

УДК 616.441-002-071:577.161.22

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.5.2021.241518>Булдигіна Ю.В.¹ , Соколова Л.К.¹ , Пушкаръов В.М.¹ , Шляхтич С.Л.² , Тронько М.Д.¹ ¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна²Київський центр ендокринної хірургії, КМКЛ № 3, м. Київ, Україна

Ефекти вітаміну D при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози: огляд літератури і власні дослідження

For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2021;17(5):400-410. doi: 10.22141/2224-0721.17.5.2021.241518

Резюме. Актуальність. Вітамін D (VD) — універсальний стероїдний гормон, що регулює активність декількох тисяч генів. За останні десятиліття були зареєстровані численні захворювання, асоційовані з дефіцитом VD, у тому числі рак та автоімунні захворювання щитоподібної залози (ЩЗ). Дослідження показали, що VD може впливати на розвиток і перебіг цих захворювань. Показана участь VD у модуляції осі «гіпоталамус — гіпофіз — ЩЗ» як на рівні гіпофіза, так і на рівні ЩЗ. Вплив вітаміну D на автоімунні захворювання, у тому числі автоімунні захворювання ЩЗ, широко досліджується. Більшість існуючих даних підтверджують взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і більш значною тенденцією до розвитку тиреоїдиту Хашимото, хвороби Грейвса (ХГ) і післяпологового тиреоїдиту і вищими титрами антитіл, пов'язаних із цими захворюваннями. Важливим фактом є те, що епідеміологічні дослідження продемонстрували високий рівень поширеності дефіциту або недостатності VD у всьому світі. Недостатність VD є сильним дієтичним пусковим механізмом, наслідком якого є тяжкі хронічні захворювання. Виникає питання, наскільки надійним є зв'язок між VD та автоімунними захворюваннями ЩЗ (АЗЩЗ). Хоча результати проведених досліджень є дещо суперечливими, переважна більшість даних вказують на зв'язок між дефіцитом VD і підвищеним ризиком розвитку захворювання, вищими титрами антитіл, труднощами в лікуванні. Поліморфізми в генах, пов'язаних з функцією і метаболізмом VD, також мають певний вплив на ризик АЗЩЗ. Щодо точного характеру відносин між VD та АЗЩЗ, то вважається, що VD відіграє невелику, але суттєву роль у патогенезі АЗЩЗ. Після розвитку АЗЩЗ його наслідком може бути посилення дефіциту VD. Безпосередньо для клінічної практики є необхідність визначення ефекту добавок VD у профілактиці й лікуванні АЗЩЗ і його оптимального рівня. У ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було проведено дослідження, метою якого було вивчення вмісту VD, а саме 25(OH)D, у 176 пацієнтів із ХГ, ускладненою автоімунною офтальмопатією (АО), і визначення його кореляційних зв'язків з антитиреоїдними антитілами (антитіла до тиреопероксидази (АТПО), антитіла до рецепторів тиреотропного гормону (АТ рТТГ)). **Матеріали та методи.** Визначення 25(OH)D, ТТГ, АТ рТТГ, АТПО проводилось методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми Siemens. Під час дослідження 176 осіб були розподілені на дві групи залежно від наявності АО: перша група — пацієнти з ХГ без АО (62 особи), друга група — пацієнти з ХГ з АО (114 осіб). **Результати.** Серед пацієнтів із ХГ 91,78 % (161 особа) мають недостатній рівень 25(OH)D: субоптимальний рівень зафіксовано у 42 осіб (23,86 %), а дефіцит — у 119 осіб (67,61 %). Вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок між АТ рТТГ і 25(OH)D виявлено в групі хворих із ХГ і АО — з меншим рівнем 25(OH)D корелюють вищі значення АТ рТТГ. Компенсація нестачі 25(OH)D призводить до вірогідного ($P < 0,05$) зменшення рівнів АТ рТТГ та АТПО у пацієнтів із ХГ. **Висновки.** З перехресних досліджень і спостережень доступний великий обсяг даних, що пов'язують вітамін D з автоімунними захворюваннями ЩЗ. Усе ще існує нагальна потреба у великих багатоцентрових дослідженнях для оцінки впливу добавок вітаміну D на значущі довгострокові клінічні кінцеві точки при АЗЩЗ.

Ключові слова: вітамін D; щитоподібна залоза; автоімунні захворювання; імунна система



© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Булдігіна Юлія Валеріївна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: Yuliya.buldygina@icloud.com

For correspondence: Yu.V. Buldygina, PhD, Leading Research Fellow at the Department of common endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: Yuliya.buldygina@icloud.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

Загальна характеристика вітаміну D

Вітамін D (VD) — це стероїдний гормон, що відіграє вирішальну роль у підтриманні кісткового й кальцієвого гомеостазу. Хоча він був відкритий ще в 1922–1923 рр., актуальною темою ендокринологічних досліджень цей вітамін став лише в останні десятиріччя, а нещодавно він привернув особливу увагу у зв'язку з пандемією COVID-19 через кореляцію між гіповітамінозом D і високим ризиком хронічних легеневих захворювань і смерті [1, 2]. Зараз стало ясно, що VD характеризується складним, багатоступеневим метаболізмом і діє як гормон на багато мішеней. Останнім часом були зареєстровані численні захворювання, асоційовані з дефіцитом VD, але не пов'язані зі скелетом, у тому числі рак та автоімунні захворювання щитоподібної залози (АЗЩЗ).

VD — жиророзчинний стероїдний гормон, що надходить з харчового раціону, а також утворюється шляхом синтезу при дії сонячних променів на шкіру, клітинні мембрани якої багаті на кератини. Вітамін D₃ (холекальциферол) і вітамін D₂ (ергокальциферол) виробляються при опроміненні ультрафіолетовим світлом В (UVB) у діапазоні 290–315 нм, яке визначає електроциклічну перебудову кільця в положенні C9–C10, що дає превітамін D₃ (PreD₃). Після утворення PreD₃ відбувається термічна ізомеризація до вітаміну D₃ (VD₃) зі зміщенням водню від C19 до C9 [1, 3, 4]. Ця реакція оборотна, і PreD₃ і VD₃ можуть співіснувати. З еволюційної точки зору те, що утворення VD₃ залежить від UVB, свідчить про давнє походження гормону (щонайменше 1,2 млрд років тому), коли водорості почали виробляти холестерин [5]. Цей процес, імовірно, розвинувся як скавенджер-механізм для захисту від УФ-випромінювання, що поглинається й розсіюється при перебудові подвійних зв'язків [4]. Синтез VD залежить від концентрації 7-дегідрохолестерину (7-DHC, 7-Dehydrocholesterol), яка, у свою чергу, залежить від активності 7-дегідрохолестеринредуктази (DHCR7). Цей фермент каталізує зворотне перетворення 7-DHC у холестерин. DHCR7 — це перша лінія регуляції біосинтезу VD у шкірі, хоча фактична продукція модулюється й іншими факторами, що включають генетичні поліморфізми, вік, географічне розташування й широту, умови опромінення й особливості культури, дозу UVB, особливості одягу й площу поверхні тіла [4].

Альтернативним джерелом VD є харчовий раціон. Тварини й риби містять VD₃, а гриби містять VD₂. VD₂ відрізняється від VD₃ метильною групою в положенні C24 і подвійним зв'язком у положенні C22–C23 [1, 4].

