commensal microbial community, namely the gut microbiota, resides in the gastrointestinal tract. A growing body of evidence supports the hypothesis that the gut microbiota has metabolic functions in nutrient digestion and absorption, detoxification, and vitamin synthesis in the host body. The mechanisms of influence of the gut microbiota on the development of the lymphoid system are being studied, given the fact that a large layer of lymphoid cells is located at the level of the intestine. Data have already been published that the genesis and progression of autoimmune thyroid diseases can be significantly influenced by changes in the gut microbiota. This summary outlines the main features characterizing the mutual influence between the gut microbiota and thyroid gland in patients with autoimmune thyroiditis, the possible mechanisms leading to the development of a given pathology, and as well as the state of the gut microbiota in hypothyroidism.

KEY WORDS: chronic autoimmune thyroiditis; gut microbiota; inflammatory cytokines; intestinal dysbiosis, Hashimoto's thyroiditis; autoimmune thyroid diseases; hypothyroidism.

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) представляет собой хроническое воспалительное заболевание щитовидной железы, для которого типичны циркуляция аутоантител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ), постепенное разрушение паренхимы органа за счет лимфоидной инфильтрации. АИТ также является одним из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний во всем мире и основной причиной гипотиреоза в регионах мира с дефицитом йода [34].

Присутствие зоба больше не является обязательным диагностическим признаком. Считается, если у пациента есть другие аутоиммунные заболевания, целесообразно провести обследование на АИТ. Подтверждают аутоиммунный процесс в щитовидной железе на основании повышения уровня АТ-ТГ и АТ-ТПО, однако у 10–15% пациентов с АИТ эти антитела в крови отсутствуют [8]. Присутствие тиреоидных антител ассоциируется с возрастом и женским полом [26]. Среди детей и подростков распространенность АИТ составляет 0,2–2,2% [10, 19]. Причины развития аутоиммунного процесса остаются дискутабельными. Как и большинство аутоиммунных заболеваний, АИТ может не проявляться длительное время. На развитие данной патологии влияют экзогенные и эндогенные факторы, такие как хронические заболевания верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, почек [1, 9]. Провоцирующими агентами рассматриваются курение, стресс, интоксикация, дисбиоз микробиоты кишечника (МК), недостаточное или избыточное питание [12, 15, 24]. Вклад среды в развитие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) оценивается в 30%. Эта цифра выводится из двух близнецовых исследований, продемонстрировавших влияние генов на уровне 70% [16]. Комбинированный эффект триггеров окружающей среды и генетической предрасположенности приводит к потере толерантности и аутоагрессивному повреждению ЩЖ, затрагивающему как клеточные, так и гуморальные сети иммунной системы [39]. Определение роли хронического воспаления со стороны желудочно-кишечного тракта в качестве триггера аутоиммунного процесса проводилось уже в начале 2000-х годов [3, 11]. Влияние патологии желудочно-кишечного тракта на развитие аллергических заболеваний, иммунную патологию и патологию обмена веществ, тиреоидную патологию, начиная с детского возраста, представляет интерес не только для научных сообществ, но и для практикующих врачей [2, 4, 13, 14, 33]. В медицинской литературе последних лет активно обсуждается влияние кишечных бактерий, а также активных метаболитов МК на синтез гормонов желудочно-кишечного тракта через рецепторные механизмы, гены, ферменты, в связи с чем МК рассматривается как «новый орган», оказывающий непосредственное участие на деятельность организма [5].

Следует отметить, что в последние годы в статьях акцентируется внимание на возможном влиянии микроорганизмов на развитие АИТ и других аутоиммунных заболеваний ЩЖ [7, 8].

