

◆ ДИСКУССИЯ

Публикация статьи проф. В. И. Кандрора в рубрике "Дискуссия" имеет целью привлечь внимание тиреодологов еще к одному важнейшему аспекту патогенеза нарушений функции щитовидной железы, не связанных ни с дефицитом йода, или с па-

тологией иммунной системы. Даже беглое знакомство с современными успехами в выяснении молекулярно-генетических причин тиреоидных заболеваний может существенно повысить уровень практической деятельности врачей-эндокринологов.

© В. И. КАНДРОР, 2001

УДК 616.441-092

В. И. Кандрор

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

С функциональной точки зрения любая патология щитовидной железы укладывается в рамки двух состояний: гипо- и гипертиреоз. Несмотря на разнообразие причин и механизмов развития этих состояний, используемые в настоящее время принципы их коррекции практически не зависят от их патогенеза и сводятся либо к заместительной гормональной терапии (при гипотиреозе), либо к медикаментозному, лучевому или хирургическому подавлению активности щитовидной железы (при гипертиреозе). Однако в грядущем веке генной терапии знание характера и роли генетических причин заболеваний щитовидной железы может коренным образом изменить подходы к их лечению.

Наиболее распространенная в настоящее время тиреоидная патология, как известно, не связана с генетическими факторами, а обусловлена недостаточным снабжением организма йодом (так называемые йоддефицитные заболевания — ЙДЗ). ЙДЗ имеют наибольшие шансы на быструю ликвидацию, требующую главным образом организационных мероприятий, предусмотренных международными и национальными программами.

Проф. Э. П. Касаткина в предыдущем номере журнала совершенно справедливо и своевременно заострила проблему существования "зобной эндемии" на фоне нормального потребления населением йода, нормальной йодурии и отсутствия эффекта йодной профилактики. Вместе с тем нельзя исключить, что "экопатогены" во многих случаях просто препятствуют адекватной утилизации щитовидной железой йода, поступающего в организм в достаточных количествах, действуя, например, на уровне мембранного натриййодидного симпортера. Понятно, что в таких условиях ни потребление йода, ни йодурия не отражают реального поступления йода в щитовидную железу, а зоб по сути дела остается "йоддефицитным", хотя и не поддающимся коррекции препаратами йода. Однако в этой проблеме существует и более принципиальный вопрос. Следует ли назначать тироксин пациентам с эндемическим нетоксическим зобом в тех случаях (вероятно, нередких), когда у них отсутствует повышение уровня ТТГ и, следовательно, причину гиперплазии тироцитов можно усматривать в

действии иных факторов? Является ли одно наличие зоба в отсутствие лабораторных или клинических признаков гипотиреоза основанием для назначения небезразличной для организма гормональной терапии? Ответ на этот вопрос неочевиден.

Как бы то ни было, в будущем (пусть и достаточно отдаленном) должен возрасти удельный вес тех заболеваний, в патогенезе которых значительную, если не основную роль играют эндогенные факторы.

К наиболее частым формам патологии последней группы относятся и так называемые аутоиммунные заболевания щитовидной железы — хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) и диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова). Известные ассоциации этих заболеваний с определенными генами главного комплекса гистосовместимости свидетельствуют о существенной роли генетического компонента в их патогенезе. Несмотря на относительную слабость и вариабельность таких ассоциаций, само их различие у представителей разных этносов (например, болезнь Грейвса у белого населения ассоциируется с HLA-D3 и HLA-B8, у афроамериканцев — с HLA-B17, а у японцев — с HLA-B35) свидетельствует о глубинной связи аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с генетическими особенностями организма. Ассоциации с системой HLA указывают также на то, что генетический компонент патогенеза этих заболеваний по сути является иммуногенетическим, т. е. связанным с состоянием тех генов, которые кодируют направленность и выраженность иммунных реакций.

Диагностические и терапевтические аспекты одного из аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, а именно хронического лимфоцитарного тиреоидита (Хашимото), подробно рассмотрены в опубликованной в предыдущем номере журнала статье В. В. Фадеева, Г. А. Мельниченко и Г. А. Герасимова. Авторам невозможно отказать в строгой логике и яркости изложения своей позиции. В статье подчеркивается отсутствие реальных средств и главное — целей лечения тиреоидита у больных без признаков хотя бы субклинического гипотиреоза.