VD може зберігатися в жировій тканині або перетворюється у 25-гідроксивітамін D (25(OH)D) у печінці. VD шляхом двох гідроксилювань перетворюється в активний метаболіт: перше гідроксилювання VD відбувається в печінці, де він метаболізується до 25(OH)D цитохромом P450 2R1 (CYP2R1). 25(OH)D зв'язується з VD-зв'язуючим білком (vitamin D binding protein, DBP) і може надходити в кров у стабільній формі. 25(OH)D-DBP комплекс виводиться з організму із сечею і реабсорбується через мегалін (low density lipoprotein-related protein 2, LRP2) — мультилігандний сміттєвий (scavenger) рецептор у проксимальних каналцях, де комплекс пе-

ретворюється 25-гідроксивітамін-D-1 α -гідроксилазою (CYP27B1) у його активну форму — 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(OH)₂D₂). Зараз відомо, що й інші тканини мають 1 α -гідроксилазну ферментативну активність [5]. Експресія гена CYP27B1 у нирках опосередковується різними факторами: паратгормон, гіпокальціємія, гіпофосфатемія і кальцитонін активують CYP27B1 і можуть збільшувати рівень 1,25(OH)₂D₂. З іншого боку, 1,25(OH)₂D₂ за механізмом зворотного зв'язку і фактор росту фібробластів 23 (FGF23) інгібує CYP27B1 і можуть зменшувати кількість активної форми VD [6]. Зв'язування 1,25(OH)₂D₂ з рецептором VD (VDR) у ядрах, діючи на респонсивні елементи (VDRE), впливає на транскрипцію багатьох генів, у тому числі генів, що регулюють клітинний цикл і ангиогенез. Нещодавно висунута гіпотеза щодо існування мембранозв'язаних VDR, що опосередковують швидкі негеномні ефекти [7].

1,25(OH)₂D₂ сприяє всмоктуванню дієтального кальцію і фосфору в кишечнику й регулює реабсорбцію кальцію в ниркових каналцях. Оскільки VDR експресуються в різних органах (серце, печінка, кровоносні судини й центральна нервова система), 25-гідроксивітамін-D-1 α -гідроксилаза також експресується в цих тканинах. Вважається, що 25(OH)D є єдиним попередником 1,25(OH)₂D. Недавні роботи показали, що 25(OH)D має слабку афінність до VDR і впливає на деякі тканини в автокринній або паракринній системах. Контроль ферментативної активності позаниркової 1 α -гідроксилази відрізняється від регуляції ферменту в клітинах ниркових каналців [1].

Численні фактори впливають на рівень VD в організмі, включно з харчуванням, сонячним світлом, фізичною активністю на свіжому повітрі й кольором шкіри. Однак на сьогодні немає єдиної думки щодо визначення оптимального рівня VD у сироватці крові та його харчових потреб. Наприклад, дефіцитом вважається рівень 25(OH)D нижче за 50 нмоль/л (20 нг/мл), і рекомендовані рівні принаймні вище від 75 нмоль/л (30 нг/мл), а краще від 100 до 150 нмоль/л (40–60 нг/мл), інші рекомендують використовувати значно нижчий показник 12,5 нг/мл для визначення дефіциту VD. Крім того, поріг достатності може бути різним для різних захворювань і станів, що ускладнює встановлення оптимальних контрольних значень [8].

Зараз VD приписують різні ролі: він сприяє розвитку, захисту, сигналіngu й пластичності нервової системи, пригнічує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, здійснює захисну дію щодо ендотелію судин і покращує чутливість до інсуліну. Статус VD був запропонований як біомаркер загального стану здоров'я, а гіповітаміноз корелює з наявністю метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань, раку, автоімунних захворювань, інфекцій, нервово-м'язових розладів і загальної смертності [7].

Імуномодулюючі властивості VD

У результаті вивчення плейотропних ефектів VD з'являється все більше свідчень того, що існує зв'язок між гомеостазом VD і імунними реакціями. Припускають, що автоімунні захворювання, включно з цукровим діабетом

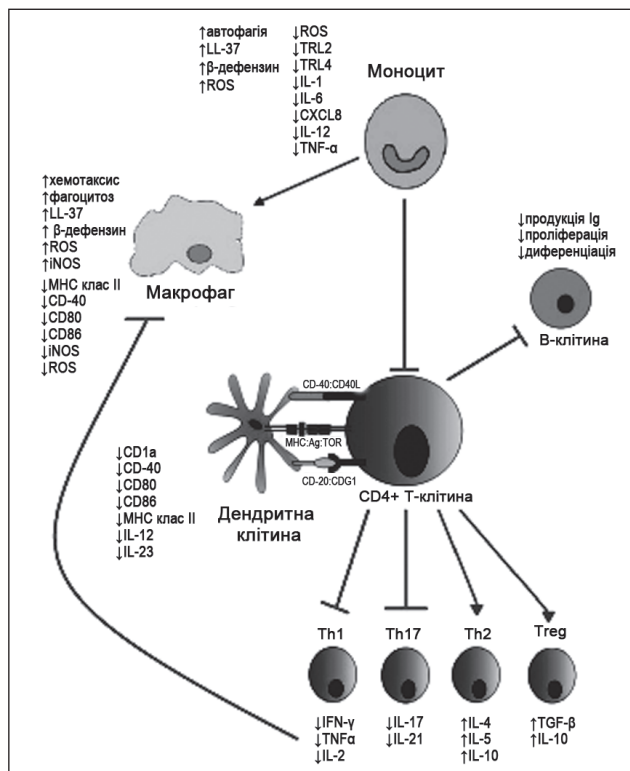


Рисунок 1. Імуномодулюючі ефекти VD: механізми дії на вроджену й адаптивну імунну систему (за Kumar et al., 2021 [11]). Пояснення в тексті

(ЩД) 1-го типу, автоімунним тиреоїдитом (АІТ), запальними захворюваннями кишечника, ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком і розсіяним склерозом, можуть бути пов'язані з дисбалансом VD. У цьому контексті VD може відігравати важливу роль у модуляції вродженого й адаптивного імунітету [1, 7, 9].

Імуномодулюючий ефект VD базується головним чином на його впливі на геном, а саме здатності модифікувати транскрипцію генів. Щодо автоімунних захворювань, то найважливішою роллю цього метаболіту є його здатність регулювати всі механізми, пов'язані з адаптивним імунітетом, індукувати імунологічну толерантність, а також протизапальний ефект [10]. VD прискорює дозрівання моноцитів у макрофаги, але одночасно знижує їх здатність презентувати антигени, зменшуючи експресію комплексу поверхневої гістосумісності (МНС II), CD1a, костимулюючих молекул, включно з CD40, CD80 і CD86, і хемотаксичних молекул, таких як CCL4 і CCL19 [11]. Він також гальмує дозрівання дендритних клітин (ДК), що призводить до утворення толерогенних ДК без молекул МНС на поверхні, які, отже, не можуть презентувати антигени [12, 13]. Крім того, лікування вітаміном D також призводить до зменшення продукції IL-12 та IL-23 дендритними клітинами. Порушення презентації антигенів антигенпрезентуючими клітинами призводить до анергії (відсутність реакції) Т-клітин, що інгібує проліферацію В-клітин, їх диференціювання, формування В-клітин пам'яті й вироблення імуноглобулінів, включно з аутоантитілами [14]. Крім того, VD, пригнічуючи секрецію

IL-12, сприяє диференціюванню CD4⁺ Т-клітин до Th2 і регуляторних Т-клітин (Treg), а також зменшує кількість Th1 і Th17 клітин, що знижує співвідношення Th1/Th2 [15]. VD також впливає на вироблення цитокінів. Він стимулює імунні клітини до вивільнення протизапальних цитокінів, таких як IL-4, IL-10 і TGF- β , і одночасно зменшує продукцію прозапальних цитокінів, включно з IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-21, IL-22, TNF- α та IFN- γ [13, 50] (рис. 1).

Імуномодулюючий ефект VD, а саме сприяння індукції імунної толерантності й анергії Т-клітин, пригнічення активності В-клітин і вироблення антитіл, а також зниження запальної реакції, передбачає терапевтичний потенціал VD при автоімунних захворюваннях, включно з ЩД 1-го типу й автоімунними захворюваннями щитоподібної залози. VD, імовірно, відіграє важливу роль у зниженні ризику розвитку автоімунних захворювань і полегшує їх перебіг.

