

УДК 616-008.9:616.441]-092-08

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ С/Т ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА DIO 1 У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

Абрамова Н.О., Пашковская Н.В.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Около 80% активного тиреоидного гормона трийодтиронина образуется за пределами щитовидной железы с помощью ферментов дейодиназ. Материалы и методы. Нами исследовано С/Т полиморфизм гена DIO 1 у 102 пациентов с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения и 97 практически здоровых лиц.

Результаты исследования. При анализе полученных данных мы обнаружили рост риска нарушения активности DIO 1 у лиц с СТ и ТТ вариантами полиморфизма по сравнению с гомозиготами по «дикому» аллелю в 5,7 и 7,3 раза. Носительство Т-аллеля ассоциировано с подавлением периферической конверсии тиреоидных гормонов со снижением продукции cT_3 , ростом уровня cT_4 , тиреоидного индекса (ТИ), снижением соотношения cT_3/cT_4 , ТТГ/ cT_4 и суммарного тиреоидного индекса (СТИ).

Заключение. Таким образом, С-аллель обладает протекторными свойствами по отношению к снижению активности дейодиназы 1-го типа, в то время как носительство Т-аллеля связано с угнетением периферической конверсии тиреоидных гормонов.

Ключевые слова: С/Т полиморфизм гена DIO 1, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, обмен тиреоидных гормонов.

Тиреоидные гормоны принимают участие в регуляции многих физиологических процессов в организме. Поэтому изучение процесса их синтеза и нарушений является крайне важным. Дейодиназа 1-го типа (D1) является одной из семейства дейодиназ, регулирующих активность тиреоидных гормонов путем 5'-модейодирования тироксина (T_4) с образованием в 5 раз более активного трийодтиронина (T_3) в печени, почках, щитовидной железе, также транскрипты DIO1 обнаружены и в гипоталамусе, кишечнике, плаценте и гонадах [6].

Регуляция синтеза D1 осуществляется геном DIO1, находящимся в P32 - P33 участке 1-й хромосомы. В активный центр D1 входит селеноцистеин, для трансляции которого используется UGA кодон, который в обычных условиях выполняет роль стоп-кодона. Только при наличии в мРНК Sec insertion sequence (SECIS) или элемента трансляции Sec в 3' - нетранслируемом участке ниже UGA кодона, UGA кодон используется для трансляции селеноцистеина. SECIS взаимодействует с Sec - специфическим фактором трансляции (EFSec) через SECIS - связывающий протеин 2 (SBP 2), обеспечивая присоединение тРНК, которая содержит селеноцистеин к UGA кодону мРНК и к рибосоме с образованием комплекса мРНК - аминокислота - тРНК - рибосома [5]. Следовательно, только при наличии SECIS и специфических факторов транскрипции возможен синтез D1, поэтому важным является изучение полиморфизма в этой области и вокруг нее [3, 6, 7, 8]. Мало исследованным остается вопрос зависимости тиреоидного обеспечения у пациентов с метаболическим синдромом (МС) от полиморфизма DIO1. В нашем исследовании для изучения этой зависимости мы выбрали С/Т полиморфизм в позиции 785 гена DIO1 комплементарной ДНК. Мутации с заменой одной аминокислоты на другую являются функциональными миссенс - полиморфизмами, которые могут сопровождаться изменением заряда белковой молекулы, влияя на активность, родство с субстратом и специфичность [9]. R. Peeters et al. обнаружили, что наличие «дикого» Т-аллеля в дозозависимой манере была связана с возрастанием количества обратного T_3 (rT_3), увеличением соотношения rT_3/T_4 и снижением соотношения T_3/rT_3 [8]. Аналогичные результаты получили Frank Jan de Jong et al [3].

Цель исследования

Исследовать влияние С/Т полиморфизма гена DIO1 на показатели тиреоидного гомеостаза у пациентов с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения.

