

Клеточные и биохимические механизмы раннего атеросклероза при гипотиреозе: роль гормонов щитовидной железы

А.Р. Садыкова^{1,2}, З.В. Иванов¹, К.Ю. Гимадиев¹, М.А. Макаров¹, А.М. Садыкова², А.М. Козлова³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, 49

²ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», 420132, Россия, Казань, ул. Чуйкова, 54

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, 29

Реферат. Введение. Гипотиреоз, в том числе субклинический, является распространенным эндокринным нарушением, ассоциированным с риском раннего развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Понимание клеточных и биохимических механизмов, лежащих в основе этой взаимосвязи, критически важно для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гипотиреозом. Недостаточная изученность этих механизмов ограничивает возможности превентивных мер и оптимизации терапии. **Цель исследования** – изучение современного уровня знаний о клеточных и биохимических механизмах влияния гипотиреоза на раннее развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса. **Материал и методы.** Проанализированы статьи из библиографических баз данных CyberLeninka, PubMed, E-library. **Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования подтверждают, что гипотиреоз, включая его субклиническую форму, негативно влияет на эндотелий, способствуя развитию атеросклероза. Нарушение продукции оксида азота, усиление окислительного стресса и дисбаланс липидного обмена приводят к эндотелиальной дисфункции. Повышенные уровни окисленных липопротеидов низкой плотности и аргиназы дополнительно усугубляют сосудистые нарушения. Гипотиреоз сопровождается хроническим воспалением, увеличением уровня С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α. Эти изменения способствуют активации макрофагов и образованию атеросклеротических бляшек. Особое внимание уделяется роли тиреотропного гормона, который, независимо от уровня тиреоидных гормонов, способствует воспалению и ускоряет развитие атеросклероза. Экспериментальные модели показали, что тиреотропный гормон активирует провоспалительные пути NF-κB и митоген-активируемая протеинкиназа в макрофагах, повышая уровень интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α и нарушая отток холестерина. Клинические исследования подтверждают, что субклинический гипотиреоз связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда и ишемическую болезнь сердца. Пациенты с этим состоянием имеют более высокую артериальную жесткость и смертность от сердечно-сосудистых осложнений. **Выводы.** Полученные данные подчеркивают значимость мониторинга функции щитовидной железы и контроля уровня тиреотропного гормона в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у пациентов с субклиническим гипотиреозом.

Ключевые слова: гипотиреоз, тиреотропный гормон, атеросклероз, оксид азота, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Садыкова А.Р., Иванов З. В., Гимадиев К.Ю., [и др.]. Клеточные и биохимические механизмы раннего атеросклероза при гипотиреозе: роль гормонов щитовидной железы // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, прил. 1. – С. 90–95. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(suppl.1).90-95.

Cellular and biochemical mechanisms of early atherosclerosis in hypothyroidism: Role of thyroid hormones

Aida R. Sadykova^{1,2}, Zahar V. Ivanov¹, Kamil U. Gimadiev¹, Maxim A. Makarov¹, Alsu M. Sadykova², Aigoul M. Kozlova³

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia

²City Clinical Hospital No. 7, 54 Chuykova str., 420132 Kazan, Russia

³Republican Clinical Oncology Dispensary, 29 Sibirsky Trakt str., 420029 Kazan, Russia

Abstract. Introduction. Hypothyroidism, including its subclinical form, is a common endocrine disorder associated with an increased risk of early atherosclerosis and cardiovascular diseases. Understanding the cellular and biochemical mechanisms underlying this relationship is critical for developing efficient strategies aimed at the prevention and treatment of cardiovascular complications in patients with hypothyroidism. The limited understanding of these mechanisms restricts the possibilities of taking preventive measures and optimizing the therapy. **Aim.** To review the state of knowledge regarding the cellular and biochemical mechanisms of how hypothyroidism affects the early development and progression of atherosclerotic process. **Materials and Methods.** Publications in the bibliographical databases were reviewed, such as CyberLeninka, PubMed, and eLibrary. **Results and Discussion.** The findings of this study confirm that hypothyroidism, including its subclinical form, affects adversely the endothelium, contributing to the development of atherosclerosis. Impaired nitric oxide production, increased oxidative stress, and dyslipidemia lead to endothelial dysfunction. Elevated levels of oxidized low-density lipoproteins and arginase further exacerbate vascular impairments. Hypothyroidism is accompanied by chronic inflammation, an increased level of C-reactive protein, interleukin-6, and tumor necrosis factor-α. These changes promote macrophage activation and formation of atherosclerotic plaques. Particular attention is given to the role of thyroid-stimulating hormone. Regardless of thyroid hormone levels, thyroid-stimulating hormone promotes inflammation and accelerates atherosclerosis progression. Experimental models have shown that thyroid-stimulating hormone activates pro-inflammatory pathways NF-κB and mitogen-activated protein kinase in macrophages, increasing levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-α and impairing cholesterol efflux. Clinical studies confirm that subclinical hypothyroidism is associated with an increased risk of cardiovascular diseases, including myocardial infarction and coronary heart disease. Patients having this condition exhibit higher arterial stiffness and mortality rate due to cardiovascular complications. **Conclusions.** The data obtained emphasize the importance of monitoring the thyroid function and controlling the thyrotropin levels in the prevention of cardiovascular diseases, especially in patients with subclinical hypothyroidism.

