

**ДВНЗ “ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ”**

ВІСНИК

НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

науково-практичний журнал

Заснований у грудні 1993 р.
Виходить 4 рази на рік

Свідоцтво про державну реєстрацію:
серія КВ № 264 від 10.12.1993 р.

Журнал включено до Міжнародної
наукометричної бази даних Index
Scopernicus

Рекомендовано до видання вченою
радою ДВНЗ “Тернопільський дер-
жавний медичний університет імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України”
(протокол № 15 від 30.05.2017 р.)

Журнал включено до Переліку наукових
фахових видань України,
в яких можуть публікуватись
результати дисертаційних робіт
на здобуття наукового ступеня
кандидата та доктора медичних наук,
згідно з наказом МОН України від
07.10.2015 р. № 1021

Засновник і видавець:
ДВНЗ “Тернопільський державний
медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”

Адреса редакції:
Журнал “Вісник наукових досліджень”
Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001
УКРАЇНА

Шеф-редактор – І. В. Жулкевич
Комп'ютерна верстка – З. В. Яскілка
Редагування і коректура – О. П. Шпак
В. В. Марченко

©“Вісник наукових досліджень”
науково-практичний журнал, 2017

- ◆ **Огляди та власні дослідження**
- ◆ **Внутрішні хвороби**
- ◆ **Хірургія**
- ◆ **Акушерство та гінекологія**
- ◆ **Неврологія і психіатрія**
- ◆ **Педіатрія**
- ◆ **Стоматологія**
- ◆ **Експериментальні дослідження**
- ◆ **Обмін досвідом**

2 (87)

©М. І. Шермет, Л. П. Сидорчук, В. О. Шідловський¹, А. Д. Беденюк¹, Г. С. Курочкин², А. В. Левицький²

ВДНЗ “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”¹

Державний університет медицини та фармації імені Н. Тестеміцану, м. Кишинів, Республіка Молдова²

ЧАСТОТА ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ У ХВОРИХ НА АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ І АДЕНОМУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. На сьогодні питання етіології, патогенезу, діагностики та хірургічного лікування такої поєднаної патології як вузловий зоб і аутоімунний тиреоїдит (АІТ) зберігають свою актуальність. Аутоімунний тиреоїдит, як фонове захворювання вузлового зоба, при якому практично завжди розвивається гіпотиреоз, на даний час ще вивчено недостатньо. Очевидна роль генетичних факторів у їх розвитку. Своєчасна і точна діагностика вузлових утворень щитоподібної залози (ЩЗ) на фоні АІТ має важливе значення у виборі методу лікування вузлової тиреоїдної патології, показань, обсягу і характеру операційного лікування. Наявність сімейних форм захворювання і дані генеалогічних досліджень є доказом важливої ролі генетичного фактора в патогенезі АІТ. Підтверджують їх думку відомості про те, що в результаті повного генетичного сканування були виявлені деякі локуси, асоційовані з АІТ, при цьому ключову роль у схильності відіграють гени HLA (human leukocyte antigen) системи і протеїн-4, асоційований із цитотоксичними Т-лімфоцитами (Cytotoxic T lymphocyte-associated-protein 4, CTLA4). Але вплив цих генів на загальну генетичну схильність до АІТ становить лише близько 5%.

Мета дослідження – провести аналіз частоти поліморфних варіантів генів *BCL-2* (*rs17759659*), *CTLA-4* (*rs231775*), *APO-1/Fas* (*rs2234767*) у хворих з патологією ЩЗ із урахуванням її виду (вузловий колоїдний зоб на фоні аутоімунного тиреоїдиту (ВКЗАІТ), аденоми щитоподібної залози (АЩЗ)), змін функціональної активності ЩЗ (еутиреоз, субклінічний та клінічний гіпотиреоз) та ступеня збільшення ЩЗ (ІБ, ІІ і ІІІ ст.).

Матеріали і методи. Проведено аналіз частоти поліморфних варіантів генів *BCL-2* (*rs17759659*), *CTLA-4* (*rs231775*), *APO-1/Fas* (*rs2234767*) у 125 хворих, оперованих з приводу вузлової патології ЩЗ із урахуванням її виду – ВКЗАІТ, АЩЗ, змін функціональної активності ЩЗ (еутиреоз, субклінічний та клінічний гіпотиреоз) та ступеня збільшення ЩЗ (ІБ, ІІ і ІІІ ст.). Також обстежено 25 практично здорових донорів. Дослідження поліморфізму генів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу.

Результати досліджень та їх обговорення. Гіперплазія ЩЗ у хворих загалом, а також у таких із ВКЗАІТ асоціює з диким А-алелем гена *CTLA-4* (AA- і AG-генотипи): ІБ та ІІІ ступені гіперплазії вірогідно частіше були у носіїв AA-генотипу на 30,13 і 26,35 % ($\chi^2=9,26$; $p=0,01$), а ІІ ступінь збільшення ЩЗ – у хворих із AG-генотипом на 33,52 і 34,04 % ($\chi^2=12,34$; $p=0,002$) відповідно. Патологія ЩЗ загалом має невірогідні шанси на успадкування залежно від поліморфізму генів *BCL-2* (*rs17759659*), *CTLA-4* (*rs231775*) та *APO-1/Fas* (*rs2234767*).

Висновки. Наявність у геномі хворого AG поліморфного варіанта гена *CTLA-4* підвищує ризик гіперплазії ЩЗ ІІ ступеня удвічі (OR=4,69; 95 % CI OR: 1,60–13,69; $p=0,004$), тоді як носійство основного алеля у гомозиготному стані (AA-генотип) навпаки є протективним і робить шанси на гіперплазію ЩЗ ІІ ступеня найнижчими в обстеженій популяції (OR=0,46; 95 % CI OR: 0,09–0,73; $p=0,009$). Решта поліморфізмів аналізованих генів не асоціюють із ризиком ні АЩЗ, ВКЗАІТ, ні функції ЩЗ, чи ступеня її збільшення.

Ключові слова: вузловий колоїдний зоб на фоні аутоімунного тиреоїдиту; аденома щитоподібної залози; функціональний стан; гіперплазія; поліморфізми генів *APO-1/FAS*, *CTLA-4* та *BCL-2*.