Майже всі клітини імунної системи експресують VDR. Клітинні лінії моноцитів можуть навіть виробляти локальний VD. VD відіграє важливу роль у вродженій імунній відповіді щодо елімінації патогенних мікроорганізмів. Після взаємодії VDR з мікроорганізмами відбувається активація декількох антимікробних факторів, таких як кателіцидин, CD14, NOD2 (nucleotide oligomerization domain protein 2) та багатьох інших сигнальних молекул. VDR також присутні у Т-лімфоцитах, де вони діють як інгібітор їх активації. VD пригнічує опосередковане Т-клітинами запалення й посилює дію протизапальних клітин Treg. Отже, 1,25(OH)₂D₃ стимулює вроджену імунну систему, що складається в основному з моноцитів/макрофагів, і здійснює регуляторний вплив на адаптивну імунну систему (головним чином клітини, залежні від Т-хелперів) [1, 16].

Вітамін D і функція щитоподібної залози

Участь VD у модуляції осі «гіпоталамус — гіпофіз — ЩЗ» показана як на рівні гіпофіза, так і на рівні ЩЗ [17, 18]. Попередні дослідження свідчать про наявність VDR у тиреотропних клітинах мишей. Було продемонстровано молекулярну гомологію між VDR і гормонами ЩЗ, а також присутність VDR у фолікулярних клітинах ЩЗ мишей. Інкубація цих клітин з 1,25(OH)₂D₃ пригнічувала поглинання йоду й ріст клітин [19]. Дослідження сезонності рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) в еутиреоїдних дорослих осіб продемонструвало сильну обернену кореляцію між цим гормоном і 25(OH)D₃, причому рівні ТТГ найвищі восени й зимою, а рівні 25(OH)D₃ найвищі навесні та влітку [17]. Також виявлено обернену залежність між рівнями VD і значеннями ТТГ з високою поширеністю гіповітамінозу D і гіпокальціємії в пацієнтів з гіпотиреозом. Популяційні дослідження підтвердили ці дані серед молодих людей, а також серед чоловіків середнього й похилого віку з негативними антитиреоїдними антитілами [18]. Показано також, що надлишок йоду асоціюється з дисфункцією ЩЗ лише в осіб з дефіцитом VD [20]. У пацієнтів з АІТ була виявлена позитивна асоціація між рівнями 25(OH)D₃ і співвідношенням вТ₄/вТ₃, що зникала

після прийому холекальциферолу. Автори припустили, що знижений коефіцієнт може бути компенсаторною адаптацією до дефіциту VD [21].

Вітамін D і автоімунні захворювання щитоподібної залози

Останнім десятиріччям широко досліджується вплив VD на автоімунні захворювання взагалі й на АЗЩЗ зокрема. Більшість існуючих даних підтверджують взаємозв'язок між дефіцитом VD, більшою тенденцією до розвитку АЗЩЗ і вищими титрами антитіл, пов'язаних з ними. Незважаючи на наявність зв'язку між VD та АЗЩЗ, усе ще незрозуміло, чи відображає він патологічний механізм, причинно-наслідковий зв'язок або наслідок автоімунного процесу.

Відомо, що АІТ є полігенним розладом, у розвитку якого відіграють вирішальну роль генетична схильність і фактори навколишнього середовища. Сюди входять гени, специфічні для ЩЗ, імуномодулюючі гени, селен, йод, опромінення, куріння, інфекції та багато інших, ще не визначених факторів [22].

АІТ — найбільш поширене захворювання, його поширеність становить близько 5 %. Автоімунність передбачає утворення автоантігенів і процес, що призводить до порушення авто толерантності [23, 24]. Потенційними автоантігенами в ЩЗ є рецептор тиреотропного гормону (рТТГ), тиреопероксидаза і тиреоглобулін. Автоімунітет до цих антигенів призводить до синтезу антитиреоїдних антитіл (АТ). Антитіла до тиреопероксидази (АТПО) і тиреоглобуліну (АТТГ) зазвичай асоціюються з АІТ, а АТ рТТГ — із хворобою Грейвса (ХГ) [25]. І ХГ, і АІТ характеризуються лімфоцитарною інфільтрацією паренхіми ЩЗ. При АІТ лімфоцитарний інфільтрат спричиняє руйнування фолікулів, що може призвести до розвитку гіпотиреозу. При ХГ інфільтрація обмежена, що не впливає на цілісність залози, а АТ рТТГ відіграють центральну роль у стимулюванні функції і росту залози.

У тканині ЩЗ рекрутування лімфоцитів Th1 може збільшити синтез інтерферону γ і фактора некрозу пухлини α , що стимулюють секрецію CXCL10 клітинами ЩЗ і створюють позитивний зворотний зв'язок, ініціюючи й продовжуючи автоімунний процес. В-клітини, локалізовані у вторинних лімфоїдних фолікулах тканини ЩЗ, спонтанно продукують антитіла, що робить ЩЗ імовірним основним джерелом автоантитіл при АЗЩЗ [23].

АІТ має багатофакторну етіологію, на яку впливають генетичні фактори, такі як поліморфізм рТТГ, Тg, антигенів лейкоцитів людини та інших генів, пов'язаних з імунною відповіддю [25], фактори зовнішнього середовища — радіація, йод, куріння, інфекції, селен, наркотики, стрес і дієтичні звички [23, 25], ендогенні фактори — індекс маси тіла, адипокіни, естрогени, селективна інактивація Х-хромосом, мікрохимеризм, глюкокортикоїди [23] і потенційно — шлунково-кишковий мікробіом [26].

З огляду на імуномодулюючу роль VD його зв'язок з АІТ інтенсивно вивчається останніми роками [7, 18]. Відомо, що VD посилює вроджену імунну відповідь, одночасно пригнічуючи адаптивну імунну систему [1,

9, 22]. Активованій VD (кальцитріол) модулює цитокіновий пул від прозапального до більш толерогенного імунного статусу. Імуномодулюючі властивості VD підвищують можливість його участі в різних автоімунних порушеннях, включно з АІТ.

На сьогодні опубліковано 21 спостережне дослідження, у яких оцінено взаємозв'язок між статусом VD і перебігом автоімунного процесу за оцінкою титрів антитиреоїдних автоантитіл. В одному з них, з когортою 3890 пацієнтів з АІТ, було зафіксовано статистично значущу обернену кореляцію між титрами АТПО і кількістю 25(OH)D у сироватці крові. У іншому дослідженні, з когортою в 4141 учасника, підвищені титри АТПО були більш поширеними в групах з дефіцитом VD порівняно з групами з його достатньою кількістю [20, 22]. Також виявлено, що низький вміст VD пов'язаний зі збільшенням АЗЩЗ у жінок із склерополікістозом яєчників [28]. У метааналізі, що включав 20 різних досліджень, було виявлено, що пацієнти з АЗЩЗ (хвороба Грейвса та АІТ) мали значно нижчий рівень VD у сироватці крові або його дефіцит порівняно зі здоровими особами [29].

Більшість даних щодо VD та АЗЩЗ одержані з перекресних досліджень і, як правило, підтверджують існування асоціації. Є дані про зв'язок між дефіцитом VD ($25(\text{OH})\text{D}_3 < 10 \text{ нг/мл}$) і більш високою частотою АЗЩЗ (переважно АІТ) і наявністю антитіл до ЩЗ. Були виявлені нижчі рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$ в осіб з АЗЩЗ, при цьому в групі з ХГ реєстрували нижчі рівні, ніж у хворих на тиреоїдит Хашимото (ТХ), і спостерігали обернену кореляцію між рівнями $25(\text{OH})\text{D}_3$ і титрами антитиреоїдних антитіл. Більш високі рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$ мали слабку кореляцію з нижчими рівнями антитиреоїдних антитіл [18].

Цей зв'язок підтверджується й дослідями на тваринах. Дефіцит VD у мишей викликав стійкий гіпертиреоз після імунізації антитілами до рТТГ. Було продемонстровано, що кальцитріол зменшує синтез антитиреоїдних антитіл разом з послабленням патологічних змін у ЩЗ щурів. Кальцитріол мав синергетичний ефект, коли його додавали до циклоспорину для профілактики експериментального автоімунного тиреоїдиту в мишей СВА [27].

