

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОЗОМ

- ^{1,2}Прохорова Н. Д. ORCID ID 0000-0001-6485-1056,
¹Овчинников Д. В. ORCID ID 0000-0001-8408-5301,
¹Серговец А. А. ORCID ID 0009-0003-6986-6072,
^{1,3}Семенов А. А. ORCID ID 0000-0002-1977-7536,
⁴Некрасова А. С. ORCID ID 0009-0003-6323-1770,
¹Мкртчян О. В. ORCID ID 0009-0005-5809-1245,
⁵Мацулевич А. В. ORCID ID 0000-0002-0030-9548,
⁵Забельникова А. М. ORCID ID 0009-0002-2618-7670,
¹Бунтовская А. С. ORCID ID 0000-0002-5816-9736,
¹Кокорина О. В. ORCID ID 0000-0002-3080-6756,
^{4,5}Абдурасулова И. Н. ORCID ID 0000-0003-1010-6768,
^{1,4,5}Глушаков Р. И. ORCID ID 0000-0002-0161-5977

¹Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация, e-mail: Semfeodosia82@mail.ru;

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю. М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация;

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁵Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Дисфункция щитовидной железы представляет собой широко распространенную эндокринную патологию, в патогенезе которой может участвовать кишечная микробиота через двунаправленную ось «кишечник – щитовидная железа». Изучение специфических изменений толстокишечной микробиоты при различных типах тиреоидного статуса является актуальной задачей. Цель – сравнительный анализ качественного и количественного состава микробиоты толстой кишки у мужчин с впервые выявленным гипотиреозом, субклиническим гипертиреозом и эутиреозом. Проведено обследование 129 мужчин в возрасте 35–45 лет, разделенных на три группы в зависимости от тиреоидного статуса. Микробиота толстой кишки исследовалась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием мультиплексной тест-системы «Колонофлор-16» для анализа копрофильтата. Проводилось определение широкого спектра представителей нормофлоры, условно-патогенных и патогенных микроорганизмов толстой кишки. Проведенное исследование выявило, что измененный тиреоидный статус ассоциирован со специфическими сдвигами в составе кишечной микробиоты по сравнению с эутиреозом. Были установлены общие для дисфункции щитовидной железы изменения, а также особенности, характерные для гипо- и гипертиреоза. Обнаруженные различия затрагивают ключевые группы комменсальных микроорганизмов, участвующих в поддержании гомеостаза кишечника, таких как продуценты короткоцепочечных жирных кислот. Полученные данные согласуются с концепцией взаимного влияния эндокринной системы и микробиома. Результаты исследования демонстрируют наличие специфического дисбиоза толстой кишки, сопутствующего дисфункции щитовидной железы. Выявленные микробиотические паттерны могут рассматриваться в качестве дополнительных маркеров тиреоидного статуса и открывают перспективы для разработки адьювантных подходов к коррекции дисбиоза в комплексном ведении пациентов с патологией щитовидной железы.

Ключевые слова: толстокишечная микробиота, гипертиреоз, гипотиреоз, Колонофлор-16.

THE COMPOSITION OF GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM AND HYPERHYROIDISM

^{1,2}Prokhorova N. D. ORCID ID 0000-0001-6485-1056,
¹Ovchinnikov D. V. ORCID ID 0000-0001-8408-5301,
¹Sergoventsev A. A. ORCID ID 0009-0003-6986-6072,
^{1,3}Semenov A. A. ORCID ID 0000-0002-1977-7536,
⁴Nekrasova A. S. ORCID ID 0009-0003-6323-1770,
¹Mkrtchyan O. V. ORCID ID 0009-0005-5809-1245,
⁵Matsulevich A. V. ORCID ID 0000-0002-0030-9548,
⁵Zabelnikova A. M. ORCID ID 0009-0002-2618-7670,
¹Buntovskaya A. S. ORCID ID 0000-0002-5816-9736,
¹Kokorina O. V. ORCID ID 0000-0002-3080-6756,
^{4,5}Abdurasulova I. N. ORCID ID 0000-0003-1010-6768,
^{1,4,5}Glushakov R. I. ORCID ID 0000-0002-0161-5977

¹Federal State-owned Military Educational Institution of Higher Professional Education "Military Medical Academy named after S. M. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation, e-mail: Semfeodosia82@mail.ru;

² Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center of Physico-Chemical Medicine named after academician Yu. M. Lopukhin of the Federal Medical-Biological Agency", Moscow, Russian Federation;

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Petersburg State University", Saint Petersburg, Russian Federation;

⁴Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Petersburg State Pediatric Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁵Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine", Saint Petersburg, Russian Federation

