



# Оксидативный стресс и его роль в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы

© А.А. Рыбакова\*, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

В настоящее время известно большое количество социально значимых заболеваний, в которых тканевые повреждения сопровождаются развитием оксидативного стресса. В развитии этих заболеваний свободные радикалы играют решающую роль. Аналогичные процессы происходят под действием источников ионизирующего излучения, а также при бактериальных инфекциях. В последнее время появились научные данные, свидетельствующие о значительной роли оксидативного стресса в развитии аутоиммунных тиреопатий. Предполагается, что синтез тиреоидных гормонов зависит от концентрации  $H_2O_2$ , которая из-за высокой токсичности должна находиться в строгом соответствии с активностью антиоксидантных систем. В норме, многие биохимически-неблагоприятные процессы протекают на апикальной мембране тироцита, что позволяет ограничить действие свободных радикалов и избежать деструкции клетки. Однако, при патологических состояниях происходит нарушение ферментативных систем и их компоненты становятся аномально активированными в цитоплазме, а это, в свою очередь, приводит к функциональным и морфологическим нарушениям. Более глубокое понимание природы оксидативного стресса и его роли в развитии АИТ может способствовать выявлению новых методов его оценки, расширению терапевтических диапазонов в отношении данного заболевания. В обзоре обсуждается оксидативный стресс, представляющий собой, накопление активных повреждающих агентов (свободных радикалов, прооксидантов, активных форм кислорода), инициирующих повреждение клеток и ведущих к развитию различных патологических состояний. Его основу составляет свободнорадикальное окисление жирных кислот, или так называемое перекисное окисление липидов.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, гипотиреоз, гипертиреоз, щитовидная железа, аутоиммунность.

## Oxidative stress and its role in the development of autoimmune thyroid diseases

© Anastasia A. Rybakova\*, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

A large number of socially significant diseases is accompanied with oxidative stress and carry with tissue damage. Free radicals play a crucial role in the development of these diseases. Similar processes occur under the influence of ionizing radiation and bacterial infections. Recently, was indicated the significant role of oxidative stress in the development of autoimmune thyroiditis. It is assumed that the synthesis of thyroid hormones depends on the concentration of  $H_2O_2$ , which, due to its high toxicity, must be in strict accordance with the activity of antioxidant systems. Many biochemically negative processes occur on the apical membrane of the thyrocyte, which allows limiting the effect of free radicals and avoid cell destruction. However, in pathological conditions, enzymatic systems are disturbed and their components become abnormally activated in the cytoplasm, and it is leads to functional and morphological disorders. A deeper understanding of oxidative stress and its role in the development of autoimmune thyroiditis can contribute to the identification of new methods for its assessment, the expansion of therapeutic ranges for this disease. This review discusses oxidative stress, which is the accumulation of active damaging agents (free radicals, prooxidants, reactive oxygen species) that initiate cell damage and lead to the development of various pathological conditions.

**Keywords:** oxidative stress, hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid gland, autoimmunity.

### Введение

Большинство исследователей разделяют мнение, что аутоиммунные тиреопатии (АИТ) являются многофакторными заболеваниями, вызванными сложным взаимодействием генетических, гормональных и средовых факторов, которые провоцируют развитие неадекватных иммунных ответов против щитовидной железы (ЩЖ) на разных уровнях и инициируют длительную аутоиммунную реакцию. В патогенезе аутоиммунных заболеваний ЩЖ оксидативный стресс играет важную роль.

В связи с этим, целью данного обзора было провести анализ последних исследований на данную тему

и обосновать связь оксидативного стресса с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ.

Известно, что оксидативный стресс (окислительный стресс, с английского языка — oxidative stress, ОС) участвует в патогенезе таких важных заболеваний, как атеросклероз, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемические заболевания и онкологические процессы. Воспалительно-дистрофические изменения в тканях, при этих состояниях, связаны с атакой свободных радикалов из внутренней среды организма, где в силу различных причин возникает и поддерживается их повышенная концентрация. Свободные радикалы кислорода отрицательно воздействуют на биологические моле-

кулы, такие как липиды, белки и ДНК. Однако не стоит забывать про важную роль ОС в рамках физиологической адаптации и регуляции внутриклеточной передачи сигналов [1].