Однак щодо цього питання існують деякі суперечності, що вказують на необхідність проведення подальших досліджень [22, 30, 31]. Існують повідомлення про зменшення рівня АТТГ і ТТГ на фоні прийому VD за відсутності зниження рівня АТПО порівняно з групою плацебо [32]. Дослідження, у якому порівнювали жінок (до менопаузи) і чоловіків з АЗЩЗ, виявило зв'язок рівнів антитиреоїдних антитіл і VD лише в жінок. Автори вказують на можливість взаємодії між VD та естрогенами при розвитку АЗЩЗ. 17- β -естрадіол може відігравати захисну роль, пригнічуючи транскрипцію CYP24A1, збільшуючи біосинтез VDR, індукуючи більший зв'язок та інтерналізує D-зв'язуючий білок до Т-клітин і макрофагів [33].

Вітамін D і хронічний автоімунний тиреоїдит

Існують дані, що підтверджують взаємозв'язок між VD та АІТ. Так, було виявлено нижчий рівень $25(\text{OH})\text{D}$ в осіб із ТХ порівняно з контрольними суб'єктами з

тенденцією до більшої поширеності дефіциту в пацієнтів з гіпотиреозом порівняно з особами з еутиреозом. Дослідження в інших популяціях підтвердили зв'язок між нижчими рівнями 25(OH)D і ризиком розвитку ТХ [18]. Є дані, що підтверджують цю асоціацію в «крайніх» вікових групах. Вища поширеність АЗЩЗ і титрів АТПО при рівні 25(OH)D < 20 нг/мл була виявлена в осіб, старших від 65 років [34]. У дітей із ТХ також було виявлено більшу поширеність дефіциту VD порівняно з контрольною групою [35]. Рівні VD і кальцію були значно нижчими при ТХ і ХГ порівняно зі здоровими особами. Дефіцит VD спостерігався в 76,7 % хворих на ТХ і 70 % хворих на ХГ порівняно з 20,0 % у контролі й негативно корелював з АТТГ та АТПО у групі ТХ [36].

Продемонстрована кореляція між тяжкістю дефіциту 25(OH)D, тривалістю ТХ, об'ємом ЩЗ і титрами антитиреоїдних антитіл. Обернена кореляція між 25(OH)D та АТПО була підтверджена у хворих із нещодавно діагностованим еутиреоїдним ТХ порівняно зі здоровими особами із середнім і тяжким дефіцитом 25(OH)D₃ [18, 37].

Вітамін D і хвороба Грейвса

Даних про взаємозв'язок між VD і ХГ дещо менше. У кількох дослідженнях повідомлялося про зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові у хворих на ХГ [18, 38–40]. Був встановлений зв'язок між рівнями VD і титрами АТ рТТГ [39]. У результаті двох метааналізів було зроблено висновок про більшу ймовірність дефіциту 25(OH)D в осіб із ХГ [30, 41]. Рівні 25(OH)D у сироватці крові можуть бути важливими щодо ефекту лікування, при цьому нижчі рівні асоціюються з меншою ймовірністю ремісії і вищим рівнем рецидивів [38, 42] при застосуванні антитиреоїдної терапії. Уміст 25(OH)D < 20 нг/мл також був визначений як незалежний фактор ризику терапевтичної недостатності при лікуванні радіоактивним йодом [43]. Також були зареєстровані випадки симптоматичної гіпокальціємії після лікування ХГ — не тільки в результаті хірургічного втручання, але й після застосування радіоїоду й лікування метимазолом. В обох випадках відмічено низький рівень 25(OH)D і високий компенсаторний рівень 1,25(OH)D₂, а дефіцит VD було визначено як можливу причину гіпокальціємії [44, 45].

Поліморфізм генів, пов'язаних з вітаміном D та АЗЩЗ

Була висунута гіпотеза про зв'язок між поліморфізмами генів, що беруть участь у функції і метаболізмі VD при АЗЩЗ. На сьогодні найбільш широко вивчаються поліморфізми гена VDR, що знаходиться в хромосомі 12q13.11 і містить 14 екзонів і близько 75 т.п.о. У цьому гені були виявлені кілька однонуклеотидних поліморфізмів (SNP), деякі з яких були пов'язані з ризиком АЗЩЗ [18, 46]. Описані чотири основні SNP: FokI (rs10735870), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) і TaqI (rs731236) [47]. На сьогодні результати досліджень асоціації поліморфізмів VDR з АЗЩЗ є суперечливими [46, 48], що вказує на необхідність подальших досліджень. Повногеномні дослідження асоціацій (GWAS)

показали, що гени, які кодують DBP і CYP2R1, пов'язані з рівнем VD у циркуляції. Поліморфізм у цих генах може бути пов'язаний із резистентністю до лікування ХГ [49]. У систематичному огляді й метааналізі дійшли висновку, що добавки з VD суттєво знижують рівень АТПО (при лікуванні протягом 6 місяців) та АТ рТТГ без серйозних побічних ефектів [50].

Ефект добавок VD

Відомо, що добавки з VD сприяють зменшенню рівнів антитиреоїдних антитіл при АЗЩЗ. Ретроспективний аналіз 933 пацієнтів з АІТ виявив більше зниження рівня АТПО у підгрупі з 58 пацієнтів, у яких спостерігалось покращення вихідного недостатнього рівня VD (< 30 нг/мл) порівняно з контрольною групою [51]. Також на ефекти добавок VD при АІТ можуть впливати інші фактори. Так, добавки VD і тестостерону в чоловіків з його дефіцитом асоціюються з більш вираженим зменшенням титрів АТПО/АТТГ і збільшенням секреторної здатності ЩЗ порівняно з чоловіками, які не отримували тестостерон [52]. Також було показано, що добавки селенометіоніну посилюють вплив VD у жінок з АІТ [53]. Добавки можуть також мати профілактичний ефект щодо запобігання розвитку гіпотиреозу. Так, група з 11 017 хворих на АІТ отримувала добавки з VD протягом року до досягнення цільових рівнів 25(OH)D₃ > 40 нг/мл. Було встановлено, що концентрація 25(OH)D₃ 50 нг/мл знижує ризик гіпотиреозу на 30 %, а підвищення рівня 25(OH)D₃ у пацієнтів з гіпотиреозом було пов'язане з покращанням функції ЩЗ [54].

Оцінювали також ефекти добавок VD при ХГ. Встановлено, що добавки можуть затримати початок розвитку рецидиву захворювання [55], а також запобігати розвитку серцево-судинних подій при ХГ на противагу пацієнтам з дефіцитом VD [1, 56].

Вважається, що рівень VD 20 нг/мл є недостатнім для більшості населення. За рекомендаціями ендокринного товариства (Endocrine Society Guidelines) визначено оптимальний рівень 25(OH)D > 30 нг/мл, а значення до 100 нг/мл є безпечними, оскільки вони не викликають гіперкальціємії [18].

Щоденне введення холекальциферолу в кількості 1000 МО/добу протягом одного місяця асоціювалося зі значним зниженням титрів АТПО та АТТГ у когорті з 46 пацієнтів [57]. Також сприятливий вплив добавок VD на титри АТПО було зафіксовано в пацієнтів з АІТ з достатнім рівнем VD. У цьому дослідженні зменшення було більш вираженим для АТПО порівняно з АТТГ [58]. У невеликому дослідженні на еутиреоїдних чоловіках з АІТ, які приймали добавки вітаміну D і селену протягом шести місяців, спостерігали вірогідне зниження титрів антитиреоїдних антитіл [52]. В іншому дослідженні в когорті із 47 еутиреоїдних хворих з АІТ суплементация 4000 МО/добу VD протягом шести місяців була пов'язана зі значним зниженням титру антитіл АТПО та АТТГ, і ефект був більш вираженим у людей, яких лікували селенометіоніном протягом попереднього року, що свідчить про адитивний ефект VD з добавками селену [28, 53].

