



© Коллектив авторов, 2017 г.
УДК 616.441:615.276.2

Н. Э. Пейкришвили*, С. В. Дора, А. Р. Волкова, А. А. Пантелеева, С. Н. Пчелина,
Е. В. Шляхто

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ВАРИАНТЫ С-572G ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И С-1112Т ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-13 И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Резюме

Введение. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит образование аутоантител к рецептору тиреотропного гормона. За последние десятилетия отмечается неуклонный рост рецидива тиреотоксикоза после окончания консервативной терапии. При этом достоверных критериев, позволяющих прогнозировать эффективность медикаментозной терапии, не существует. В литературе широко обсуждается, что полиморфизм генов интерлейкинов (ИЛ) влияет как на предрасположенность к ДТЗ, так и на особенности его клинического течения.

Целью исследования явилась оценка роли полиморфных вариантов С-572G (rs1800796) гена *IL6* и С-1112Т (rs1800925) гена *IL13* в развитии и клиническом течении ДТЗ.

Материал и методы. Молекулярно-генетический анализ полиморфных вариантов гена, кодирующих провоспалительные цитокины, был выполнен у 270 больных ДТЗ и 200 лиц без аутоиммунной патологии. Идентификация С-572G гена *IL6* и С-1112Т гена *IL13* проведена методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом.

Результаты исследования. Установлено, что носительство аллеля -572G гена *IL6* ассоциируется с повышением риска рецидива тиреотоксикоза и отсутствием ремиссии ДТЗ в 1,3 раза ($p = 0,031$, $OR = 1,3$, 95 % ДИ 0,98 – 1,76), а носительство генотипа С-1112С гена *IL13* — в 2,3 раза ($p = 0,026$, $OR = 2,3$, 95 % ДИ 1,09 – 4,82). Полученные результаты позволили выявить новые генетические маркеры неблагоприятного течения у больных ДТЗ, жителей Санкт-Петербурга.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, С-572G *IL6*, С-1112Т *IL13*, ИЛ-6

Пейкришвили Н. Э., Дора С. В., Волкова А. Р., Пантелеева А. А., Пчелина С. Н., Шляхто Е. В. Варианты С-572G гена интерлейкина-6 и С-1112Т гена интерлейкина-13 и особенности клинического течения диффузного токсического зоба. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(2):40–45. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-40-45.

* Автор для связи: Пейкришвили Наталия Эдуардовна, ФГБОУ ВО «ПСБГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-Mail: nato47@ya.ru

© Composite authors, 2017
UDC 616.441:615.276.2

N. E. Peikrishvili*, S. V. Dora, A. R. Volkova, A. A. Panteleeva, S. N. Pchelina,
E. V. Shlyakhto

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

VARIANTS OF C-572G OF IL6 AND C-1112T OF IL13 GENES POLYMORPHISMS AND FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF DIFFUSE TOXIC GOITER

Abstract

Relevance. Diffuse toxic goiter (DTG) is an autoimmune thyroid disease, which is based on the excessive secretion of autoantibodies to thyroid-stimulating hormone receptor (TRAb). Over the last decades, high relapse rate of thyrotoxicosis is observed after withdrawal of conservative therapy. At the same time, there are no reliable criteria to predict the efficiency of drug therapy. It is widely discussed in literature that singlenucleotide polymorphism (SNP) at cytokine-encoding genes not only confers susceptibility to the DTG, but also has impact on the features of clinical course of the disease. The aim of this study was to determine whether the SNPs in -572C/G (rs1800796) of *IL6* or -1112C/T (rs1800925) of *IL13* genes can influence the development and clinical course of the diffuse toxic goiter (DTG).

Materials and methods. We examined 270 patients with diffuse toxic goiter and 200 healthy persons (reference subjects) with the help of molecular genetic analysis of polymorphic variants of the gene encoding the Pro-inflammatory cytokines. Identification of C-572G of *IL6* gene and C-1112T of *IL13* gene was performed using the PCR method followed by the restriction analysis.

