

показателей обмена коллагена в исследуемых тканях. Концентрация НРК в диафизе бедренной кости (табл. 2) снижалась в динамике опыта и максимально отличалась от контроля на 20-й и 30-й дни опыта на 25 и 19% соответственно ($p < 0,05$). Количество ЦРК и СГ в первые 15 дней эксперимента было значительно выше контрольных данных, а к 30-му дню опыта не отличалось от них. Содержание НК и СК было достоверно ниже контроля в течение всего опыта, исключая 10-й день исследования.

В группе животных с индуцированным диабетом, подвергавшихся стрессовым воздействиям, количество СГ и ЦРК в диафизе бедренной кости в первые 15 дней эксперимента было ниже, а в последней декаде выше, чем в группе крыс с "изолированным" диабетом. Концентрация НРК у крыс 2-й группы была значительно ниже соответствующего показателя крыс 1-й группы в течение всего эксперимента, хотя динамика этой растворимой фракции коллагена в обеих группах крыс носила одинаковую направленность. Содержание СК и НК в диафизе бедренной кости было выше у крыс с "изолированным" диабетом, исключая 5-й день исследования.

В теле II поясничного позвонка крыс с аллоксановым диабетом (табл. 3) уровень НРК был достоверно ниже контрольных данных на 20-й и 30-й дни исследования на 29% ($p < 0,05$) и 38% ($p < 0,01$) соответственно. Количество ЦРК, увеличенное в первые 10 дней опыта, затем снижалось, достоверно отличаясь от контроля на 15-й и 20-й дни эксперимента на 36% ($p < 0,05$) и 51% ($p < 0,01$) соответственно. Содержание НК и СК было ниже контрольных значений в течение всего эксперимента, максимально отличаясь от них на 30-й день исследования на 20% ($p < 0,01$) и 21% ($p < 0,001$) соответственно.

При дополнительной стрессовой нагрузке на крыс с аллоксановым диабетом на протяжении эксперимента (исключая 10-й день) наблюдалось увеличение количества СГ и ЦРК в теле II поясничного позвонка по сравнению с "изолированным" диабетом. Для крыс 2-й группы была характерна более низкая концентрация НРК в течение опыта, за исключением 30-го дня. Кроме того, у животных этой группы отмечалось значительное снижение содержания НК и СК в теле II поясничного позвонка, особенно выраженное к 30-му дню исследования.

Таким образом, изменения метаболизма коллагена в исследуемых тканях крыс с сочетанием диабета и стресса характеризовались преобладанием катаболических процессов, о чем свидетельствует снижение содержания НРК, НК и СК, а также повышение концентрации ЦРК и СГ. Необходимо отметить, что уменьшение количества СК было более значительным в позвонке, чем в диафизе бедренной кости крыс обеих экспериментальных групп. Возможной причиной таких изменений является дефицит инсулина, наиболее выраженный в группе крыс с индуцированным диабетом, подвергавшихся иммобилизации. В условиях недостатка этого гормона снижается скорость анаболических реакций, о чем свидетельствует уменьшение содержания НРК в исследуемых тканях, причем этот показатель на протя-

жении всего эксперимента коррелировал с концентрацией инсулина в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом ($r = 0,79$; $p < 0,001$) и крыс с сочетанием диабета и стресса ($r = 0,81$; $p < 0,001$).

Кроме того, длительная иммобилизация крыс с аллоксановым диабетом привела к более значительному увеличению концентрации И-ОКС в плазме крови в первые 15 дней эксперимента по сравнению с "изолированным" диабетом. Так, на 5-й день исследования этот показатель был выше на 91% ($p < 0,001$), на 10-й день — на 76% ($p < 0,001$), на 15-й день — на 68% ($p < 0,001$) в крови крыс с аллоксановым диабетом, подвергавшихся стрессовым воздействиям. Возможно, что тормозящее влияние на синтез коллагена оказало и повышение в крови уровня глюкокортикоидов.