Thyroid dysfunction is a widespread endocrine pathology in the pathogenesis of which the intestinal microbiota may be involved through the bidirectional axis "intestine–thyroid gland". The study of specific changes in the colonic microbiota in different types of thyroid status is an urgent task. Objective. Comparative analysis of the qualitative and quantitative composition of the colonic microbiota in men with newly diagnosed hypothyroidism, subclinical hyperthyroidism and euthyroidism. 129 men aged 35–45 years were examined, divided into three groups depending on their thyroid status. The microbiota of the colon was studied by real-time polymerase chain reaction using the Colonoflor-16 multiplex test system for coprofiltrate analysis. A wide range of representatives of the normoflora, opportunistic and pathogenic microorganisms of the colon were identified. The study revealed that altered thyroid status is associated with specific shifts in the composition of the intestinal microbiota compared to euthyroidism. Common changes in thyroid dysfunction were identified, as well as specific features associated with hypo- and hyperthyroidism. The observed differences affect key groups of commensal microorganisms involved in maintaining intestinal homeostasis, such as short-chain fatty acid producers. These findings align with the concept of the mutual influence between the endocrine system and the microbiome. The results of the study demonstrate the presence of specific colonic dysbiosis accompanying thyroid dysfunction. The identified microbiotic patterns can be considered as additional markers of thyroid status and open up prospects for the development of adjuvant approaches to the correction of dysbiosis in the complex management of patients with thyroid pathology.

Keyword: fecal microbiota, hyperthyroidism, hypothyroidism, Colonoflor-16.

Введение

Современные научные данные свидетельствуют о наличии устойчивой связи между нарушениями состава и функции кишечной микробиоты (дисбиозом) и широким спектром патологических состояний, включая изменения в иммунном статусе организма [1]. В этом контексте особый интерес представляет патология щитовидной железы (ЩЖ), относящаяся к числу наиболее распространенных эндокринных заболеваний [2]. Несмотря на растущий объем данных о существовании двунаправленной оси «кишечник – щитовидная железа»,

многие вопросы остаются недостаточно изученными. В частности, требует уточнения специфика изменений состава толстокишечной микробиоты при различных формах тиреоидной дисфункции (впервые выявленном гипотиреозе и субклиническом гипертиреозе), особенно у пациентов мужского пола среднего возраста. Большинство существующих исследований либо сосредоточены на аутоиммунных тиреопатиях, либо включают разнородные по полу и возрасту когорты, что затрудняет выделение характерных микробиотических сигнатур, непосредственно связанных с гормональным дисбалансом. Актуальность данного исследования обусловлена высокой распространенностью бессимптомных и субклинических форм дисфункции ЩЖ, отсутствием рутинного скрининга в ряде популяций и необходимостью поиска дополнительных, потенциально корригируемых звеньев патогенеза [3]. Согласно современной концепции, тиреоидный статус способен модулировать качественный и количественный состав таксономических групп микроорганизмов – комменсалов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В свою очередь, кишечный микробиом через механизмы внесистемной транслокации или посредством микробных метаболитов может влиять на функцию вегетативной нервной системы, активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, периферический метаболизм йодотиронинов и в целом на нейроиммунно-метаболический гомеостаз макроорганизма [3]. Кроме того, обсуждается роль кишечной микробиоты как модулятора воспалительных реакций при иммунопатологических процессах через секрецию биоактивных метаболитов и прямое взаимодействие с мукозальным иммунитетом [4]. Результаты исследования могут иметь существенную ценность для клинической практики. Выявление характерных паттернов дисбиоза, ассоциированных с гипо- и гипертиреозом, способно предоставить дополнительные, инструментально верифицируемые маркеры, которые могут учитываться в комплексной диагностике, особенно при субклинических и атипичных формах тиреоидной патологии. Установление связи между конкретными изменениями микробиоты и тиреоидным статусом открывает перспективы для разработки адьювантных методов лечения. Коррекция выявленных дисбиотических нарушений с помощью персонализированных пробиотических, пребиотических или метаболически ориентированных вмешательств может стать новым направлением патогенетической терапии, потенциально повышающим эффективность стандартной гормональной коррекции и улучшающим общее состояние пациентов [5, 6]. Понимание роли микробиома в поддержании тиреоидного гомеостаза важно для разработки рекомендаций по питанию и образу жизни, направленных на профилактику дисфункции ЩЖ у групп риска [7].

Цель исследования – изучение качественного и количественного состава микробиоты толстой кишки у мужчин с впервые выявленной дисфункцией ЩЖ (гипотиреозом и субклиническим гипертиреозом).