Results. We determined that the carriage of -572G allele of the rs1800796 in IL6 gene is associated with the growth of recurrence risk of thyrotoxicosis and the absence of remission of DTG in 1.3 times ($p=0.031$, OR = 1.3, 95 %, CI 0.98 – 1.76) and the carriage of CC genotype of the rs1800925 in IL13 – in 2.3 times ($p=0.026$, OR = 2.3, 95 %, CI 1.09 – 4.82) respectively. The obtained results allowed to reveal new genetic markers of an adverse course in patients with diffuse toxic goiter, Saint Petersburg residents.

Keywords: diffuse toxic goiter, C-572G of IL6, C-1112T of IL13, IL-6

Peikrishvili N. E., Dora S. V., Volkova A. R., Panteleeva A. A., Pchelina S. N., Shlyakhto E. V. Variants of C-572G of IL6 and C-1112T of IL13 genes polymorphisms and features of the clinical course of diffuse toxic goiter. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(2):40 – 45. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-40-45

Corresponding author: Nataliia E. Peikrishvili, FSBEI HE FSPBMU I. P. Pavlov, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: nato47@ya.ru

ВВЕДЕНИЕ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — аутоиммунное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), которое характеризуется образованием стимулирующих аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), что приводит к развитию синдрома тиреотоксикоза.

Существует три основных метода лечения ДТЗ — консервативная терапия, оперативное вмешательство и проведение терапии радиоактивным йодом. Как правило, начинают с назначения анти тиреоидных препаратов сроком не менее 12 — 18 месяцев. Однако, по данным разных исследований, процент рецидива тиреотоксикоза после прекращения терапии составляет от 30 до 70 % случаев [1 — 4]. Механизмы, которые определяют различия в течении ДТЗ, на сегодняшний день полностью не установлены. В связи с этим в литературе широко обсуждается необходимость выявления достоверных критериев, позволяющих прогнозировать эффективность консервативной терапии. Кроме того, сохранение длительного тиреотоксикоза приводит к развитию тиреотоксической кардиомиопатии и формированию нарушений ритма (фибрилляция предсердий), сердечной недостаточности, что способствует более тяжелому течению ДТЗ и ухудшает прогноз в отношении трудоспособности и продолжительности жизни. В связи с этим представляется важным решение вопроса о выборе оптимальной тактики лечения на момент постановки диагноза: отдать предпочтение длительной консервативной терапии или рекомендовать выполнение тиреоидэктомии.

Известно, что в основе развития ДТЗ лежат нарушения регуляции процессов иммунного ответа, и важная роль отводится дисбалансу клеток Т-хелперов 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2) [5, 6]. Провоспалительные интерлейкины (ИЛ), продуцируемые Th2-типа (ИЛ-5, 6, 10, 13), участвуют в индукции аутоиммунного процесса в ЩЖ [7 — 9]. В работе M. Salvi et al., проведенной в 2000 г., было показано, что у пациентов с ДТЗ, не получавших лечение тиреостатиками, был выявлен более высокий уровень ИЛ-6 в сравнении с группой контроля [10]. Результаты работ последних лет демонстрируют, что однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) генов интерлейкинов и их чрезмерная продукция ассо-

циированы не только с риском развития ДТЗ, но и с особенностями его клинического течения за счет влияния на дифференцировку и активность В-лимфоцитов [11 — 14].

В работе N. Inoue et al., результаты которой были опубликованы в 2011 г., был изучен ОНП C-572G (rs1800796, замена -572G на C) в гене *IL6* и особенности распределения генотипов среди пациентов с различным течением ДТЗ. Носительство аллеля -572G было ассоциировано со стойкой ремиссией ДТЗ, в то время как у гомозигот C-572C чаще наблюдался рецидив тиреотоксикоза. Учитывая, что носительство аллеля -572G ассоциируется с повышением уровня ИЛ-6, результаты исследования, по мнению авторов работы, представляются спорными [14].