ВСТУП Серед факторів, що зумовлюють розвиток вузлового колоїдного зоба на фоні аутоімунного тиреоїдиту (ВКЗАІТ) та аденоми щитоподібної залози (АЩЗ), значна роль відводиться екзогенним та ендогенним чинникам. До екзогенних належать надлишок йоду: в регіонах із високим його споживанням частота ВКЗАІТ значно вища, а у країнах, де активно проводилась йодо-профілактика, захворюваність на ВКЗАІТ зростала (Японія, Греція) [7–9]. Серед ендогенних факторів чільне місце посідають гострі респіраторні вірусні захворювання, хронічні захворювання носоглотки [7]. Окрім того, результати досліджень останніх років показали, що генетичні мутації, особливо регуляторних генів, спричиняють розвиток тиреопатій, у тому числі й ВКЗАІТ [8–11]. Важливу роль у розвитку ВКЗАІТ відіграє поліморфізм генів інгібіторів активації Т-лімфоцитів *CTLA-4* (Cytotoxic T-lymphocyte-associated-protein 4) та *PTPN-22* (Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22) [12–17]. Описано мутації в інших генах, що впливають на функцію лімфоїдної тканини щитоподібної залози (ЩЗ) чи апоптоз, у т.ч. тиреоцитів: ген регулятора апоптозу *BCL-2* (B-cell lymphoma 2) (*rs17759659*), *APO-1/FAS* (apoptosis antigen 1 / cluster of differentiation 95 (CD95)) (*rs2234767*), локуси, асоційовані з ВКЗАІТ, наявні на хромосомах 2 (2q33), 6 (6p21), 8 (8q24), 12 (12q22) та 13 (13q32) тощо [14, 19–23].

Незважаючи на чисельні дослідження, на сьогодні чітко не визначені провокуючі фактори запуску чи гальмування апоптозу імунокомпетентних і тиреоїдних клітин при ВКЗАІТ, АЩЗ через активність *BCL-2* білка, *Fas* (*APO-1*) чи інгібіторів активації цитотоксичних Т-лімфоцитів (*CTLA-4*). Не до кінця вивчено питання динаміки змін цитокінового профілю і характеру впливу цитокінів на процеси апоптозу автореактивних імуноцитів на етапах еволюції ВКЗАІТ [19–22]. Очевидно, що прозапальні цитокіни можуть також брати участь у регуляції імунозалежного апоптозу клітин ЩЗ. Окрім того, потребують уточнення асоціації із активністю аутоімунного пошкодження ЩЗ, змінами функції ЩЗ та тяжкістю клінічних проявів захворювання, що створить передумови для ранньої діагностики, дозволить виділити групи високого ризику появи патології ЩЗ у популяції, а також тяжкого перебігу ВКЗАІТ чи АЩЗ [23].

В Україні вивчення поліморфізму генів, що асоціюють із апоптозом тиреоцитів, лімфоїдних клітин чи регуляцією Т-клітинної активації (*BCL-2*, *Fas* (*APO-1*), *CTLA-4*) за ВКЗАІТ та АЩЗ на момент початку даного дослідження не проводилось.

Метою дослідження було провести аналіз частоти поліморфних варіантів генів *BCL-2* (*rs17759659*), *CTLA-4* (*rs231775*), *APO-1/FAS* (*rs2234767*) у хворих із патологією

ЩЗ з урахуванням її виду (ВКЗАІТ, АЩЗ), змін функціональної активності ЩЗ (еутиреоз, субклінічний та клінічний гіпотиреоз) та ступеня збільшення ЩЗ (ІБ, II і III ст.).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Упродовж 2013 – 2016 рр. на базі Чернівецької обласної клінічної лікарні обстежили 95 жінок із вузловим колоїдним зобом на фоні АІТ та 30 пацієнтів із АЩЗ. Вік коливався у межах від 23 до 72 років. Діагноз виставляли на підставі клінічних і лабораторних методів (антитіла до тиреопероксидази (АТ-ПО) – норма 60–250 ОД/мл; антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ) – норма 60–500 ОД/мл; тиреотропний гормон (ТТГ) – норма 4–10 мОД/л), також УЗД ЩЗ та підтверджували гістологічно після хірургічного лікування.

Діагноз підтверджено за допомогою УЗД, тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) ЩЗ та гістологічного заключення після операції.

Групу контролю склали 25 практично здорових донорів.

Генетичні дослідження виконували в лабораторії генетики на базі Державного університету медицини та фармації імені М. Тестеміцану (Республіка Молдова). ДНК виділяли з лімфоцитів цільної венозної крові. Венозну кров, яку зберігали в пробірках, стабілізована K2-EDTA. Виділення й очищення ДНК із отриманого матеріалу проводили відповідно до методичного керівництва Thermo Scientific GeneJET Genomic DNA Purification kit. # K0721, Thermo Fisher Scientific. Для стандартизації умов проведення визначення поліморфізмів, всі проби були приведені до концентрації 2 нг/мкл, розведенням ДНК у воді Nuclease-free water.

Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) проводили в режимі реального часу (RT-PCR) із використанням Taq-ДНК-полімерази і специфічних праймерів на обладнанні QuantStudio 6, Applied Biosystems (США), що дозволило отримати амплікони, визначити їх кількість у “реальному часі”, а також зменшити ймовірність діагностичних помилок. Аналіз отриманих даних проводили застосуванням програми QuantStudio RealTime Software (рис. 1–3).

Основну частину статистичного аналізу було проведено з використанням програми Statistica 7.0 (SPSS). Номінальні дані подані у вигляді кількісних та відсоткових значень. Відповідність розподілу генотипів рівновазі Харді – Вайнберга перевіряли за допомогою Online Encyclopedia for Genetic Epidemiology Studies (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Для порівняння розподілу генотипів у дослідній та контрольній групах застосовували χ^2 -критерій Пірсона. Достовірність відмінностей середніх величин у групах із різними генотипами визначали за допомогою методики однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Вплив чинників на розвиток патології ЩЗ оцінювали за допомогою моделі бінарної логістичної регресії за величиною відносного ризику (RelR), відношенням ризиків (RR) і відношенням шансів (OR) з 95 % довірчим інтервалом [95 % CI] з урахуванням критерію χ^2 (df=1). Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Дискримінацію генотипів проаналізованих проб поліморфізму *rs231775* гена *CTLA4*, *rs17759659* гена *BCL-2* і *rs2234767* гена *APO-1/FAS* наведено на рисунках 1–3.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз частоти хворих з урахуванням функції ЩЗ (еутиреоз, субклінічний і клінічний гіпотиреоз) засвідчив відсутність вірогідної різниці залежно від генотипів генів *CTLA-4* (*rs231775*), *BCL-2* (*rs17759659*) і *APO-1/FAS*

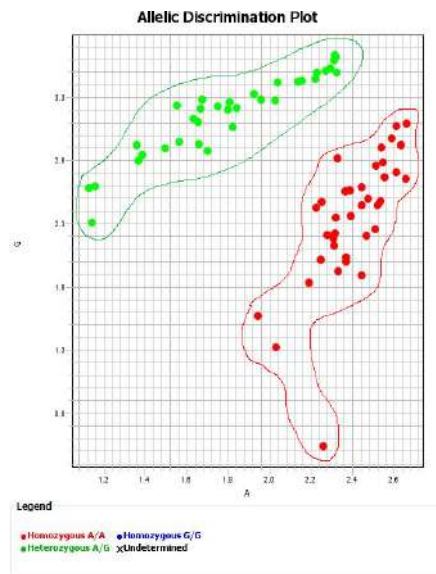


Рис. 1. Дискримінація алелів поліморфізму *rs231775* гена *CTLA-4*.