Материал и методы исследования

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое сравнительное наблюдательное исследование микробиоты толстой кишки у пациентов мужского пола с различным тиреоидным статусом.

Этическое одобрение

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «ИЭМ» (протокол № 3/26 от 20.09.2023). Все участники до включения в исследование были информированы о его целях и процедурах и подписали добровольное информированное согласие.

Материал исследования (участники)

В исследование была включена когорта из 129 мужчин в возрасте от 35 до 45 лет, проходивших плановое диспансерное наблюдение или обследовавшихся по поводу неспецифических жалоб. Все пациенты прошли скрининг функции ЩЖ, включающий эхографическое сканирование и определение сывороточных уровней тиреоидных гормонов.

Формирование групп

Основным методом стратификации явилась оценка тиреоидного статуса по результатам гормонального скрининга. На основании результатов определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3св) и свободного тироксина (Т4св) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа сформированы три группы наблюдения: группа эутиреоза (контрольная, n = 60): пациенты с уровнем ТТГ, Т3св и Т4св в пределах референсных значений; группа впервые выявленного гипотиреоза (n = 41): пациенты с повышенным уровнем ТТГ и сниженным уровнем Т4св.; группа впервые выявленного субклинического гипертиреоза (n = 28): пациенты со сниженным уровнем ТТГ при нормальных уровнях Т3св и Т4св.

Критерии исключения из исследования: установленный ранее диагноз заболевания ЩЖ; прием препаратов тиреоидных гормонов, тиреостатиков, антибиотиков, пробиотиков или пребиотиков в течение трех месяцев до исследования; наличие сахарного диабета, декомпенсированных соматических заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника, онкологической патологии; злоупотребление алкоголем; индекс массы тела ≥ 35 кг/м².

Методы исследования

1. Оценка тиреоидной функции: концентрации ТТГ, Т3св и Т4св определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном анализаторе «Victor X5» (PerkinElmer Inc., США) с использованием тест-систем производства «ВекторБест» (Россия).

2. Оценка кишечной микробиоты: у всех участников исследовали образцы копрофильтрата. Выделение ДНК проводили с использованием коммерческого набора для экстракции нуклеиновых кислот (ООО «НекстБио», Россия). Качественный и количественный анализ микробиоты выполняли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с помощью мультиплексной тест-системы «Колонофлор-16» (ООО «Альфалаб», Россия). Система позволяет детектировать и количественно оценить широкий спектр микроорганизмов толстой кишки: представителей нормофлоры (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* и др.), условно-патогенных (*Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.* и др.) и патогенных (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*) бактерий, а также грибов рода *Candida*. Амплификацию и детекцию проводили на амплификаторе «ДТ-Прайм» («ДНК-Технология», Россия). На основании полученных данных формировалось интегральное заключение о наличии и характере дисбиотических изменений толстой кишки.

Статистический анализ

Данные представлены в виде абсолютных чисел (n) и процентных долей (%) для категориальных переменных, а также в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]) для количественных переменных в зависимости от распределения. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Андерсона – Дарлинга. Для сравнения частот между группами использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ проводили с использованием статистического программного обеспечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика исследуемой выборки

В исследование были включены 129 пациентов мужского пола, разделенных на три группы в зависимости от тиреоидного статуса: группу эутиреоза (n = 60), группу впервые выявленного гипотиреоза (n = 41) и группу впервые выявленного субклинического гипертиреоза (n = 28). Клинико-демографические характеристики участников представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп наблюдения

Параметр	Различающиеся по тиреоидному статусу
----------	--------------------------------------

	Все респонденты (n = 129)	гипотиреоз (n = 41)	эутиреоз (n = 60)	субклинический гипертиреоз (n = 28)
Возраст				
Средний, лет	39,15±0,32 * (3,05) †	39,29±0,48 (3,34)	39,25±0,43 (3,03) *	39,32±0,57 (3,13)
Медиана, лет	39,0 (36,0; 42,0)	39,0 (37,0; 41,5)	39,0 (36,0; 42,0)	39,5 (36,25; 42,0)
Индекс массы тела, n (%)				
(18,5; 25,0] кг/м ²	23 (17,8 %)	5 (12,2 %)	11 (18,3 %)	7 (25,0 %)
(25,0; 30,0) кг/м ²	69 (53,5 %)	24 (59,5 %)	31 (51,6 %)	14 (50,0 %)
[30,0; 34,9) кг/м ²	37 (28,7 %)	12 (29,3 %)	18 (30,0 %)	7 (25,0 %)
Курение, n (%)				
Всего	75 (58,1 %)	23 (56,1 %)	34 (56,7 %)	18 (64,3 %)
До 20 сигарет в сутки	47 (62,6 %) *	16 (69,6 %)	21 (61,8 %)	10 (55,6 %)
Более 20 сигарет в сутки	28 (37,3 %)	7 (30,4 %)	13 (38,2 %)	8 (44,4 %)
† – здесь и далее в () указано стандартное отклонение, * – нормальное распределение признака по критерию Андерсона – Дарлинга, * – здесь и далее указан удельный вес признака от числа курящих				