### Патогенез оксидативного стресса

ОС определяется как дисбаланс между продукцией прооксидативных веществ и защитной антиоксидантной системы. Наиболее важные прооксидантные вещества — это активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (АФА). Исследование биомаркеров оксидативного стресса позволяет понять механизм данного состояния и патогенез заболеваний. В настоящее время в качестве маркеров ОС используются окислительные субстраты, полученные в результате воздействия на них свободных радикалов, а именно: продукты перекисного окисления липидов (липидный пероксид, малондиальдегид (MDA) и 4-гидроксиноненаль), изопростан, как продукт свободнорадикального окисления арахидоновой кислоты, тиминегликоль и 8-оксигуанин — как индикаторы окислительного повреждения ДНК [1].

Если говорить о свободных радикалах, то это атомы и молекулы, которые имеют неспаренные электроны. Свободные радикалы обычно нестабильны и очень активны, потому что неспаренные электроны стремятся образовывать пары с другими молекулами.

К активным формам кислорода относится супероксидный анион, гидроксильный радикал, пероксид водорода и хлорноватистая кислота. Первые три вещества образуются *in vivo* главным образом митохондриальной дыхательной цепью при окислительном метаболизме энергетических субстратов. Они являются регуляторами редокс-чувствительных путей, участвующих в клеточном гомеостазе, и влияют на некоторые транскрипционные факторы, в дополнение к эндогенному антиоксидантному пулу [2].

К активным формам азота относится пероксинитрит, образующийся в результате реакции оксида азота (NO) с супероксидом и нитрозопероксикарбонатом, образующимся в результате реакции пероксинитрита с диоксидом углерода. АФК и АФА являются важными звеньями патогенеза при развитии различных заболеваний. Среди них особую патогенетическую роль играют свободные радикалы, т.е. супероксидный анион и гидроксильный радикал (за счет их высокой химической активности) [3].

Для аэробных организмов механизм удаления активных форм кислорода необходим для поддержания жизни. Поэтому в процессе эволюции развились различные механизмы антиоксидантной защиты.

Антиоксидантная система представлена ферментативным звеном и неферментативными антиоксидантами (витамин Е, С, СоQ (кофермент Q)).

Ферментативное звено антиоксидантной системы состоит из супероксиддисмутазы (СОД), катала-

зы и глутатионпероксидазы. Главным механизмом защиты организма от данных АФК является фермент СОД, активность ее обычно достаточна, чтобы инактивировать их в месте образования, не допуская диффузии в среде макромолекул ткани.

Дисмутация супероксидных анион-радикалов под действием СОД в биологических тканях ведет к образованию перекиси водорода, способной легко проникать через мембраны клеток. Перекись водорода обнаруживается при фагоцитозе, при работе митохондрий и микросом [4]. В присутствии ионов переходных металлов (например, Fe<sup>2+</sup>) перекись водорода может давать высоко активный гидроксильный радикал (\*ОН). Этому процессу препятствуют главные высоко активные ферменты антиоксидантной защиты организма: каталаза и глутатион-пероксидаза.

### Оксидативный стресс и гормоны щитовидной железы

Среди всех гормонов, которые действуют на антиоксидантную систему, гормоны щитовидной железы играют особенно важную роль, поскольку как гипертиреоз, так и гипотиреоз связаны с ОС [3]. Однако механизм ОС в этих 2 состояниях разный: повышенная продукция АФК при гипертиреозе и низкая доступность антиоксидантной системы при гипотиреозе [5]. Гормоны щитовидной железы как таковые могут действовать как окислители и повреждать ДНК, вероятно, через фенольную группу, которая аналогична активности стероидных эстрогенов [6]. Могут быть задействованы другие механизмы, в частности, усиленная экспрессия синтазы оксида азота (NOS) с избыточной продукцией NO и активация печеночного NF-κB (транскрипционный фактор NF-κB, ядерный фактор «каппа-би») с последующим увеличением концентрации цитокинов, которые индуцируют продукцию АФК.