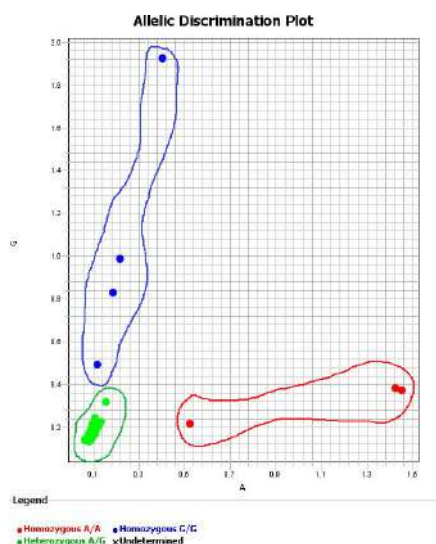


Рис. 2. Дискримінація алелів поліморфізму *rs17759659* гена *BCL-2*.

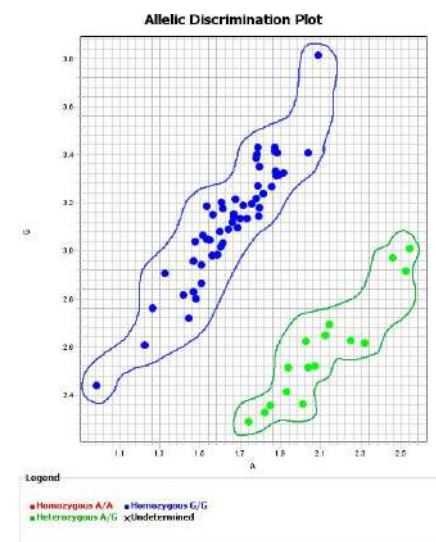


Рис. 3. Дискримінація алелів поліморфізму *rs2234767* гена *FAS*.

(rs2234767) (табл. 1). При цьому встановили домінування GA-генотипу гена *BCL-2* над AA- та GG-генотипами у 6,5 і 25,97 раза ($p < 0,001$) незалежно від функції ЩЗ; переважав А-алель гена *CTLA-4* над G-алелем у 2,65 і 2,30 раза ($p < 0,001$) у хворих на ВКЗАІТ та АЩЗ із еутиреозом та субклінічним гіпотиреозом, у пацієнтів із клінічним гіпотиреозом GG-генотип гена *CTLA-4* не спостерігали; у всіх хворих, незалежно від функції ЩЗ, GG-генотип гена *Fas* переважав над AG-генотипом у 3,18–10,5 раза ($p < 0,001$) відповідно.

У пацієнтів із АЩЗ (табл. 2) та ВКЗАІТ (табл. 3) розподіл із урахуванням функції ЩЗ засвідчив відсутність статистично значимої різниці у частоті поліморфних варіантів аналізованих генів.

Гіперплазію ЩЗ ІБ та ІІІ ступенів вірогідно частіше у носіїв AA-генотипу гена *CTLA-4* на 30,13 і 26,35 % ($\chi^2=9,26$; $p=0,01$), тоді як ІІ ступінь збільшення ЩЗ частіше реєстрували у хворих із AG-генотипом на 33,52 і 34,04 % ($\chi^2=12,34$; $p=0,002$) відповідно (табл. 4).

У хворих на АЩЗ вірогідної залежності ступеня гіперплазії ЩЗ від поліморфних варіантів аналізованих генів не встановили (табл. 5).

У хворих на ВКЗАІТ гіперплазію ІБ та ІІІ ступенів частіше виявляли у носіїв AA-генотипу гена *CTLA-4*, ніж AG- та GG-генотипів на 28,21 і 56,41 % ($\chi^2=27,92$; $p < 0,001$) та 15,39 і 46,16 % ($\chi^2=12,92$; $p < 0,001$) відповідно, а також частіше, ніж збільшення ЩЗ ІІ ступеня, – на 31,54 і 23,85 % ($\chi^2=7,02$; $p=0,03$) (табл. 6). Натомість гіперплазію ІІ ступеня частіше спостерігали в осіб із AG-генотипом, ніж у AA-носіїв – на 40,0 % ($\chi^2=9,60$; $p=0,002$), а також частіше, ніж ІБ і ІІІ ступенів збільшення ЩЗ, – на 36,67 і 31,54 % ($\chi^2=10,06$; $p=0,007$).

У хворих із еутиреозом частіше спостерігали ІБ ступінь гіперплазії ЩЗ: у носіїв дикого А-алеля гена *BCL-2* на 11,49–52,45 % ($p \leq 0,029$ – $0,001$), А-алеля гена *CTLA-4* – на 25,86–35,35 % ($\chi^2=10,14$ – $11,58$; $p=0,003$ – $0,006$), та сприятливого GG-генотипу гена *Fas* – на 46,43 і 60,03 % ($\chi^2=25,39$; $p < 0,001$) (табл. 7).

У хворих із субклінічним гіпотиреозом частіше спостерігали ІІ ступінь гіперплазії ЩЗ: у носіїв проміжного генотипу (AG) генів *BCL-2* та *CTLA-4* на 25,53–37,78 % ($p < 0,001$) (табл. 6, 7), а також у власників сприятливого GG-генотипу гена *Fas* – на 25,53 і 26,51% ($\chi^2=11,33$; $p=0,003$) (табл. 8).