Выводы

1. Изменения в обмене коллагена костной ткани крыс с аллоксановым диабетом и с сочетанием последнего со стрессом носят однонаправленный характер.
2. Дополнительная стрессовая нагрузка приводит к более значительному снижению скорости синтетических процессов и к активации процессов распада в обмене коллагена костной ткани крыс с аллоксановым диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анестиади З. Г., Федаш В. В. // Стресс, адаптация и дисфункции: Тезисы IV Всесоюзного симпозиума. — 1991. — С. 123.
2. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. — М., 1994. — С. 236—241.
3. Вартамян К. Ф. // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 4. — С. 31—33.
4. Калинин А. П. и др. Диабетическая стопа. — Бишкек, 2000. — С. 84—105.
5. Кистаури А. Г. // Сов. мед. — 1982. — № 2. — С. 32—36.
6. Пальчикова Н. А., Селятицкая В. Г., Шорин Ю. П. // Пробл. эндокринологии. — 1987. — № 4. — С. 65—68.
7. Прошина Л. Я., Приваленко М. Н. // Вопр. мед. химии. — 1982. — Т. 28, вып. № 1. — С. 115—119.
8. Резников А. Г. Методы определения гормонов: Справочное пособие. — Киев, 1980. — С. 399.
9. Слауцкий Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. — Л., 1969. — С. 140—155.
10. Шараев П. Н., Богданов Н. Г., Ямолдинов Р. Н. // Бюл. эксп. биол. — 1975. — Т. 81, № 6. — С. 665—666.
11. Brenner R. E. et al. // Acta Endocrinol. — 1992. — Vol. 127. — P. 509—514.

Поступила 20.10.02

◆ ОБЗОР

© В. В. ФАДЕЕВ, Н. А. АБРАМОВА, 2004

УДК 616.441-006.5-02:546.151-008.64-092

В. В. Фадеев, Н. А. Абрамова

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЙОДДЕФИЦИТНОГО ЗОБА

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

1. Введение

Йоддефицитные заболевания (ЙДЗ) представляют собой наиболее распространенную неинфекционную патологию человека. В целом на Земле в регионах йодного дефицита в окружающей среде проживают 1,5 млрд людей, у 600 млн из них имеется увеличение щитовидной железы, а у 40 млн — выраженная умственная отсталость в результате йодной недостаточности [46]. Наиболее распространенным и имеющим наибольшее значение в практике эндокринолога ЙДЗ является зоб. Местность

считается эндемичной по зобу, а сам зоб — эндемическим, если увеличение объема щитовидной железы выявляется более чем у 5% детей препубертатного возраста. В подавляющем большинстве случаев причиной эндемического зоба является недостаточное поступление в организм человека йода [46].

Помимо дефицита йода, выделяют ряд других зобогенных факторов окружающей среды, которые имеют меньшее значение. К ним относятся тиоцианиды, флавоноиды, серосодержащие тионамиды и другие вещества, которые являются конку-

рентными ингибиторами захвата йода фолликулярными клетками щитовидной железы. Эти вещества широко распространены в окружающей среде [23]. По мнению большинства специалистов, эффекты большинства фоновых зобогенов в полной мере проявляются лишь на фоне йодного дефицита той или иной выраженности. Кроме того, эффекты большинства зобогенов обусловлены именно тем, что они снижают интратиреоидный пул йода, нарушая его захват щитовидной железой. Таким образом, патогенез увеличения щитовидной железы, вызванного эффектами зобогенов, во многом близок к патогенезу йоддефицитного зоба [3].

Несмотря на всю очевидность роли факторов окружающей среды, ряд закономерностей позволяет предположить, что в патогенезе йоддефицитного зоба определенное значение могут иметь и генетические факторы. Действительно, обращает на себя внимание тот факт, что в одном и том же регионе, т. е. при одном и том же йодном обеспечении, зоб определяется не у всего населения, а лишь у части, размер которой преимущественно будет зависеть от тяжести йодного дефицита [11, 17, 20, 21]. Предлагаемый обзор литературы суммирует имеющиеся на сегодняшний день представления о генетических факторах в патогенезе йоддефицитного зоба.

2. Популяционные и близнецовые исследования

Вопрос о существовании генетической предрасположенности к зобу изучается довольно давно. В нашей стране проблемой генетической предрасположенности к развитию зоба занимались многие ученые. Геналогическим методом для изучения этой проблемы воспользовались К. Бауэр, В. В. Сахаров, Ф. Ф. Андреев, С. М. Масумов. Противоречивость выводов этих исследований указывает на несостоятельность попыток вписать закономерности развития зоба в схему только доминантного или рецессивного наследования [4]. О. В. Николаев считал, что в этиологии и патогенезе зоба наследственные факторы имеют подчиненное значение. По его мнению, роль наследственных факторов нельзя изучать без учета социально-бытовых, санитарных и других факторов [4, 6].

В. М. Сироткин и В. Ф. Чупрун изучали распространенность зоба у 2569 человек в районе Западного Предкамья. Была проведена количественная оценка так называемой генетической детерминации по Эдварсу с использованием аппроксимирующей формулы

$$r = \frac{0,57(\log(q - \log p))}{-\log p - 0,44\log(q - \log p) - 0,26},$$

где r — коэффициент корреляции между родственниками по выявленной подтвержденности наследуемой болезни; q — частота наследуемой болезни в группе кровных родственников; p — частота того же признака в популяции. Для лиц первой степени родства (родители, дети, сибсы) показатель генетической детерминации H равен $2r$. В результате исследования были сделаны следующие выводы: 1) риск заболевания зобом для членов семьи, где есть 1 больной зобом, в 2 раза, а в семьях, где 2 больных и более, в 4 раза выше, чем в общей популяции; 2) существуют статистически значимые различия в уровне заболеваемости зобом

лиц с различной степенью родства к пробанду; 3) семейные ассоциации больных зобом соответствуют аутосомно-доминантному наследованию с неполной пенетрантностью соответствующего генотипа и весьма малой экспрессивностью фенотипа [5].