Keywords: hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone, atherosclerosis, nitric oxide, endothelial dysfunction.

For citation: Sadykova, A.R.; Ivanov, Z.V.; Gimadiev, K.U.; et al. Cellular and biochemical mechanisms of early atherosclerosis in hypothyroidism: Role of thyroid hormones. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025; 18 (suppl.1): 90-95.

DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(suppl.1).90-95.

Введение. Атеросклероз (АС) является широко распространенным и клинически значимым артериосклеротическим заболеванием, которое служит патологической основой для различных обструктивных сосудистых нарушений. Частота АС во всех странах мира за последние 50 лет значительно возросла и продолжает увеличиваться во всех Европейских странах. Заболевание обычно проявляется во второй половине жизни. Осложнения АС являются одними из наиболее частых причин инвалидности и смертности в большинстве стран мира. Гиперлипидемия, возникающая в результате снижения уровня гормонов щитовидной железы при гипотиреозе, рассматривается как ключевой фактор в патогенезе АС. В частности, многочисленные недавние клинические исследования продемонстрировали, что субклинический гипотиреоз (СГ) может повышать уровень липидов в крови и увеличивать риск АС, даже когда уровень гормонов щитовидной железы остается в пределах нормы, при условии повышения уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Это означает, что ТТГ может вносить независимый вклад в развитие АС, независимо от уровня гормонов щитовидной железы. Изменения сердечной функции, вызванные тиреоидными гормонами, известны уже более 150 лет; однако биохимические и клеточные основы действия трийодтиронина (Т3) на развитие раннего АС были и остаются не до конца изученными. Настоящее исследование представляет детальный анализ литературных данных о биохимических и клеточных механизмах влияния тиреоидных гормонов на развитие раннего АС.

Цель исследования. Целью данного исследования является систематизация и анализ современных знаний о клеточных и биохимических механизмах, посредством которых гипотиреоз влияет на раннее развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса. В рамках исследования было уделено внимание роли тиреоидных гормонов в регуляции липидного обмена, функции эндотелия и воспалительных реакций, а также их взаимодействию с различными молекулярными мишенями, что может способствовать улучшению понимания патогенеза АС у пациентов с гипотиреозом.

Материалы и методы. Для написания настоящей статьи был проведен обзор литературы с использованием баз данных PubMed, E-library и CyberLeninka. Анализ охватил более 60 научных публикаций, включающих оригинальные исследования, обзоры и мета-анализы, посвященные взаимосвязи гипотиреоза и сердечно-сосудистых заболеваний. Критерии отбора публикаций включали: публикации на английском и русском языках, опубликованные за последние 10 лет, содержащие данные о клеточных и биохимических механизмах.

Результаты и их обсуждение. Эндотелий является ключевой целью для гормонов щитовидной железы [1,2]. Как клинический, так и СГ инициируют сердечно-сосудистые заболевания посредством нарушения здоровой функции эндотелия несколькими способами, способствуя воспалению, вызывая нарушения липидного обмена и окислительный стресс, а также повышая артериальное давление [3,4]. Все эти факторы влияют на экспрессию и активность различных вазорелаксантных и вазоконстрикторных молекул,

среди которых те, которые регулируют выработку NO, находятся в наиболее критической группе [5,6,7]. При гипотиреозе экспрессия печеночных рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и активность холестерин- α -монооксигеназы снижаются, что приводит к снижению клиренса ЛПНП [8,9]. Дислипидемия увеличивает асимметричные уровни диметиларгинина (АДМА) и снижает ферментативную активность диметиларгинин диметиламиногидролазы [10,11], что приводит к снижению продукции NO [12]. Одновременно с этим при гипотиреозе воспалительные процессы также способствуют эндотелиальной дисфункции за счет снижения экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и повышения уровня эндотелина-1 [13,14]. Хотя этот процесс плохо изучен, данные свидетельствуют о вовлечении различных воспалительных факторов, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [15,16]. Гипотиреоз также усиливает повышение уровня аргиназы в эндотелиальных клетках, тем самым способствуя окислительному стрессу и дополнительному нарушению эндотелиальной функции [17,18]. Окислительный стресс вместе с воспалением усиливает прогрессирование АС в порочном круге, поскольку воспаление вызывает окислительный стресс и наоборот [19,20]. Окислительный стресс способствует экспрессии воспалительных сигнальных путей, провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые, в свою очередь, усиливают генерацию активных форм кислорода (АФК) [21,22]. НАДФН-оксидаза является широко экспрессируемым ферментом, в основном в гладких мышцах сосудов, участвующим в генерации АФК [23,24]. Более высокая экспрессия НАДФН-оксидазы увеличивается в результате процесса старения, что приводит к эндотелиальной дисфункции, воспалению сосудов и митохондриальному и клеточно-индуцированному окислительному стрессу [25]. Предварительная обработка модели инфаркта миокарда у крыс с помощью Т3 и тироксина снижает уровень АФК, в то же время увеличивая экспрессию eNOS, общую активность синтазы оксида азота (NOS) и уровень NO в инфарктном сердце. Гормоны щитовидной железы напрямую влияют на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, стимулируя синтез субстратов ренина в печени. При гипотиреозе уровень ренина снижается, а артериальное давление повышается.