Несмотря на то, что большинство авторов относят ДТЗ к заболеваниям, опосредованным Th2-типа, противоречивыми являются результаты исследования уровня ИЛ-13 и роли ОНП гена данного цитокина. В исследованиях, проведенных среди европейской популяции больных ДТЗ, был изучен ОНП C-1112T в гене *IL13* (rs1800925, замена -1112C на T), который обеспечивает различия транскрипционной активности гена. На основании полученных результатов авторы делают вывод об отсутствии ассоциации данного ОНП как с риском развития ДТЗ и инфильтративной офтальмопатии (ИО), так и его влиянием на течение заболевания [14 — 16]. В работе Y. Hiromatsu et al., выполненной среди японской популяции, было установлено, что лица с ДТЗ чаще были носителями аллеля -1112C. Однако взаимосвязи между полиморфным вариантом гена и ИО не было выявлено [17].

В связи с неоднозначностью данных в разных этнических группах и отсутствием подобных работ в России представляется актуальным дальнейшее изучение влияния ОНП генов *IL6* и *IL13* на течение заболевания среди российской популяции больных ДТЗ.

Целью исследования было оценить ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма C-572G *IL6* и C-1112T *IL13* с особенностями клинического течения диффузного токсического зоба у больных, жителей Санкт-Петербурга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 270 пациентов с ДТЗ и 200 практически здоровых лиц, которые

составили группу сравнения. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Все участники исследования подписали информированное письменное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

До начала приема тиреостатиков и через 12–18 месяцев лечения у больных ДТЗ была проведена оценка уровней тиреотропного гормона (ТТГ), Т4-свободного (Т4св.), Т3-свободного (Т3св.), антител к рецепторам ТТГ, антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО). Оценка уровня ИЛ-6 была выполнена у 87 больных ДТЗ до начала консервативной терапии методом иммуноферментного анализа. По данным УЗИ были определены объем и структура щитовидной железы. Молекулярно-генетическое исследование было выполнено в отделе молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. ДНК была выделена из цельной венозной крови фенол-хлороформным методом в модификации по D. W. Stafford и N. Blin [18]. Для идентификации полиморфных аллелей C-572G в гене *IL6* и C-1112T в гене *IL13* был использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующий рестрикционный анализ с использованием эндонуклеаз рестрикции BsrBI и BstUI, соответственно, в условиях, рекомендованных производителем (*Thermo Fisher Scientific*, Литва), как описано ранее в работе N. Inoue et al. [14]. Результаты анализировали в программе «SAS 9.4» (*StatSoft, Inc.*, США). При нормальном распределе-

нии показателей использовали критерий Стьюдента. В случае неоднородного – непараметрические методы: критерий Манна – Уитни и критерий Крускала – Уоллиса. Для сравнения частот генотипов и аллелей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Отношение шансов (OR) рассчитывали с 95 %-м доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$ (M – среднее арифметическое, m – среднеквадратичное отклонение). Ремиссией заболевания считали отсутствие клинических и лабораторных признаков тиреотоксикоза в течение 1 года после отмены анти тиреоидных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди включенных в исследование пациентов ДТЗ было 210 женщин и 60 мужчин. Возраст обследованных составил $57,6 \pm 3,5$ года. В зависимости от клинического течения заболевания пациенты были разделены на следующие группы: 1-я группа – пациенты, которые достигли ремиссии заболевания на фоне консервативной терапии ($n = 35, 13\%$); 2-я группа – лица, у которых был рецидив тиреотоксикоза после отмены терапии ($n = 85, 31,5\%$), и 3-я группа – больные, у которых не наблюдалась ремиссия ДТЗ на фоне терапии анти тиреоидными препаратами сроком не менее 18 месяцев ($n = 150, 55,5\%$). Клиническая характеристика обследованной группы больных приведена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика обследованной группы больных с различным течением ДТЗ