Материалы и методы

У 102 пациентов и 97 практически здоровых лиц было исследовано С/Т полиморфизм гена DIO1 путем выделения геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови, после чего на программируемом амплификаторе «Amplify-4L» («Biosom», Москва) при индивидуальной температурной реакции осуществлялась амплификация полиморфного участка в виде полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для выделения ДНК из лимфоцитов использовали реактивы «ДНК-сорб-В» вариант 100 (ФГУН ЦНИИЭ, Россия) согласно инструкции. Для приготовления проб ПЦР пользовались набором «АмплиСенс -200-1» (ФГУН ЦНИИЭ, Россия). Дискриминацию аллелей гена DIO1 проводили с помощью специфической эндонуклеазы рестрикции Bcl I, фирмы «СибЭнзайм» (Россия). Продукты ПЦР разделяли с помощью электрофореза в 3% агарозном геле в присутствии трис-боратного буфера, концентрированного с бромидом этидия. Фрагменты визуализировали с помощью трансиллюминатора в присутствии маркера молекулярных масс 100-1000 bp («Fermentas[®]», США).

Для оценки соответствия исследуемых частот генотипов теоретически ожидаемому распределению при уравнении Харди - Вейнберга использовали критерий χ^2 Пирсона. С целью установления ассоциации полиморфного варианта гена с патологическим фенотипом рассчитывали показатель соотношения шансов (СШ) с определенным 95% доверительного интервала (ДИ).

С целью изучения зависимости обмена тиреоидных гормонов в зависимости от С/Т полиморфизма гена DIO 1 мы разделили пациентов на группы следующим образом: 19 человек с СС, 69 с СТ и 14 с ТТ генотипами, группу сравнения составили 20 практически здоровых лиц. Для оценки тиреоидного гомеостаза определялись уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (cT_4) и свободного трийодтиронина (cT_3). Для изучения функционального состояния системы гипоталамус - щитовидная железа вычисляли коэффициенты cT_3/cT_4 , ТТГ/ cT_4 , ТТГ/ cT_3 , тиреоидных индекс (ТИ) [1]. Перифе-

рическую активность тиреоидных гормонов оценивали с помощью суммарного тиреоидного индекса (СТИ) [2]. Наличие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы диагностировали по содержанию в сыворотке крови антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием t-критерия Стьюдента и коэффициента ранговой корреляции Пирсона с помощью программного комплекса Statistica 6.0 for Windows. Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение распределения частот генотипов гена DIO1 показало, что С/Т полиморфизм гена DIO1 ассоциирован с развитием нарушения обмена тиреоидных гормонов у обследуемых пациентов по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) (табл. 1).

Нами обнаружено, что такие изменения обусловлены уменьшением частоты СС генотипа в группе лиц с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения по сравнению с группой контроля ($X^2 = 6,8$, $p < 0,05$), тогда как достоверной разницы между частотами СТ и ТТ генотипов в основной и контрольной группах не выявлено ($X^2 = 2,4$, $p < 0,05$ и $X^2 = 1,2$, $p < 0,05$).

У лиц с СТ генотипом риск возникновения дисбаланса в обмене тиреоидных гормонов в 5,7 раза выше по сравнению с лицами с генотипом СС ($p < 0,05$; СШ = 1,89, 0,95 % ДИ = 1,06-3,35; табл. 1), тогда как у лиц с ТТ генотипом риск развития данных нарушений оказался в 7,3 раза выше по сравнению с лицами с СС генотипом ($p < 0,05$; СШ = 2,41, 0,95 % ДИ = 0,89-6,56; табл. 1).

Как видно из табл. 1, с увеличением количества Т-аллеля в генотипе риск возникновения патологических процессов возрастает, следовательно, носители «мутантного» Т-аллеля имели более высокий риск нарушений тиреоидного гомеостаза по сравнению с носителями «дикого» С-аллеля. Учитывая, что разность частот генотипов возникает преимущественно за счет снижения количества лиц гомозиготных по С-аллелю, можно предположить, что С-аллель обладает протекторными свойствами и свидетельствует о роли С/Т полиморфизма в развитии тиреоидного дисбаланса.