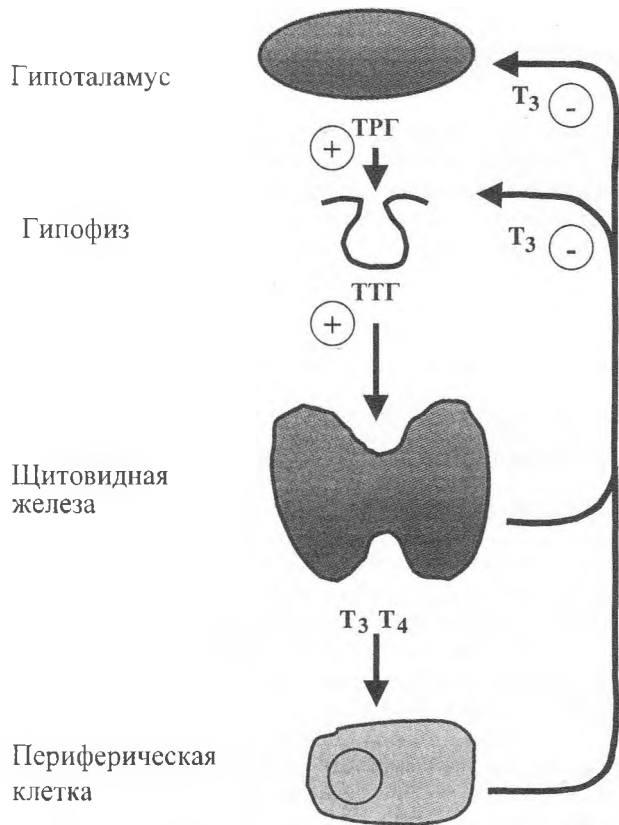


Рис. 1. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось. Гипоталамический тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) повышает продукцию и секрецию гипофизарного ТТГ, который стимулирует синтез тиреоидных гормонов в фолликулярных клетках щитовидной железы. Тиреоидные гормоны действуют на многие гены-мишени периферических клеток через ядерные рецепторы, регулирующие транскрипцию. T_3 контролирует продукцию ТТГ и ТРГ по механизму отрицательной обратной связи.

Бесперспективность, психологическая и экономическая нецелесообразность гормональной терапии в таких случаях, по-видимому, доказаны многолетней практикой. Однако, поскольку антитиреоидные антитела и эхографические сдвиги коррелируют с выявляемыми при биопсии морфологическими признаками тиреоидита (не гипотиреоза!), а тиреоидит (пусть далеко не быстро) все же приводит к гипотиреозу, вряд ли можно отрицать целесообразность регистрации этих признаков для формирования групп риска, требующих в ряде случаев особенно пристального внимания врача. Полемическая заостренность статьи опытных клиницистов, по-видимому, не направлена и против необходимости чисто исследовательской работы в области механизмов (в том числе гуморальных) развития аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Во многих случаях патология щитовидной железы и нарушения тиреоидного статуса организма обусловлены генетическими нарушениями не в системе иммунитета, а в самой гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе. Будучи врожденными, эти формы тиреоидной патологии должны, очевидно, занимать особенно важное место в структуре заболеваний щитовидной железы у детей. В основе врожденного гипо- или гипертирео-

за, если только речь не идет о зобной эндемии или трансплацентарном переносе антитиреоидных аутоантител, могут лежать генетические дефекты на любом уровне организации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (рис. 1), начиная с факторов, контролирующих синтез и секрецию гипоталамического ТРГ, и кончая факторами, регулирующими периферические эффекты тиреоидных гормонов.

Изолированная недостаточность ТРГ в отсутствие явных деструктивных повреждений гипоталамуса обнаруживается лишь в немногих случаях центрального гипотиреоза (гипоталамический, или третичный гипотиреоз). Ген ТРГ (вернее, его прогормона) локализован на хромосоме 3 и его молекулярный дефект в таких случаях остается неизвестным. Изолированная недостаточность ТРГ, проявляющаяся низким базальным уровнем ТТГ, возрастающим после введения экзогенного рилизинг-гормона, наследуется аутосомно-рецессивно. Описан также случай центрального гипотиреоза, обусловленного инактивирующей мутацией гипофизарного рецептора ТРГ. Ген, кодирующий этот рецептор, расположен на длинном плече хромосомы 8. Интересно, что больной мальчик оказался так называемой компаунд-гетерозиготой по мутациям этого рецептора. Это означает, что каждый из родителей был носителем разных мутаций гена рецептора ТРГ. При данной патологии (в отличие от предыдущей) исходно низкий уровень ТТГ не возрастал после введения экзогенного ТРГ.

Вторичный (гипофизарный) гипотиреоз может быть связан не только с дефектом гена рецептора ТРГ, но и с нарушением активности гена, кодирующего сам тиреотропный гормон гипофиза (его β -субъединицу). Это чаще наблюдается в сочетании с недостаточностью других аденогипофизарных гормонов (пангипопитуитаризм) и связано, по-видимому, с мутациями одного из специфичных для гипофиза факторов транскрипции — Pit-1.

Белок Pit-1 (мол. масса 33 кД) кодируется геном, расположенным на коротком плече хромосомы 3. Он регулирует экспрессию не только β -субъединицы ТТГ, но и гормона роста и пролактина, а также развитие тирео-, сомато- и лактотрофов. В промоторах генов этих гормонов имеются участки, связывающие Pit-1. В настоящее время у человека выявлены различные мутации гена этого фактора. Одни из них приводят к синтезу белка, лишенного способности взаимодействовать с ДНК, и наследуются аутосомно-рецессивно. Другие затрагивают лишь так называемый трансактивационный домен Pit-1. В таких случаях фактор транскрипции, хотя и связывается с ДНК, но не активирует гены. Эти мутации наследуются аутосомно-доминантно и характеризуются так называемым доминантно-негативным эффектом (ингибирование мутантным белком функции продукта нормального аллеля). Недостаточность Pit-1 у женщин может сопровождаться отсутствием послеродовой лактации (вследствие дефицита пролактина), а у плода — тяжелым гипотиреозом с задержкой развития дыхательной, сердечно-сосудистой и костной систем.