Table 1

General characterization of the examined group of patients with various course of diffuse toxic goiter

Параметр	Группа			Достоверность различий
	1-я (n=35)	2-я (n=85)	3-я (n=150)	
Возраст начала заболевания, лет	43,1±2,5	38,5±1,2	43,2±1,2	$p_{1,2}=0,01$, $p_{1,3}=0,9$, $p_{2,3}=0,006$
Т4св., пмоль/л	41,3±7,9	36,4±1,9	38,2±1,6	$p_{1,2,3}=0,5$
Т3св., пмоль/л	12,4±1,8	17,3±1,2	18,8±0,8	$p_{1,2}=0,03$, $p_{1,3}=0,001$, $p_{2,3}=0,3$
Соотношение Т3/Т4св.	0,37±0,04	0,49±0,02	0,51±0,02	$p_{1,2}=0,01$, $p_{1,3}=0,003$, $p_{2,3}=0,5$
Антитела к рецептору ТТГ, мМЕ/л (исходно)	12,3±3,1	17,3±4,8	16,5±1,1	$p_{1,2}=0,02$, $p_{1,3}=0,02$, $p_{2,3}=0,8$
Антитела к рецептору ТТГ, мМЕ/л (через 18 мес.)	0,8±0,4	3,8±2,5	12,9±1,7	$p_{1,2}=0,5$, $p_{1,3}=0,001$, $p_{2,3}=0,001$
Объем ЩЖ, см ³ (исходный)	23,3±1,8	28,8±1,4	39,1±2,1	$p_{1,2}=0,02$, $p_{1,3}=0,001$, $p_{2,3}=0,001$

Было установлено, что у больных с рецидивом тиреотоксикоза манифестация ДТЗ наблюдалась в более молодом возрасте. При сравнении лабораторных показателей были выявлены более высокие уровни Т3св., соотношение Т3/Т4св. и АТ к рецепторам ТТГ на момент начала заболевания у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (2-я и 3-я группы), чем у пациентов со стойкой ремиссией ДТЗ (табл. 1). Наибольший объем ЩЖ был выявлен среди лиц, у которых отсутствовала ремиссия заболевания. В исследованной группе больных ИО была у 37,5 % больных ($n = 100$). Установлено, что ИО значимо чаще была выявлена у больных ДТЗ из 2-й и 3-й групп ($p = 0,001$).

Следующий этап заключался в оценке результатов молекулярно-генетического анализа. Распределение генотипов изучаемых генов находилось в равновесии с законом Харди – Вайнберга. Рас-

пределение генотипов по генетическим вариантам C-572G *IL6* в обследованных группах показано в табл. 2.

Далее был проведен анализ результатов лабораторно-инструментального обследования в группе больных ДТЗ, носителей различных генотипов полиморфизма C-572G в гене *IL6*.

При сопоставлении лабораторных показателей было установлено, что у носителей аллеля-572G (GG + CG) значимо выше были исходные уровни ИЛ-6, Т4св., Т3св. и соотношение Т3/Т4св. в сравнении с гомозиготами C-572C (табл. 3). При проведении корреляционного анализа достоверной связи уровня ИЛ-6 с другими исходными лабораторными показателями выявлено не было ($p > 0,05$). Объем ЩЖ на момент выявления заболевания также был больше среди носителей аллеля -572G. Достоверных различий уровней АТ к ТПО и АТ к рецепторам ТТГ среди носителей различных генотипов не установлено ($p = 0,9$ и $p = 0,4$ соответственно). Результаты сопоставления генотипов и аллельных вариантов полиморфизма гена и течения заболевания показали, что у больных ДТЗ, носителей аллеля-572G, риск рецидива тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии был выше в 1,3 раза, чем у носителей генотипа CC ($p = 0,031$, OR = 1,3, 95 % ДИ 0,98 – 1,76).