Таблица 1 - Распределение частот генотипов в зависимости от С/Т полиморфизма гена DIO1 у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующим абдоминальным ожирением, и в контрольной группе

Генотипы	Случаи 102	Контроль 97	X^2	p	СШ	0,95% ДИ
Генотип СС	0,186	0,412				
Генотип СТ	0,676	0,526				
Генотип ТТ	0,137	0,062				

Примечание: X^2 - критерий Пирсона, СШ - соотношение шансов, ДИ - доверительный интервал

Изучены особенности метаболизма тиреоидных гормонов в зависимости от С/Т полиморфизма гена DIO1 (табл. 2).

Не выявлено достоверной разницы содержания ТТГ в зависимости от С/Т полиморфизма гена DIO1.

У лиц с СС генотипом установлен более низкий уровень cT_4 по сравнению с лицами с СТ и ТТ генотипом на 35,5% и 49,5%, соответственно ($p < 0,05$). Содержание cT_4 оказалось статистически значимо выше в группах с СТ и ТТ генотипом по отношению к группе здоровых лиц на

Таблица 2 - Характеристика показателей обмена тиреоидных гормонов у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующим абдоминальным ожирением в зависимости от С/Т полиморфизма гена дейодиназы 1-го типа

Показатель	Генотипы DIO1, n=102			Контрольная группа n=20
	СС	СТ	ТТ	
ТТГ, мМО/л	2,93±0,232 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	2,69±0,156 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,65±0,204 $p_1 > 0,05$	2,08±0,152
cT_4 , пмоль/л	17,28±2,345 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	23,41±1,736 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	25,83±2,058 $p_1 < 0,05$	16,02±1,451
cT_3 , пмоль/л	4,97±0,147 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	4,10±0,038 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	3,72±0,068 $p_1 < 0,05$	7,46±0,172
cT_3/cT_4	0,289±0,017 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,196±0,024 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,162±0,037 $p_1 < 0,05$	0,50±0,043
ТТГ/ cT_3	0,589±0,024 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	0,684±0,023 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,734±0,016 $p_1 < 0,05$	0,25±0,022
ТТГ/ cT_4	0,172±0,014 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,132±0,026 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,117±0,018 $p_1 > 0,05$	0,14±0,012
ТИ	7,99±0,736 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	10,74±1,027 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	11,37±1,264 $p_1 > 0,05$	13,08±0,521
СТИ	227,89±14,18 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	197,10±15,63 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	182,51±17,84 $p_1 < 0,05$	331,3±18,36

Примечания: n - количество наблюдений; p_1 - достоверность изменений относительно контроля; p_2 - достоверность изменений относительно группы с СТ-генотипом; p_3 - достоверность изменений относительно группы с ТТ генотипом

46,1 % и 61,2 % соответственно ($p < 0,05$).

Отмечено снижение уровня cT_3 в группах лиц с СТ и ТТ генотипами по отношению к лицам с СС генотипом на 21,2 % и 33,6 % соответственно ($p < 0,05$). Содержание cT_3 было ниже у лиц с СТ и ТТ генотипом по отношению к группе контроля в 1,8 раза и в 2 раза, соответственно ($p < 0,05$).

Поскольку уровни тиреоидных гормонов зависят не только от активности дейодиназ, но и от других факторов, таких как функционирование оси гипоталамус - гипофиз - щитовидная железа и йодтиронинсвязывающей способности плазмы, нами исследованы изменения показателей, отражающих функционирование данной оси и периферическую конверсию тиреоидных гормонов.

Не выявлено достоверных изменений соотношения ТТГ/ cT_3 в зависимости от распределения С/Т полиморфизма гена DIO1. Однако данный показатель оказался выше в группах лиц с СС СТ и ТТ генотипами по отношению к группе контроля в 2,36, 2,74 и 2,94 раза, соответственно ($p < 0,05$).

