

18. Ha H., Yu M. R., Kim K. H. // Free Rad. Biol. Med. — 1999. — Vol. 26. — P. 944—950.
19. Han J., Bae J. H., Kim S. Y. et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 287, N 5. — P. E1008—E1018.
20. Marcinkiewicz J., Grabowska A., Bereta J. et al. // Immunopharmacology. — 1998. — Vol. 40. — P. 27—38.
21. Maturio J., Kulakowski E. C. // Biochem. Pharmacol. — 1988. — Vol. 37, N 19. — P. 3755—3760.
22. Nagl M., Lass-Florl C., Neher A. et al. // J. Antimicrob. Chemother. — 2001. — Vol. 47. — P. 871—874.
23. Nonaka H., Tsujino T., Watari Y. et al. // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 1165—1170.
24. Pop-Busui R., Sullivan K. A., Van Huysen C. et al. // Exp. Neurol. — 2001. — Vol. 168. — P. 259—272.
25. Pryor W. A., Church D. F., Govindan C. K., Crank G. // J. Org. Chem. — 1982. — Vol. 47. — P. 156—159.
26. Quinn M. R., Park E., Schuller-Levis G. // Immunol. Lett. — 1996. — Vol. 50. — P. 185—188.
27. Schuller-Levis G. B., Levis W. R., Ammazalorso M. et al. // Infect. and Immun. — 1994. — Vol. 62. — P. 4671—4674.
28. Song Y. S., Rosenfeld M. E. // J. Med. Food. — 2004. — Vol. 7, N 2. — P. 229—234.
29. Tang C., Han P., Opreacu A. I. et al. // Diabetes. — 2007. — Vol. 56, N 11. — P. 2722—2731.
30. Vilchis C., Salceda R. // Neurochem. Res. — 1996. — Vol. 21. — P. 1167—1171.
31. Vohra B. P., Hui X. // Arch. Physiol. Biochem. — 2001. — Vol. 109. — P. 90—94.
32. Weiss S. J., Klein R., Slivka A., Wei M. // J. Clin. Invest. — 1982. — Vol. 70. — P. 598—607.
33. Wright C. E., Lin T. T., Lin Y. Y. et al. // Progr. Clin. Biol. Res. — 1985. — Vol. 179. — P. 137—147.
34. Wu Q. D., Wang J. H., Fennessy F. et al. // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 277. — P. C1229—C1238.
35. Zhang M., Bi L. F., Fang J. H. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1990. — Vol. 51, N 6. — P. 1040—1045.

Поступила 14.07.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.441-092:612.87]-07

А. Ф. Маленченко¹, Е. С. Махлина², В. В. Татчихин³, И. В. Хлусова³, Н. Д. Луковская¹

ИССЛЕДОВАНИЕ ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ФЕНИЛТИОКАРБАМИДУ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Лаборатория радиационно-токсикологической экологии (зав. — доктор мед. наук А. Ф. Маленченко) Института радиобиологии НАН, ²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель; ³Гомельский областной клинический онкодиспансер Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования — выявление взаимосвязи между порогом вкусовой чувствительности к фенилтиокарбамиду (ФТК) и тиреоидной патологией. Изучено распределение чувствительности к ФТК у 198 здоровых лиц, 100 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), 139 пациентов с узловым эутиреоидным зобом и 100 больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы. Показано статистически достоверное снижение количества "нечувствительных" к ФТК в группе больных раком щитовидной железы среди мужчин и женщин, а также повышение доли "нечувствительных" мужчин в группе больных АИТ и узловым эутиреоидным зобом.

Ключевые слова: фенилтиокарбамид, эутиреоидный узловой зоб, рак щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит.

The aim of the study was to reveal a relationship between gustatory sensitivity to phenylthiocarbamide (PTC) and thyroid disease. The distribution of PTC sensitivity was studied in 198 healthy individuals, 100 patients with autoimmune thyroiditis (AIT), 139 patients with nodular euthyroid goiter, and 100 patients operated on for thyroid cancer. There was a statistically significant decrease in the number of PTC-resistant male and female patients in the thyroid cancer group and an increase in the proportion of PTC-resistant male patients in the AIT and nodular euthyroid goiter groups.

Key words: phenylthiocarbamide, nodular euthyroid goiter, thyroid cancer, autoimmune thyroiditis.