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Как видно из табл. 1, группы были сопоставимы по основным демографическим и антропометрическим показателям. Средний возраст всей когорты составил 39,15±0,32 года. Избыточная масса тела или ожирение I степени зафиксированы у 106 (82,2 %) участников, распространенность курения – у 75 (58,1 %). Статистически значимых различий по возрасту, ИМТ и статусу курения между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Данные исследования качественного и количественного состава микробиоты толстой кишки

Анализ результатов ПЦР-РВ исследования копрофильтрата выявил ряд статистически значимых различий в составе кишечной микробиоты между группами (табл. 2).

При оценке частоты обнаружения микроорганизмов было установлено: достоверное снижение частоты выявления *Bacteroides thetaiotaomicron* в группе гипотиреоза по сравнению с группой гипертиреоза (85,4 % vs 100,0 %; $\chi^2 = 4,488$, $p = 0,035$); частота обнаружения *Blautia spp.* была значимо ниже в группе гипертиреоза, чем в группе гипотиреоза (78,6 % vs 95,1 %; $\chi^2 = 4,446$, $p = 0,035$); частота обнаружения *Streptococcus spp.* в группе эутиреоза была ниже, чем в группах гипотиреоза (85,0 % vs 97,6 %; $\chi^2 = 4,678$, $p = 0,031$) и гипертиреоза (85,0 % vs 100,0 %; $\chi^2 = 4,380$, $p = 0,038$).

Количественный анализ показал следующие изменения: в группе гипотиреоза статистически значимо чаще, чем в группе гипертиреоза, регистрировалось снижение или отсутствие *Lactobacillus spp.* (37,7 % vs 7,1 %; $\chi^2 = 5,901$, $p = 0,016$) (табл. 2); в группе субклинического гипертиреоза по сравнению с группами эутиреоза и гипотиреоза достоверно чаще отмечалось снижение или отсутствие *Faecalibacterium prausnitzii* (46,4 % vs 21,6 %, $p = 0,018$ и 46,4 % vs 19,5 %, $p = 0,018$ соответственно), снижение или отсутствие *Blautia spp.* (39,3 % vs 18,3 %, $p = 0,035$ и 39,3 % vs 12,2 %, $p = 0,009$ соответственно), повышение количества *Streptococcus spp.* (21,4 % vs 5,0 %, $p = 0,018$ и 21,4 % vs 2,4 %, $p = 0,011$ соответственно), снижение количества *Roseburia inulinivorans* (32,1 % vs 6,7 %, $p = 0,002$ и 32,1 % vs 4,5 %, $p = 0,003$ соответственно).

Для обеих групп с измененным тиреоидным статусом (гипо- и гипертиреоз) было характерно увеличение доли проб со снижением или отсутствием *Eubacterium rectale* по сравнению с группой эутиреоза (29,3 и 42,9 % vs 13,3 %; $p = 0,049$ и $p = 0,003$ соответственно). При этом в группе гипертиреоза чаще, чем в группе гипотиреоза, встречалось повышенное количество *Eubacterium rectale* (17,9 % vs 2,4 %; $p = 0,026$).

Для *Bifidobacterium spp.* были выявлены разнонаправленные изменения: в группах гипо- и гипертиреоза по сравнению с контролем чаще встречались как снижение/отсутствие (22,0 и 25,0 % vs 6,7 %; $p = 0,025$ и $p = 0,016$), так и повышение количества этого микроорганизма (29,3 и 32,1 % vs 11,7 %; $p = 0,027$ и $p = 0,021$).