С другой стороны, механизмы, регулируемые тиреоидными гормонами, осуществляют тонкую регуляцию окислительного статуса через обратную связь. Среди них подчеркивается роль белков UCP-2 и UCP-3 (разобщающие белки 2 и 3). Данные, полученные у растений и животных, показывают, что эти молекулы обладают антиоксидантной активностью [7–9]. Однако только трийодтиронин (T<sub>3</sub>), по видимому, регулирует UCP, в то время как тироксин (T<sub>4</sub>) эффекта не оказывает [10, 11]. В теории это можно использовать при лечении «синдрома низкого T<sub>3</sub>». Наоборот, эстрогены увеличивают продукцию АФК путем подавления UCP [12]. В исследованиях было показано, что гормоны щитовидной железы влияют на липидный обмен тканей крыс и, следовательно, на их восприимчивость к ОС. Однако были отмечены противоречивые эффекты от воздействия T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub>. Обнаружено, что в печени крыс индуцированный T<sub>3</sub>-гипертиреоз связан с измененными индексами пере-

кисного окисления липидов, включая повышенные уровни тиобарбитуровых активных веществ (TBARS) и липидных гидропероксидов, которые являются побочными продуктами перекисного окисления липидов [13–15]. Напротив, никаких изменений в увеличении количества TBARS не было обнаружено в гомогенизированной печени крыс, находившихся в состоянии гипертиреоза, за счет введения  $T_4$  в течение 4-недельного периода [16]. Никаких значительных изменений количества TBARS или гидропероксидов липидов не наблюдалось в яйцках взрослых крыс в состоянии гипертиреоза; однако гипертиреоз способствовал протеиновому окислению в семенниках, о чем свидетельствует повышенное содержание связанных с белками карбониллов [17]. На системном уровне гипертиреоз связан с уменьшением концентрации циркулирующих  $\alpha$ -токоферола [18, 19] и CoQ10 (кофермент Q10) [19, 20] у людей.

CoQ10 был заметно повышен при гипотиреозе и была показана корреляция его концентрации с тяжестью гипотиреоза [20]. Таким образом, он может быть чувствительным маркером заболеваний щитовидной железы в тех случаях, когда при различных состояниях интерпретация гормональных исследований подвергается сомнениям (при погрешностях взятия крови и лабораторных интерференциях).

С другой стороны, результаты исследований о связи гипотиреоза и ОС у людей противоречивы. Было предположено, что у пациентов с АИТ и гипотиреозом прооксидантная среда может играть определенную роль в развитии атеросклероза. Увеличение ОС можно объяснить не только снижением концентрации антиоксидантов, но и изменением метаболизма липидов, поскольку была обнаружена значительная зависимость между концентрацией MDA и ЛПНП, содержанием общего холестерина и триглицеридов. Общий антиоксидантный статус был схожим при манифестном гипотиреозе в исходе АИТ, субклиническом гипотиреозе и в группе контроля. Другие исследования также подтвердили увеличение MDA при перекисном окислении липидов как при манифестном гипотиреозе, так и в субклиническом гипотиреозе [21].

Данные по другим показателям более противоречивы. Что касается PON-1 (сывороточная параоксоназа/арилэстераза 1, также известная как А-эстераза), то снижение активности этого фермента наблюдалось как при гипотиреозе, так и при гипертиреозе [22], тогда как в других исследованиях [23] не было выявлено существенных различий в группах по отношению к группе контроля. Сообщалось не только о повышении концентрации TBARS, но и таких антиоксидантных субстанций, как СОД, каталаза и витамин Е [24]. Все эти параметры коррелировали с концентрацией  $T_3$ , и корреляция концентрации  $T_3$  и каталазой оставалась статистически значимой даже при коррекции значений на общий холестерин. Повыше-

ние TBARS было выявлено как при манифестном гипотиреозе, так и при субклиническом [23, 25], однако в других исследованиях эти результаты не были подтверждены [23, 26].