Многие патогенетические механизмы тиреоидной патологии хорошо изучены [1, 2]. Однако при анализе распространенности некоторых заболеваний возникают вопросы, нарушающие устоявшуюся систему взглядов. Так, общепризнано доминирующее значение дефицита йода в патогенезе эндемического зоба, но трудно объяснить, почему даже в регионах тяжелой зобной эндемии болеют не все, а йодная профилактика не ликвидирует заболеваемость полностью. В некоторой степени это относится к раку щитовидной железы (ЩЖ) и аутоиммунному тиреоидиту (АИТ) в постчернобыльский период, когда было выявлено расхождение между прогнозируемой и реальной заболеваемостью.

Следовательно, существуют другие причины, обусловленные индивидуальными особенностями самого организма — генетическим полиморфизмом людей и их различной реакцией на действие факторов окружающей среды. Одним из проявля-

ний генетического полиморфизма — широкая вариабельность в способности людей ощущать вкус горечи многих химических соединений.

По мнению L. Bartoshuk и соавт. [11], популяцию людей можно разделить на 3 категории, которые характеризуются различным соотношением генов, ответственных за ощущение вкуса горечи: "нечувствительные" имеют 2 рецессивных аллеля (tt), средний уровень ощущения вкуса горечи контролируется гетерозиготой (Tt), а "сверхчувствительные" лица имеют набор из двух доминантных аллелей (TT).

Около 30% белого населения Европы и Северной Америки относится к числу "нечувствительных" [22], в противоположность негроидной расе, среди представителей которой "нечувствительные" составляют 3% [8]. D. McBurney [20] предположил, что имеется по крайней мере 3 класса рецепторов для восприятия горечи. По последним данным, количество их вариантов достигает 60 [7]. Как счита-

ют G. Olson и соавт. [21], ощущение вкуса горечи лучше всего соответствует двулокусной модели, в которой один локус ответствен за ощущение вкуса фенилтиокарбамида (ФТК), а второй контролирует более широкий спектр горечей.

Для оценки порога вкусовой чувствительности широко используются различные вещества (белки, аминокислоты, мочевины и ее производные, терпены, фенолы), в том числе ФТК. ФТК является производным тиомочевины, представляя большую группу антигипертензивных соединений, в составе молекулы которых имеется группа $N=C-S$. Они содержатся во многих продуктах растительного происхождения (репа, брюква, турнепс, капуста и др.) [9]. Впервые различие людей в способности ощущать в разных концентрациях вкус ФТК установил A. Fox [16]. Способность ощущать вкус ФТК в определенных концентрациях относится к одному из доминантно наследуемых нормальных генетических признаков человека. Клиническими исследованиями установлено различие в ощущении вкуса горечи ФТК в разных концентрациях больными с эутиреоидным узловым зобом по сравнению со здоровыми людьми. Выявленная корреляция между развитием эндемического узлового зоба и распределением чувствительности к ФТК среди больных позволила связать это свойство организма с формированием зоба [14, 17, 22].

По мнению A. Drownovski и соавт. [13], вариабельность в ощущении вкуса горечи имеет более глубокий биологический смысл. Она влияет на предпочтение в выборе рациона — снижение или исключение из него продуктов, содержащих горечи в повышенных количествах. К таким продуктам относятся многие зеленые овощи, фрукты, содержащие, помимо горечей, биологически активные соединения, антиоксиданты, витамины и др., снижение потребления которых негативно отражается на здоровье, в том числе повышается онкогенный риск.

Исследований чувствительности больных раком ЩЖ и АИТ к ФТК не проводилось, что в определенной степени объясняется относительно низкой частотой этой патологии и сложностью формирования достаточных групп больных для обследования.

Рост частоты рака ЩЖ и АИТ в Беларуси, России и Украине в постчернобыльский период, наличие значительной неопределенности в объяснении причин расхождения между прогнозируемой и реальной заболеваемостью явились побудительным мотивом проведения исследований связи между уровнем чувствительности к ФТК и развитием этой патологии [4, 6, 18].

Материалы и методы

Чувствительность к ФТК ("Sigma", США) изучена методом, предложенным H. Hariis и H. Kalmus [17]. ФТК растворяли в горячей воде "Чистая". Первая концентрация составляла 1,3 г/л, каждая последующая уменьшалась путем разведения вдвое. Порог чувствительности — нечувствительность между 4-м и 5-м разведением.



Распределение "нечувствительных" среди здоровых и больных обследованных.