Природа взаємозв'язку між рівнем вітаміну D та аутоімунними хворобами ЩЗ

На сьогодні більшість даних свідчить про наявність зв'язку між рівнем VD та АЗЩЗ. Існує кілька можливих тлумачень цієї асоціації. Найбільш частим поясненням є гальмування імуномодулюючих ефектів $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ у пацієнтів з його дефіцитом, що сприяє розвитку аутоімунності. Однак отримані дані в основному є результатом перехресних досліджень, що не дозволяють встановити причинно-наслідкові ефекти. Тому важливо оцінити альтернативні моделі. Деякі автори вважають, що взаємозв'язок VD з АЗЩЗ відображає наслідки, а не причину захворювання. Саме АЗЩЗ може призвести до дефіциту VD [18]. Так, виявлено помітне зменшення вмісту $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ та експресії CYP27B1 у щурів з T_3 -індукованим гіпертиреозом [59]. При АІТ збільшення жирової маси, спричинене гіпотиреозом, також може сприяти дефіциту вітаміну [60]. Спостереження за пацієнтами з довготривалим тиреодитом Хашимото виявило позитивну кореляцію між рівнями $25(\text{OH})\text{D}$, вільного T_4 і, всупереч очікуванням, $\text{Th}17$ і $\text{TNF-}\alpha$.

Припускають, що низький рівень вільного T_4 є предиктором дефіциту $25(\text{OH})\text{D}$ і що тривала еволюція захворювання й лікування гіпотиреозу пов'язані зі зниженням цитотоксичної імунної відповіді, незалежно від рівня $25(\text{OH})\text{D}$ [61]. Співіснування АЗЩЗ з іншими аутоімунними хворобами також заслуговує на увагу. Однак можливість того, що дефіцит VD є виключно наслідком аутоімунності, здається малоімовірною. Крім того, у дослідженні, що оцінювало пацієнтів з недостатністю $25(\text{OH})\text{D}_3$ і ХГ, не було виявлено статистично значущої різниці в значеннях $25(\text{OH})\text{D}$ на початковому рівні та через 1–2 роки після терапії гіпертиреозу (з досягненням еутиреозу) [62].

Якби низький рівень VD був наслідком АЗЩЗ, то лікування аутоімунного захворювання повинно було б покращувати статус VD, чого не спостерігається. Інша можливість полягає в тому, що нижчі рівні $25(\text{OH})\text{D}$ при аутоімунних процесах є результатом патофізіологічного механізму, що бере участь у розвитку захворювання, тобто дисфункція VDR спричинена хронічною інфекцією [60]. Ця дисфункція може призвести до зниження продукування внаслідок активації VDR антимікробних пептидів. Дисфункція VDR також може призвести до зниження експресії 24-гідроксилази з подальшим підвищенням рівнів $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$. Надлишок $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ має здатність витіснити ліганди ядерних рецепторів, таких як рецептор тиреоїдного гормону α , глюкокортикоїди й андрогени, що може призвести до дисфункції залози [63]. У результаті підвищення рівня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ зв'язується з рецептором прегнану X та інгібує синтез $25(\text{OH})\text{D}$ у печінці.

Аналізуючи поточні дані, дійшли висновку, що внесок рівня VD у патогенез АЗЩЗ є вірогідним, оскільки існування асоціації підтверджується більшістю досліджень. Отже, цілком імовірно, що рівні VD, поліморфізми його рецептора [46, 48] і ферменти, що регулюють його метаболізм [49], впливають на його регуляторну здатність, і, отже, він, швидше за все, відіграє певну роль у розвитку й перебігу

АЗЩЗ. Імовірно, що цей внесок залежить від безлічі інших факторів, таких як вік і стать, статеві гормони й мікроелементи. Генетичні, епігенетичні, інші ендогенні й екологічні фактори, які сприяють схильності до АЗЩЗ, також можуть впливати на цю кореляцію, пояснюючи деяку невідповідність результатів, отриманих у різних популяціях [18].

У ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було проведено дослідження, метою якого було вивчення вмісту VD, а саме $25(\text{OH})\text{D}$, у 176 пацієнтів з ХГ, ускладненою аутоімунною офтальмопатією (АО), і визначення його кореляційних зв'язків з антитиреоїдними антитілами (АТ рТТГ).

Матеріали та методи

Визначення $25(\text{OH})\text{D}$ проводилось методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми Siemens (одиниця виміру — нмоль/л). Згідно з рекомендаціями з лікування й профілактики дефіциту VD у населення Центральної Європи (2013), рівень $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові, нижчий за 50 нмоль/л, вказує на дефіцит VD і вимагає медикаментозної терапії, рівень 50–75 нмоль/л свідчить про субоптимальний статус VD, рівень 75–125 нмоль/л відображає оптимальний статус VD.

Під час дослідження всі 176 осіб були розподілені на дві групи залежно від наявності АО: перша група — пацієнти з ХГ без АО (62 особи), друга група — пацієнти з ХГ з АО (114 осіб).

Результати

Дослідження вмісту $25(\text{OH})\text{D}$ у 176 осіб із ХГ продемонструвало зниження його рівня до $42,43 \pm 3,64$ нмоль/л (дефіцит) при нижньому квартилі 25,00; верхньому — 56,00; медіані — 39,85. При підрахунку цього показника окремо по групах зафіксовано його зменшення до $44,97 \pm 2,64$ нмоль/л у групі без АО і до $41,05 \pm 2,03$ нмоль/л у групі з АО (вірогідної різниці вмісту $25(\text{OH})\text{D}$ між групами не виявлено). Недостатній рівень VD визначено в 161 пацієнта (91,78 %), при цьому субоптимальний рівень мав місце в 42 осіб (23,86 %), а дефіцит — у 119 осіб (67,61 %). При порівнянні часток пацієнтів з нормальними, субоптимальними значеннями й дефіцитом $25(\text{OH})\text{D}$ окремо по двох групах були отримані результати, які подані в табл. 1. Як видно з таблиці, нормальний рівень $25(\text{OH})\text{D}$ спостерігався у 8,06 % пацієнтів з ХГ без АО і 8,77 % хворих з АО ($P > 0,05$); субоптимальний рівень мав місце у 29,03 % пацієнтів без АО і 21,05 % з АО ($P > 0,05$); дефіцит $25(\text{OH})\text{D}$ спостерігався в 62,90 % пацієнтів без АО і 70,17 % хворих з АО. Отже, у більшості хворих на ХГ незалежно від наявності АО мав місце дефіцит VD.

Порівняння рівнів ТТГ та АТ рТТГ в обох групах хворих продемонструвало відсутність вірогідної різниці в досліджуваних показниках ($P > 0,05$). Вірогідна різниця спостерігалась тільки в значеннях ТТГ ($P < 0,02$), що було пов'язано з більшою кількістю еутиреоїдних пацієнтів у другій групі хворих (табл. 2).

Рівень АТ рТТГ очікувано був підвищений в обох групах порівняно з референтними значеннями.

Рівень іонізованого кальцію був у межах нормальних значень і не відрізнявся між групами ($P > 0,05$).

Далі проведено аналіз кореляційних зв'язків між АТ рТТГ і 25(ОН)D за параметричним методом Пірсона (табл. 3) і виявлено вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок між АТ рТТГ і 25(ОН)D у групі хворих з ХГ і АО — з меншим рівнем 25(ОН)D корелюють вищі значення АТ рТТГ.

Для ліквідації дефіциту чи недостатності вітаміну D₃ усім хворим паралельно з тиреостатичною терапією призначались препарати, що містили 4000 МО VD, з контролем рівня 25(ОН)D, АТПО та АТ рТТГ через 2 і 4 місяці від початку лікування. Після досягнення оптимальних значень дозу препаратів зменшували до підтримуючої — 2000 Од. і продовжували лікування ще 3–4 місяці з моніторингом вмісту 25(ОН)D. Результати застосування препаратів VD подані в табл. 4.

Як видно з табл. 4, при комбінації анти tireoїдних препаратів з препаратами VD його рівень нормалізувався вже через 2 місяці лікування, а вірогідне зниження рівнів АТПО і АТ рТТГ ($P < 0,05$) спостерігалось при контролі через 4 місяці лікування. Варто зазначити, що якщо рівень АТ рТТГ знижується і на фоні анти tireoїдної терапії, то на рівень АТПО тиреостатичні препарати не впливають, на відміну від комбінації останніх з препаратами VD.