Таблица 2

Качественный и количественный состав микробиоты толстой кишки у обследованных мужчин (n = 129)

Микроорганизмы	Референсные значения, lg (КОЕ)/мл	Группы пациентов, n (%)			Статистически значимые различия (p < 0,05)
		Гипотиреоз (n = 41)	Эутиреоз (n = 60)	Субклинический гипертиреоз (n = 28)	
Нормофлора и комменсалы					
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 ⁷ –10 ⁸	38 (92,7)	54 (90,0)	28 (100,0)	
в том числе снижение или отсутствие		13 (31,7 %) ^{1,3}	10 (16,7 %)	2 (7,1 %) ¹	¹ p = 0,016 (гипо vs. гипер)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10 ⁹ –10 ¹⁰	40 (97,6)	58 (96,7)	25 (89,3)	
в том числе снижение или отсутствие		9 (22,0 %) ²	4 (6,7 %)	7 (25,0 %) ²	² p = 0,025 (гипо vs. нормо); p = 0,016 (гипер vs. нормо)
в том числе повышение		12 (29,3 %) ²	7 (11,7 %)	9 (32,1 %) ²	² p = 0,027 (гипо vs. нормо); p = 0,021 (гипер vs. нормо)
<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶ –10 ⁸	39 (95,1)	57 (95,0)	27 (96,4)	
<i>Bacteroides spp.</i>	10 ⁹ –10 ¹²	28 (68,3)	42 (70,0)	19 (67,9)	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	допустимо любое количество	35 (85,4) ¹	53 (88,3)	28 (100,0) ¹	¹ p = 0,035 (гипо vs. гипер)
<i>Akkermansia muciniphila</i>	≤ 10 ¹¹	27 (65,9)	43 (71,6)	20 (71,4)	
<i>Prevotella spp.</i>	≤ 10 ¹¹	30 (73,2)	48 (80,0)	22 (78,6)	
Бутират-продуцирующие бактерии					
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	10 ⁸ –10 ¹¹	38 (92,7)	53 (88,3)	23 (82,1)	
в том числе снижение или отсутствие		8 (19,5 %) ^{1,3}	13 (21,6 %)	13 (46,4 %) ^{2,3}	² p = 0,018 (гипер vs. нормо); ³ p = 0,018 (гипер vs. гипо)
<i>Eubacterium rectale</i>	10 ⁸ –10 ¹¹	36 (87,8)	56 (93,3)	24 (85,7)	
в том числе снижение или отсутствие		12 (29,3 %) ²	8 (13,3 %)	12 (42,9 %) ²	² p = 0,049 (гипо vs. нормо); p = 0,003 (гипер vs. нормо)
в том числе повышение		1 (2,4 %) ¹	4 (6,7 %)	5 (17,9 %) ¹	¹ p = 0,026 (гипо vs. гипер)
<i>Blautia spp.</i>	10 ⁸ –10 ¹¹	39 (95,1) ¹	54 (90,0)	22 (78,6) ¹	¹ p = 0,035 (гипо vs. гипер)
в том числе снижение или отсутствие		5 (12,2 %) ^{1,3}	11 (18,3 %)	11 (39,3 %) ^{2,3}	² p = 0,035 (гипер vs. нормо); ³ p = 0,009 (гипер vs. гипо)
<i>Roseburia inulinivorans</i>	10 ⁸ –10 ¹⁰	41 (100,0)	60 (100,0)	27 (96,4)	
в том числе снижение		2 (4,9 %) ^{1,3}	4 (6,7 %)	9 (32,1 %) ^{2,3}	² p = 0,002 (гипер vs. нормо); ³ p = 0,003 (гипер vs. гипо)
Условно-патогенные					

Микроорганизмы	Референсные значения, lg (КОЕ)/мл	Группы пациентов, n (%)			Статистически значимые различия (p < 0,05)
		Гипотиреоз (n = 41)	Эутиреоз (n = 60)	Субклинический гипертиреоз (n = 28)	
<i>Streptococcus spp.</i>	≤ 10 ⁸	40 (97,6) ²	51 (85,0)	28 (100,0) ²	² p = 0,031 (гипо vs. нормо); p = 0,038 (гипер vs. нормо)
в том числе повышение		1 (2,4 %)	3 (5,0 %)	6 (21,4 %) ²	² p = 0,018 (гипер vs. нормо); p = 0,011 (гипер vs. гипо)
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 10 ⁸	39 (95,1)	60 (100,0)	28 (100,0)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤ 10 ⁴	35 (85,4)	50 (83,3)	24 (85,7)	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	≤ 10 ⁴	34 (82,9)	54 (90,0)	25 (89,3)	
<i>Candida spp.</i>	≤ 10 ⁴	36 (87,8)	55 (91,7)	26 (92,9)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 10 ⁴	35 (85,4)	51 (85,0)	24 (85,7)	
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	≤ 10 ⁴	32 (90,0)	51 (85,0)	24 (85,7)	
<i>Citrobacter spp.</i>	≤ 10 ⁴	38 (92,7)	54 (90,0)	26 (92,9)	
<i>Enterobacter spp.</i>	≤ 10 ⁴	37 (90,2)	52 (86,7)	26 (92,9)	
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 10 ⁶	29 (70,7)	44 (73,3)	20 (71,4)	
Археи					
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	≤ 10 ¹⁰	38 (92,7)	59 (98,3)	25 (89,3)	
<i>Methanosphaera stadtmanae</i>	≤ 10 ⁶	31 (75,6)	43 (71,6)	19 (67,9)	
<i>Ruminococcus spp.</i>	≤ 10 ¹¹	28 (68,3)	42 (70,0)	18 (64,3)	
Интегральные показатели дисбиоза [†]					
Снижение численности бутират-продуцентов	—	12 (29,3) ^{1,3}	8 (13,3)	16 (57,1) ^{2,3}	² p < 0,001 (гипер vs. нормо); ³ p = 0,021 (гипер vs. гипо)
Избыточное количество некоторых представителей	—	6 (14,6)	7 (11,7)	9 (32,1) ²	² p = 0,021 (гипер vs. нормо)
[†] Приведены только показатели, по которым выявлены статистически значимые межгрупповые различия. Примечание: статистически значимые отличия (p < 0,05) обозначены: ¹ – между группами гипо- и гипертиреоза; ² – по сравнению с группой нормотиреоза; ³ – между группами гипо- и гипертиреоза (для количественных подгрупп)					