Остается дискуссионным вопрос: связан ли ОС с гипотиреозом как таковым или же он связан с изменением липидного спектра из-за дисфункции щитовидной железы? Например, Santi и соавт. описали ОС при субклиническом гипотиреозе (об этом свидетельствовали пониженная арилэстераза и повышенные TBARS и каталаза), но связали его с влиянием гиперхолестеринемии при нарушении функции ЩЖ [27].

В другом исследовании у пациентов с гипотиреозом в исходе АИТ был выявлен низкий антиоксидантный статус, а у пациентов с вторичным гипотиреозом – повышенная концентрация CoQ10 в плазме [28]. При вторичном гипотиреозе картина осложняется сопутствующими изменениями других зависимых от гипофиза тканей, которые могут оказывать противоположное влияние на содержание в плазме CoQ10. Например, акромегалия и гипокортицизм характеризуются низкими концентрациями в плазме CoQ10; однако при наличии сопутствующего гипотиреоза он выходит на первый план в изменении концентрации CoQ10 [29, 30].

Еще одно исследование, проведенное на пациентах с субклиническим гипотиреозом в исходе АИТ, не выявило различий в концентрации MDA у пациентов с гипотиреозом и в группе контроля; однако у пациентов с гипотиреозом была увеличена активность прооксидантного 2,2'-азобис-(2-амидинопропанового) гидрохлорида, который стимулирует MDA. По результатам исследования, увеличение MDA не отличалось у пациентов, с субклиническим гипотиреозом, по сравнению с группой контроля, тогда как оно значительно отличалось от контроля у пациентов с манифестным гипотиреозом [31]. Однако результаты исследования следует интерпретировать с осторожностью, поскольку при аутоиммунном тиреоидите присутствуют как местное, так и системное воспаление.

Новые перспективы в этой сфере касаются изучения таких видов НАДФ-оксидазы, как DUOX, DUOXA и NOX4. Описаны случаи гипотиреоза в результате мутации генов *DUOX* или *DUOXA* [31, 32].

Основные ферменты, составляющие  $H_2O_2$ -генерирующую систему это DUOX1 и DUOX2 и факторы созревания DUOXA1 и DUOXA2 [33]. Дефекты этих ферментов приводят к изменению синтеза тиреоидных гормонов. В настоящее время описано 25 различных мутаций, приводящих к развитию врожденного гипотиреоза, и несколько мутаций, связанных с повышением активности ферментов, клиническая значимость которых пока не выяснена [34]. Работы также свидетельствуют о большой фенотипической изменчивости, зависящей не только от генетического фона, но и от факторов окружающей среды [35].



Двойная оксидаза (DUOX1 и DUOX2) принадлежит к семейству НАДФ-оксидаз (NOX), состоящих из пяти ферментов (NOX1-5) [36]. Эти трансмембранные белки ответственны за синтез реактивных форм кислорода. DUOX1 и DUOX2 являются единственными белками, генерирующими  $H_2O_2$  за пределами клеток. DUOX изоформы не связаны с цитозольными факторами активации, но они должны пройти процесс созревания, необходимый для приобретения активной конформации на апикальной поверхности тиреоцита. Только полностью гликозилированные формы DUOX транспортируются к плазматической мембране и генерируют  $H_2O_2$ . Незрелые, частично гликозилированные остатки находятся в эндоплазматическом ретикуломе (ЭПР) и генерируют  $O_2$  [31]. Лишь сочетание DUOXs с соответствующими DUOXAs образует функциональный блок для правильного складывания DUOXs и выхода из ЭПР. После N-гликозилирования белков происходит выделение из ЭПР активированных DUOX ферментов. DUOXa гены локализованы вблизи соответствующих DUOX-генов на 15-й хромосоме и совместно экспрессируются. Регуляция экспрессии белков DUOXs отличается от других тиреоспецифических белков, таких как натрий-йодный симпортер, тиреоглобулин и тиреопероксидаза. мРНК DUOXs экспрессируется без стимулирующего влияния тиреотропного гормона [37].