Далее рассмотрим ряд доказательств влияния МК на ЩЖ и развитие ее патологии, в частности АИТ.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ПЕРВОИСТОЧНИКОВ

Для поиска источников использовались англоязычный интернет-ресурс PubMed и русскоязычная база данных ELIBRARY. Этапы и ключевые слова поиска: 1-й этап — gut microbiota and chronic autoimmune thyroiditis, gut microbiota and intestinal dysbiosis, gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis, functions of gut microbiota, gut microbiota and inflammatory cytokines; intestinal dysbiosis and autoimmune thyroid diseases; аутоиммунный тиреоидит, микробиота кишечника, воспалительные цитокины, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, гипотиреоз; 2-й этап — аутоиммунный тиреоидит и дисбиоз кишечника, микробиота кишечника и гипотиреоз, hypothyroidism and intestinal dysbiosis, hypothyroidism and gut microbiota.

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ МЕЖДУ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗОЙ И МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА

С точки зрения эмбриологии ЩЖ и кишечник имеют общее эмбриологическое происхождение, что объясняет некоторое морфологическое и функциональное сходство между клетками кишечника и фолликулярными клетками ЩЖ [30]. Предполагается, что МК влияет на ЩЖ за счет механизмов, связанных с микроорганизмами. Возможно, дисбиоз приводит к повреждению барьера желудочно-кишечного тракта и повышению проницаемости кишечника, что позволяет антигенам проникать в кровоток и активировать иммунную систему [32].

Тиреоидные антитела в кровотоке могут реагировать с бактериальным антигеном и усиливать активацию инфламмасом в ЩЖ, которые запускают тем самым воспалительный сигнальный каскад, приводящий к пироптозу тиреоцитов [38]. Обнаружено, что экспрессия инфламмасом увеличивается при АИТ, что может регулироваться МК и ее метаболизмом [18, 22].

Возможной гипотезой роли МК в развитии АИТ является молекулярная мимикрия. Антигенные свойства белков некоторых кишечных бактерий могут связывать АТ-ТПО и АТ-ТГ, которые, как было сказано выше, являются основными клиническими диагностическими параметрами АИТ [27]. Недавно было доказано, что в регуляции иммунной системы участвуют короткоцепочечные жирные кислоты, метаболиты комменсальных бактерий, ферментирующих пищевые волокна [35, 40]. Например, бутират, SCFAs, связан со снижением уровней TNFα, IL-6 и подавлением активации воспалительной реакции NLRP3 через GPR109A [32].

Благодаря разработке метода секвенирования гена *16S* рибосомной РНК (16SrRNA) было высказано предположение, что МК, которая включает триллионы микроорганизмов, участвует в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний, таких как диабет 1-го типа, системная красная волчанка, нефрит, ревматоидный артрит, глютеновая болезнь и аутоиммунные заболевания ЩЖ [23, 29, 42].

Таким образом, ось щитовидная железа — кишка оказывает благотворное или вредное влияние на функцию ЩЖ [28]. Чилийские исследователи продемонстрировали в своей работе различные сценарии динамического взаимодействия между клетками ЩЖ, иммунной системой и МК с помощью гипотетико-дедуктивной схемы математического моделирования. Результаты их исследования подчеркивают, что Т-хелперные лимфоциты Th1, Th17, которые способны повышать активность иммунных клеток, а также напрямую активировать эффекторные клетки и опосредованно запускать процессы апоптоза и воспаления здоровых тироцитов, а также бактериальный баланс активности МК, являются важными факторами развития АИТ [36].

НЕКОТОРЫЕ КАЧЕСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ АИТ

Представляет интерес работа, в которой исследователи оценили изменения в МК у пациентов с АИТ и сопоставили эти данные с диетическими привычками, клиническими данными и системными концентрациями цитокинов и зонулина. Наблюдали значительное увеличение видов *Bacteroides* и уменьшение количества бифидобактерий в образцах кала пациентов с АИТ. Авторы отмечают, что модуляция МК с помощью диеты напрямую влияет на воспалительный профиль из-за образующихся метаболитов МК и их прямого или косвенного действия на иммунные клетки в слизистой оболочке кишечника. В исследуемой группе пациентов с АИТ не было выявлено различий в системных цитокинах, но было обнаружено

повышение концентрации зонулина, что связано с воспалительным процессом в кишечнике у пациентов с АИТ [17].