Соотношение ТТГ/ cT_4 значимо ниже в группах лиц с генотипом СТ и ТТ по отношению к группе лиц с СС генотипом на 30,3% и 47,0%, соответственно ($p < 0,05$).

Значение ТИ в группе лиц с СС генотипом оказалось достоверно ниже, чем в группе контроля и лицами с генотипом СТ и ТТ на 63,7 %, 34,4 % и 42,3 % соответственно ($p < 0,05$).

Отмечено снижение СТИ у всех пациентов с МС по сравнению с группой контроля, а именно: у лиц с СС генотипом на 45,4 %, СТ генотипом на 68,1 % и с ТТ генотипом на 81,5 % соответственно ($p < 0,05$).

В зависимости от распределения С/Т полиморфизма

гена DIO1 выявлено статистически значимое снижение СТИ в группах лиц с СТ и ТТ генотипами по сравнению с лицами с СС генотипом на 15,6 % и 24,9 %, соответственно ($p < 0,05$).

Итак, носительство «мутантного» аллеля Т связано со снижением уровня cT_3 , возрастанием cT_4 , ТИ, снижением соотношения cT_3/cT_4 , ТТГ/ cT_4 , и СТИ.

Выводы

1. Среди пациентов артериальной гипертензией на

Литература

1. Кандор В.И. Синтез, секреция и метаболизм тиреоидных гормонов: Клиническая эндокринология / В.И. Кандор; под ред. Н.Т. Старковой. — СПб.: Нитер, 2002. — С. 122 – 127.
2. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология / Н.Т. Старкова. — М.: Медицина, 1991. — С. 151 – 153.
3. Jan de Jong F. The Association of Polymorphisms in the Type 1 and 2 Deiodinase Genes with Circulating Thyroid Hormone Parameters and Atrophy of the Medial Temporal Lobe / F. Jan de Jong, R. P. Peeters, T. den Heijer [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism February. — 2007. — Vol. 92, № 2. — P. 636 – 640.
4. Jan de Jong F. The Association of Polymorphisms in the Type 1 and 2 Deiodinase Genes with Circulating Thyroid Hormone Parameters and Atrophy of the Medial Temporal Lobe/F. Jan de Jong, R. P. Peeters, T. den Heijer [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism February. — 2007. — Vol. 92, № 2. — P. 636 – 640.
5. Kohrle J. Selenium, the thyroid, and the endocrine system/ J. Kohrle, F. Jakob, B. Contempré B. [et al.] // Endocr Rev. — 2005. — Vol.26, № 7. — P. 944-984.
6. Maia A. L. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease/A.L. Maia, I.M. Goemann, E.L. Meyer [et al.]// J Endocrinol. — 2011. — Vol. 209, № 3. — P. 283-97.
7. Panicker V. A Common Variation in Deiodinase 1 Gene DIO1 Is Associated with the Relative Levels of Free Thyroxine and Triiodothyronine// V. Panicker, C. Cluett, B. Shields [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2008. — Vol. 93, № 8. — P. 3075 – 3081.
8. Peeters R. A Polymorphism in Type I Deiodinase Is Associated with Circulating Free Insulin-Like Growth Factor I Levels and Body Composition in Humans/R. P. Peeters, A. W. van den Beld, H. van Toor[et al.] // Eur J Endocrinol. — 2006. — №155. — P. 655 – 662.).
9. Zeikova T.V. The glutathione peroxidase 1 (GPX1) single nucleotide polymorphism pro197leu: association with the span and coronary artery disease/ T.V. Zeikova //Mol. Biol. (Msk.).—2012.— Vol.46, №3. — P.481–486.

фоне абдоминального ожирения носители «мутантного» Т-аллеля имели более высокий риск нарушений тиреоидного гомеостаза по сравнению с носителями «ди-кого» С-аллеля, свидетельствующего о роли С/Т полиморфизма в развитии тиреоидного дисбаланса.