Таблиця 1. Розподіл поліморфних варіантів генів *BCL-2* (rs17759659), *CTLA-4* (rs231775) та *APO-1/FAS* (rs2234767) у хворих із патологією щитоподібної залози з урахуванням її функції

Досліджуваний ген, n (%)	Контроль, n=25 (%)	Функція щитоподібної залози			χ^2 , p
		еутиреоз, n=31	субклінічний гіпотиреоз, n=71	клінічний гіпотиреоз, n=23	
<i>BCL-2</i> (A/G), n (%)	AA	3 (12,0)	4 (12,90)	4 (5,63)	$\chi^2=1,57$ $p > 0,05$
	GA	21 (84,0)	26 (83,87)	65 (91,55)	$\chi^2=1,98$ $p > 0,05$
	GG	1 (4,0)	1 (3,23)	2 (2,82)	$\chi^2=1,63$ $p > 0,05$
χ^2 p	$\chi^2=64,80$ $p < 0,001$	$\chi^2=54,10$ $p < 0,001$	$\chi^2=162,55$ $p < 0,001$	$\chi^2=37,70$ $p < 0,001$	–
<i>CTLA-4</i> (+49G/A), n (%)	AA	15 (60,0)	15 (48,39)	31 (43,66)	$\chi^2=1,18$ $p > 0,05$
	AG	9 (36,0)	15 (48,39)	37 (52,11)	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$
	GG	1 (4,0)	1 (3,23)	3 (4,23)	$p > 0,05$
χ^2 p	$\chi^2=36,48$ $p < 0,001$	$\chi^2=18,67$ $p < 0,001$	$\chi^2=41,75$ $p < 0,001$	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$	–
<i>Fas</i> (-1377G/A), n (%)	GA	6 (24,0)	4 (12,90)	17 (23,94)	$\chi^2=3,52$ $p > 0,05$
	GG	19 (76,0)	27 (87,10)	54 (76,06)	
χ^2 p	$\chi^2=72,20$ $p < 0,001$	$\chi^2=34,13$ $p < 0,001$	$\chi^2=38,56$ $p < 0,001$	$\chi^2=31,39$ $p < 0,001$	–

Таблиця 2. Розподіл поліморфних варіантів генів *BCL-2* (rs17759659), *CTLA-4* (rs231775) та *APO-1/FAS* (rs2234767) у хворих на аденому щитоподібної залози з урахуванням її функції

Досліджуваний ген, n (%)	Контроль, n=25 (%)	Функція щитоподібної залози, n (%)			χ^2 , p
		еутиреоз, n=10	субклінічний гіпотиреоз, n=13	клінічний гіпотиреоз, n=7	
<i>BCL-2</i> (A/G), n (%)	AA	3 (12,0)	0	1 (7,69)	–
	GA	21 (84,0)	10 (100,0)	12 (92,31)	$p > 0,05$
	GG	1 (4,0)	0	0	0
χ^2 p	$\chi^2=64,80$ $p < 0,001$	–	$\chi^2=18,62$ $p < 0,001$	–	–
<i>CTLA-4</i> (+49G/A), n (%)	AA	15 (60,0)	5 (50,0)	3 (23,08)	$\chi^2=2,82$ $p > 0,05$
	AG	9 (36,0)	5 (50,0)	10 (76,92)	
	GG	1 (4,0)	0	0	
χ^2 p	$\chi^2=36,48$ $p < 0,001$	–	$\chi^2=7,54$ $p=0,006$	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$	–
<i>Fas</i> (-1377G/A), n (%)	GA	6 (24,0)	0	4 (30,77)	$\chi^2=3,89$ $p > 0,05$
	GG	19 (76,0)	10 (100,0)	9 (69,23)	
χ^2 p	$\chi^2=72,20$ $p < 0,001$	–	$\chi^2=3,85$ $p=0,049$	$p=0,015$	–

Таблиця 3. Розподіл поліморфних варіантів генів *BCL-2* (rs17759659), *CTLA-4* (rs231775) та *APO-1/FAS* (rs2234767) у хворих на вузлові форми зоба на фоні аутоімунного тиреоїдиту з урахуванням функції щитоподібної залози

Досліджуваний ген, n (%)		Контроль, n=25 (%)	Функція щитоподібної залози, n (%)			χ^2 , p
			еутиреоз, n=21	субклінічний гіпотиреоз, n=58	клінічний гіпотиреоз, n=16	
<i>BCL-2</i> (A/G), n (%)	AA	3 (12,0)	4 (19,05)	3 (5,17)	2 (12,50)	$\chi^2=3,67$ p>0,05
	GA	21 (84,0)	16 (76,19)	53 (91,38)	12 (75,0)	$\chi^2=4,44$ p>0,05
	GG	1 (4,0)	1 (4,76)	2 (3,45)	2 (12,50)	$\chi^2=2,11$ p>0,05
χ^2 p		$\chi^2=64,80$ p<0,001	$\chi^2=27,0$ p<0,001	$\chi^2=131,9$ p<0,001	$\chi^2=18,75$ p<0,001	-
<i>CTLA-4</i> (+49G/A), n (%)	AA	15 (60,0)	10 (47,62)	28 (48,28)	9 (56,25)	$\chi^2<1,0$ p>0,05
	AG	9 (36,0)	10 (47,62)	27 (46,55)	7 (43,75)	$\chi^2<1,0$ p>0,05
	GG	1 (4,0)	1 (4,76)	3 (5,17)	0	$\chi^2<1,0$ p>0,05
χ^2 p		$\chi^2=36,48$ p<0,001	$\chi^2=11,57$ p=0,003	$\chi^2=31,09$ p<0,001	$\chi^2<1,0$ p>0,05	-
<i>Fas</i> (-1377G/A), n (%)	GA	6 (24,0)	4 (19,05)	13 (22,41)	1 (6,25)	$\chi^2=2,13$ p>0,05
	GG	19 (76,0)	17 (80,95)	45 (77,59)	15 (93,75)	
χ^2 p		$\chi^2=72,20$ p<0,001	$\chi^2=16,10$ p<0,001	$\chi^2=35,31$ p<0,001	$\chi^2=24,50$ p<0,001	-

Таблиця 4. Розподіл поліморфних варіантів генів *BCL-2* (rs17759659), *CTLA-4* (rs231775) та *APO-1/FAS* (rs2234767) у хворих із патологією щитоподібної залози з урахуванням ступеня її збільшення