Гормоны щитовидной железы оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему через геномные и негеномные сигнальные механизмы. Основное воздействие этих гормонов осуществляется на эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов посредством связывания Т3 с ядерными рецепторами (THR- α 1 и THR- β), что приводит к регуляции транскрипции различных генов, включая ген NOS3, который отвечает за кодирование eNOS третьего типа. Т3 также влияет на сосудистый тонус через негеномные сигнальные пути, в частности, активируя каскад фосфатидилинозитол 3-киназ (PI3K)/Akt и стимулируя продукцию NO эндотелиальных клетках. Исследование показало, что ухудшение эндотелий-зависимой сосудистой релаксации при гипотиреозе связано с повышением уровня Ox-LDL, что ингибирует негеномное действие Т3 через сигнальные пути Akt

[26]. Кроме того, ТЗ способствует вазорелаксации через эндотелий-независимый механизм, активируя сигнализацию протеинкиназы G (PKG) и вазодилатор-стимулированный фосфопротеин (VASP) в гладкомышечных клетках сосудов (VSMC). Тиреоидные гормоны также усиливают захват L-аргинина эндотелиальными клетками, активируя соответствующие транспортеры. Этот эффект может быть обусловлен активацией рецептора интегрин $\alpha v \beta 3$, а также путями, связанными с MAPK, PI3K и внутриклеточными сигналами Ca^{2+} [27,28]. Дополнительно, тиреоидные гормоны могут регулировать функцию белка кавеолина, поскольку при гипотиреозе наблюдается снижение активности eNOS, связанное с повышенной экспрессией кавеолина 1 [29]. У пациентов с СГ повышенный уровень ТТГ может приводить к дефициту eNOS, поскольку он связывается с экстраклеточными рецепторами тиреотропного гормона (TSHR) и снижает экспрессию eNOS и простаглицина I2 в эндотелиальных клетках [30]. Таким образом, спектр действия тиреоидных гормонов обширен и включает в себя как геномные, так и негеномные взаимодействия, которые запускают каскад биохимических превращений, влияющих на нормальное функционирование эндотелия [31]. Недостаток гормонов щитовидной железы приводит к нарушению работы этих механизмов и как следствие могут приводить к необратимым повреждениям сосудов [32].

В ходе исследования стало известно, что не только пониженный уровень тиреоидных гормонов становится причиной развития АС [33]. В настоящее время уделяется большое внимание роли рилизинг-гормона щитовидной железы – ТТГ [34,35]. У пациентов с СГ уровень гормонов щитовидной железы остается нормальным, а уровень ТТГ повышается [36,37]. Это говорит о том, что ТТГ также может играть роль в АС независимо от его влияния на гормоны щитовидной железы [38,39]. Таким образом, это позволяет предположить существование новых механизмов, посредством которых ТТГ, как независимый фактор риска АС, усугубляет сосудистое воспаление и способствует атерогенезу [40, 41].

Причинно-следственная связь между ТТГ и АС была продемонстрирована с использованием мышей с искусственно выключенными генами рецепторов ТТГ и аполипопротеина Е [42]. Более того, исследование *in vitro* выявило новый провоспалительный эффект ТТГ на макрофаги, и его значение было дополнительно подтверждено с использованием мышей с дефицитом вышеуказанных генов в миелоидных клетках [43]. Поскольку макрофаги играют ключевую роль в АС, а также значительно подвержены влиянию абляции генов рецепторов ТТГ, мы задались вопросом, влияют ли макрофаги непосредственно на ТТГ [44]. Экспрессия ТТГ в перитонеальных макрофагах мышей и макрофагах бляшек была впервые подтверждена иммунофлуоресценцией [45]. Затем макрофаги обрабатывали ТТГ *in vitro*, и наблюдалась дозозависимая индукция ФНО- α и ИЛ-6 [46]. Более того, ТТГ значительно повышал уровень NOS, ИЛ-6 и ФНО- α , трех маркеров, вовлеченных в острое воспаление, и снижал уровень ряда маркеров, связанных с разрешением воспаления, включая аргиназу 1, рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом гамма, рецептор печени X альфа и транспортер кассетного связывания A1, которые участвуют в транспорте холестерина, что приводит к усугублению накопления холестерина в атеросклеротической бляшке в присутствии Ox-LDL

[47]. Следовательно, ТТГ напрямую стимулирует воспаление макрофагов [48,49].