Цитокины могут регулировать экспрессию DUOXs в щитовидной железе. Th1-преобладающие цитокины (IL-1 $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) и Th3 цитокины (трансформирующий фактор роста- $\beta$ , IL-10) снижают мРНК DUOX и экспрессию белка в тиреоцитах. Th2 цитокины, IL-4 снижают ингибирующие эффекты IL-1 $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10. Таким образом, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, такие как Th1 связанный тиреоидит Хашимото и Th2 связанная болезнь Грейвса, могут влиять на DUOX-опосредованный синтез  $H_2O_2$  [38].

При изучении влияния йода на активность НАДФ-оксидазы показано, что он подавляет ее активность, оказывает влияние не только на цАМФ, но и на более дистальные цепи. Также отмечено, что йод не снижает экспрессию мРНК DUOX2, но уменьшает образование высокогликозилированной (активной формы) фермента. Этот эффект, возможно, защищает клетки от окислительного стресса в результате избыточной экспрессии и гиперактивности  $H_2O_2$  генерирующей системы. Работы, проведенные на животных моделях, показали, что аномалии в  $H_2O_2$ -генерирующей системе могут приводить к различным заболеваниям щитовидной железы в ответ на избыточное поступление йодида (тиреоидит Хашимото, папиллярный рак) [39].

Отдельно необходимо отметить, что щитовидная железа сама по себе может быть повреждена ОС, что происходит в случае избытка йода. Исследования

на данную тему проводились как *in vitro*, так и у животных, находящихся на диете, богатой йодом [40, 41]. Йод оказывает стимулирующее действие на образование перекиси водорода в щитовидной железе и индуцирует апоптоз клеток при его высокой концентрации [42].

### Возможные пути коррекции оксидативного стресса

Изучение оксидативного стресса в норме и патологических состояниях необходимо для понимания патогенеза заболеваний и оценки эффективности лекарственных средств, участвующих в его регуляции. Витамин Е показал себя как вещество, способное защитить ткани от повреждения пероксильными радикалами не только путем сохранения полиненасыщенных жирных кислот в биологических мембранах, но также за счет снижения активности оксидазы НАДФН [13]. Витамин С оказывает положительное влияние как при гипо-, так и при гипертиреозе. В исследовании [43] пациентам с гипертиреозом и группе контроля дополнительно вводился витамин С. Было выявлено потенцирование антиоксидантного статуса и снижение ОС как в группе гипертиреоза, так и в группе контроля. В исследовании [44] пациентов с гипотиреозом в исходе АИТ было показано снижение концентрации MDA после добавления витамина С к терапии, что может иметь положительное влияние при лечении АИТ.

Основными молекулами защиты тиреоцита от разрушающего действия перекиси водорода являются селенопротеины. Они присутствуют в антиоксидантных ферментах, таких как GSH-Px (глутатионпероксидаза), тиоредоксин редуктаза, а также дейодиназы и играют решающую роль в антиоксидантной защите щитовидной железы, в синтезе тиреоидных гормонов и сохранении структурной целостности тиреоцитов. В эксперименте было обнаружено, что снижение содержания селенопротеинов в клетках щитовидной железы мышей приводило к увеличению перекисного окисления липидов [45]. Щитовидная железа имеет исключительно высокое содержание селена даже во время его дефицита. По меньшей мере 11 селенопротеинов обеспечивают защиту железы против избытка  $H_2O_2$  [46]. Однако в исследовании [47] добавление селена у пациентов с гипотиреозом в исходе АИТ не дало значимого снижения содержания MDA.

