

ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОЗЕ

Наниева А.Р.¹, Хутугова И.А.¹, Джиоев И.Г.¹, Бузоева М.Р.¹, Берёзова Д.Т.¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ, e-mail: inal44@mail.ru

Щитовидная железа является одной из важнейших органов человека, так как вырабатываемые ею гормоны, в частности три- и тетраiodтиронин, участвуют в регулировании многих физиологических процессов, и любая дисфункция синтеза и секреции этих биологически высокоактивных веществ может вызвать различные нарушения во всем организме, особенно в процессах, которые связаны с метаболизмом и основным обменом веществ. Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на функции почек в условиях их патологии, в частности хронической недостаточности, в настоящее время недостаточно изучено. А так как почки относятся к аэробным органам и для их нормального функционирования необходимо значительное количество кислорода, то они становятся органами-мишенями для действия как избытка, так и недостатка гормонов щитовидной железы. Информация, полученная из этой статьи, поможет расширить клинические знания, позволит обеспечить своевременную диагностику и проводить правильную тактику лечения для увеличения продолжительности жизни и выживаемости пациентов с хронической болезнью почек при гипо- и гипертиреозах. В настоящем обзоре было сосредоточено внимание на проведенных исследованиях и сделанных выводах, связанных с нарушениями функции почек при гипо- и гипертиреозе. Поиск статей, большинство из которых были опубликованы за последние 7 лет, проводился в электронных библиографических базах данных eLIBRARY, Scopus, Web of Science, Google scholar и PubMed.

Ключевые слова: почки, гипотиреоз, гипертиреоз, хроническая болезнь почек.

FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL STATE OF THE KIDNEYS IN HYPO-AND HYPERTHYROIDISM

Nanieva A.R.¹, Khutugova I.A.¹, Dzhioev I.G.¹, Buzoeva M.R.¹, Berezova D.T.¹

¹North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: inal44@mail.ru

The thyroid gland is one of the most important human organs, since the hormones it produces, in particular tri- and tetraiodothyronine, are involved in the regulation of many physiological processes, and any dysfunction in the synthesis and secretion of these biologically highly active substances can cause various disorders throughout the body, especially in the processes, which are associated with metabolism and basal metabolism. The effect of iodine-containing thyroid hormones on kidney function in conditions of their pathology, in particular chronic insufficiency, is currently insufficiently studied. And since the kidneys are aerobic organs and require a significant amount of oxygen for their normal functioning, they become target organs for the action of both excess and lack of thyroid hormones. The information obtained from this article will help expand clinical knowledge, ensure timely diagnosis and conduct the right treatment tactics to increase the life expectancy and survival of patients with chronic kidney disease in hypo- and hyperthyroidism. This review has focused on the studies and findings related to impaired renal function in hypothyroidism and hyperthyroidism. The search for articles, most of which were published in the last 7 years, was carried out in the electronic bibliographic databases e-library, Scopus, Web of Science, Google scholar and PubMed.

Keywords: kidneys, hypothyroidism, hyperthyroidism, chronic kidney disease.

Одним из наиболее важных органов человека является щитовидная железа, которая контролирует большинство физиологических процессов. Йодсодержащие гормоны железы (триiodтиронин и тетраiodтиронин или тироксин) посредством их влияния на белковый, углеводный и липидный обмен необходимы для роста и развития, контроля и интенсивности энергетического обмена [1]. Они также влияют на пренатальный и постнатальный рост и

функцию почек, повышают активность многих систем транспорта в почечных канальцах, включая Na^+/P^+ -котранспортер, Na^+/H^+ -обменник и Na^+/K^+ -АТФазу [2].

Метаболизм и выведение гормонов щитовидной железы контролируются за счёт поддержания функции почек на должном уровне, и гормоны щитовидной железы, как отмечали Dousdampanis P. с соавторами (2014), могут непосредственно влиять на почки, хотя их патология также может способствовать развитию заболеваний щитовидной железы. При этом почечные проявления, вызванные заболеваниями щитовидной железы, основаны на гемодинамических изменениях и/или прямом влиянии тиреоидных гормонов, хотя ренин-ангиотензиновая система также играет решающую роль во взаимодействии между щитовидной железой и почками [3]. А с учётом того, что ежегодно возрастает количество больных с хронической болезнью почек (по данным, приводимым Vikbov B. с соавторами в журнале «Ланцет», показатель смертности от хронической болезни почек в период с 1990 по 2017 год для всех возрастов увеличился на 41,5%, и за 2017 год умерло 1,2 миллиона человек) [4], то взаимосвязь почек и гормонов щитовидной железы становится весьма актуальной, особенно для больных с гипотиреозом и находящихся на гемодиализе [5; 6]. Но при этом, как отметили в 2020 году Yuasa R. с соавторами из департамента нефрологии Токийского медицинского университета, гипотиреоз, осложненный хронической болезнью почек, может включать различные механизмы возникновения, хотя они могут быть не связаны с антитиреоидными антителами [7].