1 — контроль; 2 — эутиреоидный узловой зоб; 3 — АИТ; 4 — рак ЩЖ. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с показателями контрольной группы.

Изучено распределение порога чувствительности к ФТК среди 198 здоровых лиц, проходивших плановое диспансерное обследование с участием эндокринолога. В исследование были включены 100 больных АИТ, находящихся под наблюдением в Центре радиационной медицины и экологии человека Минздрава Республики Беларусь. Эта группа больных сформирована с учетом "больших" диагностических признаков [5]. Следующую группу составили 100 больных, оперированных по поводу рака ЩЖ (у 96 из них морфологически был верифицирован папиллярный рак, у 4 — медуллярный рак). После операции больные получали лечение радиоактивным йодом. В настоящее время они находятся под наблюдением в Гомельском областном онкодиспансере и получают адекватную для таких больных терапию. Также было обследовано 139 человек с клинически установленным диагнозом эутиреоидного узлового зоба. Возраст обследованных от 20 до 65 лет. Внутри групп больные были разделены в зависимости от пола. Роль возрастного фактора в распределении чувствительности к ФТК не рассматривалась, так как это свойство организма не претерпевает временных изменений [19]. Статистическая обработка материала выполнена с использованием критерия χ^2 , значения которого в таблице даны по отношению к контрольной группе.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице и на рисунке. В первую очередь обращает на себя внимание неравномерное соотношение числа мужчин и женщин в группах и распределение чувствительности к ФТК среди них. Среди больных с эутиреоидным узловым зобом число женщин превышало таковое мужчин в 10,5 раза, с АИТ — в 8 раз, раком ЩЖ — в 5,6 раза. При этом процент "нечувствительных" мужчин в группах в 1,5–2,7 раза превышал долю женщин. Среди обследованных в группах "чувствительных" женщины не только составляли большую часть, но и ощущали вкус ФТК в более высоких разведениях. Аналогичная особенность женского организма выявляется и при изу-

Распределение чувствительности к ФТК при тиреоидной патологии

Группа обследованных	Пол	Всего	Чувствительные	Нечувствительные				Разведение ФТК														χ^2			
				абс.		%		< 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14		
				всего	из них	всего	из них																		
Контроль	М	36	22	58	14	29,2	38,8	10	2	—	1	1	2	2	2	5	8	2	1	—	—	—	—	—	—
	Ж	162	118	44	—	—	27,1	20	14	8	1	1	5	14	16	27	31	17	7	—	—	1	—	—	—
Пациенты:																									
с эутиреоидным узловым зобом	М	12	5	53	7	38,1	58,3	4	1	1	—	1	—	1	—	3	1	—	—	—	—	—	—	—	16,01**
	Ж	127	81	—	46	—	35,2	18	17	7	3	1	1	5	12	13	32	12	4	2	—	—	—	—	3,32
с АИТ	М	11	5	24	6	24,0	54,5	5	—	—	1	—	—	—	—	4	—	—	1	—	—	—	—	—	10,38
	Ж	89	71	—	18	—	20,2	10	2	—	1	5	3	8	9	24	16	5	5	1	—	—	—	—	2,41
Больные раком ЩЖ	М	15	11	16	4	16,0	26,6	—	4	—	—	—	1	3	—	3	2	1	1	—	—	—	—	—	6,37*
	Ж	85	73	—	12	—	14,1	2	3	2	5	—	6	4	4	13	15	22	8	1	—	—	—	—	8,56*

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

чения других тиреостатических препаратов (пропилтиоурацила) [13].

Полученные результаты распределения чувствительности к ФТК при эндемическом узловом эутиреоидном зобе хорошо согласуются с данными других авторов [14, 17], которые впервые выявили большее количество "нечувствительных" к ФТК — 41% вместо ожидаемых 30%; по нашим данным — 38,1 и 29,2% соответственно. Следовательно, при этой форме патологии происходит относительное уменьшение доли "чувствительных", что позволило предположить большую склонность "нечувствительных" к ФТК лиц к развитию узловых форм зоба [3, 10, 14, 17]. Вместе с тем следует отметить, что имеется наблюдение, в котором такая связь не была установлена [12].