### Заключение

Нам еще многое предстоит узнать о клеточных механизмах и взаимодействиях при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, прежде чем мы сможем окончательно понять патофизиологию этих заболеваний. По имеющимся литературным данным, можно утверждать, что в основе прогрессирования аутоиммунного воспаления немаловажная роль принадле-

жит ОС. Гормоны щитовидной железы могут иметь защитную роль, влияя на содержание антиоксидантов; с другой стороны, гипотиреоз может усиливать ОС. Исследование таких маркеров ОС, как MDA и продуктов перекисного окисления липидов, в перспективе может применяться для подтверждения диагноза и назначения адекватного лечения пациентам с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [48]. Антиоксиданты могут играть положительную роль в коррекции метаболических нарушений при заболеваниях ЩЖ, однако необходимы дальнейшие исследования на данную тему.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке гранта РНФ №17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Betteridge D. What is oxidative stress? *Metabol.* 2000;49(2 suppl 1): 3-8.  
doi: [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(00\)80077-3](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(00)80077-3)
- Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2015;23(14):1144-1170.  
doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6317>
- Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, et al. Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:1-12.  
doi: <https://doi.org/10.1155/2016/6757154>
- Zhang L, Wang X, Cueto R, et al. Biochemical basis and metabolic interplay of redox regulation. *Redox Biol.* 2019;26:101284.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101284>
- Mancini A, Giacchi E, Raimondo S, et al. Hypothyroidism, oxidative stress and reproduction. *Hypothyroidism – Influences and Treatments.* 2012.  
doi: <https://doi.org/10.5772/31939>
- Dobrzynska MM, Baumgartner A, Anderson D. Antioxidants modulate thyroid hormone- and noradrenaline-induced DNA damage in human sperm. *Mutagenesis.* 2004;19(4):325-330.  
doi: <https://doi.org/10.1093/mutage/geh037>
- Kowaltowski A, Costa A, Vercesi A. Activation of the potato plant uncoupling mitochondrial protein inhibits reactive oxygen species generation by the respiratory chain. *FEBS Lett.* 1998;425(2):213-216.  
doi: [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(98\)00231-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(98)00231-2)
- Rebiger L, Lenzen S, Mehmeti I. Susceptibility of brown adipocytes to pro-inflammatory cytokine toxicity and reactive oxygen species. *Biosci Rep.* 2016;36(2):e00306-e00306.  
doi: <https://doi.org/10.1042/bsr20150193>
- Hoang T, Kuljanin M, Smith M, Jelokhani-Niaraki M. A biophysical study on molecular physiology of the uncoupling proteins of the central nervous system. *Biosci Rep.* 2015;35(4):e00226-e00226.  
doi: <https://doi.org/10.1042/bsr20150130>
- Petrovic N, Cvijic G, Davidovic V. Thyroxine and tri-iodothyronine differently affect uncoupling protein-1 content and antioxidant enzyme activities in rat interscapular brown adipose tissue. *J Endocrinol.* 2003;176(1):31-38.  
doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1760031>
- Weiner J, Kranz M, Klötting N, et al. Thyroid hormone status defines brown adipose tissue activity and browning of white adipose tissues in mice. *Scientific Reports.* 2016;6(1):38124.  
doi: <https://doi.org/10.1038/srep38124>
- Hima S, Sreeja S. Regulatory role of estrogen-induced reactive oxygen species in the modulatory function of UCP 2 in papillary thyroid cancer cells. *IUBMB Life.* 2015;67(11):837-846.  
doi: <https://doi.org/10.1002/iub.1440>
- Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S, De Leo T. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *J Endocrinol.* 1997;155(1):151-157.  
doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1550151>
- Venditti P, Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(4):414-434.  
doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5457-9>
- Silvestri E, Lombardi A, Coppola M, et al. Differential effects of 3,5-diiodo-L-thyronine and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine on mitochondrial respiratory pathways in liver from hypothyroid rats. *Cell Physiol Biochem.* 2018;47(6):2471-2483.  
doi: <https://doi.org/10.1159/000491620>
- Huh K, Kwon T, Kim J, Park J. Role of the hepatic xanthine oxidase in thyroid dysfunction: effect of thyroid hormones in oxidative stress in rat liver. *Arch Pharm Res.* 1998;21(3):236-240.  
doi: <https://doi.org/10.1007/bf02975281>
- Elnakish MT, Ahmed AA, Mohler PJ, Janssen PM. Role of oxidative stress in thyroid hormone-induced cardiomyocyte hypertrophy and associated cardiac dysfunction: an undisclosed story. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;854265.  
doi: <https://doi.org/10.1155/2015/854265>
- Marcocci C, Leo M, Altea M. Oxidative stress in graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2012;1(2):80-87.  
doi: <https://doi.org/10.1159/000337976>
- Zarkovic M. The role of oxidative stress on the pathogenesis of Graves' disease. *J Thyroid Res.* 2012;302537.  
doi: <https://doi.org/10.1155/2012/302537>
- Mancini A, Raimondo S, Di Segni C, et al. Thyroid hormones and antioxidant systems: focus on oxidative stress in cardiovascular and pulmonary diseases. *Int J Mol Sci.* 2013;14(12):23893-23909.  
doi: <https://doi.org/10.3390/ijms141223893>
- Haribabu A, Reddy V, Pallavi C, et al. Evaluation of protein oxidation and its association with lipid peroxidation and thyrotropin levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine.* 2013;44(1):152-157.  
doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9849-y>
- Korkmaz H, Tabur S, Ozkaya M, et al. Paraoxonase and arylesterase levels in autoimmune thyroid diseases. *Redox Report.* 2016;21(5):227-231.  
doi: <https://doi.org/10.1080/13510002.2015.1107310>