Почки – как органы-мишени для действия гормонов щитовидной железы, оказывая влияние на скорость выведения их из организма, тем самым регулируют метаболизм. Снижение действия тиреоидных гормонов сопровождается неспособностью избавиться от «перегрузки жидкостью». Этот эффект связан не с частичным подавлением продукции вазопрессина или снижением канальцевой реабсорбции, а скорее со снижением скорости клубочковой фильтрации [8; 9].

Гипертиреоз и гипотиреоз – это противоположные состояния. Первый характеризуется повышенным окислительным метаболизмом и выработкой свободных радикалов, что повреждает ткани и снижает уровень липидов в крови, а гипотиреоз, наоборот, характеризуется снижением окислительного метаболизма и заметным повышением уровня липидов и липопротеиновых кислот [10-12]. Окисление липопротеидов низкой плотности свободными радикалами играет решающую роль в формировании и прогрессировании дисфункции эндотелия и повреждении тканей, в том числе и почек, что было показано в работах Николаевой А.В. и Пименовой Л.Т. в 2016-2017 годах [13; 14].

Почки вносят свой вклад в метаболизм и клиренс йода, прежде всего за счет изменений скорости клубочковой фильтрации, поэтому любое заболевание щитовидной железы и/или

обеспеченность организма йодом могут изменить выработку её гормонов и привести к ряду патофизиологических нарушений во всем организме [1]. Как было отмеченой Волковой А.Р. с соавторами в 2018-2019 годах, у пациентов с хронической болезнью почек нарушено выведение йода из организма, так как до 90% его выводится с мочой, поэтому накопление в организме высоких концентраций неорганического йода способствует развитию эффекта Вольфа - Чайкова, сопровождающегося ингибированием превращения (органификации) йода в щитовидной железе и последующего нарушения синтеза гормонов [15; 16]. Среди пациентов с хронической болезнью почек идентификацию гипотиреоза можно легко пропустить из-за совпадения симптомов этих двух болезней [7]. На основании вышеизложенного актуальными являются исследования по своевременной диагностике гипо- и гипертиреоза, что может повысить выживаемость пациентов при хронической болезни почек [17-19].

Цель исследования – на основании имеющихся данных в научных базах данных изучить функциональное и морфологическое состояние почек при гипо- и гипертиреозах, проанализировать и обобщить полученные результаты и сделанные выводы.

Материалы и методы исследования. Проведен поиск 106 литературных источников из баз данных eLIBRARY, Scopus, Web of Science, Google scholar, PubMed, и находящихся в свободном доступе в Яндексe и Google в основном за последние 7 лет. Использовались такие поисковые запросы, как «функция щитовидной железы при хронической болезни почек», «гипертиреоз», «гипотиреоз».

При обработке этих 106 научных источников авторы данной статьи исходили из следующего: формулирование вопроса по определенным критериям включения и исключения (не использовались работы, опубликованные студентами, и с некорректным статистическим анализом данных); оценка методологического качества исследований (отбирались данные из статей, имеющих высокий методологический уровень), а также учитывали рекомендации правильного написания обзоров из статьи, написанной международной группой исследователей в 2019 году [20].

Результаты исследования и их обсуждение. Гипотиреоз может вызвать дисфункцию почек за счёт снижения почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, а также из-за изменений в канальцах нефронов [8; 21; 22], хотя низкий уровень гормонов может также влиять на функции почек косвенно через нарушения в сердечно-сосудистой системе [13; 14].

Гипотиреоз связан с изменениями сократительной способности миокарда, повышением периферического сосудистого сопротивления, среднего артериального давления и электрофизиологической проводимости, снижением сердечного выброса (отрицательные хронотропный и инотропный эффекты) и потребления кислорода миокардом [23; 24]. Экспериментальный гипотиреоз вызывает выраженные морфологические изменения в

сердечной мышце в виде интерстициального отёка, жировой дистрофии, инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками, а также участков атрофии и фиброза, одновременно в кровеносных сосудах отмечается набухание эндотелия [11].