Чтобы выявить механизмы, лежащие в основе провоспалительного эффекта ТТГ, был изучен ряд путей, связанных с воспалением [50]. Стимуляция ТТГ привела к ядерной транслокации белка p65, вызывая фосфорилирование ингибитора каппа B (I κ B) и деградацию ингибитора каппа α (I κ B α) в зависимости от дозы и времени [51]. С другой стороны, фосфорилирование внеклеточной сигнал-регулируемой киназы 1 и 2 (ERK1/2), N-концевых киназ (JNKs) p46/p54 и p38 α MAPK14 также увеличивается при обработке ТТГ, что позволяет предположить, что пути MAPK также участвуют в передаче воспаления макрофагов, вызванного ТТГ [52]. TSHR несет исключительную ответственность за активацию этих путей, поскольку подавление TSHR заметно блокировало эти эффекты ТТГ [53]. Напротив, провоспалительный эффект ТТГ был незначительным в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках и нейтрофилах [54]. Таким образом ТТГ, связываясь со своим рецептором (TSHR) на макрофагах, запускает каскад реакций внутри клетки, который приводит к активации путей NF- κ B и MAPK [55]. Эти пути активируют гены, отвечающие за воспаление. Важно, что этот эффект ТТГ наиболее выражен именно в макрофагах, что подчеркивает роль ТТГ в воспалении в контексте АС [56]. Кроме того, ускоренный АС у пациентов с СГ может быть обусловлен подавлением пути трансформирующего фактора роста- β -активируемой киназы 1 (TAK1) и пути AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK), которые снижают активность макрофагов [57]. Повышенный уровень ТТГ при СГ ингибирует AMPK в первичных гепатоцитах мышей и в клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2) [58]. ТТГ подавляет макрофагальный TAK1 и HepG2. Следовательно, ингибирование пути TAK-AMPK запускает индукцию макрофагов и высвобождение провоспалительных цитокинов. Таким образом, вызванное ТТГ сосудистое воспаление может быть потенциальным механизмом развития и прогрессирования АС.

Воспаление, связанное с макрофагами, играет решающую роль в АС. Неконтролируемое воспаление может напрямую препятствовать оттоку холестерина макрофагами и эффероцитозу, что приводит к накоплению детрита и увеличению некротических ядер. Более того, воспалительные медиаторы, выделяемые макрофагами бляшек, усугубляют локальное повреждение тканей, что, в свою очередь, вызывает еще большее воспаление, образуя порочный круг. Как показали исследования, ТТГ способствует воспалению макрофагов и напрямую способствует АС.

Данные из различных исследований подтвердили связь между СГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [59,60]. Наблюдательное исследование, включавшее женщин с СГ, показало более высокую частоту инфаркта миокарда [61]. Исследование, проведенное Линдеманом и соавторами [62], показало, что пациенты с СГ с уровнем ТТГ > 10 мМЕ/л были связаны с ишемической болезнью сердца по сравнению с пациентами с уровнем ТТГ < 4,6 мМЕ/л. Кроме того, скорость пульсовой волны, которая является индикатором артериальной жесткости и АС, увеличивается у пациентов с СГ по сравнению со здоровыми контрольными лицами [63]. Продольное исследование показало положительную корреляцию между сердечно-сосудистыми событиями и СГ [64]. В частности, СГ усугубляет сердечно-

сосудистый риск и сердечную смертность у пациентов с фоновыми сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению с эутиреоидными пациентами [65]. В этом состоянии СГ связан с более высокой смертностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Уровень ТТГ положительно коррелирует с уровнем гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с первичным гипотиреозом (ПГТ) [66]. Наблюдательное исследование с участием 64 пациентов с ПГТ в сравнении с 64 здоровыми людьми из контрольной группы показало, что уровень ТТГ у пациентов с ПГТ значительно коррелирует с липидным профилем и уровнем гомоцистеина в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Гипергомоцистеинемия при ПГТ развивается из-за нарушения метаболизма и выведения гомоцистеина [67]. Кроме того, инсулинорезистентность при СГ способствует развитию гипергомоцистеинемии за счёт снижения метаболизма гомоцистеина. Сенгул и др. обнаружили, что уровень гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с СГ был выше, чем в контрольной группе. Интересно, что заместительная терапия L-тироксина улучшает гипергомоцистеинемия у пациентов с СГ за счёт улучшения метаболизма гомоцистеина [68]. Гипергомоцистеинемия при ПГТ способствует развитию инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых осложнений. Гипергомоцистеинемия считается потенциальным фактором риска развития и прогрессирования АС. Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития АС, вызывая дисфункцию эндотелия, воспаление сосудов и высвобождение провоспалительных цитокинов. Эти результаты указывают на то, что гипергомоцистеинемия, вызванная ТТГ, может быть одним из возможных механизмов развития АС [69].