23. Erdamar H, Demirci H, Yaman H, et al. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46(7):1004-1010.  
doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.183>
24. Santi A, Duarte M, Moresco R, et al. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress biomarkers in overt hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(11):1635-1639.  
doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.309>
25. Nanda N, Bobby Z, Hamide A, et al. Association between oxidative stress and coronary lipid risk factors in hypothyroid women is independent of body mass index. *Metabol.* 2007;56(10):1350-1355.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.05.015>
26. Kebapcilar L, Akinci B, Bayraktar F, et al. Plasma thiobarbituric acid-reactive substance levels in subclinical hypothyroidism. *Med Princ Pract.* 2007;16(6):432-436.  
doi: <https://doi.org/10.1159/000107747>
27. Santi A, Duarte MM, de Menezes CC, Loro VL. Association of lipids with oxidative stress biomarkers in subclinical hypothyroidism. *Int J Endocrinol.* 2012;856359.  
doi: <https://doi.org/10.1155/2012/856359>
28. Mancini A, Festa R, Donna V, et al. Hormones and antioxidant systems: role of pituitary and pituitary-dependent axes. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(6):422-433.  
doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346615>
29. Mancini A, Leone E, Silvestrini A, et al. Evaluation of antioxidant systems in pituitary-adrenal axis diseases. *Pituitary.* 2010;13(2):138-145.  
doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-009-0213-z>
30. Ozturk U, Vural P, Ozderya A, et al. Oxidative stress parameters in serum and low density lipoproteins of Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Int Immunopharm.* 2012;14(4):349-352.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.08.010>
31. Ohye H, Sugawara M. Dual oxidase, hydrogen peroxide and thyroid diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010;235(4):424-433.  
doi: <https://doi.org/10.1258/ebm.2009.009241>
32. Liu S, Zhang W, Zhang L, et al. Genetic and functional analysis of two missense DUOX2 mutations in congenital hypothyroidism and goiter. *Oncotarget.* 2016;9(4):4366-4374.  
doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10525>
33. Rigutto S, Hoste C, Grasberger H, et al. Activation of dual oxidases Duox1 and Duox2: differential regulation mediated by camp-dependent protein kinase and protein kinase C-dependent phosphorylation. *J Biol Chem.* 2009;284(11):6725-6734.  
doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M806893200>
34. Weber G, Rabbiosi S, Zamproni I, Fugazzola L. Genetic defects of hydrogen peroxide generation in the thyroid gland. *J Endocrinol invest.* 2013;36(4):261-266.  
doi: <https://doi.org/10.3275/8847>
35. Hului I, Hermanns P, Nestoris C, et al. A single copy of the recently identified dual oxidase maturation factor (DUOXA) 1 gene produces only mild transient hypothyroidism in a patient with a novel biallelic DUOXA2 mutation and monoallelic DUOXA1 deletion. *JCEM.* 2011;96(5):841-845.  
doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2321>
36. Guichard C, Pedruzzi E, Fay M, et al. The Nox/Duox family of ROS-generating NADPH oxidases. (In French). *Med Sci (Paris).* 2006;22(11):953-959.  
doi: <https://doi.org/10.1051/medsci/20062211953>
37. El-Hassani AR, Morand S, Boucher JL, et al. Dual oxidase-2 has an intrinsic Ca<sup>2+</sup>-dependent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-generating activity. *J Biol Chem.* 2005;280(34):30046-30054.  
doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M500516200>