Снижение систолической функции и задержка расслабления миокарда во время диастолы были объяснены вызванными гипотиреозом изменениями в транскрипции генов, которые влияют на сократительную способность кардиомиоцитов, что приводит к ригидности артерий и увеличению общего периферического сосудистого сопротивления и повышению диастолического давления [14; 25]. Как было показано в обзорной статье Jabbar A. и соавторов (2017), являющихся сотрудниками департаментов медицинской генетики и эндокринологии Ньюкаслского университета имени королевы Виктории, за последние два десятилетия накопились данные, подтверждающие связь между нарушением функции щитовидной железы во время острого инфаркта миокарда и последующими неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [26]. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что гормоны щитовидной железы могут играть важную терапевтическую роль в уменьшении размера инфаркта и улучшении функции миокарда после острого инфаркта миокарда [26].

Гипофункция щитовидной железы также связана со снижением содержания ангиотензина II [27] и, соответственно, снижается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нарушается ауторегуляция почек. Другие гемодинамические последствия гипотиреоза включают снижение уровня атриопептида, выработки эритропоэтина и уменьшение объёма циркулирующей крови. Кроме того, как было показано Nicolini G. с соавторами (2019) на основании молекулярных открытий в экспериментальной модели постишемической болезни сердца, гормоны щитовидной железы оказывают влияние на ангиогенез и поддержание сосудистого гомеостаза, в частности на уровне ангиопоэтина 1-го типа (способствует активации путей выживания и стабилизации нормальных зрелых сосудов) и 2-го (может либо вызывать дестабилизацию и повышение проницаемости сосудов, либо аномальной пролиферации, как это было показано при раке, ишемическом повреждении миокарда, сердечной недостаточности, хроническом повреждении почек и гипертензии) [28].

При гипотиреозе утолщается базальная мембрана, расширяется мезангиальный матрикс в клубочках, что снижает кровоток в почках, и приблизительно на 40% уменьшается скорость клубочковой фильтрации. В начальной стадии развития гипотиреоза в проксимальных канальцах ослабевает активность Na^+/K^+ -АТФазы, а затем и во всех сегментах нефрона [29; 30]. Одновременно ослабевает реабсорбция натрия, хлоридов и воды, уменьшается экспрессия базолатеральных хлоридных каналов, увеличивается транспорт на периферию [2]. Это изменение является триггером macula densa опосредовать тубулогломерулярную обратную связь. Ослабевает активность ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы, что снижает скорость клубочковой фильтрации. Меняется кислотность мочи из-за снижения реабсорбции натрия и бикарбоната. Нарушаются механизмы концентрирования мочи вследствие уменьшения тубулярной реабсорбционной способности и невозможности поддерживать медуллярный гипертонос.

Как было показано в исследованиях, проведенных ранее (1980, 1987) [31; 32], при гипотиреозе обратимо повышается чувствительность собирательных протоков к вазопрессину и, как следствие, увеличивается реабсорбция свободной жидкости. Хотя, как отмечали Alamara D.O. с соавторами (2023) из департамента биологии Тебризского университета, причиной усиления реабсорбции воды при гипотиреозе является не повышение тубулярной чувствительности почек к действию антидиуретического гормона, а непосредственное повышение его собственного уровня, что одновременно сопровождается снижением содержания окситоцина, чей уровень при гипертиреозе повышается [33].

Также сообщалось о снижении экспрессии почечных вазодилататоров, таких как фактор роста эндотелия сосудов и инсулиноподобный фактор роста-1 у пациентов с гипотиреозом [34].

В исследованиях, проведенных на больных, находящихся на программном гемодиализе, сотрудниками Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета было показано, что более высокий уровень тиреотропина связан с более низкой скоростью клубочковой фильтрации и более высокой распространенностью хронической болезни почек, независимо от таких сопутствующих факторов, как возраст, пол, индекс массы тела, курение и сопутствующие заболевания. Снижение функциональной активности щитовидной железы уменьшает эффективность процедур гемодиализа [35]. Пациенты с гипотиреозом, как явным, так и субклиническим, характеризуются снижением скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока, что приводит к повышению уровня креатинина в сыворотке крови, который быстро нормализуется после заместительной терапии левотироксином натрия. Сниженная скорость клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек быстро увеличивается в течение первых 6 месяцев после заместительной терапии тиреоидными гормонами [36-38].

