

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНОВ В ВЫБОРЕ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Научный руководитель: PhD. Кодиров Аваз Эшмаматович

Нуриддинов Абдулмуиз Нуриддин у'г'ли

Эшонкулова Зунира Жамолидиновна

Садыкова Фариза Аишафовна

Искандерова Улзада Фархадовна

Самаркандский Государственный Медицинский Университет,

Самарканд, Узбекистан

***Актуальность.** В структуре неинфекционных заболеваний тиреоидная патология, обусловленная недостаточностью йода в биосфере, занимает первое место по территориальной распространенности [1]. Механизмы воздействия зобогенных веществ на формирование тиреоидной патологии на сегодняшний день мало изучены, но эта проблема актуальная [2]. Известно, что «поллютанты» промышленного происхождения блокируют функцию щитовидной железы и вызывают ее рост. Эти вещества, блокируя окислительные ферменты, нарушают процесс синтеза тиреоидных гормонов, что приводит к компенсаторной гиперплазии щитовидной железы, а в дальнейшем – к формированию зоба [2].*

***Ключевые слова:** полиморфизм генов, щитовидная железа.*

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) - заболевание аутоиммунного генеза, характеризующееся неконтролируемой стимуляцией тиреоцитов иммуноглобулинами (ТСИ, или антитела к рецепторам тиреотропного гормона Ат-рТТГ) [123, 134]. При узловом токсическом зобе причиной тиреотоксикоза является автономное избыточное функционирование одного или нескольких узлов в щитовидной железе. В настоящее время значительная роль в возникновении узлового токсического

зоба отводится недостаточной обеспеченности населения йодом, что приводит вначале к развитию диффузного увеличения щитовидной железы, а в дальнейшем - к появлению клонов гиперфункционирующих тиреоцитов и образованию автономно функционирующих узлов (АФУ) [43, 80, 133, 141, 152]. Если в регионах с достаточным поступлением йода в организм доминирующим заболеванием является болезнь Грейвса, то в районах йододефицита у значительной, а иногда и большей части пациентов выявляется узловой токсический зоб [139, 155]. Это требует внесения определенных корректив в организацию и проведение диагностических и лечебных мероприятий у этих групп пациентов.

Гипотиреоз является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний, а L-T4 - одним из наиболее часто выписываемых препаратов. По данным разных авторов, у 5- 10% пациентов с гипотиреозом, получающих L-T4, сохраняются сниженное настроение, повышенные уровни тревожности и депрессии, несмотря на поддержание стойко нормального уровня ТТГ.

Следует отметить, что поддержание нормального уровня ТТГ отражает достаточный уровень тиреоидных гормонов на монотерапии L-T4 только на уровне тиреотрофов гипофиза, но не позволяет сделать вывод о нормальном уровне тиреоидных гормонов во всех периферических тканях. Сохраняющиеся симптомы, неудовлетворенность своим самочувствием, повышенный уровень свободного тироксина (свТ4) и сниженный – свободный трийодтиронина (свТ3) в сочетании с отдельными биохимическими отклонениями могут свидетельствовать о недостаточной эффективности заместительной монотерапии L-T4 у ряда пациентов с гипотиреозом. Как один из вариантов ведения таких пациентов обсуждается перевод на комбинированную терапию левотироксином и трийодтироном (L-T4+Т3).

В норме основным гормоном, продуцируемым щитовидной железой, является тироксин (Т4), который в тканях путем дейодирования преобразуется в трийодтиронин (Т3), обеспечивающий эффекты тиреоидных

гормонов. Существует мнение, что процессы метаболизма тиреоидных гормонов могут меняться у пациентов, получающих заместительную терапию L-T4. По мнению ряда авторов, эти изменения можно объяснить нарушением функций внутриклеточных дейодиназ. За последние годы опубликовано несколько работ по изучению полиморфизма генов дейодиназ 1 и 2 типов. В одном из крупных исследований было показано, что у пациентов с гипотиреозом, получающих адекватную заместительную монотерапию L-T4, носительство частого С-аллеля по полиморфизму rs2235544 гена DIO1 ассоциировано с более высоким соотношением свТ3/свТ4, что может свидетельствовать о большей активности фермента [72]. В самом крупном из опубликованных по данной теме исследований, еще одной работе Panicker et al., изучалась связь полиморфизмов генов дейодиназ и психоэмоционального статуса пациентов, получающих заместительную терапию L-T4, а также при переводе на комбинацию L-T4+Т3. Из всех изучаемых полиморфизмов, была выявлена связь полиморфизма rs225014 гена DIO2 с показателями психоэмоционального статуса. Носительство редкого генотипа СС было ассоциировано с худшими показателями общего благополучия по сравнению с распространенным генотипом ТТ. Кроме того, у носителей генотипа СС отмечалось более выраженное улучшение самочувствия при переводе на комбинированную терапию [73]. Комбинированная терапия за последние годы приобрела определенную популярность, хотя объективных преимуществ по сравнению с монотерапией LT4 получено не было. Вместе с тем, по данным отдельных исследований, пациенты отдают предпочтение именно комбинации L-T4+Т3.

Клиническая фармакогенетика – это раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий место и роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на лекарственные средства (ЛС): эффективность, не эффективность, развитие неблагоприятных побочных реакций (НЛР) [1]. Закономерности, выявляемые фармакогенетикой, позволяют врачу индивидуально подходить к выбору как самих ЛС, так и их

www.peaagogiar.org

доз у каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию [2].