Различий в распределении генотипов C-1112T полиморфизма в гене *IL13* среди обследованных групп выявлено не было. Встречаемость аллелей у больных ДТЗ и группы сравнения также не различалась (табл. 4).

Среди пациентов – носителей генотипа C-1112C манифестация заболевания наблюдалась в более молодом возрасте в сравнении с носителями аллеля -1112T (TT + CT) – $40,2 \pm 1,1$ и $43,3 \pm 1,2$ года соответственно ($p = 0,04$). Сравнительный анализ лабораторных показателей продемонстрировал, что у гомозигот C-1112C исходный уровень Т4св. был выше в сравнении с носителями аллеля -1112T ($41,3 \pm 2,5$ и $34,8 \pm 1,6$, $p = 0,03$). Помимо этого, у больных ДТЗ, носителей генотипа C-1112C, уровень Т3св. также был выше в сравнении с носителями аллеля -1112T, однако отмечалась только тенденция к статистической значимости ($p = 0,06$). Установлено, что у больных ДТЗ, носителей генотипа C-1112C, риск рецидива тиреотоксикоза был выше в 2,3 раза, чем у носителей аллеля -1112T ($p = 0,026$, OR = 2,3, 95 % ДИ 1,09 – 4,82).

Как известно, ИЛ-6 влияет на образование таких провоспалительных

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта C-572G в гене *IL6* у больных диффузным токсическим зобом и группе сравнения (% , число носителей)

Table 2

Distribution of genotypes and alleles of C-572G of *IL6* gene polymorphism in patients with diffuse toxic goiter and in the comparison group (% number of carriers)

Генетический вариант	Больные ДТЗ (n=270)	Группа сравнения (n=200)	Достоверность различий
C-572C	5,2 (14)	3,0 (6)	$p > 0,05$
C-572G	36,7 (100)	30,5 (61)	$p > 0,05$
G-572G	57,8 (156)	66,5 (133)	$p > 0,05$
-572C	0,24	0,19	$p > 0,05$
-572G	0,76	0,81	$p > 0,05$

тельных цитокинов, как IFN- γ , TNF- α , на дифференцировку Т-хелперов 17 (Th17) и продукции ими соответствующих цитокинов (ИЛ-17А, ИЛ-17F), которым также отводится значимая роль в индукции иммунного ответа при ДТЗ [6, 7]. Большинство исследований, проведенных среди европейской и азиатской популяции пациентов, были посвящены изучению взаимосвязи ОНП гена *IL6* с предрасположенностью к заболеванию, а не с особенностями его клинического течения. В нашем исследовании показано, что у пациентов с ДТЗ, носителей аллеля -572G, не получавших лечение тиреостатиками, выявлен более высокий уровень ИЛ-6. Помимо этого, установлено, что у носителей аллеля -572G выше уровни Т4св., Т3св. и больше объем ЩЖ на момент начала заболевания, чем у носителей

Таблица 3

Показатели лабораторного и инструментального обследования больных ДТЗ с различными генотипами однонуклеотидного полиморфизма C-572G в гене *IL6*

Table 3

Indicators of laboratory and instrumental examination of patients with diffuse toxic goiter with various genotypes of single nucleotide polymorphism of C-572G of *IL6* gene