Сывороточный уровень цистатина С, ингибитора цистеиновой протеиназы, признан одним из наиболее надежных параметров функции почек, хотя на его показания может влиять состояние щитовидной железы, свободно фильтруется в клубочках и реабсорбируется, метаболизируется эпителиальными клетками проксимальных канальцев. Его уровень обычно снижается при гипотиреозе [39] и повышается при гипертиреозе, как это было показано в работе El-Metwally E.M. с соавторами (2017) [40].

Гипертиреоз также вызывает изменения в работе сердца, в гемодинамике, в функциях почек с ускорением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации [2; 41], что происходит на нескольких уровнях. В этом случае отмечаются такие гемодинамические изменения, как увеличение систолического объема, частоты сердечных сокращений и сердечного выброса в сочетании со снижением периферического сосудистого сопротивления, изменениями функции почек, которые обусловлены повышением потребности в циркулирующей крови вследствие гиперметаболизма и необходимости отдачи избыточного тепла [26; 42].

У пациентов с гипертиреозом повышается скорость клубочковой фильтрации, что обусловлено увеличением почечного кровотока и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вследствие увеличения плотности β -адренергических рецепторов в корковом слое почек, повышения экспрессии гена, ответственного за синтез ренина, и ещё благодаря тому, что три- и тетраiodтиронины увеличивают уровень ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензина II в плазме крови. Всё это приводит к расширению сосудов афферентных артериол и сужению эфферентных, и, как следствие, повышается почечное фильтрационное давление [2; 43; 44].

При гипертиреозе усиливается активность базолатеральной Na^+/K^+ -АТФазы, апикального Na^+/H^+ -обменника и Na^+/P^+ -котранспортера, что стимулирует реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах. Одновременно увеличивается количество действующих нефронов и повышается реабсорбционная способность канальцев в отношении хлорида, что косвенно увеличивает реабсорбцию кальция [2].

Повышенное содержание гормонов щитовидной железы усиливает активность лизосомального фермента N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы, который широко распространён в клетках проксимальных извитых трубок. Это происходит вследствие разрушения базальной мембраны клубочков и повреждения канальцев. Наблюдается снижение способности концентрировать мочу, вероятно, из-за увеличения почечного кровотока и осмотического диуреза, а не из-за снижения чувствительности к вазопрессину [2], хотя некоторые авторы выявляли именно это [45].

При гипертиреозе отмечали повышенную плотность и активность бета-адренорецепторов в коре почек. Введение гормонов щитовидной железы увеличивает синтез и секрецию ренина юктагломерулярными клетками. Как было показано в 2022 году сотрудниками СО АМН Правиковой П.Д. и Ивановой Л.Н., гипотиреоз приводит к нарастанию содержания гиалуронана в интерстиции почечной медуллы, что связано с оксидом азота, базальная активность которого в почечном сосочке зависит от уровня вазопрессина в крови

[46]. Уменьшается общее количество жидкости в организме, но концентрация калия и натрия в сыворотке остается в пределах нормы.

Гормоны щитовидной железы контролируют скорость метаболизма и клеточного дыхания, они связаны с окислительным стрессом своим воздействием на антиоксидантные системы организма. Окислительный стресс, вызванный активными формами кислорода, способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и почечной недостаточности [47]. Такие активные формы кислорода, как перекись водорода, хлорноватистая кислота, гидроксильный радикал и синглетный кислород, играют важную роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе и почечных, приводя к повреждению сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция. Как было показано в 2019 году сотрудниками Института биомедицинских исследований в Буэнос-Айресе (Аргентина) на 30 самках мышей Balb/c, которых разделили на две группы: эутиреоидные (лечение плацебо) и гипертиреоидные (лечение 12 мг/л Т₄ в питьевой воде в течение 30 дней), значительное увеличение активных форм кислорода и усиление геномной и белковой экспрессии каталазы и глутатионпероксидазы-1 в клетках лимфатических узлов и селезенки мышей с гипертиреозом, а обработка *in vitro* перекисью водорода (250 мкМ) лимфоидных клеток эутиреоидных мышей увеличивала уровень экспрессии каталазы [41]. Одновременно гипертиреоз повышает активность печеночных ферментов, которые участвуют в процессе окислительного восстановления, увеличивая выработку активных форм кислорода, снижая активность печеночной супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиона. Этот дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными факторами вызывает окислительный стресс в печени, что может являться одним из механизмов повреждения почек при гипертиреозе [41].