По результатам недавних исследований, провоцировать развитие АИТ может состояние микрофлоры, а именно избыточный рост *Eubacterium lentum* [6].

Заслуживает внимания сравнительный анализ МК у пациентов с АИТ и у здоровых людей. Подробный U-критерий Манна–Уитни МК показал, что уровни численности родов *Blautia*, *Roseburia*, *Ruminococcus torques* group, *Romboutsia*, *Dorea*, *Fusicatenibacter* и *Eubacterium hallii* group были повышены у пациентов с АИТ, тогда как уровни численности *Fecalibacterium*, родов *Bacteroides*, *Prevotella_9* и *Lachnoclostridium* были снижены. Авторы данной работы отмечают, что изменение МК коррелирует с клиническими параметрами, что позволяет предположить, что данные о составе микробиома можно использовать для диагностики заболевания [43].

По данным результатов метаанализа работ, исследующих состояние МК при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, индекс богатства видового сообщества микроорганизов (Chao1) был значительно повышен в образцах кала, взятых у пациентов с АИТ, что может быть связано с избыточным бактериальным ростом в кишечном тракте, при этом значительно увеличена относительная численность патогенных бактерий и снижена доля полезных бактерий, таких как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, а увеличение количества видов *B. Fragilis* может объяснять активацию IL-18, IL-1β и каспазы-1, способствуя воспалительной реакции [21]. Показана положительная корреляция (p=0,018) между *Bacteroidetes* и АТ-ТПО у пациентов с АИТ [20]. *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* можно использовать в качестве пробиотиков, что показало положительный эффект при модуляции иммунного ответа и не оказало неблагоприятного воздействия на экспериментальную модель АИТ на мышах [44].

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С АИТ И ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Однако состав МК у пациентов с АИТ с различным статусом функции ЩЖ изучен меньше.

Рассмотрим исследование состава МК у пациентов с АИТ с эутиреоидной функцией ЩЖ и гипотиреозом, где проведено перекрестное исследование, включающее 45 пациентов с АИТ с эутиреозом, 18 пациентов с АИТ и гипотиреозом и 34 здоровых человека из контрольной группы. По сравнению с контролем бактериальное богатство и разнообразие были значительно ниже у пациентов с АИТ, особенно при гипотиреозе. Более того, *Lachnospiraceae incertae sedis*, *Lactonifactor*, *Alistipes* и *Subdoligranulum* были более обогащены у пациентов с АИТ и эутиреозом, тогда как *Phascolarctobacterium* были более многочисленны у пациентов с гипотиреозом. Дальнейший анализ показал, что уровень *Phascolarctobacterium* отрицательно связан с нормальным метаболизмом [31].

По данным китайских ученых, проводивших сравнительный анализ индексов разнообразия и богатства МК, выявлена ее диверсификация при гипотиреозе у пациентов с АИТ по сравнению с группой здоровых лиц. Статистические данные показали снижение численности *Prevotella_9* и *Dialister* и повышение *Escherichia–Shigella* и *Parasutterella*. Изменение микробной конфигурации кишечника также отслеживалось на уровне видов, что показало повышенное количество *E. coli* при гипотиреозе [25]. Относительно медикаментозной компенсации функции щитовидной железы при гипотиреозе исследование других китайских ученых показало, что расхождения в дозах L-тироксина, необходимых для поддержания стабильности уровня ТТГ у пациентов с субклиническим гипотиреозом, могут быть связаны с различным составом МК этих пациентов. По их мнению, потенциальный механизм может быть связан с изменениями метаболической способности тироксина в кишечнике. Более того, метаболическое сходство йодтиронинов и желчных кислот в кишечнике также дает возможность корреляции между уровнями тироксина и холестерина хозяина [41].