Изолированный вторичный гипотиреоз, связанный с аутосомно-рецессивными мутациями гена β -

субъединицы ТТГ, встречается реже. В таких случаях находили замену глицина-29 на аланин в высококонсервативном участке β -субъединицы ТТГ, который необходим для ее димеризации с α -субъединицей. Кретинизм описан только у гомозиготных носителей данной мутации. При изолированном вторичном гипотиреозе наблюдался также синтез укороченной β -субъединицы ТТГ, состоящей только из 11 первых аминокислот. Мутантные пептиды и в этом случае не димеризовались с α -субъединицей, а в крови больных ТТГ не определялся. Как и при инактивирующих мутациях рецептора ТРГ, низкий базальный уровень ТТГ у таких больных после введения ТРГ не возрастает.

В β -субъединице ТТГ обнаружена и замена цистеина-105 на валин, что приводило к отсутствию дисульфидного мостика между цистеинами 105 и 19 и полностью лишало гормон биологической активности. Лигандные методы тем не менее позволяют обнаружить ТТГ в крови таких больных.

Известны редкие случаи тиреотрофной аденомы гипофиза, сопровождающиеся центральным, или вторичным гипертиреозом. Существующие данные свидетельствуют о моноклональном происхождении таких аденом. В какой-либо одной из тиреотрофных клеток гипофиза, являющейся родоначальницей клона, возникла мутация генов-супрессоров опухоли. До настоящего времени, однако, скрининг генов-кандидатов не дал четких результатов. В типичных случаях гиперсекреция ТТГ сопровождается избыточной продукцией и α -субъединицы гипофизарных гликопротеинов, что помогает диагностике. Кроме того, у 20–30% больных одновременно повышена секреция гормона роста. Поскольку α - и β -субъединицы ТТГ кодируются разными генами, расположенными на разных хромосомах (соответственно на хромосомах 6 и 1), в данных случаях, очевидно, генетический дефект должен быть достаточно сложным.

Большое внимание в настоящее время привлекают те случаи первичного гипер- или гипотиреоза, которые связаны с мутациями гена рецептора ТТГ, расположенного в базальной мембране фол-