Досліджуваний ген, n (%)		Контроль, n=25 (%)	Гіперплазія щитоподібної залози, n (%)			χ^2 , p
			IБ ступеня, n=59	II ступеня, n=40	III ступеня, n=26	
<i>BCL-2</i> (A/G), n (%)	AA	3 (12,0)	5 (8,47)	1 (2,50)	4 (15,38)	$\chi^2=3,59$ p>0,05
	GA	21 (84,0)	52 (88,14)	38 (95,0)	20 (76,92)	$\chi^2=3,59$ p>0,05
	GG	1 (4,0)	2 (3,39)	1 (2,50)	2 (7,69)	$\chi^2=1,21$ p>0,05
χ^2 p		$\chi^2=64,80$ p<0,001	$\chi^2=119,9$ p<0,001	$\chi^2=102,7$ p<0,001	$\chi^2=33,69$ p<0,001	-
<i>CTLA-4</i> (+49G/A), n (%)	AA	15 (60,0)	34 (57,63)	11 (27,50)	14 (53,85)	$\chi^2=9,26$ p=0,01
	AG	9 (36,0)	23 (38,98)	29 (72,50)	10 (38,46)	$\chi^2=12,34$ p=0,002
	GG	1 (4,0)	2 (3,39)	0	2 (7,69)	p>0,05
χ^2 p		$\chi^2=36,48$ p<0,001	$\chi^2=40,32$ p<0,001	$\chi^2=16,20$ p<0,001	$\chi^2=12,92$ p=0,002	-
<i>Fas</i> (-1377G/A), n (%)	GA	6 (24,0)	9 (15,25)	10 (25,0)	4 (15,38)	$\chi^2=1,71$ p>0,05
	GG	19 (76,0)	50 (84,75)	30 (75,0)	22 (84,62)	
χ^2 p		$\chi^2=72,20$ p<0,001	$\chi^2=56,98$ p<0,001	$\chi^2=20,0$ p<0,001	$\chi^2=24,92$ p<0,001	-

Таблиця 5. Розподіл поліморфних варіантів генів *BCL-2* (rs17759659), *CTLA-4* (rs231775) та *APO-1/FAS* (rs2234767) у хворих на аденому щитоподібної залози з урахуванням ступеня її збільшення

Досліджуваний ген, n (%)		Контроль, n=25 (%)	Гіперплазія щитоподібної залози, n (%)		χ^2 , p
			IБ ступеня, n=20	II ступеня, n=10	
<i>BCL-2</i> (A/G), n (%)	AA	3 (12,0)	1 (5,0)	0	-
	GA	21 (84,0)	19 (95,0)	10 (100,0)	p>0,05
	GG	1 (4,0)	0	0	0
χ^2 p		$\chi^2=64,80$ p<0,001	-	-	-
<i>CTLA-4</i> (+49G/A), n (%)	AA	15 (60,0)	10 (50,0)	2 (20,0)	$\chi^2<1,0$ p>0,05
	AG	9 (36,0)	10 (50,0)	8 (80,0)	
	GG	1 (4,0)	0	0	-
χ^2 p		$\chi^2=36,48$ p<0,001	-	$\chi^2=7,20$ p=0,007	-
<i>Fas</i> (-1377G/A), n (%)	GA	6 (24,0)	4 (20,0)	1 (10,0)	$\chi^2<1,0$ p>0,05
	GG	19 (76,0)	16 (80,0)	9 (90,0)	
χ^2 p		$\chi^2=72,20$ p<0,001	$\chi^2=14,40$ p<0,001	$\chi^2=12,80$ p<0,001	-

У пацієнтів із клінічним гіпотиреозом частіше реєстрували III ступінь гіперплазії ЩЗ: серед них переважали носії гетерозиготного AG-генотипу генів *BCL-2* та *CTLA-4* на 40,90 % (p<0,001) і 26,21 % (p=0,002) відповідно, та

Таблиця 6. Розподіл поліморфних варіантів генів *BCL-2* (rs17759659), *CTLA-4* (rs231775) та *APO-1/FAS* (rs2234767) у хворих на вузлові форми зоба на фоні аутоімунного тиреоїдиту залежно від ступеня збільшення щитоподібної залози

Досліджуваний ген, n (%)		Контроль, n=25 (%)	Гіперплазія щитоподібної залози, n (%)			χ^2 , p
			IБ ступеня, n=39	II ступеня, n=30	III ступеня, n=26	
<i>BCL-2</i> (A/G), n (%)	AA	3 (12,0)	4 (10,26)	1 (3,33)	4 (15,38)	$\chi^2=2,41$ p>0,05
	GA	21 (84,0)	33 (84,62)	28 (93,33)	20 (76,92)	$\chi^2=3,01$ p>0,05
	GG	1 (4,0)	2 (5,13)	1 (3,33)	2 (7,69)	$\chi^2<1,0$ p>0,05
χ^2 p		$\chi^2=64,80$ p<0,001	$\chi^2=69,46$ p<0,001	$\chi^2=72,90$ p<0,001	$\chi^2=33,69$ p<0,001	–
<i>CTLA-4</i> (+49G/A), n (%)	AA	15 (60,0)	24 (61,54)	9 (30,0)	14 (53,85)	$\chi^2=7,02$ p=0,03
	AG	9 (36,0)	13 (33,33)	21 (70,0)	10 (38,46)	$\chi^2=10,06$ p=0,007
	GG	1 (4,0)	2 (5,13)	0	2 (7,69)	p>0,05
χ^2 p		$\chi^2=36,48$ p<0,001	$\chi^2=27,92$ p<0,001	$\chi^2=9,60$ p=0,002	$\chi^2=12,92$ p=0,002	–
<i>Fas</i> (-1377G/A), n (%)	GA	6 (24,0)	5 (12,82)	9 (30,0)	4 (15,38)	$\chi^2=3,55$ p>0,05
	GG	19 (76,0)	34 (87,18)	21 (70,0)	22 (84,62)	
χ^2 p		$\chi^2=72,20$ p<0,001	$\chi^2=43,13$ p<0,001	$\chi^2=9,60$ p=0,002	$\chi^2=24,92$ p<0,001	–

Таблиця 7. Асоціація поліморфних варіантів гена *BCL-2* (rs17759659) зі ступенем збільшення щитоподібної залози та її функцією

Досліджуваний ген, n (%)			Функція щитоподібної залози, n (%)			χ^2 , p
			еутиреоз, n=31	субклінічний гіпотиреоз, n=71	клінічний гіпотиреоз, n=23	
<i>BCL-2</i> (A/G), n (%)	AA, n=10	IБ ст, n=5	4 (12,90)	1 (1,41)	0	p=0,029
		II ст, n=1	0	1 (1,41)	0	–
		III ст, n=4	0	2 (2,82)	2 (8,70)	p>0,05
	GA, n=110	IБ ст, n=52	23 (74,19)	24 (33,80)	5 (21,74)	$\chi^2=19,07$ p<0,001
		II ст, n=38	3 (9,68)	33 (46,48)	2 (8,70)	$\chi^2=20,09$ p<0,001
		III ст, n=20	0	8 (11,27)	12 (52,17)	p<0,001
	GG, n=5	IБ ст, n=2	1 (3,22)	1 (1,41)	0	p>0,05
		II ст, n=1	0	1 (1,41)	0	–
		III ст, n=2	0	0	2 (8,70)	–