Отже, за результатами дослідження:

1. При ХГ 91,78 % (161 особа) пацієнтів мають недостатній рівень 25(ОН)D: субоптимальний рівень зафіксовано в 42 осіб (23,86 %), а дефіцит — у 119 осіб (67,61 %).

2. Вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок між АТ рТТГ і 25(ОН)D виявлено в групі хворих з ХГ і АО — з меншим рівнем 25(ОН)D корелюють вищі значення АТ рТТГ.

Таблиця 1. Рівень 25(ОН)D у пацієнтів із ХГ залежно від наявності АО

Рівень 25(ОН)D	ХГ без АО (n = 62)	ХГ і АО (n = 114)	P
Нормальний (75–125 мкг/л), n (%)	5 (8,06)	10 (8,77)	0,90
Субоптимальний (50–75 мкг/л), n (%)	18 (29,03)	24 (21,05)	0,32
Дефіцит (< 50 мкг/л), n (%)	39 (62,90)	80 (70,17)	0,41

Таблиця 2. Порівняння рівнів ТТГ, ПТГ, АТ рТТГ і 25(ОН)D між групами пацієнтів із ХГ залежно від наявності АО

Показники	ХГ без АО (n = 62)	ХГ і АО (n = 114)	P
ТТГ, мОд/л	0,56 ± 0,16	1,72 ± 0,40	0,011
АТ рТТГ, МО/мл	9,29 ± 1,27	11,06 ± 1,03	0,290
25(ОН)D, нмоль/л	44,97 ± 2,64	41,05 ± 2,03	0,246
Са іонізований, нмоль/л	1,24 ± 0,01	1,21 ± 0,02	0,098

Примітка: P — вірогідність різниці показників за t-критерієм Стьюдента.

Таблиця 3. Кореляція показників за критерієм Пірсона (параметричним)

Показники	АТ рТТГ	ТТГ	25(ОН)D
АТ рТТГ	1,0	-0,17	-0,19*
ТТГ	-0,17	1,0	-0,09
25(ОН)D	-0,19	-0,09	1,0

Примітка: * — $p < 0,05$.

Таблиця 4. Рівні 25(ОН)D, АТПО, АТ рТТГ і ТТГ у процесі лікування пацієнтів з ХГ препаратами VD

Термін контролю	25(ОН)D, нмоль/л	АТ рТТГ, МО/л	АТПО, МО/л	ТТГ, мМО/л
До лікування, n = 161	42,43 ± 3,64	10,01 ± 1,94	256,73 ± 17,92	0,0030 ± 0,0001
Через 2 міс., n = 153	69,78 ± 4,12	8,12 ± 0,63	219,47 ± 14,78	0,39 ± 0,04
Через 4 міс., n = 142	91,95 ± 10,16	5,87 ± 0,24	146,31 ± 11,13	0,92 ± 0,13
P1	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
P2	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примітки: P1 — різниця показників до лікування і при контролі через 2 місяці; P2 — різниця показників до лікування і при контролі через 4 місяці.

3. Компенсація нестачі 25(OH)D призводить до вірогідного ($P < 0,05$) зменшення рівнів АТ рТТГ та АТПО у пацієнтів із ХГ.

Висновки

VD — це універсальний стероїдний гормон, що регулює активність декількох тисяч генів. За останні десятиліття були зареєстровані численні захворювання, асоційовані з дефіцитом VD, у тому числі рак та автоімунні захворювання щитоподібної залози. Дослідження показали, що VD може впливати на розвиток і перебіг цих захворювань. Важливим фактом є те, що епідеміологічні дослідження продемонстрували високий рівень поширеності дефіциту або недостатності VD у всьому світі. Недостатність VD є сильним дієтичним пусковим механізмом, наслідком якого є тяжкі, хронічні захворювання.

Виникає питання, наскільки надійним є зв'язок між VD та АЗЩЗ. На сьогодні переважна більшість даних вказують на зв'язок між дефіцитом VD і підвищеним ризиком розвитку захворювання, вищими титрами антитіл, труднощами в лікуванні. Поліморфізми в генах, пов'язані з функцією і метаболізмом VD, також мають певний вплив на ризик розвитку АЗЩЗ. Щодо точного характеру взаємодії між VD та АЗЩЗ, то вважається, що VD відіграє певну роль у їх патогенезі. Після розвитку АЗЩЗ його наслідком може бути посилення дефіциту VD. Безпосередньо для клінічної практики є необхідність визначення оптимального рівня VD та ефективності добавок з VD у профілактиці й лікуванні АЗЩЗ.

На закінчення можна сказати, що з перехресних досліджень і спостережень доступний великий обсяг даних, що пов'язують VD з автоімунністю ЩЗ. Але все ще існує нагальна потреба у великих багаточетових дослідженнях для оцінки впливу добавок VD на значущі довгострокові клінічні кінцеві точки при АЗЩЗ.

На фармацевтичному ринку України з'явився новий представник вітаміну D у вигляді лікарського препарату — Декрістол® 20 000 МО, № 20, компанії Mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина. Препарат показаний для профілактики й лікування клінічно підтвердженого дефіциту VD у дорослих, а також як доповнення до специфічної терапії остеопорозу в пацієнтів з дефіцитом VD або високим ризиком нестачі цього вітаміну. З метою профілактики дефіциту VD рекомендується 1 капсула (20 000 МО) на тиждень незалежно від початкового рівня. Упаковки в такому випадку вистачить на 5 місяців. Лікування дефіциту VD передбачає два етапи. Початкове лікування дефіциту включає дві капсули (40 000 МО) на тиждень протягом 6–12 тижнів. На наступному етапі проводиться підтримка його рівня шляхом прийому від 60 000 до 120 000 МО на місяць протягом періоду до 6 міс. Для прикладу: 1 капсула (20 000 МО) на тиждень забезпечить 80 000 МО на місяць. Декрістол® має широкий асортимент доз: крім 20 000 МО, є також 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО, 5600 МО.

Поява на ринку препарату Декрістол® 20 000 МО, № 20, з можливістю щотижневого приймання робить його препаратом вибору в лікуванні й профілактиці дефіциту VD.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування: стаття підготована в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Внесок авторів у роботу над статтею: Булдигіна Ю.В., Шляхтич С.Л. — власні дані та їх аналіз; Соколова Л.К. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Тронько М.Д. — ідея роботи й консультація під час редагування статті; Пушкарєв В.М. — аналіз літературних джерел і написання тексту.

References

1. Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Effects of vitamin D in various pathologies. *Endokrynologia*. 2021;26(2):67-85. doi:10.31793/1680-1466.2021.26-2.160. (in Ukrainian).
2. Aslan MT, Aslan İÖ, Özdemir Ö. Letter to the Editor: Is Vitamin D One of the Key Elements in COVID-19 Days? *J Nutr Health Aging*. 2020;24(9):1038-1039. doi:10.1007/s12603-020-1413-5.
3. Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun EI. Molecular mechanisms of pathogenesis of diabetes and its complications. Kyiv: Publishing house Medkniga; 2018. 264 p. (in Russian).
4. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 8;21(18):6573. doi:10.3390/ijms21186573.
5. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 4;21(18):6483. doi:10.3390/ijms21186483.
6. Silver J, Naveh-Manly T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013 Nov;9(11):641-9. doi:10.1038/nrneph.2013.147.
7. Mele C, Caputo M, Bisceglia A, et al. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Nutrients*. 2020 May 16;12(5):1444. doi:10.3390/nu12051444.
8. Balla M, Merugu GP, Konala VM, et al. Back to basics: review on vitamin D and respiratory viral infections including COVID-19. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020 Oct 29;10(6):529-536. doi:10.1080/20009666.2020.1811074.
9. Zhao R, Zhang W, Ma C, et al. Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease. *Front Immunol*. 2021 Feb 19;12:574967. doi:10.3389/fimmu.2021.574967.
10. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2014 Jan 17;114(2):379-93. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301241.
11. Kumar R, Rathi H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res*. 2021 Jan 15;292:198235. doi:10.1016/j.virusres.2020.198235.
12. Ferreira GB, Vanherwegen AS, Eelen G, et al. Vitamin D3 Induces Tolerance in Human Dendritic Cells by Activation of Intracellular Metabolic Pathways. *Cell Rep*. 2015 Feb 10;10(5):711-725. doi:10.1016/j.celrep.2015.01.013.
13. Zhang X, Zhou M, Guo Y, Song Z, Liu B. 1,25-Dihy-

droxyvitamin D₃ Promotes High Glucose-Induced M1 Macrophage Switching to M2 via the VDR-PPAR γ Signaling Pathway. *Biomed Res Int*. 2015;2015:157834. doi:10.1155/2015/157834.