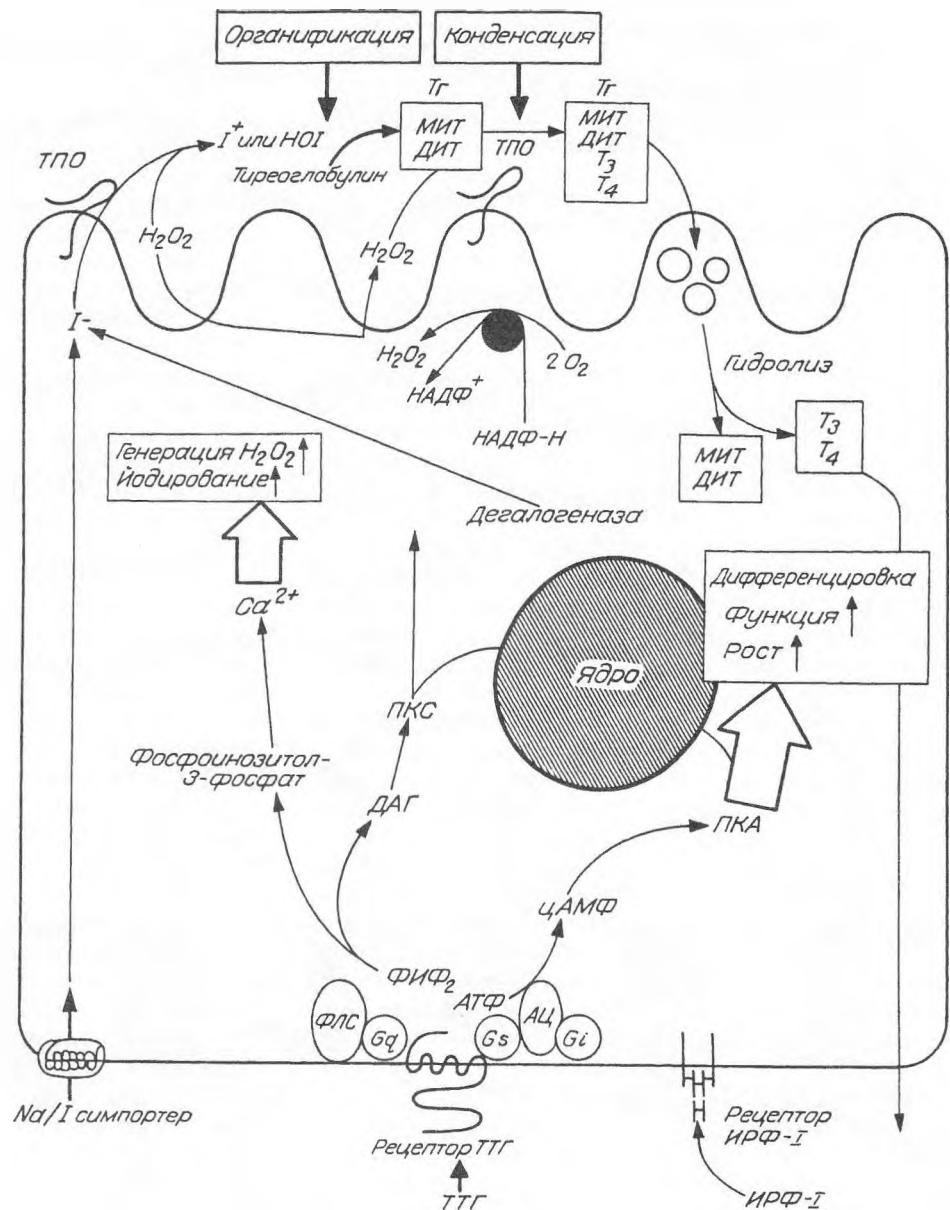


Рис. 2. Синтез тиреоидных гормонов в фолликулярной клетке. ТПО — тиреоидная пероксидаза; Тг — тиреоглобулин; МИТ, ДИТ — моно- и диiodтиронин; АЦ — аденилатциклаза; ПКА — протеинкиназа А; ПКС — протеинкиназа С; ФЛС — фосфолипаза С; ФИФ₃ — фосфоинозитол-3-фосфат; Gs, Gi, Gq — регулируемые гуаниловыми нуклеотидами белки, сопряженные с рецептором ТТГ; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; ДАГ — диацилглицерол; ИРФ-1 — инсулиноподобный фактор роста I.

ликулярных клеток щитовидной железы, и мутациями G-белков, сопрягающих рецептор с аденилатциклазой и другими путями внутриклеточной трансдукции гормонального сигнала.

Рецептор ТТГ состоит из 744 аминокислотных остатков и принадлежит к семейству белков, обладающих семью трансмембранными доменами и крупным N-концевым внеклеточным фрагментом, который связывает гормональный лиганд. Ген этого рецептора, насчитывающий 10 экзонов, локализован в длинном плече хромосомы 14. Рецепторный белок сопряжен не только с тем стимуляторным G-белком клеточной мембраны, который связан с аденилатциклазным каскадом, формирующим основной путь внутриклеточной передачи