Авторы еще одного исследования из Китая в своей работе доказывают, что четыре кишечные бактерии (*Veillonella*, *Paraprevotella*, *Neisseria* и *Rheinheimera*) могут отличать пациентов с первичным гипотиреозом, не получающих заместительную терапию препаратами левотироксина, от здоровых людей, а способность кишечника пациентов с первичным гипотиреозом продуцировать короткоцепочечные жирные кислоты была значительно снижена, что привело к повышению уровня липополисахарида в сыворотке крови [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МК представляет собой самый большой интерфейс взаимодействия организма с внешней

средой и отдельных органов и систем, например, желудочно-кишечного тракта и ЩЖ. Обзор литературы по заявленной проблеме свидетельствует о том, что ось щитовидная железа — кишечник, влияющая на обмен веществ, не только существует, но и при нарушении ее нормального функционирования возможно развитие и прогрессирование АИТ.

Многие исследования имеют практическое значение для ранней диагностики дисбиотических нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов с АИТ, их коррекции с помощью пре- и пробиотических препаратов, а также возможной реверсии нарушенной иммунной системы пациентов посредством трансплантации фекальной микробиоты.

Данные, касающиеся анализа влияния на МК изменения тиреоидной функции, требуют дальнейшего обсуждения и изучения. Метаанализа статей по последнему вопросу в иностранной литературе найдено не было.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф. и др. Эндокринология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
2. Богданова Н.М., Хавкин А.И., Пеньков Д.Г., Новикова В.П. Состояние кишечной микробиоты и местного иммунного ответа желудочно-кишечного тракта у часто болеющих детей, находящихся в трудной жизненной ситуации. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(4): 125–35.
3. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. и др. Гормональный статус у детей с хроническим гастродуоденитом и коморбидной атопической патологией. В сб.: Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения». СПб.; 2018: 93–9.
4. Гурова М.М., Новикова В.П., Хавкин А.И. Состояние кишечной микробиоты и клинико-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7(3): 4–10.
5. Демидова Д.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган. Ожирение и метаболизм. 2020; 17(3): 299–306.
6. Земскова Е.А., Струков Е.Л., Мельникова И.Ю. и др. Избыточный рост Eubacteriumlentum в пристеночной кишечной микрофлоре как фактор риска развития аутоиммунного тиреоидита у детей. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2012; 4: 73–7.
7. Каданцева Е.В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и влияние микроорганизмов на их развитие. В сб.: Материалы I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Современная патология: опыт, проблемы, перспективы. Самара; 2020: 72–7.
8. Кияев А.В. Аутоиммунный тиреоидит у детей. Попробуем взглянуть по-иному? Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2008; 4 (3): 23–6.
9. Лагно О.В., Кравцова К.А., Артеменко Г.С., Черных И.Е. Йоддефицитные заболевания и аутоиммунный тиреоидит у детей: дискутабельные и нерешенные вопросы в тиреодологии. Профилактическая и клиническая медицина. 2021; 2(79): 100–8.
10. Лисс В.Л., Нагорная И.И., Николаева Л В. и др. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. М.: МЕДпресс-информ; 2003.
11. Новикова В.П., Юрьев В.В., Ткаченко Е.П. и др. Хронический гастрит у детей с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 4: 40–3.
12. Сергеева В.В., Шустов С.Б., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н. Роль иммуногенетических и пусковых факторов в развитии аутоиммунного тиреоидита у подростков. Медицинская иммунология. 2002; 4 (4-5): 651–4.
13. Соколова Н.В., Солодкина А.А., Лагно О.В. и др. Распространённость аллергопатологии и патологии обмена веществ у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В кн.: Материалы VIII Ежегодной научно-практической конференции «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века». СПб.; 2016: 35–7.
14. Чеботарева Т.А. Кишечная микробиота и иммунитет. Возможности мультиштаммовых пробиотиков в коррекции иммунного статуса у детей. Медицинский совет. 2021; 11: 156–64.
15. Ajjan R.A., Weetman A.P. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. Horm Metab Res. 2015; 47(10): 702–10.
16. Brix T.H., Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76(4): 457–64.
17. Cayres L.C.F., de Salis L.V.V., Rodrigues G.S.P. et al. Detection of alterations in the gut microbiota and intestinal permeability in patients with Hashimoto Thyroiditis. Front Immunol. 2021; 12: 579140.