Хорошо известно, что эндотелий может модулировать тонус гладкой мускулатуры сосудов посредством синтеза и высвобождения нескольких релаксирующих факторов. Оксид азота и производимый эндотелием гиперполяризующий фактор являются основными медиаторами эндотелийзависимой вазодилатации почек (расслабляет гладкую мускулатуру сосудов за счет гиперполяризации через открытие калиевых каналов); первый, по-видимому, играет важную роль в крупных приводящих артериях, а эндотелиальный гиперполяризующий фактор имеет первостепенное значение в сосудах сопротивления [48].

В 2020 году Liu T. с соавторами было высказано предположение, что повышенная выработка оксида азота эндотелием играет роль в гипореактивности к α -адренергическому агонисту при гипотиреозе [16]. Ранее, в 2016 году, Дидушко О.Н. отмечал, что при гипотиреозе происходит ослабление чувствительности к сосудосуживающим средствам, особенно к α -адренергическому агонисту [49].

Как было показано сотрудниками эндокринологического отделения Александрийского университета (Египет), у больных с субклиническим гипертиреозом выявлено снижение сосудистого сопротивления, что окажет влияние на артериальное давление, которое может стать движущим механизмом изменения почечной функции [50].

Кратное обобщение изменений в почках при гипо- и гипертиреозах можно представить в виде следующей таблицы.

Изменения в почках при гипо- и гипертиреозах

ГИПОТИРЕОЗ	ГИПЕРТИРЕОЗ
Снижение чувствительности к β -адренорецепторам	Повышение активности β -адренорецепторов
Снижение секреции ренина и активности РААС	Повышение синтеза и секреции ренина и эффективности РААС
Повышение среднего артериального давления	Повышение фильтрационного давления
Снижение эритропоэтина	Усиление ангиогенеза
Снижение уровня атриопептида	Повышение продукции оксида азота
Снижение уровня цистатина С	Повышение уровня цистатина С
Повышение уровня креатинина	Снижение уровня креатинина
Снижение клубочковой фильтрации	Ускорение клубочковой фильтрации
Снижение экспрессии почечных вазодилататоров	Внутригломерулярная гипертензия и гиперфильтрация
Снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы и Na^+/H^+ -обменника	Повышение активности Na^+/K^+ -АТФазы и Na^+/H^+ -обменника
Повышение чувствительности канальцев к антидиуретическому гормону	Повышение секреторной и реабсорбционной способности канальцев
Снижение реабсорбции натрия, повышение его экскреции и развитие гипонатриемии	Повышение реабсорбции кальция, натрия и хлоридов
Нарушение выведения свободной воды	Снижение способности концентрировать мочу

Заключение

В данном обзоре описаны основные сосудистые и почечные проявления при гипер- и гипотиреозах с обсуждением новых представлений о механизмах, которые участвуют в этих изменениях. Была проанализирована роль эндотелиальных расслабляющих факторов – оксида азота и эндотелиального гиперполяризующего фактора в нарушениях сосудистой функции, изменения активности синтазы оксида азота и его вклада в долгосрочный контроль артериального давления при гипертиреоидном состоянии. Все эти наблюдения открывают новые перспективы для оценки проявлений сердечно-сосудистых и почечных нарушений при

патологии щитовидной железы. Важно отметить, что нарушение гормонпродуцирующей функции щитовидной железы связано со значительными изменениями состояния почек, в большинстве случаев обратимыми, которые нормализуются после достижения эутиреоидного состояния. Полученная информация поможет расширить клинические знания, обеспечит своевременную диагностику и лечение гипо- и гипертиреоза, увеличит выживаемость пациентов при хронической болезни почек.