Выводы.

Гипотиреоз, в том числе и субклинический, оказывает значительное влияние на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь через нарушение функции эндотелия и формирование АС. Щитовидные гормоны играют ключевую роль в поддержании сосудистого гомеостаза как через геномные, так и негеномные механизмы, влияя на синтез NO, сосудистый тонус, липидный обмен и антиоксидантную защиту. Нарушения при гипотиреозе, включая воспаление, дислипидемию, окислительный стресс и снижение активности eNOS, приводят к эндотелиальной дисфункции и ускоренному развитию АС.

Особое внимание привлекает ТТГ, который при гипотиреозе может оказывать прямое провоспалительное действие независимо от уровня тиреоидных гормонов. Исследования показывают, что ТТГ стимулирует активацию макрофагов, усиливает выработку провоспалительных цитокинов и нарушает механизмы разрешения воспаления, способствуя прогрессированию АС. Также ТТГ воздействует на клеточные сигнальные пути, включая NF-κB, MAPK, TAK1 и AMPK, что дополнительно усиливает воспалительную реакцию и нарушает липидный обмен.

Таким образом, гипотиреоз, в том числе и субклинический, представляет собой значимый независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, а ТТГ может быть не только маркером, но и активным участником атерогенеза. Эти данные подчеркивают необходимость раннего выявления и мониторинга гипотиреоза, а также возможного пересмотра подходов к его лечению с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Diego Z, Sneha B, Khawar T, et al. Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Cureus*. 2024; 16(1): e52512. DOI: 10.7759/cureus.52512
2. Anne RC, Akshay SD, Marco M, et al. The Thyroid and Cardiovascular Disease: A Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. *HHS Public Access*. 2019; 139(25): 2892–2909. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859
3. Anne RC, Paul WL. Hypothyroidism and Atherosclerosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003; 88(6): 2438–2444. DOI: 10.1210/jc.2003-030398
4. Papadopoulou AM, Bakogiannis N, Skrapari I, et al. Thyroid Dysfunction and Atherosclerosis: A Systematic Review. *In Vivo*. 2020; 34(6): 3127–3136. DOI: 10.21873/invivo.12147
5. Zoran MG, Milan MO, Emina M, et al. Regulation of nitric oxide production in hypothyroidism. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2020; 124: e109881. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109881
6. Zoran MG, Milan MO, Emina M, et al. Serum nitric oxide levels correlate with quality of life questionnaires scores of hypothyroid females. *Medical Hypotheses*. 2019; 131: e109299. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.109299
7. Ming Lu, Chong-Bo Yang, Ling Gao, Jia-Jun Zhao. Mechanism of subclinical hypothyroidism accelerating endothelial dysfunction (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2014; 9 (1): 3–10. DOI: 10.3892/etm.2014.2037
8. Armando P, Silvia MF, Giusy E et al. Hypothyroidism and metabolic cardiovascular disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2024; 15: 408684. DOI: 10.3389/fendo.2024.1408684
9. Duntas LH, Brenta G. A. Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 3(9): 511. DOI: 10.3389/fendo.2018.00511
10. Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, et al. Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020; 2020: 5245308. DOI: 10.1155/2020/5245308
11. Lee T-S, Lu T-M, Chen C-H, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and accelerates atherosclerosis by disturbing the asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminotransferase 2 pathway. *Redox Biology*. 2021; 46: 102108. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102108
12. Xin Su, Hua Peng, Xiang Chen. Hyperlipidemia and hypothyroidism. *Clinica Chimica Acta*. 2022; 527: 61–70. DOI: 10.1016/j.cca.2022.01.006
13. Dilek Ai, Engin K, Aysel GT. Endocan, TGF-beta, and ADMA as Risk Factors for Endothelial Dysfunction and Possible Vascular Disease in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 2016; 46 (6): 601–607.
14. Omer O, Erdinc C, Halil Y, et al. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. *Wiley*. 2005; 63(2): 203–6. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02326.x
15. Rainer H Böger. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and cardiovascular disease: insights from prospective clinical trials. *Sage Journals*. 2005; 10 (1): 19–25. DOI: 10.1177/1358836X0501000104
16. Esat Erdem Türemen, Berrin Çetinarslan, Tayfun Şahin et al. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *J-stage*. 2011; 58(5):349–54. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-333
17. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Косарева О.В., [и др.]. Состояние сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе. *Клиническая медицина*. – 2016. – Т.94. – №7. – С.497–503. Verbovoj AF, Sharonova LA, Kosareva OV, et al. Sostoyanie serdechno-sosudistoj sistemy pri gipotireoze. [The state of the cardiovascular