Интегральная оценка состояния микробиоценоза

Сводная оценка с использованием критериев тест-системы «Колонофлор-16» подтвердила наличие специфических дисбиотических сдвигов (табл. 3).

Гипотиреоз ассоциировался с достоверно более высокой частотой снижения количества лактобактерий по сравнению как с эутиреозом (26,8 % vs 6,7 %; $\chi^2 = 7,83$, $p = 0,006$), так и с гипертиреозом (26,8 % vs 7,1 %; $\chi^2 = 4,217$, $p = 0,041$).

Субклинический гипертиреоз, в свою очередь, характеризовался наиболее выраженным снижением численности бутират-продуцирующих бактерий (57,1 %), что значительно отличало эту группу как от контроля (13,3 %, $p < 0,001$), так и от группы гипотиреоза (29,3 %, $p = 0,021$). Кроме того, в данной группе чаще регистрировалось избыточное количество отдельных представителей микробиоты (32,1 % vs 11,7 % в контроле; $p = 0,021$).

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что измененный тиреоидный статус сопровождается специфическими изменениями в составе кишечной микробиоты. Для гипотиреоза характерно снижение количества лактобактерий, в то время как при субклиническом гипертиреозе отмечается более выраженное снижение бутират-продуцирующей функции микробиоты и тенденция к избыточному росту отдельных бактериальных таксонов.

Таблица 3

Интегральная оценка биоценоза толстой кишки

Микроорганизмы	Группы пациентов		
	гипотиреоз (n = 41)	эутиреоз (n = 60)	субклинический гипертиреоз (n = 28)
Снижение количества лактобактерий	11 (26,8 %) #	4 (6,7 %)	2 (7,1 %) *
Снижение количества бифидобактерий	8 (19,5 %)	4 (6,7 %)	4 (14,3 %)
Снижение численности бутират-продуцирующих бактерий	12 (29,3 %) ##	8 (13,3 %)	16 (57,1 %) ##
Снижение численности отдельных представителей нормофлоры кишечника	19 (46,3 %)	21 (35,0 %)	11 (39,3 %)

Отсутствие некоторых представителей нормофлоры кишечника	5 (12,2 %)	9 (15,0 %)	4 (14,3 %)
Избыточное количество некоторых представителей микрофлоры кишечника	6 (14,6 %)	7 (11,7 %)	9 (32,1 %)
Избыточный бактериальный рост	7 (17,1 %)	6 (10 %)	4 (14,3 %)
Статистически значимые отличия: * – от группы эутиреоза, # – между гипо- и гипертиреозидными			

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Настоящее исследование выявило статистически значимые и специфические изменения состава кишечной микробиоты у пациентов с впервые выявленным гипотиреозом и субклиническим гипертиреозом по сравнению с эутиреозидным контролем. Полученные данные вносят вклад в растущий массив доказательств, подтверждающих существование двунаправленной связи между тиреозидным статусом и микробиоценозом кишечника [8].