По данным L. Bartoshuk и соавт. [11], 25% американских женщин можно отнести к "нечувствительным", 50% — к группе "средней чувствительности" и 25% — к "сверхчувствительным". По результатам настоящего исследования, "нечувствительные" женщины в контроле составляют 27,1%, т. е. процент нечувствительных к ФТК женщин Беларуси практически равен таковому среди женщин Северной Америки. При зобе данный показатель достигает 35,2%. Если этот эффект сопряжен с большей склонностью женщин к развитию зоба, то не исключено, что в механизмах реализации индекса Ленц-Бауэра — отношение частоты зоба среди мужчин и женщин — определенный вклад может приносить различная чувствительность мужчин и женщин к природным тиреостатическим соединениям в регионах зобной эндемии.

Особое место в тиреоидной патологии принадлежит раку ЩЖ и АИТ. До аварии на ЧАЭС рак ЩЖ и АИТ относились к числу относительно редких заболеваний [15].

Неожиданно высокое расхождение между прогнозируемой и регистрируемой заболеваемостью, сложности создания единой дозиметрической модели, невозможность объяснить причины заболевания конкретного индивидуума в условиях, когда эквивалентные дозы облучения получила значительно

большая часть населения, чем количество заболевших, требуют дополнительных исследований по данной проблеме [4]. Основные усилия в решении этих вопросов сконцентрированы на изучении молекулярных механизмов тиреоидного канцерогенеза и уточнении величин поглощенных доз [4, 15, 18]. Генетический полиморфизм и порог вкусовой чувствительности людей к природным антиэутиреоидным соединениям, одним из которых является ФТК, в этом аспекте ранее не рассматривались.

Распределение чувствительности к ФТК при АИТ отличается от контроля: среднее количество "нечувствительных" меньше. Однако при рассмотрении распределения этого показателя с учетом пола оказалось, что процент "нечувствительных" мужчин в группе превысил таковой в контрольной группе в противоположность распределению среди женщин — их доля по сравнению с контролем снизилась. Из всех групп статистически значимые изменения, как среди мужчин, так и среди женщин, были выявлены среди больных раком: в этой группе преобладали "чувствительные" мужчины (73,4%) и женщины (85,9%). При этом "чувствительные" не только преобладали, но и ощущали вкус горечи в более высоких разведениях: 42,4% женщин ощущали вкус ФТК в разведениях 10—14, а среди здоровых, больных с зобом и АИТ доля таких женщин составляла 21,1—22,2 и 15,4% соответственно. Фактически больные раком представляют собой когорту лиц, обладающих повышенным порогом восприятия горечи ФТК и, можно полагать, других антиэутиреоидных соединений этой группы.

Биохимические реакции, лежащие в основе различных уровней чувствительности индивидуумов к ФТК пока не установлены. Возможно, что в основе разной чувствительности к ФТК лежат биохимические варианты метаболических процессов, например активность ферментов, регулирующих уровень и скорость деструкции антиэутиреоидных соединений в организме. Это могут быть генетически детерминированные связанные с полом особенности реакции организма на природные и техногенные тиреостатические факторы (многие загрязнители окружающей

среды, например, некоторые тяжелые металлы), действие которых реализуется с различной эффективностью в женском и мужском организме [22].

Выводы

1. Распределение чувствительности к ФТК среди больных с эндемическим эутиреоидным зобом, АИТ и раком ЩЖ отличается от распределения в группе здоровых лиц.

2. Статистически достоверное снижение доли "нечувствительных" мужчин и женщин выявлено среди больных раком ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Велданова М. В. Уроки тиреодологии: Пособие для врачей. — Петрозаводск, 2005.
2. Данилова Л. И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания. — Минск; Нагасаки, 2005.
3. Маленченко А. Ф. // Вопросы медицинской генетики и генетики человека. — Минск, 1971. — С. 84—88.
4. Маленченко А. Ф., Василенко И. Я., Василенко О. И. // Радиационная биология. Радиозащита. — 2007. — Т. 47, № 4. — С. 435—443.
5. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотериоз: Руководство для врачей. — М., 2004.
6. Хмара И. М. Аутоиммунный тиреоидит в Республике Беларусь, 1989—1991 гг.: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1992.