Параметр	C-572C (n= 14)	C-572G (n=100)	G-572G (n= 156)	Достоверность различий
Т4св., пмоль/л	$27,8 \pm 3,2$	$42,3 \pm 1,3$	$35,9 \pm 1,3$	$p_{1,2} = 0,004$, $p_{1,3} = 0,002$, $p_{2,3} = 0,1$
Т3св., пмоль/л	$12,5 \pm 1,9$	$17,3 \pm 1,2$	$18,8 \pm 0,8$	$p_{1,2} = 0,04$, $p_{1,3} = 0,006$, $p_{2,3} = 0,3$
Соотношение Т3/Т4св.	$0,3 \pm 0,04$	$0,5 \pm 0,02$	$0,5 \pm 0,02$	$p_{1,2} = 0,03$, $p_{1,3} = 0,02$, $p_{2,3} = 0,6$
ИЛ-6, пг/мл (исходно)	$2,05 \pm 0,5$	$24,3 \pm 15,2$	$7,7 \pm 2,1$	$p_{1,2} = 0,03$, $p_{1,3} = 0,01$, $p_{2,3} = 0,2$
Объем ЩЖ, см ³ (исходный)	$26,4 \pm 3,7$	$40,5 \pm 2,8$	$30,1 \pm 1,3$	$p_{1,2} = 0,4$, $p_{1,3} = 0,002$, $p_{2,3} = 0,001$

Таблица 4

Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта С-1112Т в гене *IL13* у больных диффузным токсическим зобом и группе сравнения (% , число носителей)

Table 4

Distribution of genotypes and alleles of C-1112T of *IL13* gene polymorphism in patients with diffuse toxic goiter and in the comparison group (% number of carriers)

Генетический вариант	Больные ДТЗ (n=270)	Группа сравнения (n=200)	Достоверность различий
С-1112С	51,7 (140)	52,5 (105)	p>0,05
С-1112Т	41,3 (112)	40 (80)	p>0,05
Т-1112Т	7 (18)	7,5 (15)	p>0,05
-1112С	0,73	0,72	p>0,05
-1112Т	0,27	0,28	p>0,05

генотипа С-572С. Также показано, что у носителей аллеля -572G риск рецидива тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии ДТЗ выше в 1,3 раза, чем у носителей генотипа С-572С, что противоречит данным, полученным в работе N. Inoue et al. [14]. Вероятно, это также обусловлено различием в процентном распределении генотипов ОНП С-572G в гене *IL6* среди азиатской и российской популяции больных ДТЗ.

Известно, что ИЛ-13 проявляет иммуносупрессивную и противовоспалительную активность путем ингибирования провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и TNF- α) [20]. Данные, полученные в ходе нашего исследования, свидетельствуют о более раннем возрасте начала заболевания среди носителей генотипа С-1112С. Также выявлена взаимосвязь носительства генотипа С-1112С с более неблагоприятным течением заболевания. Так, у данной группы больных риск рецидива тиреотоксикоза был выше в 2,3 раза, чем у носителей аллеля -1112Т, что сопоставимо с результатами исследования среди японской субпопуляции пациентов с ДТЗ. В то же время у носителей аллеля -1112Т риск рецидива тиреотоксикоза в 2 раза ниже, чем у гомозигот С-1112С (p=0,02, OR=0,44, 95 % ДИ 0,21–0,92). Несмотря на то, что ИЛ-13 (как и ИЛ-6) является цитокином, продуцируемым Т-хелперами 2-го типа, вероятно, генетически обусловленная повышенная его секреция (генотипы С-1112Т и Т-1112Т) может способствовать наступлению ремиссии заболевания за счет каскадных воздействий на другие провоспалительные цитокины. Однако не вызывает сомнения необходимость дальнейшего изучения роли ИЛ-6, ИЛ-13 и полиморфизма генов данных цитокинов на большей выборке пациентов с ДТЗ в российской популяции.