Ключевым выводом является специфичность микробиотических изменений в зависимости от типа дисфункции щитовидной железы (ЩЖ). В группе гипотиреоза отмечено достоверное снижение численности *Lactobacillus spp.*, что согласуется с некоторыми предыдущими работами [9]. Учитывая роль лактобактерий в поддержании целостности кишечного барьера и метаболизме селена – критического элемента для синтеза тиреозидных гормонов [10], – обнаруженный дефицит может быть не просто следствием, но и одним из патогенетических звеньев гипотиреоза. Однако важно отметить, что данные литературы на этот счет противоречивы [11], что может объясняться различиями в методах исследования или характеристиках популяций.

Наиболее выраженные изменения при субклиническом гипертиреозе затрагивали сообщество бутират-продуцирующих бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Blautia spp.*, *Roseburia inulinivorans*). Поскольку бутират является ключевым метаболитом для гомеостаза кишечника и обладает системным противовоспалительным действием, его дефицит может опосредовать провоспалительные эффекты избытка тиреозидных гормонов. Это предположение подкрепляется одновременным ростом доли *Streptococcus spp.*, часто ассоциируемых с провоспалительным потенциалом. Обнаруженный паттерн, а именно снижение бутират-продуцентов, может быть важным звеном, связывающим

гипертиреоидное состояние с усилением системного низкоуровневого воспаления, способного, в свою очередь, влиять на периферический метаболизм гормонов ЩЖ [12].

Ограничения, которые следует учитывать при интерпретации этих выводов, включают методологический подход. Используемая в исследовании мультиплексная ПЦР-тест-система, обеспечивая точную количественную оценку целевых таксонов, не позволяет охарактеризовать полное таксономическое разнообразие и функциональный потенциал микробиома [13]. Следовательно, другие потенциально значимые микробные сдвиги могли остаться незамеченными. Кроме того, перекрестный дизайн исследования, хотя и выявляет убедительные ассоциации, не позволяет установить причинно-следственную связь – является ли дисбиоз причиной, следствием или сопутствующим фактором тиреоидной дисфункции. Характеристики исследуемой когорты (только мужчины среднего возраста) ограничивают экстраполяцию результатов на женщин, детей и пожилых. Также в исследовании не учитывали потенциально влияющие факторы, такие как особенности диеты или прием лекарств, не связанных с ЩЖ. Важным клиническим ограничением является отсутствие дифференциации по этиологии тиреоидной патологии (например, аутоиммунная vs. неаутоиммунная), что могло бы уточнить микробиотические профили. Наконец, небольшой размер выборки требует осторожности при обобщении выводов и подчеркивает необходимость валидации в более масштабных исследованиях.

Несмотря на эти ограничения, выявленные изменения согласуются с известными патофизиологическими механизмами оси «кишечник – щитовидная железа». Дисбиотические сдвиги могут нарушать всасывание микроэлементов (йод, селен, цинк) и энтерогепатическую циркуляцию тироксина [14], потенциально усугубляя гормональный дисбаланс. Таким образом, специфические паттерны, в частности снижение лактобактерий при гипотиреозе и бутират-продуцентов при гипертиреозе, в будущем могут приобрести значение дополнительных лабораторных маркеров. Более того, полученные данные обосновывают целесообразность изучения пребиотических и пробиотических (в частности, направленных на поддержку бутиратных бактерий) стратегий в качестве адьювантных методов коррекции тиреоидных нарушений [15]. Для подтверждения этой гипотезы и установления причинно-следственных связей необходимы дальнейшие проспективные и интервенционные исследования с применением методов метагеномного секвенирования и тщательным учетом смешивающих факторов.

Заключение

Проведенное исследование позволило выявить специфические изменения в составе кишечной микробиоты, ассоциированные с впервые выявленными гипотиреозом и субклиническим гипертиреозом у мужчин среднего возраста. Для гипотиреоза характерно

снижение количества *Lactobacillus spp.*, в то время как при субклиническом гипертиреозе наблюдается более выраженное угнетение бутират-продуцирующей функции микробиоты (снижение *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Blautia spp.*, *Roseburia inulinivorans*) и тенденция к увеличению доли *Streptococcus spp.*

Полученные данные углубляют понимание патогенетической роли оси «кишечник – щитовидная железа» и подтверждают, что дисбиотические изменения являются неотъемлемым компонентом тиреоидной дисфункции даже на ее субклинических стадиях. Выявленные микробиотические сигнатуры могут служить дополнительными диагностическими маркерами, особенно в случаях атипичного или бессимптомного течения.

Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение причинно-следственных отношений в выявленных ассоциациях, а также оценка клинической эффективности таргетной коррекции кишечного дисбиоза как компонента комплексной терапии пациентов с дисфункцией щитовидной железы.