Таблиця 8. Асоціація поліморфних варіантів генів *CTLA-4* (rs231775) та *APO-1/FAS* (rs2234767) зі ступенем збільшення щитоподібної залози та її функцією

Досліджуваний ген, n (%)			Функція щитоподібної залози, n (%)			χ^2 , p
			еутиреоз, n=31 (%)	субклінічний гіпотиреоз, n=71 (%)	клінічний гіпотиреоз, n=23 (%)	
<i>CTLA-4</i> (+49G/A), n (%)	AA, n=59	IБ ст, n=34	15 (48,39)	16 (22,53)	3 (13,04)	$\chi^2=10,14$ p=0,006
		II ст, n=11	0	10 (14,08)	1 (4,35)	p>0,05
		III ст, n=14	0	5 (7,04)	9 (39,13)	p<0,001
	AG, n=62	IБ ст, n=23	12 (38,71)	9 (12,68)	2 (8,70)	$\chi^2=11,58$ p=0,003
		II ст, n=29	3 (9,68)	25 (35,21)	1 (4,35)	$\chi^2=13,52$ p=0,001
		III ст, n=10	0	3 (4,22)	7 (30,43)	p=0,002
	GG, n=4	IБ ст, n=2	1 (3,22)	1 (1,41)	0	p>0,05
		II ст, n=0	0	0	0	–
		III ст, n=2	0	2 (2,82)	0	–
<i>Fas</i> (-1377 G/A), n (%)	GA, n=23	IБ ст, n=9	4 (12,90)	4 (5,63)	1 (4,35)	$\chi^2=2,06$ p>0,05
		II ст, n=10	0	10 (14,08)	0	–
		III ст, n=4	0	3 (4,22)	1 (4,35)	p>0,05
	GG, n=102	IБ ст, n=50	24 (77,42)	22 (30,99)	4 (17,39)	$\chi^2=25,39$ p<0,001
		II ст, n=30	3 (9,68)	25 (35,21)	2 (8,70)	$\chi^2=11,33$ p=0,003
	III ст, n=22	0	7 (9,86)	15 (65,22)	$\chi^2=29,70$ p<0,001	

GG-генотипу гена *Fas* – на 55,36 % ($\chi^2=29,70$; p<0,001) (табл. 7, 8).

Таким чином, результати проведених досліджень

пацієнтів із вузловими формами зоба на фоні аутоімунного тиреоїдиту та аденоми щитоподібної залози має невірогідні шанси на успадкування залежно від поліморф-

фізму досліджуваних генів, а також залежно від функції ЩЗ (еутиреоз, субклінічний та маніфестний гіпотиреоз). Однак функція ЩЗ у хворих на ВКЗАІТ та АЩЗ асоціює із її гіперплазією та з поліморфними сайтами досліджуваних генів.

ВИСНОВКИ 1. Мінорний G-алель (GA- і GG-генотипи) гена *BCL-2* та гомозиготних власників основного G-алеля (GG-генотипу) гена *Fas* – у 11,5 і 4,34 раза ($p < 0,001$), без суттєвої залежності між генотипами гена *CTLA-4* зустрічається у хворих на ВКЗАІТ та АЩЗ. Не встановлено різниці відносно частоти генотипів аналізованих генів у хворих на ВКЗАІТ та АЩЗ, а також залежно від функції ЩЗ (еутиреоз, субклінічний та маніфестний гіпотиреоз).

2. Дикий A-алель гена *CTLA-4* (AA- і AG-генотипи) асоціює з гіперплазією ЩЗ: AA-генотип на 30,13 і 26,35 % ($\chi^2=9,26$; $p=0,01$) з ІБ та ІІІ ступенями гіперплазії, а AG-

генотип – на 33,52 і 34,04 % ($\chi^2=12,34$; $p=0,002$) з ІІ ступенем збільшення ЩЗ.