2. Наличие «мутантного» аллеля Т связано со снижением уровня cT_3 , ростом cT_4 , ТИ, снижением соотношения соотношения cT_3/cT_4 , ТТГ/ cT_4 , и СТИ, что свидетельствует об угнетении периферической конверсии тиреоидных гормонов.

Literature

1. Kandor V.I. Sintez, sekrecija i metabolizm tireoidnyh gormonov: Klinicheskaja jendokrinologija / V.I. Kandor; pod red. N.T. Starkovoj. — SPb.: Niter, 2002. — S. 122 – 127.
2. Starkova N.T. Klinicheskaja jendokrinologija / N.T. Starkova. — M.: Medicina, 1991. — S. 151 – 153.
3. Jan de Jong F. The Association of Polymorphisms in the Type 1 and 2 Deiodinase Genes with Circulating Thyroid Hormone Parameters and Atrophy of the Medial Temporal Lobe / F. Jan de Jong, R. P. Peeters, T. den Heijer [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism February. — 2007. — Vol. 92, № 2. — P. 636 – 640.
4. Jan de Jong F. The Association of Polymorphisms in the Type 1 and 2 Deiodinase Genes with Circulating Thyroid Hormone Parameters and Atrophy of the Medial Temporal Lobe/F. Jan de Jong, R. P. Peeters, T. den Heijer [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism February. — 2007. — Vol. 92, № 2. — P. 636 – 640.
5. Kohrle J. Selenium, the thyroid, and the endocrine system/ J. Kohrle, F. Jakob, B. Contempré B. [et al.] // Endocr Rev. — 2005. — Vol.26, № 7. — P. 944-984.
6. Maia A. L. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease / A.L. Maia, I.M. Goemann, E.L. Meyer [et al.]// J Endocrinol. — 2011. — Vol. 209, № 3. — P. 283-97.
7. Panicker V. A Common Variation in Deiodinase 1 Gene DIO1 Is Associated with the Relative Levels of Free Thyroxine and Triiodothyronine// V. Panicker, C. Cluett, B. Shields [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2008. — Vol. 93, № 8. — P. 3075 – 3081.
8. Peeters R. A Polymorphism in Type I Deiodinase Is Associated with Circulating Free Insulin-Like Growth Factor I Levels and Body Composition in Humans/R. P. Peeters, A. W. van den Beld, H. van Toor[et al.] // Eur J Endocrinol. — 2006. — №155. — P. 655 – 662.).
9. Zeikova T.V. The glutathione peroxidase 1 (GPX1) single nucleotide polymorphism pro197leu: association with the span and coronary artery disease/ T.V. Zeikova //Mol. Biol. (Msk.).—2012.— Vol.46, №3. — P.481–486.

PECULIARITIES OF THYROID HORMONES METABOLISM DEPENDING ON THE C/T POLYMORPHISM OF THE DIO 1 GENE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AGAINST A BACKGROUND OF ABDOMINAL OBESITY

Abramova N.O., Pashkovskaya N.V.

Educational Establishment "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

About 80% of the active thyroid hormone triiodothyronine is produced outside the thyroid gland by means of special enzymes deiodinases. We have studied C/T polymorphism of the gene DIO 1 in 102 hypertensive patients with concomitant abdominal obesity and 97 healthy individuals.

We have found that patients with CT and TT genotypes have 5,7 and 7,3 times higher risk of violation of DIO 1 activity comparing with patients with CC genotype. Presence of T allele in genotype is associated with inhibition of peripheral conversion of thyroid hormones, which leads to reduced ft_3 production, increased levels of ft_4 , reduction of ft_3/ft_4 ratio, TTH/ft_4 , thyroid index (TI) and total thyroid index (TTI).

Thus, C-allele has protective properties to reduce deiodinase type 1 activity, whilst T-allele presence is associated with the inhibition of peripheral conversion of thyroid hormones.

Key words. C/T polymorphism of the gene DIO 1, hypertension, abdominal obesity, metabolism of thyroid hormones.

Адрес для корреспонденции: e-mail: nataloka84@rambler.ru

Поступила 12.11.2013