14. Rak K, Bronkowska M. Immunomodulatory Effect of Vitamin D and Its Potential Role in the Prevention and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus—A Narrative Review. *Molecules*. 2018 Dec 24;24(1):53. doi:10.3390/molecules24010053.

15. Piantoni S, Andreoli L, Scarsi M, et al. Phenotype modifications of T-cells and their shift toward a Th2 response in patients with systemic lupus erythematosus supplemented with different monthly regimens of vitamin D. *Lupus*. 2015 Apr;24(4-5):490-8. doi:10.1177/0961203314559090.

16. Singh SK, Jain R, Singh S. Vitamin D deficiency in patients with diabetes and COVID-19 infection. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep-Oct;14(5):1033-1035. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.071.

17. Barchetta I, Baroni MG, Leonetti F, et al. TSH levels are associated with vitamin D status and seasonality in an adult population of euthyroid adults. *Clin Exp Med*. 2015 Aug;15(3):389-96. doi:10.1007/s10238-014-0290-9.

18. Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease—Cause, Consequence, or a Vicious Cycle? *Nutrients*. 2020 Sep 11;12(9):2791. doi:10.3390/nu12092791.

19. Muscogiuri G, Tirabassi G, Bizzaro G, et al. Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D? *Eur J Clin Nutr*. 2015 Mar;69(3):291-6. doi:10.1038/ejcn.2014.265.

20. Kim M, Song E, Oh HS, et al. Vitamin D deficiency affects thyroid autoimmunity and dysfunction in iodine-replete area: Korea national health and nutrition examination survey. *Endocrine*. 2017 Nov;58(2):332-339. doi:10.1007/s12020-017-1425-z.

21. Vondra K, Bilek R, Matucha P, et al. Vitamin D supplementation changed relationships, not levels of metabolic-hormonal parameters in autoimmune thyroiditis. *Physiol Res*. 2017 Sep 26;66(Suppl 3):S409-S417. doi:10.33549/physiolres.933727.

22. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 12;18(9):1949. doi:10.3390/ijms18091949.

23. Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *Presse Med*. 2012 Dec;41(12 P 2):e611-25. doi:10.1016/j.lpm.2012.10.002.

24. Merrill SJ, Minucci SB. Thyroid Autoimmunity: An Interplay of Factors. *Vitam Horm*. 2018;106:129-145. doi:10.1016/bs.vh.2017.07.001.

25. Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity. In: Szinnai G, editor. *Paediatric Thyroidology*. *Endocr Dev*. 2014;26:139-157. doi:10.1159/000363161.

26. Zhao F, Feng J, Li J, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. *Thyroid*. 2018 Feb;28(2):175-186. doi:10.1089/thy.2017.0395.

27. Dutta D, Sharma M, Aggarwal S, Mohindra R, Bhatnagary S, Kalra S. Vitamin D, Thyroid Autoimmunity and Cancer: An Interplay of Different Factors. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019 Sep-Oct;23(5):507-513. doi:10.4103/ijem.IJEM_526_19.

28. Muscogiuri G, Palomba S, Caggiano M, Tafuri D, Colao A, Orio F. Low 25 (OH) vitamin D levels are associated with autoimmune thyroid disease in polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2016 Aug;53(2):538-42. doi:10.1007/s12020-015-0745-0.

29. Wang J, Lv S, Chen G, et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*. 2015 Apr 3;7(4):2485-98. doi:10.3390/nu7042485.

30. Effraimidis G, Badenhop K, Tijssen JG, Wiersinga WM. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of

thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol*. 2012 Jul;167(1):43-8. doi:10.1530/EJE-12-0048.

31. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun Rev*. 2015 May;14(5):363-9. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.008.

32. Chahardoli R, Saboor-Yaraghi AA, Amouzegar A, Khalili D, Vakili AZ, Azizi F. Can Supplementation with Vitamin D Modify Thyroid Autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and Thyroid Profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res*. 2019 May;51(5):296-301. doi:10.1055/a-0856-1044.

33. Kaminskyi OV, Pankiv VI, Pankiv IV, Afanasyev DE. Vitamin D Content In Population Of Radiologically Contaminated Areas In Chernivtsi Oblast (pilot project). *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2018 Dec;23:442-451. doi:10.33145/2304-8336-2018-23-442-451. (in Ukrainian).

34. Komisarenko YI, Bobryk MI. Vitamin D Deficiency and Immune Disorders in Combined Endocrine Pathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Oct 9;9:600. doi:10.3389/fendo.2018.00600.

35. Povorozniuk VV, Pankiv IV. Intercommunication between vitamin D deficiency and thyroid hypofunction. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2014;3-4(48):12-16. doi:10.24026/1818-1384.3-4(48).2014.75353. (in Ukrainian).

36. Pankiv I. Impact of cholecalciferol supplementation on thyroid peroxidase antibody titers in patients with hypothyroidism. *Osteoporosis International*. 2017;38 (Suppl. 1):628-629.

37. Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *Br J Nutr*. 2009 Aug;102(3):382-6. doi:10.1017/S0007114509220824.

38. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine*. 2012 Dec;42(3):739-41. doi:10.1007/s12020-012-9679-y.

39. Zhang H, Liang L, Xie Z. Low Vitamin D Status is Associated with Increased Thyrotropin-Receptor Antibody Titer in Graves Disease. *Endocr Pract*. 2015 Mar;21(3):258-63. doi:10.4158/EP14191.OR.

40. Mangaraj S, Choudhury AK, Swain BM, Sarangi PK, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Evaluation of Vitamin D Status and its Impact on Thyroid Related Parameters in New Onset Graves' Disease—A Cross-sectional Observational Study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019 Jan-Feb;23(1):35-39. doi:10.4103/ijem.IJEM_183_18.

41. Xu MY, Cao B, Yin J, Wang DF, Chen KL, Lu QB. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update. *Nutrients*. 2015 May 21;7(5):3813-27. doi:10.3390/nu7053813.

42. Ahn HY, Chung YJ, Cho BY. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug;96(31):e7700. doi:10.1097/MD.00000000000007700.

43. Li X, Wang G, Lu Z, Chen M, Tan J, Fang X. Serum 25-hydroxyvitamin D predict prognosis in radioiodine therapy of Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 2015 Jul;38(7):753-9. doi:10.1007/s40618-015-0252-4.

44. Pankiv VI, Yuzvenko TYu, Pankiv IV. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019;68(2):46-

51. doi:10.21856/j-PEP.2019.2.07.

45. Pankiv V, Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2018;25(4):377-381.

46. Gao XR, Yu YG. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D Receptor Polymorphisms and the Risk of Autoimmune Thyroid Disease. *Int J Endocrinol*. 2018 Mar 22;2018:2846943. doi:10.1155/2018/2846943.

47. Giovinnazzo S, Vicchio TM, Certo R, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D3 levels in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine*. 2017 Feb;55(2):599-606. doi:10.1007/s12020-016-0942-5.

48. Veneti S, Anagnostis P, Adamidou F, Artzouchaltzi AM, Boboridis K, Kita M. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2019 Aug;65(2):244-251. doi:10.1007/s12020-019-01902-3.