7. Adler E., Hoon M. A., Mueller K. L. // Cell. — 2000. — Vol. 100. — P. 693—702.
8. Allison A. C., Blumberg B. S. // Hum. Biol. — 1959. — Vol. 31. — P. 352—359.
9. Astwood E. B. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1943. — Vol. 78. — P. 79—89.
10. Azevedo E., Krieger H., Morton N. // Am. J. Hum. Genet. — 1956. — Vol. 17. — P. 87—93.
11. Bartoshuk L. M., Duffy V. B., Miller J. G. // Physiol. Behav. — 1994. — Vol. 56. — P. 1165—1171.
12. Covarrurias E., Bazelatto G., Stevenson C. // Nature. — 1965. — Vol. 205. — P. 1036—1037.
13. Drewnowski A., Henderson A., Barrat-Fornelt A. // Drug. Metab. Dispos. — 2001. — Vol. 29, N 4. — P. 535—538.
14. Evans W. H., Kitchin F. D. Advans in Thyroid Research. — Oxford, 1961.
15. Expert Panel Report on the Consequences of the Chernobyl Accident // Rep. EUR 15248 EN. — Luxembourg, 1993.
16. Fox A. L. // Science. — 1931. — Vol. 73. — P. 14—15.
17. Harris H., Kalmus H. // Ann. Eugen. (Camb.). — 1949. — Vol. 14. — P. 24—31.
18. International Scientific Collaboration on the Consequences of the Chernobyl Accident // Final Report EUR 16538 EN. — Luxembourg, 1996.
19. Kalmus H., Trotter W. R. // Ann. Hum. Gen. Lond. — 1962. — Vol. 26. — P. 145—149.
20. McBurney D. H. // Handbook of Perception: Testing and Smelling / Eds E. C. Carterette, M. P. Friedman. — New York, 1978. — Vol. 6.
21. Olson G. M., Boehnke M., Nieswanager K. et al. // Genet. Epidemiol. — 1989. — Vol. 6. — P. 423—434.
22. The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text / Eds S. C. Werner, S. H. Ingbar. — 4-th Ed. — New York, 1978.

Поступила 02.08.07

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.441-008.61-053.1-036.1

В. А. Петеркова, О. В. Васюкова, А. Н. Тюльпаков

НЕИММУННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ АКТИВИРУЮЩЕЙ МУТАЦИЕЙ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА (ПЕРВОЕ ОПИСАНИЕ В РОССИИ)

ФГУ Эндокринологический научный центр (директор — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий, Москва

На долю болезни Грейвса приходится до 95% всех случаев тиреотоксикоза у детей [12]. К редким причинам гипертиреоза у детей относят ТТГ-секретирующие аденомы гипофиза (тиреотропиномы), токсические аденомы щитовидной железы (ЩЖ), ХГЧ-секретирующие опухоли, синдром Мак-Кьюна—Олбрайта [5, 13, 27, 30], а также врожденный тиреотоксикоз.

Тиреотоксикоз новорожденных, наблюдаемый менее чем у 1% беременных женщин с болезнью Грейвса, обусловлен трансплацентарным переносом стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ). Клиническая картина проявляется в первые дни жизни ребенка, носит транзиторный характер и, как правило, заканчивается полным выздоровлением по мере исчезновения из кровотока новорожденного материнских антител к рТТГ.

Однако, кроме "классического" аутоиммунного тиреотоксикоза, к настоящему времени описаны случаи врожденного [6, 15, 25] и семейного [2, 3, 8,

10, 24, 28] неаутоиммунного тиреотоксикоза (СНТ), которые обусловлены наследуемыми активирующими мутациями гена, кодирующего рТТГ — TSHR.

Представляем собственное наблюдение.

Пациент Б., 7 лет, госпитализирован в Институт детской эндокринологии Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) с жалобами на увеличение ЩЖ, быструю утомляемость, раздражительность, сердцебиение, потливость, деформацию грудной клетки.

Из анамнеза: мальчик от первой беременности, протекавшей с угрозой невынашивания, гестозом; первых преждевременных родов на сроке 36 нед, сопровождавшихся отслойкой плаценты. Масса при рождении 3160 г, длина тела 51 см, отмечались небольшие размеры родничков. Раннее физическое развитие с задержкой, наблюдался невропатологом по поводу гидроцефалии. Перенесенные заболевания: частые ОРВИ, краснуха, скарлатина, водянка левого яичка — хирургическое лечение (в 3 года), аденоидотомия (в 4 года), пневмония (в 4 года), ветряная оспа (в 6 лет). С первого года жизни отмечается воронкообразная деформация грудной клетки, прогрессирующая с возрастом. Наследственный анамнез по эндокринопатиям не отягощен.

В роддоме на 5-й день жизни (по данным скрининга на врожденный гипотиреоз) уровень ТТГ 0,06 мМЕ/л (норма 0,3—3,8),