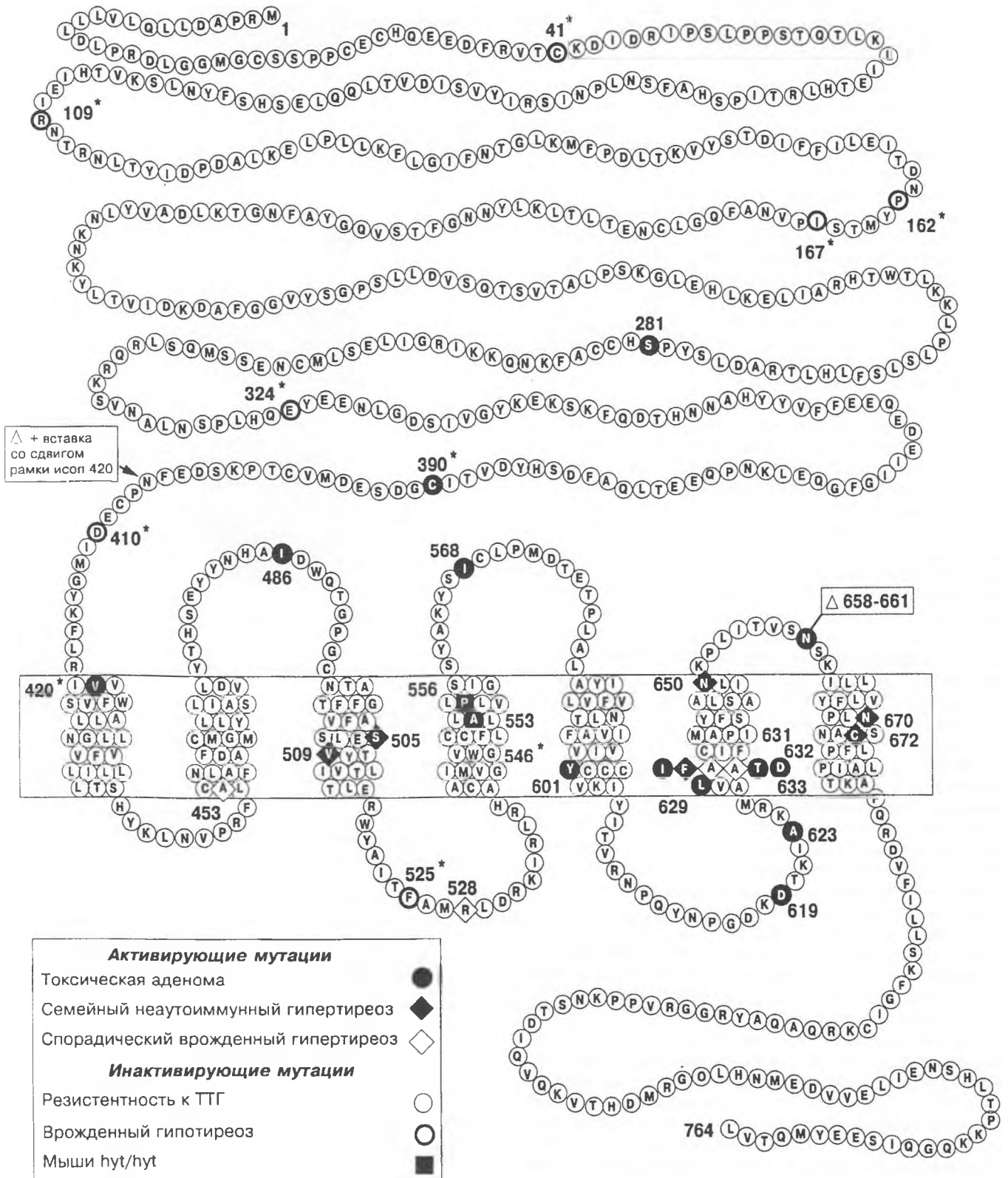


Рис. 3. Рецептор ТТГ, принадлежащий к семейству сопряженных с G-белком рецепторов с семью трансмембранными доменами. Спонтанные активирующие мутации приводят к усилению роста и функции щитовидной железы, обуславливая развитие неаутоиммунного гипертиреоза. Инактивирующие мутации сопровождаются компенсированными или манифестным гипотиреозом. Звездочкой отмечены компаунд-гетерозиготные мутации. Аминокислоты указаны в однобуквенном коде.

сигнала к росту и функции тироцитов, но и с другим G-белком (Gq), через который осуществляется активация инозитолполифосфатного пути (рис. 2).

Относительно недавно в рецепторах этого семейства были обнаружены мутации, приводящие к так называемой конститутивной активации рецеп-

тора (т. е. активации, не требующей его взаимодействия с лигандом). Активирующие мутации рецептора ТТГ служат, по-видимому, причиной большинства случаев узлового токсического зоба. В клетках таких аденом увеличено содержание цАМФ, а иногда и активность фосфолипазы С. Активирующие мутации рецептора ТТГ (рис. 3) обуславливают неаутоиммунный семейный гипертиреоз, характеризующийся не узловым, а диффузным зобом в отсутствие экзофтальма, антитиреоидных антител и лимфоидной инфильтрации щитовидной железы. Клиническая экспрессия таких мутаций (например, срок начала заболевания) зависит от экзогенных факторов, в частности от потребления йода. Активирующие мутации рецептора ТТГ наследуются доминантным способом. Выяснение этой причины гипертиреоза имеет важное клиническое значение, поскольку такие больные обычно нуждаются в более радикальных способах лечения.

В рецепторе ТТГ обнаружены не только активирующие, но и инактивирующие мутации. Они могут определять отдельные случаи гипоплазии щитовидной железы и врожденного гипотиреоза с высоким уровнем ТТГ в крови. Описанные больные являлись компаунд-гетерозиготами. От отца они наследовали замену аспарагина-167 на изолейцин во внеклеточном домене рецептора, а от матери — замену пролина-162 на аланин в том же домене.

В основе усиления или торможения продукции тиреоидных гормонов, как уже упоминалось, могут лежать мутации не только самого рецептора ТТГ, но субъединиц сопрягающих G-белков. Так, мутация гена α -субъединицы стимуляторного G-белка (называемого *gsp* и расположенного в длинном плече хромосомы 20) приводит к конститутивной активации аденилатциклазы и соответственно к усилению функции и пролиферации тироцитов. Мутации гена *gsp* с разной частотой выявляются при аденомах и дифференцированном раке щитовидной железы. Чаще всего такие мутации затрагивают аргинин-201 и глутамин-227 в молекуле α -субъединицы G-белка. В результате нарушается гидролиз ГТФ и аденилатциклаза постоянно находится в активированном состоянии. Поскольку через α -субъединицу стимуляторных G-белков передаются сигналы многих регуляторных пептидов, неудивительно, что аналогичные мутации обнаруживаются почти у 40% больных с соматотропиномой, а также со многими другими синдромами, для которых характерна активация тех или иных эндокринных желез. Напротив, при инактивирующих мутациях α -субъединицы или снижении ее экспрессии в клетках имеет место множественная резистентность к гормонам, в том числе и к ТТГ.

Наибольшее число случаев врожденного гипотиреоза связано с мутациями ферментов, непосредственно участвующих в процессе синтеза тиреоидных гормонов (см. рис. 2). Этот процесс можно разделить на ряд этапов, начав, например, с транспорта йодида в клетки щитовидной железы.