Список литературы

1. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж.К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану. 2016. Т. 3. (гл. 24 Эндокринная система с.1239-1314). 1537 с.
2. Мельник А.А. Дисфункция щитовидной железы и заболевания почек // Почки. 2019. Т. 8, № 1. С. 68-78. DOI: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157798
3. Dousdampanis P., Trigka K., Vagenakis G.A., Fourtounas C. The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease // The International journal of artificial organs. 2014. Vol. 37. Is. 1. P. 1-12. DOI: 10.5301/ijao.5000300.
4. Bikbov B., Purcell C.A., Levey A.S., Smith M., Abdoli A. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // The Lancet. 2020. Vol. 395. Is. 10225. P. 709-733. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
5. Narasaki Y., Sohn P., Rhee C.M. The Interplay Between Thyroid Dysfunction and Kidney Disease // Seminars in Nephrology. 2021. Vol. 41. Is. 2. P. 133-143. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2021.03.008.
6. Echterdiek F., Ranke M.B., Schwenger V., Heemann U., Latus J. Kidney disease and thyroid dysfunction: the chicken or egg problem // Pediatric nephrology. 2022. Vol. 37. Is. 12. P. 3031-3042. DOI: 10.1007/s00467-022-05640-z.
7. Yuasa R., Ohashi Y., Saito A., Tsuboi K., Shishido S., Sakai K. Prevalence of hypothyroidism in Japanese chronic kidney disease patients // Renal Failure. 2020. Vol. 42. Is. 1. P. 572-579. DOI: 10.1080/0886022X.2020.1777162.
8. Simeoni M., Cerantonio A., Pastore I., Liguori R., Greco M., Foti D., Gulletta E., Brunetti A., Fuiano G. The correct renal function evaluation in patients with thyroid dysfunction // Journal of endocrinological investigation. 2016. Vol. 39. Is. 5. P. 495-507. DOI: 10.1007/s40618-015-0402-8.
9. Iglesias P., Bajo M.A., Selgas R., Díez J.J. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update // Reviews in endocrine and metabolic disorders. 2017. Vol. 18. Is. 1. P. 131-144. DOI: 10.1007/s11154-016-9395-7.

10. Costilla M., Delbono R.M., Klecha A., Cremaschi G.A., Arcos M.L.B. Oxidative stress produced by hyperthyroidism status induces the antioxidant enzyme transcription through the activation of the nrf-2 factor in lymphoid tissues of balb/c mice // *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019. DOI: 10.1155/2019/7471890.
11. Сабанов В.И., Джиоев И.Г., Лолаева А.Т. Активность перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и состояние миокарда при экспериментальном гипер- и гипотиреозе // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017. № 6 (2). С. 241-244.
12. Kalra S., Aggarwal S., Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Dysmetabolic Syndrome: The Need for Enhanced Thyrovigilance Strategies // *International journal of endocrinology*. 2021. Vol. 2021. P. 9641846. DOI: 10.1155/2021/9641846.
13. Николаева А.В., Пименов Л.Т. Кардиоренальные взаимосвязи у больных первичным гипотиреозом в зависимости от фазы заболевания // *Фарматека*. 2016. № 20. С. 30-34.
14. Николаева А.В., Пименов Л.Т. Функциональное состояние почек и кардиоренальные взаимосвязи у пациентов с первичным гипотиреозом в сочетании с артериальной гипертензией // *Клиническая нефрология*. 2017. № 1. С. 27-30.
15. Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Лукичев Б.Г., Дора С.В., Галкина О.В. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек: состояние проблемы и пути решения // *Нефрология*. 2018. Т. 22, № 4. С. 40-49. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-40-49.
16. Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Абрамова И.М., Нечаева Е.В., Галкина О.В., Белякова Л.А. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек // *Нефрология*. 2019. Т. 23, № 1. P. 60-66. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-60-66.
17. Stan M.N., Drake M.T. Failing Kidneys and Thyroid Dysfunction-An Undesirable Synergy // *Mayo Clinic proceedings*. 2018. Vol. 93. Is. 5. P. 555-557. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.03.027.
18. Kim H.J., Park S.J., Park H.K., Byun D.W., Suh K., Yoo M.H. Subclinical thyroid dysfunction and chronic kidney disease: a nationwide population-based study // *BMC Nephrology*. 2023. Vol. 24. Is. 1. P. 64. DOI: 10.1186/s12882-023-03111-7.
19. Li L.Z., Hu Y., Ai S.L., Cheng L., Liu J., Morris E., Li Y., Gou S.J., Fu P. The relationship between thyroid dysfunction and nephrotic syndrome: a clinicopathological study // *Scientific reports*. 2019. Vol. 9. Is. 1. P. 6421. DOI: 10.1038/s41598-019-42905-4.
20. Унгурияну Т.Н., Жамалиева Л.М., Гржибовский А.М. Краткие рекомендации по подготовке систематических обзоров к публикации // *West Kazakhstan Medical Journal*. 2019. Т. 61, № 1. С. 26-36.
21. Naguib R., Elkemary E. Thyroid Dysfunction and Renal Function: A Crucial Relationship to Recognize // *Cureus*. 2023. Vol. 15. Is. 2. P. e35242. DOI: 10.7759/cureus.35242.