3. Поліморфні сайти досліджуваних генів асоціюють із гіперплазією та функціональною активністю ЩЗ. Носіями диких A-алеля гена *BCL-2*, A-алеля гена *CTLA-4* на 11,49–52,45 % ($p \leq 0,029–0,001$) та сприятливого GG-генотипу гена *Fas* – на 46,43 і 60,03 % ($p < 0,001$) частіше є хворих із еутиреозом та ІБ ступенем гіперплазії ЩЗ. Носіями проміжного генотипу (AG) генів *BCL-2* та *CTLA-4* на 25,53–37,78 %, а також сприятливого GG-генотипу гена *Fas* – на 25,53 і 26,51 % є хворі з субклінічним гіпотиреозом і ІІ ступенем гіперплазії ЩЗ (відповідно ($p \leq 0,001$) та ($p=0,003$)). Гетерозиготний AG-генотип генів *BCL-2* та *CTLA-4* на 40,90 % ($p < 0,001$) і 26,21% ($p=0,002$) відповідно, та GG-генотипу гена *Fas* – на 55,36 % ($p < 0,001$) реєструються у пацієнтів із клінічним гіпотиреозом та ІІІ ступенем гіперплазії ЩЗ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Tsyganenko O. S. Immunomorphological reaction in the thyroid tissue in patients with autoimmune thyroiditis in combination with nodular goiter / O. S. Tsyganenko, R. S. Voroschuk // *Arta Medica. Nicholas Anestiadi, Tenth Congress of the Association of Surgeons of Moldova: Chisinau.* – 2007. – Vol. 4 (25). – P. 51–52.
2. Research of prognostic markers of proliferation and apoptosis in patients with nodular goiters combined with autoimmune thyroiditis / M. I. Sheremet, L. P. Sydoruk, V. O. Shidlovskiy, A. D. Bedenyuk // *Archives of the Balkan Medical Union.* – 2016. – Vol. 51 (4). – P. 488–491.
3. New prognostic markers of nodular forms of goiter combined with autoimmune thyroiditis / M. I. Sheremet, L. P. Sydoruk, V. O. Shidlovskiy [et al.] // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2017. – Vol. 7 (3). – P. 475–482.
4. Kazakov S. P. The investigation of CD 95, p53, *BCL-2* and Ki-67 markers in autoimmune thyroid pathology patients / S. P. Kazakov, N. Ye. Kushlinsky // *First Joint Meeting of European National Societies of Immunology Under the auspices of EFIS and 16th European Congress of Immunology: ECI. 2006 Sept. 6-9; Paris, France: 547.*
5. Ganchevska P. Expression of proliferative antigens in human thyroid diseases / P. Ganchevska, K. Murdjev, V. Sarafian // *Trakia Journal of Sciences.* – 2004. – Vol. 2 (1). – P. 16–20.
6. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study / G. Effraimidis, T. G. Strieder, J. G. Tijssen, W. M. Wiersinga // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – No. 164. – P. 107–113.
7. Brix T. H. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease / T. H. Brix, L. Hegedus // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2012. – Vol. 76 (4). – P. 457–464. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04318.
8. Dong Y. H. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge / Y. H. Dong, D. G. Fu // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2014. – Vol. 18 (23). – P. 3611–3618.
9. Tomer Y. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function / Y. Tomer, T. F. Davies // *Endocr. Rev.* – 2003. – Vol. 24 (5). – P. 694–717. doi: 10.1210/er.2002-0030.
10. Is the TSHR D727E polymorphism a genetic predisposition for multinodular goiter in the Turkish population? / H. I. Gözü, S. Özçelik, M. Aloğlu [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2016. – № 15 (3). – P. 385–390.
11. Kochetova O. V. DIO2, TPO, CYP1A1 AND CYP1A2 gene polymorphism in women with thyroid disease / O. V. Kochetova, M. K. Gaynullina, T. V. Viktorova // *Gig. Sanit.* – 2014. – № 3. – P. 52–56.
12. *CTLA-4* and TNF- α promoter-308 A/G polymorphisms and ANCA-associated vasculitis susceptibility: a meta-analysis / Y. H. Lee, S. J. Choi, J. D. Ji, G. G. Song // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39, No. 1. – P. 319–326.
13. Association of *CTLA-4* variants with susceptibility to inflammatory bowel disease: a meta-analysis / M. Zhang, J. Ni, W. D. Xu [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2014. – Vol. 75, No. 3. – P. 227–233.
14. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 polymorphism and Hashimoto's thyroiditis susceptibility: a meta-analysis / H. Qiu, W. Tang, P. Yin [et al.] // *Endocrine.* – 2014. – Vol. 45, No. 2. – P. 198–205.
15. Влияние полиморфизмов генов *CTLA-4* и RPTN-22 на риск развития аутоиммунного тиреоидита среди населения республики Татарстан / Э. М. Биктагирова, О. А. Кравцова, Л. И. Саттарова, Г. Р. Вагапова // *Медицинская иммунология.* – 2010. – № 12(1–2). – С. 103–114.
16. *CTLA-4* gene polymorphisms and their influence on predisposition to autoimmune thyroid diseases (Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis) / D. Pastuszek-Lewandoska, E. Sewerynek, D. Domańska [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 8, No. 3. – P. 415–421.
17. Полиморфизм A49G гена цитотоксического Т-лимфоцитсвязанного иммуноглобулина 4 (CTLA4), связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в популяции Новосибирска / Ю. П. Никитин, О. Д. Рымар, В. Н. Максимов [и др.] // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* – 2008. – Т. 4. – № 4. – С. 41–45.
18. Type-1 response in peripheral CD4+ and CD8+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis / G. Mazziotti, F. Sorvillo, C. Naclerio [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – No. 148. – P. 383–388.
19. Constitutive and induced expression of APO-1, a new member of the nerve growth factor/tumor necrosis factor receptor superfamily, in normal and neoplastic cells / F. Leithäuser, J. Dhein, G. Mechtersheimer [et al.] // *Lab. Invest.* – 1993. – Vol. 69. – P. 415–429.
20. Association of FAS gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a case-control study and meta-analysis / Man-Man Lu, Qian-Ling Ye, Chen-Chen Feng [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine.* – 2012. – Vol. 4. – P. 497–502.
21. Navratil J. S. Apoptosis and autoimmunity: complement deficiency and systemic lupus erythematosus revisited / J. S. Navratil, J. M. Ahearn // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2000. – Vol. 2. – P. 32–38.
22. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2) / C. Phenekos, A. Vryonidou, A. D. Gritzapis [et al.] // *Neuroimmunomodulation.* – 2004. – No. 11. – P. 209–213.
23. Lydon A. Apoptosis in critical illness / A. Lydon, J. A. Martyn // *Int. Anesthesiol. Clin.* – 2003. – No. 41. – P. 5–77.

Отримано 07.04.17

©М. І. Sheremet, L. P. Sidorchuk, V. O. Shidlovskyi¹, A. D. Bedenyuk¹, H. S. Kurochkin², A. V. Levitsky²
 Bukovynian State Medical University, Chernivtsi
 I. Horbachevsky Ternopil State Medical University¹
 State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu" Chisinau, Moldova²

FREQUENCY OF POLYMORPHIC GENE VARIANTS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND THYROID ADENOMA

Summary. Nowadays, the issues of etiology, pathogenesis, diagnosis and surgical treatment of such a combined pathology as nodular goiter and autoimmune thyroiditis (AIT) remain relevant. Autoimmune thyroiditis, as a background disease of nodular goiter, in which hypothyroidism almost always develops, has not yet been studied enough. Timely and accurate diagnosis of nodular forms of goiter against the background of autoimmune thyroiditis is important in the choice of the method of treatment of nodular thyroid pathology, indications, volume and nature of surgical treatment. All this causes the urgency of studies aimed at studying the features of pathogenesis and the course of nodular colloidal goiter against the background of autoimmune thyroiditis (NCGAIN). The presence of family forms of the disease and genealogical research data is evidence of the important role of the genetic factor in the pathogenesis of AIT [10-11]. Confirming their opinion that as a result of a complete genetic scan, some loci associated with AIT were found, with the genes HLA (human leukocyte antigen) of the system and protein-4 associated with cytotoxic T-cells playing a key role in the predisposition, Lymphocytes (Cytotoxic T lymphocyte-associated-protein 4, CTLA4) [12-17]. But the influence of these genes on the overall genetic predisposition to AIT is only about 5 %.

The aim of the work – to conduct an analysis of the frequency of polymorphic variants of the genes *BCL-2* (*rs17759659*), *CTLA-4* (*rs231775*), *APO-1 / Fas* (*rs2234767*) in patients with thyroid gland pathology, taking into account its type (BACK, ASHP-adenoma of the thyroid gland), changes in functional active thyroid gland (euthyroidism, subclinical and clinical hypothyroidism) and the degree of thyroid gland enlargement (IB, II and III items).