Список литературы

1. Cortés M., Olate P., Rodriguez R., Diaz R., Martínez A., Hernández G., Sepulveda N., Paz E. A., Quiñones J. Human Microbiome as an Immunoregulatory Axis: Mechanisms, Dysbiosis, and Therapeutic Modulation // *Microorganisms* 2025. Vol. 13. P. 2147. DOI: 10.3390/microorganisms13092147.
2. Ihnatowicz P., Drywień M., Wątor P., Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis // *Ann Agric Environ Med*. 2020. Vol. 27 (2). P. 184–193. DOI: 10.26444/aaem/112331.
3. Sessa L., Malavolta E., Sodero G., Cipolla C., Rigante D. The conspiring role of gut microbiota as primer of autoimmune thyroid diseases: a scoping focus // *Autoimmun Rev*. 2025. P. 103780. DOI: 10.1016/j.autrev.2025.103780.
4. Zeng L., Qian Y., Cui X., Zhao J., Ning Z., Cha J., Wang K., Ge C., Jia J., Dou T., Chen H., Liu L., Bao Z., Jian Z. Immunomodulatory role of gut microbial metabolites: mechanistic insights and therapeutic frontiers // *Front Microbiol*. 2025 Sep 17. Vol. 16. P. 1675065. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1675065. PMID: 41040871; PMCID: PMC12484209.
5. Jiang T., Yang X., Wu B., et al. Gut microbiota in hypothyroidism: pathogenic mechanisms and opportunities for precision microbiome interventions // *Front Microbiol*. 2025. Vol. 16. P. 161211. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1661211.

6. Calcaterra V., Penagini F., Rossi V. et al. Thyroid disorders and inflammatory bowel disease: an association present in adults but also in children and adolescents // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025. Vol. 16. P. 145241. DOI: 10.3389/fendo.2025.145241.
7. Елиашевич С. О., Зимина П. А., Драпкина О. М. Питание, кишечная микробиота и аутоиммунная патология щитовидной железы // *Профилактическая медицина*. 2025. № 28 (1). С. 102–108. DOI: 10.17116/profmed202528011102.
8. Virili C., Stramazzo I., Bagaglini M. F. et al. The relationship between thyroid and human-associated microbiota: A systematic review of reviews // *Rev Endocr Metab Disord*. 2024. Vol. 25 (1). P. 215–237. DOI: 10.1007/s11154-023-09839-9.
9. Zawadzka K., Kałuzińska K., Świerz M. J., Sawiec Z., Antonowicz E., Leończyk-Spórna M., Abadi A. K., Trofimiuk-Müldner M., and Bała M. Are probiotics, prebiotics, and synbiotics beneficial in primary thyroid diseases? A systematic review with meta-analysis // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. Online. 2023. Vol. 30 (2). P. 217–223. DOI: 10.26444/aaem/162732.
10. Yao Z., Zhao M., Gong Y., Chen W., Wang Q. et al. Relation of gut microbes and l-thyroxine through altered thyroxine metabolism in subclinical hypothyroidism subjects // *Front Cell Infect Microbiol*. 2020. Vol. 10. P. 49. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00495.
11. Liu X., Liu J., Zhang T., Wang Q., Zhang H. Complex relationship between gut microbiota and thyroid dysfunction: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. P. 127383. DOI: 10.3389/fendo.2023.1267383.
12. Xie L., Zhao H., Chen W. Relationship between gut microbiota and thyroid function: a two-sample Mendelian randomization study // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. P. 1240752. DOI: 10.3389/fendo.2023.1240752.
13. Hong S., Bunge J., Leslin C. et al. Polymerase chain reaction primers miss half of rRNA microbial diversity // *ISME J*. 2009. Vol. 3. P. 1365–1373. DOI: 10.1038/ismej.2009.89.
14. Bargiel P., Szczuko M., Stachowska L., Prowans P., Czapla N. et al. Microbiome metabolites and thyroid dysfunction // *J. Clin Med*. 2021. Vol. 10 (16). P. 3609. DOI: 10.3390/jcm10163609.
15. Karimi M., Rabiei R., Kazemi K., Motlagh R. B., Asbaghi O. Effects of probiotics and synbiotics oral supplementation on thyroid function in adults: a grade-assessed systematic review and meta-analysis // *Thyroid Res*. 2025. Vol. 18 (1). P. 39. DOI: 10.1186/s13044-025-00257-4.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование: Финансирование выполнено в рамках темы государственного задания ФГБНУ «ИЭМ» FGWG 2025-0018.

Financing: The financing was carried out within the framework of the theme of the state assignment of the Federal State Budgetary Budgetary Institution “IEM” FGWG 2025-0018.