22. Chaker L., Razvi S., Bensenor I.M., Azizi F., Pearce E.N., Peeters R.P. Hypothyroidism. *Nature reviews // Disease primers*. 2022. Vol. 8. Is. 1:30. DOI: 10.1038/s41572-022-00357-7.
23. Khatiwada S., Rajendra K.C., Gautam S., Lamsal M., Baral N. Thyroid dysfunction and dyslipidemia in chronic kidney disease patients // *BMC Endocrine Disorders*. 2015. Vol. 15. P. 65. DOI: 10.1186/s12902-015-0063-9.
24. Liu T., Guan Y., Li J., Mao H., Zhan Y. Thyroid dysfunction and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: A protocol of systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99. Is. 47. P.e23218. DOI: 10.1097/MD.00000000000023218.
25. Ellervik C., Mora S., Ridker P.M., Chasman D.I. Hypothyroidism and Kidney Function: A Mendelian Randomization Study // *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2020. Vol. 30. Is. 3. P. 365-379. DOI: 10.1089/thy.2019.0167.
26. Jabbar A., Pingitore A., Pearce S.H., Zaman A., Iervasi G., Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nature reviews // Cardiology*. 2017. № 1. P. 39-55. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.174.
27. Sue L.Y., Leung A.M. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease *Frontiers in endocrinology*. 2020. Is. 1. 591588. DOI: 10.3389/fendo.2020.591588.
28. Nicolini G., Forini F., Kusmic C., Iervasi G., Balzan S. Angiopietin 2 signal complexity in cardiovascular disease and cancer // *Life sciences*. 2019. Vol. 239. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117080.
29. Peters J., Roumeliotis S., Mertens P.R., Liakopoulos V. Thyroid hormone status in patients with impaired kidney function // *International urology and nephrology*. 2021. Vol. 53. Is. 11. P. 2349-2358. DOI: 10.1007/s11255-021-02800-2.
30. Abdel-Wahhab K.G., Mourad H.H., Manna F.A., Morsy F.A., Hassan L.K., Taher R.F. Role of ashwagandha methanolic extract in the regulation of thyroid profile in hypothyroidism modeled rats // *Molecular biology reports*. 2019. Vol. 46. Is. 4. P. 3637-3649. DOI: 10.1007/s11033-019-04721-x.
31. Schrier R.W., Goldberg J.P. The physiology of vasopressin release and the pathogenesis of impaired water excretion in adrenal, thyroid, and edematous disorders // *The Yale journal of biology and medicine*. 1980. Vol. 53. Is. 6. P. 525-441.
32. Effects of thyroid deficiency on the vasopressin receptors in the kidney of developing and adult rats. A comparative study of hormonal binding and adenylate cyclase activation // *Hormone and metabolic research*. 1987. Vol. 19. Is. 3. P. 115-121. DOI: 10.1055/s-2007-1011755.
33. Alamara D.O., Sadeghi L., Dehghan G. The relationship between thyroid deficiency and blood-based biomarkers of cognitive disorders // *Neuro endocrinology letters*. 2023. Vol. 44. Is. 4. P. 216-222.