ВЫВОДЫ

Впервые у больных диффузным токсическим зобом, жителей Санкт-Петербурга, установлено,

что распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-572G в гене *IL6* и С-1112Т в гене *IL13* не различается среди больных ДТЗ и группы сравнения. У больных ДТЗ носительство аллеля -572G полиморфизма в гене *IL6* и генотипа С-1112С полиморфизма в гене *IL13* ассоциируется с повышением риска рецидива тиреотоксикоза и отсутствием ремиссии ДТЗ на фоне консервативной терапии в 1,3 и 2,3 раза соответственно.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Vitti P., Rago T., Chiovato L. et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment // *Thyroid*. — 1997. — № 7. — P. 369–375.
- Benker G., Reinwein D., Kahaly G. et al. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study // *The Eur. Multi-centre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. Clinical Endocrinology (Oxf)*. — 1998. — № 49. — P. 451–457.
- Hedley A. J., Young R. E., Jones S. J. et al. Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: long-term follow-up of 434 patients. Scottish Automated Follow-up Register Group // *Clin. Endocrinology (Oxf)*. — 1989. — № 31. — P. 209–218.
- Komiya I., Yamada T., Sato A. et al. Remission and recurrence of hyperthyroid Graves' disease during and after methimazole treatment when assessed by IgE and interleukin 13 // *Journ. of Clin. Endocrinology and Metabolism*. — 2001. — № 86. — P. 3540–3544.
- Nanba T., Watanabe M., Inoue N., Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease // *Thyroid*. — 2009. — № 19 (5). — P. 495–501.
- Kocjan T., Wraber B., Repnik U., Hojker S. Changes in Th1/Th2 cytokine balance in Graves' disease // *Pflugers Arch*. — 2000. — № 440. — P. 94–95.
- Li C., Yuan J., Zhu Y. et al. Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases // *Cellular Physiology and Biochemistry*. — 2016. — № 40. — P. 245–252.
- Khan F. A., Al-Jameil N., Khan M. F. et al. Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect // *Int. Journ. of Clin. and Experiment. Medicine*. — 2015. — № 8 (5). — P. 6677–6681.
- Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls // *Danish Med. Journ.* — 2016. — № 63 (2).
- Salvi M., Pedrazzoni M., Girasole G. et al. Serum concentrations of proinflammatory cytokines in Graves' disease: effect of treatment, thyroid function, ophthalmopathy and cigarette smoking // *Eur. Journ. of Endocrinology*. — 2000. — № 143. — P. 197–202.
- Zhu W., Liu N., Zhao Y. et al. Association analysis of polymorphisms in IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, and IL-13 with Graves' disease // *Journ. of Endocrinologic. Investigation*. — 2010. — № 33 (10). — P. 751–755.
- Inoue N., Watanabe M., Nakaguchi A., Ueda D. et al. Functional polymorphisms affecting Th1 differentiation are associated with the severity of autoimmune thyroid diseases // *Endocrine Journ.* — 2017.

13. Niyazoglu M., Baykara O., Koc A. et al. Association of PARP-1, NF- κ B, NF- κ BIA and IL-6, IL-1 β and TNF- α with Graves Disease and Graves Ophthalmopathy // Gene. — 2014. — № 547 (2). — P. 226–232.

14. Inoue N., Watanabe M., Morita M. et al. Association of functional polymorphisms in promoter regions of IL5, IL6 and IL13 genes with development and prognosis of autoimmune thyroid diseases // Clinic. and Experiment. Immunology. — 2011. — № 163 (3). — P. 318–323.

15. Bednarczyk T., Placha G., Jazdzewski K. et al. Interleukin-13 gene polymorphisms in patients with Graves' disease // Clinic. Endocrinology (Oxf). — 2003. — № 59 (4). — P. 519–525.

16. Simmonds M.J., Heward J. M., Franklyn J. A., Gough S. C. IL-13 and chromosome 5q31-q33: problems of identifying association within regions of linkage to Graves' disease // Clinic. Endocrinology (Oxf). — 2005. — № 63. — P. 695–697.

17. Hiromatsu Y., Fukutani T., Ichimura M. et al. Interleukin-13 gene polymorphisms confer the susceptibility of Japanese populations to Graves' disease // Journ. of Clinic. Endocrinology and Metabolism. — 2005. — № 90 (1). — P. 296–301.

18. Blin N., Stafford D. W. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes // Nucleic. Acids Res. — 1976. — № 3 (9). — P. 2303–2308.