- system in hypothyroidism]. *Klinicheskaya medicina*. [Clinical medicine]. 2016; 94(7): 497–503. (in Russ.)
DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-7-497-503
18. Poznyak AV, Grechko AV, Orekhova VA, et al. Oxidative Stress and Antioxidants in Atherosclerosis Development and Treatment. *Biology* (Basel). 2020 Mar 21; 9(3): 60.
DOI: 10.3390/biology9030060
 19. Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, et al. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019 Jul 1; 2019: 8563845.
DOI: 10.1155/2019/8563845
 20. Khosravi M, Poursaleh A, Ghasempour G, et al. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis. *Biological Chemistry*. 2019; 400 (6): 711–732.
DOI: 10.1515/hsz-2018-0397
 21. Gaurav Gupta, Preeti Sharma, Pradeep Kumar. Study on Subclinical Hypothyroidism and its Association with Various Inflammatory Markers. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2015; 9(11): 4–6.
DOI: 10.7860/JCDR/2015/14640.6806
 22. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Mary Ann Liebert Inc*. 2002; 12 (4): 287–293.
DOI: 10.1089/10507250252949405
 23. Ayse BE, Aylin Sepici-Dincel, Ipek IG, Atilla Engin. Oxidative stress-induced endothelial cell damage in thyroidectomized rat. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2012; 64 (5): 481–485.
DOI: 10.1016/j.etp.2010.11.002
 24. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2017 Feb 17; 120 (4): 713–735.
DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326
 25. Ho F, Watson AM, Elbatreek MH, et al. Endothelial reactive oxygen-forming NADPH oxidase 5 is a possible player in diabetic aortic aneurysm but not atherosclerosis. *Scientific Reports*. 2022; 12(1): 11570.
DOI: 10.1038/s41598-022-15706-5
 26. Douglas DT, Lisa AR, Jeffrey SI. The chemical biology of nitric oxide: Implications in cellular signaling. *Free Radical Biology and Medicine*. 2008; 45(1): 18–31.
DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.020
 27. Linjun Xie, Qian You, Jingying Mao. Thyrotropin induces atherosclerosis by upregulating large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel subunits. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2024; 584: e112145.
DOI: 10.1016/j.mce.2024.112145
 28. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN, et al. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2011; 36(2): 307–321.
DOI: 10.2174/1874192401105010076
 29. Aasem S, Shrook M, Maha A, et al. Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine Connections*. 2018; 7(10): 1075–1080.
DOI: 10.1530/EC-18-0194
 30. Cuixia G, Tingting L, Jing L. Endothelial Functioning and Hemodynamic Parameters in Rats with Subclinical Hypothyroid and the Effects of Thyroxine Replacement. *PLOS One*. 2015; 10 (7): e0131776.
DOI: 10.1371/journal.pone.0131776
 31. Mousa S, Hemeda A, Ghorab H, et al. Arterial wall stiffness and the risk of atherosclerosis in Egyptian patients with overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine Practice*. 2020 Feb; 26(2): 161–166.
DOI: 10.4158/EP-2019-0322
 32. Bernardi S, Grillo A, Antonello RM, et al. Meta-analysis on the Association Between Thyroid Hormone Disorders and Arterial Stiffness. *Journal of Endocrine Society*. 2022 Feb 6; 6(4): bvac016.
DOI: 10.1210/jendso/bvac016
 33. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, et al. Relationship of thyroid stimulating hormone with coronary atherosclerosis in angina patients. *International Journal of Cardiology*. 2007; 122(1): 56–60.
DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.11.039
 34. Xia Wang, Ben He. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications. *MedComm*. 2024; 5(8): e651.
DOI: 10.1002/mco2.651
 35. Jacqueline J. Hypothyroidism, lipids, and lipidomics. *Springer*. 2023; 84(2): 293–300.
DOI: 10.1007/s12020-023-03420-9
 36. LaVignera S, Condorelli R, Vicari E, Calogero AE. Endothelial dysfunction and subclinical hypothyroidism: a brief review. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2012. 35(1):96–103.
DOI: 10.3275/8190
 37. Ittermann T, Lorbbeer R, Dörr M, et al. High levels of thyroid-stimulating hormone are associated with aortic wall thickness in the general population. *European Radiology*. 2016 Dec; 26(12): 4490–4496.
DOI: 10.1007/s00330-016-4316-4
 38. Carolien M, Elske T, Theo J, et al. Effects of Thyrotropin on Peripheral Thyroid Hormone Metabolism and Serum Lipids. *Thyroid*. 2018 Feb; 28(2): 168–174.
DOI: 10.1089/thy.2017.0330
 39. Alomair BM, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, et al. Increased thyroid stimulating hormone (TSH) as a possible risk factor for atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. *Thyroid Research*. 2024 Jun 17; 17(1):13.
DOI: 10.1186/s13044-024-00199-3
 - Петрова Е.Б., Шишко О.Н., Статкевич Т.В., [и др.]. Вторичная гиперлипидемия и атеросклероз у пациентов с патологией щитовидной железы. *Кардиология в Беларуси*. – 2022. – Т.14. – № 6. – С.815–829.
Petrova EB, Shishko ON, Statkevich TV, et al. Vtorichnaya giperlipidemiya i ateroskleroz u pacientov s patologiej shchitovidnoj zhelezy [Secondary hyperlipidemia and atherosclerosis in patients with thyroid pathology]. *Kardiologiya v Belarusi* [Cardiology in Belarus]. 2022; 14 (6): 815–829. (in Russ.)
DOI: 10.34883/PI.2022.14.6.010
 40. Алфёрова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., [и др.]. Ассоциация проатерогенных факторов риска с уровнем тиреотропного гормона у женщин 25–44 лет // Атеросклероз. – 2024. – Т.20, № 1. – С.16–23.
Alferova VI, Mustafina SV, Rymar OD, et al. Associaciya proaterogennyh faktorov riska s urovнем tireotropnogo gormona u zhenshchin 25–44 let [Association of pro-atherogenic risk factors with thyroid-stimulating hormone level in women 25–44 years old]. *Ateroskleroz* [Atherosclerosis]. 2024; 20 (1): 16–23. (In Russ.)
DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-16-23
 41. Nasma N, Noushin K, Elham K et al. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. *Advanced Biomedical Research*. 2016; 5(1): 38.
DOI: 10.4103/2277-9175.178783
 42. Xueqin Wang, Zhen Wu, Yuting Liu, et al. The role of thyroid-stimulating hormone in regulating lipid metabolism: Implications for body-brain communication. *Neurobiology of Disease*. 2024; 201: 106658.
DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106658
 43. Chongbo Yang, Ming Lu, Wenbin Chen, et al. Thyrotropin aggravates atherosclerosis by promoting macrophage inflammation in plaques. *Jem Journal of Experimental Medicine*. 2019; 216 (5): 1182–1198.
DOI: 10.1084/jem.20181473
 44. Drechsler M, Duchene J, Soehnlein O. Chemokines control mobilization, recruitment, and fate of monocytes in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015; 35 (5): 1050–1055.
DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304649
 45. Hashimoto K, Matsumoto S, Yamada M, et al. Liver X receptor- α gene expression is positively regulated by thyroid hormone. *Endocrinology*. 2007; 148 (10): 4667–4675.
DOI: 10.1210/en.2007-0150
 46. Huuskonen J, Vishnu M, Pullinger CR, et al. Regulation of ATP-binding cassette transporter A1 transcription by thyroid hormone receptor. *Biochemistry*. 2004; 43 (6): 1626–1632.
DOI: 10.1021/bi0301643
 47. Šárka L, Gabriel G, Jean-Claude C, et al. Characterization of Proliferating Lesion-Resident Cells During All Stages of Atherosclerotic Growth. *Journal of the American Heart Association*. 2016; 5(8): e003945.
DOI: 10.1161/JAHA.116.003945
 48. Jinnouchi H, Guo L, Sakamoto A, et al. Diversity of macrophage phenotypes and responses in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*. 2020; 77: 1919–1932.
DOI: 10.1007/s00018-019-03371-3
 49. Hidekatsu Y, Hiroshi Y. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Glob Health Med*. 2021; 3(1): 15–23.
DOI: 10.35772/ghm.2020.01078
 50. Carmo AAF, Costa BRC, Vago JP, et al. Plasmin induces in vivo monocyte recruitment through protease-activated receptor-1-, MEK/ERK-, and CCR2-mediated signaling. *The Journal of Immunology*. 2014; 193(7): 3654–63.
DOI: 10.4049/jimmunol.1400334
 51. Milani AT, Khadem-Ansari MH, Rasmi Y. Effects of thyroid-stimulating hormone on adhesion molecules and pro-inflammatory cytokines secretion in human umbilical vein endothelial cells. *Res Pharm Sci*. 2018; 13(6): 546.
DOI: 10.4103/1735-5362.245966
 52. Kenji O, Takayuki I. Role of thyroid hormone in an experimental model of atherosclerosis: the potential mediating role of immune response and autophagy. *J-stage*. 2022; 69 (9): 1043–1052.
DOI: 10.1507/endocrj.EJ22-0177
 53. Clinton S, Ingo H, Georg F, et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nature Medicine*. 2013; 19 (9): 1166–72.
DOI: 10.1038/nm.3258
 54. Johnson JL, et al. Macrophage heterogeneity in atherosclerotic plaques. *Current Opinion in Lipidology*. 2009; 20(5): 370–378.
DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283309848
 55. Alessandro P, Giuseppe F, Margherita M, et al. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2016; 38: 17–24.