38. Raad H, Eskalli Z, Corvilain B, et al. Thyroid hydrogen peroxide production is enhanced by the Th2 cytokines, IL-4 and IL-13, through increased expression of the dual oxidase 2 and its maturation factor DUOXA2. *Free Radic Biol Med.* 2013;56:216-225.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.09.003>
39. Karbownik-Lewinska M, Kokoszko-Bilska A. Oxidative damage to macromolecules in the thyroid — experimental evidence. *Thyroid Res.* 2012;5(1):25.  
doi: <https://doi.org/10.1186/1756-6614-5-25>
40. Zhang N, Wang L, Duan Q, et al. Metallothionein-I/II knockout mice aggravate mitochondrial superoxide production and peroxiredoxin 3 expression in thyroid after excessive iodide exposure. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;267027.  
doi: <https://doi.org/10.1155/2015/267027>
41. Vitale M, Matola TD, D'Ascoli F, et al. Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinol.* 2000;141(2):598-605.  
doi: <https://doi.org/10.1210/endo.141.2.7291>
42. Corvilain B, Collyn L, van Sande J, Dumont JE. Stimulation by iodide of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation in thyroid slices from several species. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(4):692-699.  
doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.278.4.E692>
43. Seven A, Tasan E, Inci F, et al. Biochemical evaluation of oxidative stress in propylthiouracil treated hyperthyroid patients. Effects of vitamin C supplementation. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36(10):767-770.  
doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.1998.136>
44. Baskol G, Atmaca H, Tanriverdi F, et al. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007;115(8):522-526.  
doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-981457>
45. Chiu-Ugalde J, Wirth EK, Klein MO, et al. Thyroid function is maintained despite increased oxidative stress in mice lacking selenoprotein biosynthesis in thyroid epithelial cells. *Antioxid Redox Signal.* 2012;17(6):902-913.  
doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4055>
46. Schmutzler C, Mentrup B, Schomburg L, et al. Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. *Biol Chem.* 2007;388(10):1053-1059.  
doi: <https://doi.org/10.1515/BC.2007.122>
47. Chakrabarti SK, Ghosh S, Banerjee S, et al. Oxidative stress in hypothyroid patients and the role of antioxidant supplementation. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(5):674-678.  
doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.190555>
48. Некрасова Т.А., Щербатюк Т.Г., Давыденко Д.В. и др. Особенности перекисного окисления липидов и белков при аутоиммунном тиреоидите без и с минимальной тиреоидной дисфункцией. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2011;7:4:38-43.  
Nekrasova TA, Shcherbatyuk TG, Davydenko DV i dr. Peculiarities of lipid and protein peroxidation in autoimmune thyroiditis with and without mild thyroid dysfunction. *Clinical and experimental thyroidology.* 2011;7(4):38-43. (In Russ.).  
doi: <https://doi.org/10.14341/ket20117438-43>

Рукопись получена: 08.10.2019  
 Одобрена к публикации: 26.01.2020  
 Опубликовано online: 31.01.2020

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

\*Рыбакова Анастасия Андреевна [Anastasia A. Rybakova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1248-9099>; eLibrary SPIN: 8275-6161; e-mail: aamamykina@gmail.com  
Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:**

Рыбакова А.А., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Оксидативный стресс и его роль в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65:6:451-457. doi: <https://doi.org/10.14341/probl11827>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Rybakova AA, Platonova NM, Troshina EA. Oxidative stress and its role in the development of autoimmune thyroid diseases. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(6):451-457. doi: <https://doi.org/10.14341/probl11827>