34. De Leo S., Trevisan M., Moneta C., Colombo C. Endocrine-related adverse conditions induced by tyrosine kinase inhibitors // *Annales d'endocrinologie*. 2023. Vol. 84. Is. 3. P. 374-381. DOI: 10.1016/j.ando.2023.03.009.
35. Алламова Г.Г., Дыгун О.Д., Лукичев Б.Г., Белякова Л.А., Михеева Ю.С., Волкова А.Р. Функциональное состояние щитовидной железы у больных терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе // *Фарматека*. 2023. № 3. С. 106-111. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.3.106-110.
36. Лагутина С.Н., Чижков П.А., Феськова А.А., Кравченко А.Я., Дробышева Е.С., Перцев А.В. Зависимость нарушения фильтрационной функции почек и тиреоидного статуса у больных артериальной гипертензией // *Молодежный инновационный вестник*. 2019. Т. 8, № 2. С. 85-86.
37. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Кияницкая И.С. Хроническая болезнь почек у пациентов с нарушением функции щитовидной железы // *Клиническая нефрология*. 2020. № 4. С. 70-74. DOI: 10.18565/nephrology.2020.4.70-74.
38. Абрамова И.М., Азизова К.В., Дыгун О.Д., Орловская А.Д. Заместительная терапия субклинического гипотиреоза у больных с различными стадиями хронической болезни почек // *Фарматека*. 2022. № 4. С. 53-58. DOI: 10.18565/pharmateca. 2022.4.53-58.
39. Greco M., Foti D.P., Aversa A., Fuiano G., Brunetti A., Simeoni M. Cystatin C, a Controversial Biomarker in Hypothyroid Patients under Levothyroxine Therapy: THYRenal, a Pilot Cohort Observational Study // *Journal of clinical medicine*. 2020. Vol. 9. Is. 9. 2958. DOI: 10.3390/jcm9092958.
40. El-Metwally E.M., El-Hussiny M.A.-B., Abd-Elgawad M.S., El-Baiomy A.A.-B. Level of cystatin C in functional thyroid disorders and its relation to GFR // *Comparative Clinical Pathology*. 2017. Vol. 26. P.1141-1147.
41. Costilla M., Delbono R.M., Klecha A., Cremaschi G.A., Arcos M.L.B. Oxidative stress produced by hyperthyroidism status induces the antioxidant enzyme transcription through the activation of the nrf-2 factor in lymphoid tissues of balb/c mice // *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019. DOI: 10.1155/2019/7471890.
42. De Leo S., Lee S.Y., Braverman L.E. Hyperthyroidism // *Lancet*. 2016. Vol. 388. P. 906-918. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
43. Diniz G.P., Senger N., Carneiro-Ramos M.S., Santos R.A.S., Barreto-Chaves M.L. Cardiac ACE2/angiotensin 1-7/Mas receptor axis is activated in thyroid hormone-induced cardiac hypertrophy // *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2016. Vol. 10. Is. 4. P.192-202. DOI: 10.1177/1753944715623228.

44. Aykanat N.E.B., Şahin E., Kaçar S., Bağcı R., Karakaya Ş., Dönmez D.B., Şahintürk V. Investigation of the effect of hyperthyroidism on endoplasmic reticulum stress and transient receptor potential canonical 1 channel in the kidney // Turkish journal of medical sciences. 2021. Vol. 51. Is. 3. P. 1554-1563. DOI: 10.3906/sag-2007-109.
45. Джигоев И.Г., Наниева А.Р., Хутугова И.А., Березова Д.Т., Бузоева М.Р. Влияние экспериментального гипертиреоза на функции почек // Современные проблемы науки и образования. 20213. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32594> (дата обращения: 15.08.2023).
46. Правикова П.Д., Иванова Л.Н. Роль оксида азота (NO) в механизмах структурных изменений интерстиция почечной медуллы в условиях гипотиреоза у крыс с различным уровнем вазопрессина в крови // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2022. Т. 108, № 11. С. 1497-1510.
47. Bahtiyar N., Yoldas A., Abbak Y., Dariyerli N., Toplan S. Erythroid microRNA and oxidant status alterations in l-thyroxine-induced hyperthyroid rats: effects of selenium supplementation // Minerva endocrinology. 2021. Vol. 46. Is. 1. P. 107-115. DOI: 10.23736/S2724-6507.20.03154-5.
48. Агабеков А.И., Рзаева Т.Ш. Биологическая роль эндотелия в условиях нормы // Bulletin of Medical Internet Conferences. 2017. Vol. 7. Is. 6. P. 1046-1048.
49. Дидушко О.Н. Эндотелиальная дисфункция как фактор развития нарушения функции почек у больных гипотиреозом // Международный эндокринологический журнал. 2016. № 3. Вып. 75. С. 114-119.
50. Allam M.M., El-Zawawy H.T., El-Zawawy T.H. Renal function changes in patients with subclinical hyperthyroidism: a novel postulated mechanism // Endocrine. 2023. DOI: 10.1007/s12020-023-03361-3.