Предметом изучения клинической фармакогенетики выступают особенности генетического аппарата, которые ассоциированы с изменениями фармакологического ответа (генетически детерминированный фармакологический ответ) у пациента. Хотя роль наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС известна давно, понимание механизмов, связывающих генетические особенности пациента с изменением эффективности и безопасности фармакотерапии, стало возможным лишь к настоящему времени, в связи с развитием соответствующих методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека». Молекулярные основы генетической предрасположенности к действию токсичных веществ обусловлены полиморфизмом генов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков. Однако подавляющее большинство генетических и средовых факторов, оказывающих влияние на формирование патологии щитовидной железы, остается неизвестным [2, 3]. Учитывая немаловажную роль системы биотрансформации в обезвреживании вредных веществ, поступающих в организм работниц в процессе производственной деятельности, поиск генетических маркеров индивидуальной чувствительности среди генов биотрансформации ксенобиотиков представляется актуальным

Эти генетические факторы (а по сути, генетические особенности пациента), как правило, представляют собой полиморфные участки генов, продукты которых, так или иначе, участвуют в осуществлении различных фармакокинетических и фармакодинамических процессов [4, 6].

Таким образом, источником ТЗ может быть как сама ЩЖ, так и в большей степени периферическое дейодирование Т4. DIO1 может активировать или инактивировать Т4, так как она катализирует как 5', так и 5-дейодирование. DIO1 в основном экспрессирована в щитовидной железе,

печени и почках, где она превращает Т4 в Т3, и таким образом значительно увеличивает количество циркулирующего Т3. DIO2 экспрессирована преимущественно в центральной нервной системе, костях, коже, гипофизе, бурой жировой ткани. В головном мозге DIO2 обеспечивает поддержание уровня Т3 за счет локального дейодирования. Дейодиназа 3 типа (DIO3) в свою очередь инактивирует Т3, снижая его концентрацию в тканях, тем самым защищая ткани от избытка тиреоидных гормонов. Эти процессы могут меняться у пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию L-T4, что может быть связано с нарушением функции внутриклеточных дейодиназ, которые не проявляются в норме, но становятся заметными в ситуации, когда функция собственной ЩЖ заменяется приемом постоянной дозы L-T4. Полиморфизм генов дейодиназ 1 и 2 типов изучался рядом авторов.

Так, высказывается предположение, что полиморфизм Thr92AlaD2 (выявляемый у 15% здоровых людей) определяет некоторое 34 снижение активности DIO2, что в свою очередь приводит к снижению внутриклеточного содержания Т3 в ряде тканей [31]. В проведенном крупном исследовании Panicker V. et al. продемонстрировали на группе 552 пациентов с гипотиреозом, что носительство С-аллеля по полиморфизму rs2235544 гена DIO1 ассоциировано с более высоким соотношением свТ3/свТ4, более высоким уровнем свТ3 и низким – свТ4, что может свидетельствовать о большей активности фермента [73].

Таким образом, в самом крупном из опубликованных по данной теме исследований, еще одной работе Panicker et al., изучалась связь полиморфизма генов дейодиназ и психоэмоционального статуса пациентов, получающих заместительную терапию L-T4, а также динамика оцениваемых показателей при переводе на LT4+Т3.

Использованная литература

1. Асволд Б.О., Бьоро Т., Плату К., Ваттен Л.Дж.//Функция щитовидной www.pedagoglar.org

- железы и риск ишемической болезни сердца: 12-летнее наблюдение за исследованием HUNT в Норвегии. Clin Endocrinol(Oxf) .2012 Dec;77(6):911-7.
2. Абрамова Н.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А., Мельниченко Г.А. Гойтрогенные вещества и факторы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2006; 1: 21–32.
 3. Бионди Б., Вартофски Л., 2012 г., Комбинированное лечение с использованием Т4 и Т3: к персонализированной заместительной терапии при гипотиреозе. J Clin Endocrinol Metab, июль 2012 г., стр. 97 (7) 2256-2271
 4. Буфало Н. Э., Сантос Р. Б., Кьюри А. Н. и др. Генетический полиморфизм, связанный с курением сигарет и риском болезни Грейвса. Clin. Эндокринология. 2008; 68 (6): 982–7.
 5. Буфало Н. Э., Лейте Дж. Л., Гильен А. С. и др. Курение и предрасположенность к раку щитовидной железы: обратная связь с аллельными вариантами CYP1A1. Endocr. Отн. Рак. 2006; 4: 1185–93.
 6. Бионди Б., Вартофски Л. // Лечение гормоном щитовидной железы. // Endocr Rev., июнь 2014; 35 (3): 433-512.
 7. Батлер П. В., Смит С. М., Линдерман Дж. Д. и др. Полиморфизм гена дейодиназы 5 'типа 2 Thr92Ala связан с задержкой секреции трийодтиронина в ответ на тест на стимуляцию тиреотропин-высвобождающего гормона: фармакогеномное исследование. Щитовидная железа. 2010; 20 (12): 1407–12.
 8. Барретт Дж. К., Фрай Б., Маллер Дж., Дейли М. Дж. Хапловью: анализ и визуализация карт LD и гаплотипов. Биоинформатика. 2005; 21 (2): 263–5.
 9. Чарнокка Б. Пероксидаза щитовидной железы - фермент и антиген. Thyroid Int. 2006; 3: 3–13.
 6. Йе С., Диллон С., Ке Х., Коллинз А. Р., Дэй И.Н. Эффективная процедура генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов. Nucl. Acids Res. 2001; 29 (17): E88-8.
 10. Chakera AJ, Pearce SH, Vaidya V. Лечение первичного гипотиреоза: современные подходы и будущие возможности. Drug Des Devel Ther. 2012; 6: 1-11.