49. Inoue N, Watanabe M, Ishido N, et al. The functional polymorphisms of VDR, GC and CYP2R1 are involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol*. 2014 Nov;178(2):262-9. doi:10.1111/cei.12420.

50. Wang S, Wu Y, Zuo Z, Zhao Y, Wang K. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine*. 2018 Mar;59(3):499-505. doi:10.1007/s12020-018-1532-5.

51. Koehler VF, Filmann N, Mann WA. Vitamin D Status and Thyroid Autoantibodies in Autoimmune Thyroiditis. *Horm Metab Res*. 2019 Dec;51(12):792-797. doi:10.1055/a-1023-4181.

52. Krysiak R, Kowalcze K, Okopień B. The effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid men with autoimmune thyroiditis and testosterone deficiency. *Pharmacol Rep*. 2019 Oct;71(5):798-803. doi:10.1016/j.pharep.2019.04.010.

53. Krysiak R, Kowalcze K, Okopień B. Selenomethionine potentiates the impact of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid women with Hashimoto's thyroiditis and low vitamin D status. *Pharmacol Rep*. 2019 Apr;71(2):367-373. doi:10.1016/j.pharep.2018.12.006.

54. Mirhosseini N, Brunel L, Muscogiuri G, Kimball S. Physiological serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with improved thyroid function-observations from a community-based program. *Endocrine*. 2017 Dec;58(3):563-573. doi:10.1007/s12020-017-1450-y.

55. Cho YY, Chung YJ. Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves' disease. *Sci Rep*. 2020 Jan

8;10(1):16. doi:10.1038/s41598-019-55107-9.

56. Grove-Laugesen D, Malmstroem S, Ebbelohj E, et al. Effect of 9 months of vitamin D supplementation on arterial stiffness and blood pressure in Graves' disease: a randomized clinical trial. *Endocrine*. 2019 Nov;66(2):386-397. doi:10.1007/s12020-019-01997-8.

57. Simsek Y, Cakir I, Yetmis M, Dizdar OS, Baspinar O, Gokay F. Effects of Vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *J Res Med Sci*. 2016 Oct 18;21:85. doi:10.4103/1735-1995.192501.

58. Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. The Effect of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity in Levothyroxine-Treated Women with Hashimoto's Thyroiditis and Normal Vitamin D Status. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017 Apr;125(4):229-233. doi:10.1055/s-0042-123038.

59. Kozai M, Yamamoto H, Ishiguro M, et al. Thyroid hormones decrease plasma 1 α ,25-dihydroxyvitamin D levels through transcriptional repression of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene (CYP27B1). *Endocrinology*. 2013 Feb;154(2):609-22. doi:10.1210/en.2012-1647.

60. Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2017 May;27(5):597-610. doi:10.1089/thy.2016.0635.

61. Botelho IMB, Moura Neto A, Silva CA, Tambascia MA, Alegre SM, Zantut-Wittmann DE. Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory status. *Endocr J*. 2018 Oct 29;65(10):1029-1037. doi:10.1507/endocrj.EJ18-0166.

62. Jyotsna VP, Sahoo A, Ksh SA, Sreenivas V, Gupta N. Bone mineral density in patients of Graves disease pre- & post-treatment in a predominantly vitamin D deficient population. *Indian J Med Res*. 2012;135(1):36-41. doi:10.4103/0971-5916.93422.

63. Proal AD, Albert PJ, Marshall TG. Dysregulation of the vitamin D nuclear receptor may contribute to the higher prevalence of some autoimmune diseases in women. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173:252-9. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04672.x.

Отримано/Received 29.07.2021

Рецензовано/Revised 10.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.08.2021 ■

Information about authors

Yu.V. Buldygina, PhD, Leading Research Fellow at the Department of common endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: Yuliya.buldygina@cloud.com; https://orcid.org/0000-0002-9219-2737

L.K. Sokolova, MD, Senior Research Fellow, Head of the Department of diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-0011-0106

Volodymyr Pushkarev, PhD, Dr. of Sci. (Biol.), Head Research Fellow at the Department of fundamental and applied problems of endocrinology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-0347-7771

S. Shlyakhtich, PhD, Director of the Kyiv City Center of Endocrine Surgery, Kyiv, Ukraine; e-mail: shlyakhtychserg@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7784-8320

Mykola Tronko, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of fundamental and applied problems of endocrinology, Director of the SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-7421-0981

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Information about funding. The article is prepared within budgetary funding of NAMS under the plan of research investigations in SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine".

Authors' contribution. Buldygina Yu.V., Shlyakhtych S.L. — own data and analysis; L.K. Sokolova — analysis of literature resources and writing the article; M.D. Tronko — idea and consultation while previewing the article; V.M. Pushkarev — analysis of literature resources and writing the article.

Yu.V. Buldygina¹, L.K. Sokolova¹, V.M. Pushkarev¹, S.L. Shlyakhtych², M.D. Tronko¹

¹SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Center of Endocrine Surgery of KCCH 3, Kyiv, Ukraine

Effects of vitamin D in thyroid autoimmune pathologies: literature review and own data

Abstract. Background. Vitamin D (VD) is a versatile steroid hormone that regulates the activity of several thousand genes. Over the past decades, numerous diseases associated with VD deficiency have been reported, including cancer and autoimmune thyroid disorders. Researches revealed that VD can influence the development and course of these diseases. The VD participation in modulation of the hypothalamus-pituitary-thyroid gland axis, both at the level of the pituitary gland and at that of the thyroid, has been shown. The effect of VD on autoimmune diseases, including thyroid autoimmune diseases, is widely studied. Most of the existing data support the relationship between VD deficiency and a greater tendency to develop and higher antibody titers associated with Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease (GD) and postpartum thyroiditis. An important fact is that epidemiological studies have demonstrated a high prevalence of VD deficiency or insufficiency throughout the world. VD insufficiency is a potent dietary trigger that results in severe, chronic diseases. The question arises how reliable is the relationship between VD and autoimmune thyroid diseases (AITD). Although the results of the studies performed are somewhat contradictory, the vast majority of data indicates a link between VD deficiency and an increased risk of developing the disease, high antibody titers, and difficulties in treatment. Genetic polymorphisms associated with VD function and metabolism also have some influence on the risk of ATD. With regard to the precise nature of the relationship between VD and AITD, it is believed that VD plays a small but significant role in the AITD pathogenesis. After the AITD development, its consequence may be an increase in VD deficiency. It is the need to determine the effect of VD supplementation in the prevention and treatment of AITD and its optimal level directly for clinical practice. It is necessary for clinical prac-

tice to determine the effect of VD supplements in the prevention and treatment of AITD and its optimal level. A study, the purpose of which was to study the content of VD, namely 25(OH)D in 176 patients with GD complicated by autoimmune ophthalmopathy (AO) and to identify a correlation relationship with antithyroid antibodies (TPO, TSHR-Ab) was carried out at the State Institution "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". **Materials and methods.** The levels of 25(OH)D, TSH, TSHR-Ab, TPO were determined by enzyme immunoassay using standard kits from Siemens firm. During the study, 176 patients were divided into two groups, depending on the presence of AO: the first group consisted of patients with GD without AO (62 people), the second group included patients with GD and AO (114 people). **Results.** In GD, 91.78 % of patients (161 people) have an insufficient level of 25(OH)D content: a suboptimal level was recorded in 42 patients (23.86 %), and a deficit — in 119 patients (67.61 %). A significant negative correlation relationship was revealed between TSHR-Ab and 25(OH)D in the group of patients with GD and AO — with a lower level of 25(OH)D, the higher values of TSHR-Ab correlate. Compensation of the 25(OH)D deficiency leads to a significant ($P < 0.05$) decrease in the levels of TSHR-Ab and TPO in patients with GD. Besides, there is a large body of literature available linking vitamin D to thyroid autoimmunity as a result of cross-sectional studies and observations. **Conclusions.** Thus, there is still an urgent need for large multicenter studies to evaluate the effect of vitamin D supplementation on meaningful long-term clinical endpoints in AITD.

Keywords: vitamin D; thyroid gland; autoimmune diseases; immune system