A. Freire-Maia и соавт. [20] изучали роль генетических факторов в развитии зоба у жителей одного из изолированных районов Бразилии (плато Мату-Гросу). Авторы оценивали вероятность появления зоба у потомков при наличии зоба у одного или обоих родителей. В анализ включали сведения о поле родителей и потомков, у которых выявлялся зоб. Авторы использовали специально разработанные статистические программы и сегрегационный анализ. Исследователи смогли рассчитать формулу по определению вероятности развития зоба у потомков в зависимости от наличия зоба у родителей, пола пробанда и потомка с зобом. Был рассчитан коэффициент наследования с помощью формулы

$$C^2/(A + C^2),$$

где C — конкордантность; A — распространенность зоба в популяции. Коэффициент наследования зоба по этим расчетам составил 0,59, что указывает на незначительную роль генетических факторов в патогенезе йоддефицитного зоба [20].

В 1983 г. F. Sanchez и соавт. изучали влияние близкородственных браков на риск развития йоддефицитного зоба в Las Hurdes (Испания). Данный район является эндемичным по дефициту йода. Были обследованы дети из одинаковых по социально-экономическим условиям семей, но получающие различное питание (часть детей питались в школах-интернатах, другая — дома). В результате авторы пришли к выводу о том, что близкородственные браки играют меньшую роль в развитии зоба в отличие от режима питания. Так, распространенность зоба у детей из школ-интернатов, куда продукты завозили из других районов, составила 21% по сравнению с 87% у детей, принимающих пищу в основном дома [41].

P. Heimann, обследуя 449 пациентов с различными формами зоба в районе с достаточным потреблением йода (западное побережье Швеции), обнаружил, что случаи семейного развития зоба составляют 41% и данный показатель значительно выше у лиц, у которых зоб сформировался в прелюбертатном периоде [25].

Гипотезу о важной роли генетических факторов в патогенезе зоба поддерживают исследования P. Langer и соавт. Были обследованы 251 пара и 19 триад родственников в возрасте от 10 до 18 лет, а также 28 монозиготных и 13 дизиготных пар близнецов (возраст 7—18 лет) в Кошице (Восточная Словения). В этом районе с 1950-х годов проводится массовая йодная профилактика путем йодирования поваренной соли. Все дети жили со своими родителями и посещали одинаковые школы; пища, употребляемая дома и в школе, у большинства была идентичной. Несмотря на это, существовали пары с одинаково низким, высоким и различным объемом щитовидной железы. Объем щитовидной железы у монозиготных близнецов значимо не различался [31].

B. Malamas и соавт. определяли объем щитовидной железы у 379 пар близнецов. Все близнецы проживали в йоддефицитных регионах. Исследование обнаружило большую конкордантность

Таблица 1

Роль генетических факторов в патогенезе йоддефицитного зоба

Источник	Регион	Метод исследования	Выводы
P. Heimann [25]	Западное побережье Швеции	Популяционное исследование	Среди лиц с зобом пациенты с семейной формой заболевания составляют 41%
В. М. Сироткин, В. Ф. Чупрун [5]	Микроочаги зобной эндемии в Западном Предкамье	То же	Риск развития зоба больше в тех семьях, где есть больной зобом. Имеются различия в уровне заболеваемости зобом лиц с различной степенью родства к пробанду
D. Freire-Maia и соавт. [20]	Мату-Гросу (Бразилия)	" "	Рассчитана формула для определения вероятности развития зоба у потомков в зависимости от наличия зоба у родителей
F. Sanchez [41] и соавт.	Las Hurdes (Испания)	" "	Близкородственные браки влияют на частоту эндемического зоба в меньшей степени, чем потребление йода
P. Langer и соавт.	Кошице (Восточная Словения)	" "	Объем щитовидной железы зависит от генетических факторов
B. Malamas и соавт. [36]	Эндемичные районы Центральной Греции	Близнецовый метод	Показана более высокая конкордантность развития зоба у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными
W. Greig и соавт. [24]	Глазго (Западная Шотландия)	То же	Генетические факторы оказывают влияние на развитие эндемического зоба у женщин, но не играют решающей роли

Таблица 2

Некоторые наследственные заболевания щитовидной железы, при которых развивается зоб