18. Chen G.Y. Regulation of the gut microbiome by inflammasomes. Free Radical Biol Med. 2017; 105: 35–40.
19. Colin M.D., Gilbert H.D. Chronic autoimmune thyroiditis. New. Engl. J. Med. 2016; 335: 99–107.
20. El-Zawawy H.T., Ahmed S.M., El-Attar E.A. et al. Study of gut microbiome in Egyptian patients with autoimmune thyroid diseases. Int J Clin Pract. 2021; 75(5): e14038.
21. Gong B., Wang C., Meng F. et al. Association between gut microbiota and autoimmune thyroid disease: a systematic Review and Meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 774362.
22. Guo Q., Wu Y., Hou Y. et al. Cytokine secretion and pyroptosis of thyroid follicular cells mediated by enhanced NLRP3, NLRP1, NLRC4, and AIM2 inflammasomes are associated with autoimmune thyroiditis. Front Immunol. 2018; 9: 1197.
23. Han H., Li Y., Fang J. et al. Gut microbiota and type 1 diabetes. Int J Mol Sci. 2018; 19(4): 995.
24. Ihnatowicz P., Drywień M., Wątor P., Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. Ann Agric Environ Med. 2020; 27(2): 184–93.
25. Ishaq H.M., Mohammad I.S., Guo H. et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. Biomed Pharmacother. 2017; 95: 865–74.
26. Kaloumenou I., Mastorakos G., Alevizaki M. et al. Thyroid autoimmunity in schoolchildren in an area with long-standing iodine sufficiency: correlation with gender, pubertal stage, and maternal thyroid autoimmunity. Thyroid. 2008; 18(7): 747–54.
27. Kiseleva E.P., Mikhailopulo K.I., Sviridov O.V. et al. The role of components of bifidobacterium and lactobacillus in pathogenesis and serologic diagnosis of Autoimmune Thyroid Diseases. Benef Microbes. 2011; 2(2): 139–54.
28. Knezevic J., Starchl C., Tmava Berisha A., Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How does the microbiota influence thyroid function? Nutrients. 2020; 12(6): 1769.
29. Kohling H.L., Plummer S.F., Marchesi J.R. et al. The microbiota and autoimmunity: their role in Thyroid Autoimmune Diseases. Clin Immunol (Orlando Fla). 2017; 183: 63–74.
30. Lahner E., Conti L., Cicone F. et al. Thyro-entero-gastric autoimmunity: Pathophysiology and implications for patient management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020; 34(1): 101373.
31. Liu S., An Y., Cao B. et al. The Composition of gut microbiota in patients bearing Hashimoto's Thyroiditis with euthyroidism and hypothyroidism. Int J Endocrinol. 2020; 10: 5036959.
32. Pan X., Fang X., Wang F. et al. Butyrate ameliorates caerulein-induced acute pancreatitis and associated intestinal injury by tissue-specific mechanisms. Br J Pharmacol. 2019; 176(23): 4446–61.
33. Radetti G., Longhi S., Baiocchi M. et al. Changes in lifestyle improve body composition, thyroid function, and structure in obese children. J Endocrinol Invest. 2012; 35(3): 281–5.
34. Ragusa F., Fallahi P., Elia G. et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019; 33(6): 101367.
35. Ratajczak W., Ry A., Mizerski A. et al. Immunomodulatory Potential of gut microbiome-derived Short-Chain Fatty Acids (SCFAs). Acta Biochim Pol. 2019; 66(1): 1–12.
36. Salazar-Viedma M., Vergaño-Salazar J.G., Pastenes L., D'Afonseca V. Simulation model for Hashimoto Autoimmune Thyroiditis Disease. Endocrinology. 2021; 162(12): bqab190.
37. Su X., Zhao Y., Li Y. et al. Gut dysbiosis is associated with primary hypothyroidism with interaction on gut-thyroid axis. Clin Sci (Lond). 2020; 134(12): 1521–35.
38. Tomasello G., Tralongo P., Amoroso F. et al. Dysmicrobism, inflammatory bowel disease and thyroiditis: analysis of the literature. J Biol Regul Homeost Agents. 2015; 29(2): 265–72.
39. Virili C., Stramazzo I., Centanni M. Gut microbiome and thyroid autoimmunity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021; 35(3): 101506.
40. Yang W., Yu T., Huang X. et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. Nat Commun. 2020; 11(1): 4457.
41. Yao Z., Zhao M., Gong 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.
42. Zhang X., Zhang D., Jia H. et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. Nat Med. 2015; 21(8): 895–905.
43. Zhao F., Feng J., Li J. et al. Alterations of the gut microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. Thyroid. 2018; 28(2): 175–86.
44. Zhou J.S., Gill H.S. Immunostimulatory probiotic Lactobacillus Rhamnosus HN001 and Bifidobacterium Lactis HN019 do not induce pathological inflammation in mouse model of experimental autoimmune thyroiditis. Int J Food Microbiol. 2005; 103(1): 97–104.