- DOI: 10.1016/j.ejim.2016.12.015
56. Yang Y, Jia Y, Ning Y, et al. TAK1-AMPK pathway in macrophages regulates hypothyroid atherosclerosis. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2021; 35: 599–612.
DOI: 10.1007/s10557-020-06996-w
 57. Zhang X, Song Y, Feng M, et al. Thyroid-stimulating hormone decreases HMG-CoA reductase phosphorylation via AMP-activated protein kinase in the liver. *Journal of Lipid Res*. 2015; 56 (5): 963–971.
DOI: 10.1194/jlr.M047654
 58. Tièche M, Lupi GA, Gutzwiller F, et al. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity: a risk factor for coronary heart disease? *British Heart Journal*. 1981; 46 (2): 202–6.
DOI: 10.1136/hrt.46.2.202
 59. Dean J, Fowler P. Exaggerated responsiveness to thyrotrophin releasing hormone: a risk factor in women with coronary artery disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 290(6481): 1555–1561.
DOI: 10.1136/bmj.290.6481.1555
 60. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Annals of Internal Medicine*. 2000; 132(4): 270–278.
DOI: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004
 61. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, et al. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid*. 2003; 13(6): 595–600.
DOI: 10.1089/10507250322238863
 62. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2005; 165 (21): 2467–2472.
DOI: 10.1001/archinte.165.21.2467
 63. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (14): 1526–1532.
DOI: 10.1001/archinte.167.14.1526
 64. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, et al. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(2): 533–540.
DOI: 10.1210/jc.2012-2180
 65. Al MF. Hyperhomocysteinemia: clinical insights. *Journal of central nervous system disease*. 2020; 12: 1179573520962230.
DOI: 10.1177/1179573520962230
 66. Xu R, Huang F, Wang Y, et al. Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 1–11.
DOI: 10.1038/s41598-020-74596-7
 67. Papadopoulou A-M, Bakogiannis N, Skrapari I, et al. Thyroid dysfunction and atherosclerosis: a systematic review. *In Vivo*. 2020; 34 (6): 3127–3136.
DOI: 10.21873/invivo.12147
 68. Basil MA, Hayder M Al-Kuraishy, Ali I Al-Gareeb. Increased thyroid stimulating hormone (TSH) as a possible risk factor for atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. *Thyroid Research*. 2024; 17: 13.
DOI: 10.1186/s13044-024-00199-3