Генетический дефект	База данных	Заболевание
<i>Аутосомно-доминантное наследование</i>		
Тиреоглобулин	OMIM # 188450	Зоб, гипотиреоз
ТСГ	OMIM # 188600	Зоб, гипотиреоз
NIS	<i>Аутосомно-рецессивное наследование</i>	
	OMIM # 274400	Зоб, сниженный захват йода щитовидной железой, отсутствие захвата йода слюнными железами
ТПО	OMIM # 274500	Зоб, гипотиреоз
Конденсация тирозильных остатков тиреоглобулина	OMIM # 274700	Зоб, гипотиреоз
Йодтирозиновая дегалогенеза	OMIM # 274800	Зоб, гипотиреоз
Тиреоглобулин	OMIM # 274900	Зоб, гипотиреоз
ТСГ	<i>Рецессивное наследование, сцепленное с X-хромосомой</i>	
	OMIM # 314200	Сниженный уровень T_4 в плазме, эутиреоз

данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), которая доступна в Интернете (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/>), на декабрь 2001 г. мы обнаружили 47 генов или генетических маркеров, которые тем или иным образом ассоциированы с развитием различных форм зоба. В большинстве случаев речь идет о достаточно редких заболеваниях, одним из проявлений которых является врожденный гипотиреоз. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии достаточно подробно обсуждались в опубликованной недавно статье В. И. Кандрава [3], поэтому мы лишь кратко очертим проблему в контексте обсуждаемой темы.

Перенос йода внутрь клетки энергозависим, насыщаем и осуществляется сопряженно с обратной транспортировкой натрия мембраной Na^+ , K^+ -АТФазой. В базально-латеральной мембране тироцитов локализуется **натрий-йодидный симпортер** (Na-I-симпортер, NIS). Ген NIS, расположенный на хромосоме 19p12 [19], был клонирован в 1995—1996 гг. [16]. В дальнейшем было найдено несколько дефектов этого гена, которые наследуются аутосомно-рецессивно [37]. Повреждение NIS приводит к потере способности щитовидной железы поддерживать градиент концентрации йода между железой и кровью [45]. Морфологические изменения в щитовидной железе существенно различаются даже у пациентов, имеющих одинаковые мутации NIS. Клинически при мутациях NIS выявляются зоб, сниженный захват йода щитовидной железой, отсутствие захвата йода слюнными железами [30]. Важно отметить, что при введении больших доз йода (около 200 мг в сутки) у этих пациентов сохраняется эутиреоидное состояние. Остается неясным, как йод попадает в этой ситуации в тироциты; возможно, имеет место пассивная диффузия [19].

Следующим геном-кандидатом, который теоретически может обуславливать предрасположенность к развитию зоба, является ген **тиреоидной пероксидазы** (ТПО). Неорганический йод, поступивший внутрь тироцита, должен быть окислен до активной формы, чтобы произошло йодирование тирозильных остатков тиреоглобулина. Этот процесс происходит при участии ТПО, локализованной в микросомальной фракции фолликулярных клеток. Кроме того, ТПО участвует в реакции конденсации йодированных тирозильных остатков тиреоглобулина. Ген ТПО располагается на коротком плече хромосомы 2 (2p24-2p25) [9, 29] и состоит из 17 экзонов и 16 интронов; его мРНК содержит 3048 пар нуклеотидных оснований и кодирует белок, который состоит из 933 аминокислотных остатков [43]. Недостаточность ТПО и конденсации тирозильных остатков представляет целую группу аутосомно-рецессивных нарушений, клиническая картина которых характеризуется зобом и гипотиреозом [17].

Тиреоглобулин является матрицей для синтеза тиреоидных гормонов. Многие исследователи считают, что дефекты гена ти-

по наличию зоба у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными [36]. W. Greig и соавт. для оценки роли генетических факторов в патогенезе йоддефицитного зоба обследовали 120 пар близнецов. В результате при сравнении степени конкордантности по наличию зоба у монозиготных и дизиготных близнецов исследователи пришли к выводу о том, что генетические факторы оказывают влияние на развитие йоддефицитного зоба у женщин, но не играют при этом решающей роли [24]. Так, конкордантность для женских монозиготных пар близнецов составляет около 80%, а для аналогичных дизиготных — всего 40—50% [24, 36]. В табл. 1 суммированы данные эпидемиологических исследований, изучавших роль генетических факторов в патогенезе йоддефицитного зоба.