REFERENCES

1. Abdulhabirova F.M., Abrosimov A.Yu., Aleksandrova G.F. i dr. Endokrinologiya: Rossijskie klinicheskie rekomendacii [Endocrinology: Russian Clinical Guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media Publ., 2016. (in Russian).
2. Bogdanova N.M., Havkin A.I., Pen'kov D.G., Novikova V.P. Sostoyanie kishechnoj mikrobioty i mestnogo immunnogo otveta zheludochno-kishechnogo trakta u chasto boleyushchih detej, nahodyashchihsya v trudnoj

zhiznennoj situacii [The condition of the gut microbiota and the local immune response of the gastrointestinal tract in often ill children in difficult life situations]. Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2021; 16(4): 125–35. (in Russian).
3. Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N. i dr. Gormonal'nyj status u detej s hronicheskim gastroduodenitom i komorbidnoj atopicheskoj patologiej [Hormonal status in children with chronic gastroduodenitis and comorbid atopic pathology]. V sb.: Materialy 2-j Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii "Sovremennye problemy podrostkovoj mediciny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. Krotinskie chteniya". Sankt-Peterburg; 2018: 93–9. (in Russian).
4. Gurova M.M., Novikova V.P., Havkin A.I. Sostoyanie kishechnoj mikrobioty i kliniko-metabolicheskie osobennosti u detej s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem [Gut microbiota status and clinico-metabolic features in overweight and obese children]. Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2018; 7(3): 4–10. (in Russian).
5. Demidova D.Yu., Lobanova K.G., Ojnotkinova O.Sh. Kishechnaya mikrobiota kak endokrinnyj organ [Gut microbiota as an endocrine organ]. Ozhirenie i metabolizm. 2020; 17(3): 299–306. (in Russian).
6. Zemskova E.A., Strukov E.L., Mel'nikova I.Yu. i dr. Izbytochnyj rost Eubacteriumlentum v pristenochnoj kishechnoj mikroflore kak faktor riska razvitiya autoimmunnogo tireoidita u detej [Overgrowth of Eubacteriumlentum in wall intestinal microflora as a risk factor for autoimmune thyroiditis in children]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2012; 4: 73–7. (in Russian).
7. Kadanceva E.V. Autoimmunnye zabolevaniya shchitovidnoj zhelezy i vliyanie mikroorganizmov na ih razvitie [Autoimmune thyroid diseases and the effect of microorganisms on their development]. V sb.: Materialy I Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Sovremennaya patologiya: opyt, problemy, perspektivy. Samara; 2020: 72–7. (in Russian).
8. Kiyaev A.V. Autoimmunnyj tireoidit u detej. Poprobuem vzglyanut' po-inomu? [Autoimmune thyroiditis in children. Let's try to look differently?]. Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya. 2008; 4 (3): 23–6. (in Russian).
9. Lagno O.V., Kravcova K.A., Artemenko G.S., Chernyh I.E. Joddeficitnye zabolevaniya i autoimmunnyj tireoidit u detej: diskutabel'nye i nereshennye voprosy v tireodologii [Iodine deficiency diseases and autoimmune thyroiditis in children: debatable and unresolved issues in thyroidology]. Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina. 2021; 2 (79): 100–8. (in Russian).