Materials and Methods. The frequency of polymorphic variants of the genes *BCL-2* (*rs17759659*), *CTLA-4* (*rs231775*), *APO-1 / Fas* (*rs2234767*) in 125 patients operated on the thyroid nodular pathology with its species taken into account – changes in functional activity of the thyroid gland (euthyroidism, subclinical and clinical hypothyroidism) and the degree of thyroid gland enlargement (IB, II and III century). Also, 25 practically healthy donors were examined. Investigation of gene polymorphism was carried out by real-time polymerase chain reaction.

Results and Discussion. Hyperplasia of the thyroid gland in patients in general, as well as in such with NGAIT, is associated with the wild A gene of the *CTLA-4* gene (AA and AG genotypes): IB and III degree of hyperplasia were significantly more frequent in carriers of the AA genotype by 30.13 % and 26–35 % ($\chi^2=9.26$, $p=0.01$), and the degree of thyroid gland enlargement in patients with AG genotype is 33.52 % and 34.04 % ($\chi^2=12.34$; $P=0.002$), respectively. The pathology of the thyroid gland as a whole has an unreliable chance of inheritance depending on the polymorphism of the genes *BCL-2* (*rs17759659*), *CTLA-4* (*rs231775*) and *APO-1 / Fas* (*rs2234767*).

Conclusions. The presence of a polymorphic variant of the *CTLA-4* gene in the genome of a patient with an AG increases the risk of hyperplasia of the thyroid gland of the second degree twice (OR = 4.69, 95 % CI OR: 1.60–13.69, $p=0.004$), whereas the carriage of the main allele in the homozygous state (AA-genotype), on the contrary, is effective preventive and makes the chances of hyperplasia of the thyroid gland of II-degree low in the surveyed population (OR = 0.46, 95 % CI OR: 0.09–0.73, $p=0.009$). The remaining polymorphisms of the analyzed genes do not associate with risk neither NCGAIT, TA, nor thyroid function, or the degree of its increase.

Key words: nodular colloidal goiter on the background of autoimmune thyroiditis; thyroid adenoma; functional state; hyperplasia; polymorphisms of *APO-1 / FAS*; *CTLA-4* and *BCL-2* genes.

©М. І. Шеремет, Л. П. Сидорчук, В. А. Шидловский¹, А. Д. Беденюк¹, Г. С. Курочкин², А. В. Левицкий²

ВГУЗ "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

ГВУЗ "Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского"¹

Государственный университет медицины и фармации имени Н. Тестемитану, г. Кишинев, Республика Молдова²

ЧАСТОТА ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ АВТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ И АДЕНОМОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. На сегодня вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и хирургического лечения такой сочетанной патологии как узловой зоб и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) сохраняют свою актуальность. Аутоиммунный тиреоидит, как фоновое заболевание узлового зоба, при котором практически всегда развивается гипотиреоз, на сегодня еще изучен недостаточно. Своевременная и точная диагностика узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) на фоне АИТ имеет важное значение в выборе метода лечения узловой тиреоидной патологии, показаний, объема и характера оперативного лечения. Все это обуславливает актуальность исследований, направленных на изучение особенностей патогенеза и течения узлового зоба на фоне аутоиммунного тиреоидита. Наличие семейных форм заболевания и данные генеалогических исследований является доказательством важной роли генетического фактора в патогенезе АИТ. Подтверждают их мнение сведения о том, что в результате полного генетического сканирования были обнаружены некоторые локусы, ассоциированные с АИТ, при этом ключевую роль в предрасположенности играют гены HLA (human leukocyte antigen) системы и протеин-4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (Cytotoxic T lymphocyte-associated-protein 4, *CTLA-4*). Но влияние этих генов на общую генетическую предрасположенность к АИТ составляет лишь около 5 %.

Цель исследования – провести анализ частоты полиморфных вариантов генов *BCL-2* (*rs17759659*), *CTLA-4* (*rs231775*), *APO-1 / Fas* (*rs2234767*) у больных с патологией щитовидной железы с учетом ее вида (узловой коллоидный зоб на фоне аутоиммунного тиреоидита (УКЗАИТ), аденомы щитовидной железы (АЩЗ)), изменений функциональной активности щитовидной железы (эутиреоз, субклинический и клинический гипотиреоз) и степени увеличения щитовидной железы (IB, II и III ст.).

Материалы и методы. Проведен анализ частоты полиморфных вариантов генов *BCL-2* (*rs17759659*), *CTLA-4* (*rs231775*), *APO-1/FAS* (*rs2234767*) у 125 больных, оперированных по поводу узловой патологии щитовидной железы с учетом ее вида – УКЗАИТ, АЩЗ, изменений функциональной активности щитовидной железы (еутиреоз, субклинический и клинический гипотиреоз) и степени увеличения щитовидной железы (IB, II и III ст.). Также обследовано 25 практически здоровых доноров. Исследование полиморфизма генов проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты исследований и их обсуждение. Гиперплазия ЩЖ у больных в целом, а также в таких с УКЗАИТ ассоциирует с диким А-аллелем гена *CTLA-4* (AA- и AG-генотипы): IB и III степени гиперплазии достоверно чаще были у носителей AA-генотипа на 30,13 и 26,35 % ($\chi^2=9,26$; $p=0,01$), а II степень увеличения щитовидной железы – у больных с AG-генотипом на 33,52 и 34,04 % ($\chi^2=12,34$; $p=0,002$) соответственно. Патология ЩЖ в целом имеет недостоверные шансы на наследование в зависимости от полиморфизма генов *BCL-2* (*rs17759659*), *CTLA-4* (*rs231775*) и *APO-1/FAS* (*rs2234767*).

Выводы. Наличие в геноме больного AG полиморфного варианта гена *CTLA-4* повышает риск гиперплазии щитовидной железы II степени вдвое (OR = 4,69; 95 % CI OR: 1,60–13,69; $p=0,004$), тогда как носительство основного аллеля в гомозиготном состоянии (AA-генотип) наоборот является эффективным предупредительным и делает шансы на гиперплазию щитовидной железы II степени низким в обследованной популяции (OR=0,46; 95 % CI OR: 0,09–0,73; $p=0,009$). Остальные полиморфизмы анализируемых генов не ассоциируют с риском ни АЦЗ, УКЗАИТ, ни функции ЩЖ, или степени ее увеличения.

Ключевые слова: узловой коллоидный зоб на фоне аутоиммунного тиреоидита; аденома щитовидной железы; функциональное состояние; гиперплазия; полиморфизмы генов *APO-1/FAS*, *CTLA-4* и *BCL-2*.