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

САДЫКОВА АИДА РИФГАТОВНА, ORCID: 0000-0001-8324-2424, канд. мед. наук, доцент, e-mail: aidasad@mail.ru ; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03; врач отделения ультразвуковой диагностики ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани, 420132, Россия, Казань, ул. Чуйкова, 54.

ИВАНОВ ЗАХАР ВИТАЛЬЕВИЧ, ORCID: 0009-0000-1734-4991, e-mail: zakhar.Ivanow@list.ru ; студент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03.

ГИМАДИЕВ КАМИЛЬ ЮНУСОВИЧ, ORCID: 0009-0004-8531-8620, e-mail: kamil.gimadiev@list.ru ; студент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03.

МАКАРОВ МАКСИМ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID: 0000-0002-4014-4098, канд. мед. наук, доцент, e-mail: Maks.vfrhjd2011@yandex.ru ; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03. (Автор, ответственный за переписку).

САДЫКОВА АЛСУ МАРАТОВНА, ORCID: 0009-0001-1485-466X, e-mail: alsiwise@gmail.com ; врач отделения ультразвуковой диагностики ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани, 420132, Россия, Казань, ул. Чуйкова, 54.

КОЗЛОВА АЙГУЛЬ МАРАТОВНА, ORCID: 0009-0003-4059-7171, e-mail: aigoul@mail.ru ; зав. отделом предлучевой топометрической подготовки ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, 29.

ABOUT THE AUTHORS:

AIDA R. SADYKOVA, ORCID: 0000-0001-8324-2424, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: aidasad@mail.ru ; Associate Professor, Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Sonographer, City Clinical Hospital No. 7, 54 Chuykov str., 420132 Kazan, Russia.

ZAKHAR V. IVANOV, ORCID: 0009-0000-1734-4991, e-mail: zakhar.Ivanow@list.ru ; Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia.

KAMIL U. GUMADIEV, ORCID: 0009-0004-8531-8620, e-mail: kamil.gimadiev@list.ru ; Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia.

MAXIM A. MAKAROV, ORCID: 0000-0002-4014-4098, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: maks.vfrhjd2011@yandex.ru ; Associate Professor, Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. (Corresponding author).

ALSU M. SADYKOVA, ORCID: 0009-0001-1485-466X, e-mail: alsiwise@gmail.com ; Sonographer, City Clinical Hospital No. 7, 54 Chuykov str., 420132 Kazan, Russia.

AIGOUL M. KOZLOVA, ORCID: 0009-0003-4059-7171, e-mail: aigoul@mail.ru ; Head of the Department of Pre-Radiation Topometry, Republican Clinical Oncology Dispensary, 29 Sibirsky Trakt str., 420029 Kazan, Russia.