10. Liss V.L., Nagornaya I.I., Nikolaeva L.V. i dr. Diagnostika i lechenie endokrinnyh zabolevanij u detej i podrostkov [Diagnosis and treatment of endocrine diseases in children and adolescents]. Moskva: MEDpress-inform Publ., 2003. (in Russian).
11. Novikova V.P., Yur'ev V.V., Tkachenko E.P. i dr. Hronicheskij gastrit u detej s soputstvuyushchimi zabolevaniyami shchitovidnoj zhelezy [Chronic gastritis in children with concomitant thyroid disease]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2003; 4: 40–3. (in Russian).
12. Sergeeva V.V., Shustov S.B., Pavlova I.E., Bubnova L.N. Rol' immunogeneticheskih i puskovyh faktorov v razvitii autoimmunnogo tireoidita u podrostkov. [Role of immunogenetic and triggering factors in the development of autoimmune thyroiditis in adolescents]. Medicinskaya immunologiya. 2002; 4 (4-5): 651–4. (in Russian).
13. Sokolova N.V., Solodkina A.A., Lagno O.V. i dr. Rasprostranyonnost' allergopatologii i patologii obmena veshchestv u detej s zabolevaniyami zheludochno-kishechnogo trakta [Prevalence of allergopathology and metabolic pathology in children with gastrointestinal diseases]. V kn.: Materialy VIII Ezhegodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii "Allergicheskie i immunopatologicheskie zabolevaniya — problema XXI veka". Sankt-Peterburg; 2016: 35–7. (in Russian).
14. Chebotareva T.A. Kishechnaya mikrobiota i immunitet. Vozmozhnosti mul'tishtammovyh probiotikov v korrekcii immunnogo statusa u detej [Gut microbiota and immunity. The possibilities of multistammic probiotics in the correction of immune status in children]. Medicinskij sovet. 2021; 11: 156–64. (in Russian).
15. Ajjan R.A., Weetman A.P. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. Horm Metab Res. 2015; 47(10): 702–10.
16. Brix T.H., Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76(4): 457–64.
17. Cayres L.C.F., de Salis L.V.V., Rodrigues G.S.P. et al. Detection of alterations in the gut microbiota and intestinal permeability in patients with Hashimoto Thyroiditis. Front Immunol. 2021; 12: 579140.
18. Chen G.Y. Regulation of the gut microbiome by inflammasomes. Free Radical Biol Med. 2017; 105: 35–40.
19. Colin M.D., Gilbert H. D. Chronic autoimmune thyroiditis. New. Engl. J. Med. 2016; 335: 99–107.
20. El-Zawawy H.T., Ahmed S.M., El-Attar E.A. et al. Study of gut microbiome in Egyptian patients with autoimmune thyroid diseases. Int J Clin Pract. 2021; 75(5): e14038.
21. Gong B., Wang C., Meng F. et al. Association between gut microbiota and autoimmune thyroid disease: a systematic Review and Meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 774362.
22. Guo Q., Wu Y., Hou Y. et al. Cytokine secretion and pyroptosis of thyroid follicular cells mediated by enhanced NLRP3, NLRP1, NLRC4, and AIM2 inflammasomes are associated with autoimmune thyroiditis. Front Immunol. 2018; 9: 1197.
23. Han H., Li Y., Fang J. et al. Gut microbiota and type 1 diabetes. Int J Mol Sci. 2018; 19(4): 995.