В литературе описано более 20 случаев нарушения этого этапа тиреоидного гормонапоэза. Примерно в половине из них установлен положительный семейный анамнез, а 1/4 этих случаев прихо-

дится на потомков близкородственных браков. Клинические проявления включают в себя зоб, первичный гипотиреоз и сниженное поглощение радиоактивного йода щитовидной железой. Слюнные железы в таких случаях также не накапливают йод. Недавнее клонирование гена, кодирующего натриййодидный симпортер, должно способствовать выяснению молекулярных дефектов у этих больных. У человека ген натриййодидного симпортера локализован в коротком плече хромосомы 19. У одного из больных найдена гомозиготная мутация симпортера: замена треонина-354 на пролин.

Интересно, что в сыворотке больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы обнаруживаются антитела к натриййодидному симпортеру. Поэтому данный белок следует причислить к списку тиреоидных аутоантигенов, среди которых до последнего времени известны в основном лишь ТПО, тиреоглобулин и рецептор ТТГ.

Нарушения синтеза тиреоидных гормонов принято разделять на дефекты органификации йода и дефекты конденсации йодтирозинов в молекуле тиреоглобулина. Это деление весьма относительно, поскольку на обоих этапах участвуют одни и те же ферменты и кофакторы: ТПО, тиреоглобулин и система генерации H_2O_2 .

Ген, кодирующий ТПО, расположен на хромосоме 2 и содержит 17 экзонов. Сам фермент локализуется в апикальной мембране тироцитов и его каталитический центр обращен в просвет фолликула. Именно дефекты ТПО (так называемого микросомального антигена) являются самой частой причиной врожденных нарушений синтеза тиреоидных гормонов. Первая мутация ТПО была обнаружена у мальчика с врожденным зобом, гипотиреозом и нарушением органификации йода. В этом случае в 3-м экзоне гена имелась гомозиготная дупликация 4 пар оснований, что вызывало сдвиг рамки считывания и обуславливало замену аминокислот в срединной части белка без укорочения его С-концевого фрагмента. В семьях с полным нарушением органификации йода выявлены и другие мутации гена ТПО: вставки, дупликации и точковые мутации, ведущие к появлению преждевременных стоп-кадров и изменению сплайсинга первичного транскрипта. В 4 из 9 обследованных семей больные были гомозиготами, а в 5 — компаунд-гетерозиготами по этим мутациям.

Недавно был клонирован и ген так называемого синдрома Пендред (сочетание глухонемоты и зоба при положительной пробе с перхлоратом). Этот ген, расположенный в длинном плече хромосомы 7, по всей вероятности, кодирует транспортер сульфата, пендрин, который экспрессируется не только в щитовидной железе, но и в улитке. По-видимому, пендрин контролирует синтез как ТПО, так и факторов, участвующих в развитии улитки, и его мутации определяют случаи одновременного дефекта и синтеза тиреоидных гормонов.

Йодирование тиреоглобулина и конденсации йодтирозинов в его молекуле требуют продукции перекиси водорода. Однако НАДФ-зависимая оксидоредуктаза, катализирующая этот процесс, изучена недостаточно. Описано несколько случаев эутиреоидного зоба с дефектом органификации йода,

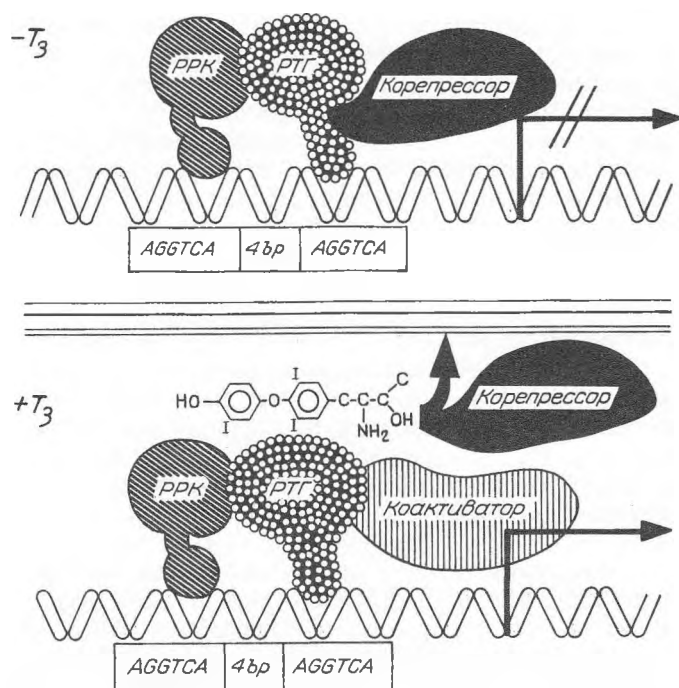


Рис. 4. Схема позитивной регуляции гена T_3 . В отсутствие T_3 корепрессоры взаимодействуют с гомо- или гетеродимерным рецептором тиреоидных гормонов (РТГ) и "гасят" транскрипцию. T_3 вытесняет корепрессоры из связи с РТГ и вызывает присоединение к нему коактиваторов и факторов аппарата базальной транскрипции, приводя к инициации транскрипции гена. РРК — рецептор ретиноевых кислот, образующих димер с РТГ. Показана нуклеотидная структура "полусайтов", разделенных четырьмя парами оснований (bp), формирующих "T₃-чувствительный элемент" ДНК.