3. Соотношение генетических и средовых факторов

Развитие подавляющего большинства заболеваний обусловлено взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды. Другими словами, генетическая предрасположенность к заболеванию может реализоваться только при наличии соответствующего внешнего фактора. Например, дефицит фермента фенилаланингидроксилазы может проявиться только при поступлении в организм фенилаланина. Лечение фенилкетонурии подразумевает исключение из диеты продуктов, содержащих фенилаланин. Аналогичным образом при отсутствии генетической предрасположенности легкий и даже умеренный дефицит йода может не привести к формированию зоба, поскольку этот дефицит будет компенсирован интенсификацией работы систем, обеспечивающих синтез тиреоидных гормонов. При легком йодном дефиците зоб обнаруживается лишь у наиболее предрасположенных к этому заболеванию лиц. При тяжелом йодном дефиците даже максимальная активизация компенсаторных процессов не сможет предотвратить формирование зоба и у лиц без какой-либо генетической предрасположенности.

С позиции генетики все заболевания в зависимости от от носительной значимости наследственных и средовых факторов в их развитии можно разделить на 4 группы [2].

1. Наследственные болезни. Проявление патологического действия мутации как этиологического фактора практически не зависит от среды. Последняя может только менять выраженность симптомов болезни и тяжесть ее течения. К заболеваниям этой группы относятся хромосомные и генные заболевания (болезнь Дауна, гемофилия и т. д.).

2. Наследственность является этиологическим фактором, но для проявления мутантных генов необходим соответствующий фактор окружающей среды. К таким заболеваниям можно отнести сахарный диабет типа 2.

3. В патогенезе доминируют влияния окружающей среды, однако частота возникновения и тяжесть болезней существенно зависят от наследственной предрасположенности (как в индивидуальном, так и в групповом варианте). К болезням этой группы относятся гипертоническая болезнь, язвенная болезнь и др.

4. Наследственность в патогенезе не играет никакой роли. К этой группе можно отнести травмы, интоксикации и некоторые инфекционные заболевания. Генетические факторы могут влиять только на течение патологических процессов (выздоровление, восстановительные процессы, компенсация нарушенных функций).

По-видимому, йоддефицитный зоб следует отнести к третьей группе заболеваний, в патогенезе которых доминирующее значение имеют факторы окружающей среды, а возникновение и тяжесть течения зависят от наследственной предрасположенности.

4. Гены-кандидаты

Ряд авторов высказывают предположение о том, что гетерозиготное носительство мутаций, встречающихся при врожденном гипотиреозе и ряде других заболеваний, может лежать в основе генетической предрасположенности к формированию зоба [17]. Эти дефекты теоретически могут приводить к нарушению различных этапов синтеза тиреоидных гормонов, что в свою очередь вызывает компенсаторное увеличение щитовидной железы. В настоящее время какие-либо прямые доказательства роли различных вариантов носительства тех или иных мутаций в патогенезе формирования наследственной предрасположенности к йоддефицитному зобу отсутствуют. Можно говорить лишь о генах-кандидатах, которыми считаются все те гены, мутации в которых уже описаны при различных заболеваниях щитовидной железы. Часть из них представлена в табл. 2. При анализе базы

реоглобулина также могут приводить к развитию зоба. Ген тиреоглобулина находится на длинном плече хромосомы 8 в положении q24 [8, 12]. Ген тиреоглобулина кодирует гликопротеид с мол. массой 660 кД, который состоит из 2 гомодимеров. Нарушение продукции тиреоглобулина лучше всего изучено на животных (овцы, мыши, телята). Исследование гена тиреоглобулина человека представляет собой существенные сложности, в первую очередь из-за его размера. На данный момент описано несколько семей, у членов которых в результате мутации гена тиреоглобулина развились зоб и гипотиреоз [26]. Выдвинуто предположение о том, что синтез измененной субъединицы тиреоглобулина может приводить к аутосомно-доминантному варианту заболевания, а недостаточный синтез тиреоглобулина — к аутосомно-рецессивному [33]. Еще раз подчеркнем тот факт, что, несмотря на развитие зоба больших размеров, при условии достаточного потребления йода у пациентов сохраняется эутиреоз. Это подтверждает уже высказанное положение о том, что выраженность проявлений генетического дефекта зависит от условий окружающей среды, в частности от уровня потребления йода [32].

Тиреоидные гормоны, попав в кровь, разносятся по организму в связанном с белками плазмы виде. К белкам, осуществляющим транспортную функцию, относят **тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ)**, транскретин и альбумин. Недостаточность ТСГ наследуется сцепленно с X-хромосомой [34]. В 1987 г. в Миннесоте был проведен скрининг новорожденных на наличие недостаточности ТСГ. В результате исследования было обнаружено 99 случаев недостаточности ТСГ, распространенность которой составила 1:5000 новорожденных [27]. ТСГ обладает генетическим полиморфизмом: ТСГ типа А найден у 40% австралийских аборигенов [18], ТСГ типа S присутствует у 5–10% населения Африки и Океании [28]. J. Constans и соавт. отметили наличие связи между различными аллелями и количеством узлов щитовидной железы. Так, ТСГ типа S обнаруживался чаще у пациентов с одним узловым образованием, а ТСГ типа C₁ — с двумя [14].

Тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует рост, дифференцировку и функцию щитовидной железы. Ген **рецептора ТТГ** расположен на хромосоме 14 (14q31) и состоит из 9 интронов и экзона 10, кодирующего целую структуру рецептора [7]. В течение последних нескольких лет мутации рецептора ТТГ активно изучали с целью выяснения причины приобретенных наследственных и врожденных заболеваний щитовидной железы [44]. В зависимости от варианта мутации происходит нарушение функции, проявляющееся гипотиреозом или тиреотоксикозом.

Помимо диффузного эутиреоидного зоба, к ЙДЗ щитовидной железы относятся узловой эутиреоидный (коллоидный) зоб и функциональная автономия щитовидной железы, клинически проявляющаяся узловым или чаще многоузловым токсическим зобом. Многие авторы считают, что соматические мутации рецептора ТТГ являются основной причиной развития unifокальной автономной аденомы и многоузлового токсического зоба [22, 40]. В патогенезе функциональной автономии щитовидной железы принципиальное значение имеет развитие соматических мутаций, приводящих к активации субклеточных структур, ответственных за рост тироцитов и продукцию ими тиреоидных гормонов. В развитии этих нарушений важная роль отводится хроническому дефициту йода. В тироцитах функционально автономных узлов были выделены соматические мутации гена, кодирующего стимулирующую α -субъединицу G-белка (G_s- α). В результате мутации G_s- α находится в постоянно активированном состоянии, что приводит к постоянной стимуляции роста тироцитов и продукции тиреоидных гормонов по цАМФ-зависимому пути [35]. При исследовании серии автономных узловых образований щитовидной железы в 82% случаев были обнаружены мутации в рецепторе к ТТГ и только в 6% случаев — мутации G_s- α [39]. Указанные мутации были обнаружены в гетерозиготном состоянии, при этом различные мутации могут приводить к изменению структуры практически всех экстра- и интрацеллюлярных структурных компонентов рецептора. Несмотря на то что распространенность мутации рецептора ТТГ при многоузловом токсическом зобе неизвестна, ряд наблюдений свидетельствует об участии такого же дефекта, что и при развитии токсической аденомы.

Сравнительно недавно было описано несколько генов, мутации в которых приводили к развитию многоузлового зоба: MNG-1, MNG-2 и MNG-3 (от англ. — multinodular goiter). Еще задолго до открытия указанных генов было опубликовано много сообщений о семейных случаях многоузлового зоба. Так, R.

Couch и соавт. описали семью, у 18 членов которой в подростковом возрасте диагностировали многоузловой эутиреоидный зоб [15]. Ген MNG-1 (OMIM · 138800) был впервые обнаружен G. R. Bignell и соавт. в 1997 г. при обследовании канадской семьи, у 18 членов которой был выявлен многоузловой эутиреоидный зоб. MNG-1 расположен на хромосоме 14q неподалеку от гена рецептора ТТГ (14q31) [10]. F. Saron и соавт. при обследовании итальянской семьи, у 10 членов которой был выявлен многоузловой зоб, ни у кого не обнаружили MNG-1. Характер наследования зоба позволил предположить X-сцепленное наследование. В результате дальнейшего исследования был выявлен генетический маркер DXS1226 в регионе Xp22, который был ассоциирован с развитием многоузлового зоба. В дальнейшем он получил название MNG-2 (OMIM · 300273) [13]. Наконец, T. Takahashi и соавт. при обследовании 2 японских семей с многоузловым эутиреоидным зобом и высоким уровнем тиреоглобулина в крови был идентифицирован MNG-3 (OMIM · 606082), расположенный в регионе 3q26.1-q26.3 [42].

5. Генетические механизмы развития йоддефицитного зоба

Существует несколько гипотез о непосредственных механизмах формирования наследственной предрасположенности к развитию зоба [17]: 1) гетерозиготное носительство мутаций, приводящее к снижению эффективности гормоногенеза; 2) альтернативный сплайсинг мРНК; 3) различные ген-генные взаимодействия, в том числе и мультиаллельное взаимодействие в любом локусе, отвечающем за транспорт йода.