24. Ihnatowicz P., Drywień M., Wątor P., Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. Ann Agric Environ Med. 2020; 27(2): 184–93.
25. Ishaq H.M., Mohammad I.S., Guo H. et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. Biomed Pharmacother. 2017; 95: 865–74.
26. Kaloumenou I., Mastorakos G., Alevizaki M. et al. Thyroid autoimmunity in schoolchildren in an area with long-standing iodine sufficiency: correlation with gender, pubertal stage, and maternal thyroid autoimmunity. Thyroid. 2008; 18(7): 747–54.
27. Kiseleva E.P., Mikhailopulo K.I., Sviridov O.V. et al. The role of components of bifidobacterium and lactobacillus in pathogenesis and serologic diagnosis of Autoimmune Thyroid Diseases. Benef Microbes. 2011; 2(2): 139–54.
28. Knezevic J., Starchl C., Tmava Berisha A., Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How does the microbiota influence thyroid function? Nutrients. 2020; 12(6): 1769.
29. Kohling H.L., Plummer S.F., Marchesi J.R. et al. The microbiota and autoimmunity: their role in Thyroid Autoimmune Diseases. Clin Immunol (Orlando Fla). 2017; 183: 63–74.
30. Lahner E., Conti L., Cicone F. et al. Thyro-entero-gastric autoimmunity: Pathophysiology and implications for patient management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020; 34(1): 101373.
31. Liu S., An Y., Cao B. et al. The Composition of gut microbiota in patients bearing Hashimoto's Thyroiditis with euthyroidism and hypothyroidism. Int J Endocrinol. 2020; 10: 5036959.
32. Pan X., Fang X., Wang F. et al. Butyrate ameliorates caerulein-induced acute pancreatitis and associated intestinal injury by tissue-specific mechanisms. Br J Pharmacol. 2019; 176(23): 4446–61.
33. Radetti G., Longhi S., Baiocchi M. et al. Changes in lifestyle improve body composition, thyroid function, and structure in obese children. J Endocrinol Invest. 2012; 35(3): 281–5.
34. Ragusa F., Fallahi P., Elia G. et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019; 33(6): 101367.
35. Ratajczak W., Ry A., Mizerski A. et al. Immunomodulatory Potential of gut microbiome-derived Short-Chain Fatty Acids (SCFAs). Acta Biochim Pol. 2019; 66(1): 1–12.
36. Salazar-Viedma M., Vergaño-Salazar J.G., Pastenes L., D'Afonseca V. Simulation model for Hashimoto Autoimmune Thyroiditis Disease. Endocrinology. 2021; 162(12): bqab190.
37. Su X., Zhao Y., Li Y. et al. Gut dysbiosis is associated with primary hypothyroidism with interaction on gut-thyroid axis. Clin Sci (Lond). 2020; 134(12): 1521–35.
38. Tomasello G., Tralongo P., Amoroso F. et al. Dysmicrobism, inflammatory bowel disease and thyroiditis: analysis of the literature. J Biol Regul Homeost Agents. 2015; 29(2): 265–72.
39. Virili C., Stramazzo I., Centanni M. Gut microbiome and thyroid autoimmunity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021; 35(3): 101506.
40. Yang W., Yu T., Huang X. et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. Nat Commun. 2020; 11(1): 4457.
41. Yao Z., Zhao M., Gong 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.
42. Zhang X., Zhang D., Jia H. et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. Nat Med. 2015; 21(8): 895–905.
43. Zhao F., Feng J., Li J. et al. Alterations of the gut microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. Thyroid. 2018; 28(2): 175–86.
44. Zhou J. S., Gill H. S. Immunostimulatory probiotic Lactobacillus Rhamnosus HN001 and Bifidobacterium Lactis HN019 do not induce pathological inflammation in mouse model of experimental autoimmune thyroiditis. Int J Food Microbiol. 2005; 103(1): 97–104.