в которых имело место нарушение генерации H_2O_2 . Добавление H_2O_2 -генерирующей системы к гомогенатам тиреоидной ткани таких больных *in vitro* восстанавливало органификацию йодида.

Субстратом реакций органификации и конденсации является тиреоглобулин. Его ген — один из самых крупных генов млекопитающих — картирован в длинном плече хромосомы 8. Промотор этого гена содержит элементы, связывающие специфичные для щитовидной железы факторы транскрипции, а также так называемый цАМФ-чувствительный элемент ДНК. В тиреоглобулине присутствуют 67 тирозильных остатков, но сайтами гормоногенеза служат лишь немногие из них, расположенные на N- и C-концевых фрагментах молекулы белка. При полном гидролизе 1 молекулы йодированного тиреоглобулина обнаруживаются не более 4 молекул йодтиронинов.

У больных со структурными дефектами тиреоглобулина имеется зоб на фоне явного или субклинического гипотиреоза и повышенного поглощения радиоактивного йода щитовидной железой. В большинстве случаев удается получить указания на близкородственные браки в семьях таких больных. Эти нарушения выявляются с частотой 1 на 40 000 новорожденных. При дефиците тиреоглобулина йодируются альбумин и другие белки. Поэтому присутствие аномальных йодпротеинов в ткани щитовидной железы и сыворотке больных имеет диагностическое значение.

Идентификацию молекулярных дефектов затрудняют огромные размеры гена тиреоглобулина (более 300 тыс. пар оснований). К настоящему времени у людей с врожденным семейным зобом обнаружена делеция экзона 4, приводящая к потере одного из сайтов гормоногенеза (тирозина-130) в молекуле белка, а также точечная мутация (в позиции 1510), обуславливающая появление преждевременного стоп-кодона. Такого рода мутации принято относить к качественным дефектам тиреоглобулина. Однако не исключена возможность и количественных его дефектов, связанных с мутациями одного из тиреоидспецифичных факторов транскрипции.

Этот фактор (так называемый TTF-1) представляет собой ядерный белок с мол. массой 38 кД, который необходим для развития щитовидной железы и стимулирует транскрипцию гена тиреоглобулина и (в меньшей степени) гена ТПО. У человека ген TTF-1 локализован в длинном плече хромосомы 14. У мышей нокаут этого гена приводит к нарушению развития щитовидной железы, а также мозга и легких. Уровень тиреоглобулиновой мРНК в щитовидной железе при этом резко снижается. Среди больных с врожденным гипотиреозом мутаций гена TTF-1, равно как и генов других тиреоидспецифичных факторов транскрипции (TTF-2 и PAX-8, которые обладают большим сродством к промотору гена ТПО, чем к промотору гена тиреоглобулина), пока не обнаружено.

При гидролизе тиреоглобулина в клетках щитовидной железы образуются не только йодтиронины, но и гораздо большее количество йодтирозинов. Под действием интратиреоидной дегалогеназы эти соединения отщепляют йод, который вновь используется для синтеза тиреоидных гормонов. Нарушение дегалогеназной системы сопровождается потерей больших количеств МИТ и ДИТ, а следовательно, и йода с мочой. При недостаточном поступлении йода в организм это может приводить к развитию гипотиреоза и зоба. Такое состояние, наследуемое аутосомно-рецессивно, диагностируют с помощью введения меченого ДИТ, который у больных появляется в моче в неизмененном виде. Ген интратиреоидной дегалогеназы пока не клонирован.

В периферической крови тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3) присутствуют в основном в связанном с белками виде. В литературе описано множество молекулярных дефектов тироксинсвязывающего глобулина, транстиретина (тироксинсвязывающего преальбумина) и альбумина, сопровождающихся изменением количества или связывающих свойств этих белков и искажением результатов многих тиреоидных тестов. Однако при сохранении обратных связей в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе нарушение соотношений между свободными и связанными формами тиреоидных гормонов (обусловленное различными мутациями генов транспортных белков), хотя и порождает сложные диагностические проблемы, должно иметь транзиторный характер и не приводить к развитию гипо- или гипертиреоза. Поэтому такие нарушения выходят за рамки обсуждаемой проблемы.

периферическую резистентность к T_3 и поэтому симптомы гипотиреоза обычно выражены слабо. У отдельных больных вследствие гиперкомпенсации могут иметь место даже симптомы гипертиреоза, что крайне затрудняет дифференциальную диагностику. Чаще это наблюдается при так называемой частичной, а не генерализованной резистентности, когда последняя ограничена гипофизом, а периферические ткани сохраняют чувствительность к тиреоидным гормонам.

За исключением одной семьи, у членов которой имелась делеция всей кодирующей последовательности гена ТРβ, наследуемая как рецессивный признак, синдром в описанных случаях передавался по наследству аутосомно-доминантно. Мутантные рецепторы при этом давали доминантно-негативный эффект, т. е. блокировали активность нормального рецептора.