5.1. Мутации генов в гетерозиготном состоянии. Как уже было отмечено, высказываются предположения о том, что мутации генов ряда заболеваний щитовидной железы, наследуемых по аутосомно-рецессивному варианту, находящиеся в гетерозиготном состоянии, могут быть предрасполагающим фактором в развитии йоддефицитного зоба и обуславливать его генотипическое различие [17]. Данный механизм развития зоба в условиях йодной недостаточности некоторые авторы предполагают для дефектов в гене ТПО и тиреоглобулина. Кроме того, мутации в гетерозиготном положении были обнаружены в рецепторе ТТГ у больных с автономной аденомой щитовидной железы. Прямых доказательств роли гетерозиготного носительства указанных мутаций в развитии зоба до настоящего времени не получено.

5.2. Альтернативный сплайсинг мРНК. Различные типы клеток могут синтезировать ряд белков с одинаковой функцией, которые могут несколько различаться аминокислотным набором (изофункциональные белки). Различия в белковом составе клеток зависят от экспрессии определенного набора генов. Контроль экспрессии генов осуществляется на ядерном и цитоплазматическом уровнях. Как известно, многие эукариотические гены состоят из экзонов (экспрессирующиеся участки гена) и интронов (некодирующие участки структурных генов). Процесс созревания мРНК сопровождается вырезанием интронов из соответствующих первичных РНК-транскриптов, т. е. сплайсингом. Альтернативный сплайсинг, который заключается в различном порядке удаления интронов, позволяет расширить кодирующий потенциал одной и той же мРНК. Таким образом, в результате альтернативного сплайсинга могут образовываться похожие, но минимально различающиеся по своим функциональным свойствам белки [1].

Имеются данные, свидетельствующие о возможном участии альтернативного сплайсинга в развитии йоддефицитного зоба. В результате альтернативного сплайсинга может образовываться несколько вариантов ТПО, различающихся по своей аминокислотной последовательности [29]. Y. Nagayama и соавт., исследуя мРНК ТПО, пришли к следующему выводу: для клеток щитовидной железы характерно наличие 2 видов ТПО, образованных в результате альтернативного сплайсинга в норме и при стимуляции ТТГ [38]. Прямых доказательств участия альтернативного сплайсинга в патогенезе наследственной предрасположенности к йоддефицитному зобу также не получено.

5.3. Мультиаллельное взаимодействие генов. Существует ряд признаков, которые контролируются одним геном, представленным одним из двух аллельных форм. В то же время один признак может проявляться в нескольких различных формах, контролируемых тремя и более аллелями, из которых любые две могут находиться в соответствующих локусах гомологичных хромосом. В таких случаях говорят о множественных аллелях. Вероятным примером мультиаллельного взаимодействия генов может быть дефект NIS, приводящий к развитию зоба [17].

6. Заключение

Йоддефицитный зоб является мультифакториальным заболеванием, в развитии которого принимают участие как средовые, так и генетические факторы. Тот факт, что введение массовой йодной профилактики путем универсального йодирования поваренной соли в подавляющем большинстве регионов приводит к практически полной элиминации зоба из популяции, свидетельствует о доминирующем значении в патогенезе зоба средовых факторов.

Несмотря на то что генетическая предрасположенность к йоддефицитному зобу выявлена во многих эпидемиологических и близнецовых исследованиях, конкретные генетические дефекты или особенности, обуславливающие предрасположенность к зобу, в настоящее время неизвестны. Ряд авторов выдвигают предположения о генах-кандидатах.