19. Mikos H., Mikos M., Obara-Moszyńska M., Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease // Endokrynologia Polska. — 2014. — № 65 (2). — P. 150–155.

20. McKenzie A. N. Regulation of T helper type 2 cell immunity by interleukin-4 and interleukin-13 // Pharmacology & Therapeutics. — 2000. — № 88 (2). — P. 143–151.

REFERENCES

1. Vitti P., Rago T., Chiovato L., et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid*. 1997;(7):369–375.

2. Benker G., Reinwein D., Kahaly G., et al. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. The European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 1998; 49:451–457.

3. Hedley A.J., Young R.E., Jones S.J., et al. Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: long-term follow-up of 434 patients. Scottish Automated Follow-up Register Group. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 1989;31: 209–218

4. Komiya I., Yamada T., Sato A., et al. Remission and recurrence of hyperthyroid Graves' disease during and after methimazole treatment when assessed by IgE and interleukin 13. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001; 86:3540-3544

5. Nanba T., Watanabe M., Inoue N., Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. *Thyroid* 2009, 19(5):495–501.

6. Kocjan T., Wraber B., Repnik U., Hojker S. Changes in Th1/Th2 cytokine balance in Graves' disease. *Pflugers Arch*. 2000;440: 94-95

7. Li C., Yuan J., Zhu Y., Yang X., et al. Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;(40):245-252

8. Khan F.A., Al-Jameil N., Khan M.F., Al-Rashid M., Tabassum H. Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(5):6677-6681

9. Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls. *Danish Medical Journal*. 2016 Feb;63(2)

10. Salvi M., Pedrazzoni M., Girasole G. et al. Serum concentrations of proinflammatory cytokines in Graves' disease: effect of treatment, thyroid function, ophthalmopathy and cigarette smoking. *European Journal of Endocrinology*. 2000;(143): 197-202

11. Zhu W., Liu N., Zhao Y., Jia H., Cui B., Ning G. Association analysis of polymorphisms in IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, and IL-13 with Graves' disease. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2010;33(10):751-755.

12. Inoue N., Watanabe M., Nakaguchi A., Ueda D. et al. Functional polymorphisms affecting Th1 differentiation are associated with the severity of autoimmune thyroid diseases. *Endocrine Journal*. 2017.

13. Niyazoglu M., Baykara O., Koc A. et al. Association of PARP-1, NF- κ B, NF- κ BIA and IL-6, IL-1 β and TNF- α with Graves Disease and Graves Ophthalmopathy. *Gene*. 2014; 547(2): 226-232

14. Inoue N., Watanabe M., Morita M., et al. Association of functional polymorphisms in promoter regions of IL5, IL6 and IL13 genes with development and prognosis of autoimmune thyroid diseases. *Clinical and Experimental Immunology*. 2011;163(3):318-323.

15. Bednarczyk T., Placha G., Jazdzewski K. et al. Interleukin-13 gene polymorphisms in patients with Graves' disease. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2003;59(4):519-525.

16. Simmonds M.J., Heward J.M., Franklyn J.A., Gough S.C. IL-13 and chromosome 5q31-q33: problems of identifying association within regions of linkage to Graves' disease. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2005; 63:695–697

17. Hiromatsu Y., Fukutani T., Ichimura M. et al. Interleukin-13 gene polymorphisms confer the susceptibility of Japanese populations to Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(1):296-301.

18. Blin N., Stafford D.W. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes. *Nucleic Acids Res*. 1976;3(9):2303-2308

19. Mikos H., Mikos M., Obara-Moszyńska M., Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endokrynologia Polska*. 2014;65(2):150-155

20. McKenzie AN. Regulation of T helper type 2 cell immunity by interleukin-4 and interleukin-13. *Pharmacology & Therapeutics*. 2000;88(2):143-151

Дата поступления статьи 18.05.2017

Дата публикации статьи 25.06.2017