Почти во всех исследованных случаях мутации ТРβ концентрировались в определенных участках С-концевого фрагмента молекулы (рис. 5). В ДНК-связывающем домене и N-концевой области рецептора мутации пока не обнаружены. Выявленные мутации не нарушают ни связывание рецептора с ДНК, ни его способность образовывать димеры, но препятствуют связыванию T_3 и тем самым активации T_3 -чувствительных генов. Интересно, что у мышей с нокаутированным геном ТРβ регистрируется не только резистентность к тиреоидным гормонам, но и нарушение слуха, т. е. имеет место синдром, сходный с синдромом Пендреда.

Из данного рассмотрения намерено исключены молекулярно-генетические аспекты патогенеза различных форм рака щитовидной железы, по-

скольку эта крайне актуальная область исследований требует специального анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чин У. У., Йен П. М. // Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана: Пер. с англ. — М., 2000. — С. 1—17.
2. Abramowitz M., Duprez L., Parma J. et al. // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 15. — P. 3018—3024.
3. Croteau W., Davey J., Galton V. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 98. — P. 405—417.
4. DeGroot L. // Endocrinology / Ed. L. DeGroot. — 3-rd Ed. — Philadelphia, 1994. — P. 871—892.
5. Everett L. A., Glaser B., Beck J. C. et al. // Nature Genet. — 1997. — Vol. 17. — P. 411—422.
6. Farid N. // The Thyroid / Eds L. Braverman, R. Unger. — Philadelphia, 1991. — P. 588—602.
7. Forrest D., Golarai G., Connor J. et al. // Rec. Progr. Horm. Res. — 1996. — Vol. 51. — P. 1—22.
8. Fujiwara H., Tatsumi K., Miki K. et al. // Nature Genet. — 1997. — Vol. 16. — P. 124—125.
9. Haugen B., Ridgway C. // Endocrinologist. — 1995. — Vol. 5. — P. 132—139.
10. Kopp P., Jameson J. L. // Principles of Molecular Medicine / Ed. J. L. Jameson. — Totowa, 1998. — P. 459—473.
11. Lazar M. A. // Clinical and Molecular Aspects of Diseases of the Thyroid / Eds L. E. Braverman, S. Refetoff. — 1994. — P. 280—283.
12. Medeiros-Neto G., Stranbury J. Inherited Disorders of the Thyroid System. — Boca Raton, 1994.
13. Oppenheimer J. H., Schwartz H. L., Strait K. A. // Molecular Endocrinology. Basic Concepts and Clinical Correlations / Ed. B. D. Weintraub. — New York, 1994. — P. 249—268.
14. Van Sande J., Parma J., Tonacchera M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 9. — P. 2577—2585.
15. Vassart G., Dumont J., Refetoff S. // The Metabolic Basis of Inherited Disease / Eds A. L. Beauder et al. — 7-th Ed. — New York, 1995. — P. 2883—2928.
16. Williams G. R., Brent G. A. // Molecular Endocrinology. Basic Concepts and Clinical Correlations / Ed. B. D. Weintraub. — New York, 1994. — P. 217—239.

Поступила 09.02.01

© М. В. ВЕЛДАНОВА, 2001

УДК 616-008.921.5-008.64-084

М. В. Велданова

ПРОБЛЕМЫ ДЕФИЦИТА ЙОДА С ПОЗИЦИИ ВРАЧА

Еще до нашей эры было описано заболевание, проявляющееся неким образованием на передней поверхности шеи и сопровождающееся рядом специфических симптомов, одним из которых является умственная отсталость. Эмпирически врачи древности установили, что это заболевание — зоб — возможно устранить, если давать больному морские водоросли. В начале XIX века французский ученый Curtua выделил из золы морских водорослей йод, а Baumann в конце XIX века доказал наличие йода в щитовидной железе. В начале XX века была достоверно доказана эффективность широко-масштабного использования йодированной соли для ликвидации эндемического зоба (Marine и Kimball). Тем не менее уже в 1936 г. Barker установил, что не только йод ответствен за развитие зоба, и положил начало открытию и исследованию ряда элементов и веществ, также ведущих к развитию увеличения щитовидной железы — зобу или струме, что и дало им название "зобогенные" или "струмогенные" факторы. На сегодня далеко не полный

перечень причин развития зоба включает в себя следующие факторы:

1. Неадекватное потребление йода — дефицит или избыток.
2. Другие эссенциальные или техногенные микроэлементозы.
3. Пищевые струмогены, дефицит белкового питания.
4. Медикаменты, дающие струмогенный эффект.
5. Курение.
6. Генетические факторы.
7. Беременность.

Несмотря на то что дефицит йода является наиболее широко распространенным струмогенным фактором, в настоящее время в большинстве случаев имеет место зобная эндемия смешанного генеза. При этом зоб в качестве как популяционного, так и индивидуального проявления является следствием сложных взаимоотношений различных экзо- и эндогенных факторов. Эффективность проведения коррекции дефицита йода в этих случаях будет раз-