В патогенезе спорадического зоба, когда увеличение щитовидной железы происходит на фоне адекватного йодного обеспечения и при отсутствии влияния других фоновых зобогенов, значение генетических факторов, вероятно, наиболее велико. Йодный дефицит закономерно сопровождается формированием зоба. При легком йодном дефиците зоб развивается у небольшого числа наиболее предрасположенных лиц. По мере утяжеления йодного дефицита распространенность зоба увеличивается. Тяжелый йодный дефицит приведет к формированию зоба практически у любого человека независимо от наличия или отсутствия генетической предрасположенности. Таким образом, генетические факторы не являются определяющими в патогенезе йоддефицитного зоба, но оказывают существенное влияние на распространенность и клинический полиморфизм заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. — М., 1987.
2. Бочков Н. П. Клиническая генетика. — М., 1997.
3. Кандрор В. И. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 3—10.
4. Николаев О. В. Эндемический зоб. — М., 1955.
5. Сироткин В. М., Чупрун В. Ф. // Пробл. эндокринолог. — 1979. — Т. 25, № 4. — С. 21—27.
6. Хавин И. Б., Николаев О. В. Заболевания щитовидной железы. — М., 1961.
7. Abramowicz M. J., Duprez L., Parma J. et al. // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 99, N 12. — P. 3018—3024.
8. Baas F., Bikker H., Geurts van Kessel A. et al. // Hum. Genet. — 1985. — Vol. 69, N 2. — P. 138—143.
9. Barnett P. S., Jones T. A., McGregor A. M. et al. // Cytogenet. Cell Genet. — 1993. — Vol. 62, N 4. — P. 188—189.
10. Bignell G. R., Canzian F., Shayeghi M. // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 61. — P. 1123—1130.
11. Brix T., Hegedus L. // Ann. Med. — 2000. — Vol. 32, N 3. — P. 153—156.
12. Brocas H., Szpirer J., Lebo R. V. et al. // Cytogenet. Cell Genet. — 1985. — Vol. 39, N 2. — P. 150—153.
13. Capon F., Tacconelli A., Giardina E. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 2000. — Vol. 67. — P. 1004—1007.
14. Constans J., Ribouchon M. T., Gouaillard C. et al. // Hum. Genet. — 1992. — Vol. 89, N 2. — P. 199—203.
15. Couch R. M., Hughes I. A., DeSa D. J. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1986. — Vol. 39. — P. 811—816.
16. Dai G., Levy O., Carrasco N. // Nature. — 1996. — Vol. 379, N 6564. — P. 458—460.
17. De Braekeleer M., Mayer G., Chaventre A. // Coll. Anthropol. — 1998. — Vol. 22, N 1. — P. 9—15.
18. Dick M., Watson F. // Clin. Chim. Acta. — 1981. — Vol. 116, N 3. — P. 361—367.
19. Dohan O., De la Vieja A., Carrasco N. // Trends Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 11, N 3. — P. 99—105.
20. Freire-Maia A., Freire-Maia D. V., Morton N. E. // Hum. Hered. — 1982. — Vol. 32, N 3. — P. 176—180.
21. Freire-Maia D. V., Freire-Maia A., Schull W. J. et al. // Israel J. Med. Sci. — 1983. — Vol. 19, N 1. — P. 11—16.
22. Fuerer D., Holzapfel H. P., Wonerow P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 11. — P. 3885—3891.
23. Gaitan E. // Ann. Rev. Nutr. — 1990. — Vol. 10. — P. 21—39.
24. Greig W. R., Boyle J. A., Duncan A. et al. // Quart. J. Med. — 1967. — N 142. — P. 175—188.
25. Heimann P. // Acta Med. Scand. — 1966. — Vol. 179, N 1. — P. 113—119.
26. Ieiri T., Cochaux P., Targovnik H. M. et al. // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 88, N 6. — P. 1901—1905.
27. Jenkins M. B., Steffes M. W. // Hum. Genet. — 1987. — Vol. 77, N 1. — P. 80—84.
28. Kamboh M., Kirwood C. // Am. J. Hum. Genet. — 1984. — Vol. 36, N 3. — P. 646—654.
29. Kimura S., Kotani T., McBride O. W. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84, N 16. — P. 5555—5559.
30. Kosugi S., Sato Y., Matsuda A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 11. — P. 4123—4129.
31. Langer P., Tajatakova M., Bohov P., Klimes I. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9, N 6. — P. 557—562.
32. Ledent C., Parma J., Dumont J. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130, N 1. — P. 8—14.
33. Lever E., Medeiros-Neto G. A., DeGroot L. J. // Endocr. Rev. — 1983. — Vol. 4, N 3. — P. 213—239.
34. Li P., Janssen O. E., Takeda K. et al. // Metabolism. — 1991. — Vol. 40, N 11. — P. 1231—1234.
35. Lyons J., Landis C. A., Harsh G. et al. // Science. — 1990. — Vol. 249, N 4969. — P. 655—659.
36. Malamos B., Koutras D. A., Kostamis P. et al. // J. Med. Genet. — 1967. — Vol. 4, N 1. — P. 16—18.
37. Matsuda A., Kosugi S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 12. — P. 3966—3971.
38. Nagayama Y., Seto P., Rapoport B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71, N 2. — P. 384—390.
39. Parma J., Duprez L., Van Sande J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 8. — P. 2695—2701.
40. Porcellini A., Ciullo I., Laviola L. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 79, N 2. — P. 657—661.
41. Sanchez Franco F., Cacicedo L., Morreale de Escobar G., Escobar del Rey F. // J. Endocrinol. Invest. — 1983. — Vol. 6, N 3. — P. 185—188.
42. Takahashi T., Nozaki J., Komatsu M. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 284. — P. 650—654.
43. Targovnik H. M., Varela V., Frechtel G. D. et al. // Bras. J. Med. Biol. Res. — 1994. — Vol. 27, N 12. — P. 2745—2757.
44. Tonacchera M., Van Sande J., Parma J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 44. — P. 621—633.
45. Wolff J. // Endocrin. Rev. — 1983. — Vol. 4, N 3. — P. 240—254.
46. World Health Organization: Global Prevalence of Iodine Deficiency Disorders. — Geneva, 1994.

Поступила 29.12.01