

burden on the inheritance of allergies was 48.0% and 16.5%, respectively. Children with TM who had 2-3 times of SARS in the postnatal period, amounted to 36.0%, while no TM – only 5.5%. LIVZ in 12 children of the main group were manifested in the form of focal pneumonia, which in 6 (24.0%) cases was combined with omfolit, the clinical symptoms of which had prolonged course: starting at 2-3 weeks of age, lasted up to 2-3 months. In 4 (16.0%) cases, pneumonia was combined with catarrhal otitis, and in 2 (80%) patients it was manifested in isolation. The remaining 13 children were diagnosed with pseudofurunculosis in combination with catarrhal otitis in 5 (20.0%) cases, enterocolitis in 4 (16.0%), pyoderma – in 3 (12.04%), and in 1 (4.0%) the patient had femoral head osteomyelitis. Nosological unit and frequency of occurrence of infectious and inflammatory foci in the comparison group were the same as in patients with TM. However, the severity of symptoms LIVZ in the comparison group differed from that in the main group. If a severe form of livz in the main group (25 children) was observed in 18 (72.0%), moderate – in 5 (20.0%), and mild – in 2 (80%), then in the comparison group (18 patients) the severe course of the disease was in 5 (27.8%).

The individual analysis showed that among the studied parameters of cellular immunity, the shutdown of one of them below the lower limit of the norm occurs in all 25, and two or more – in 18 (72.0%) patients. The results of comparison of the mean arithmetic values of cellular immunity in a group with individual values in a particular patient make it necessary to study the individual parameters in statistical processing of clinical and immunological material along with the definition of $M \pm m$. In the study of the relationship between cellular immunity and clinical manifestations of LIVZ in children with TM found that more informative were the values of IRI ($g = 0,685$), rbtI ($g = +0,732$), SD3+ ($g = +0,625$) and SD4+ cells ($g = +0,580$). It should be emphasized that the observed immunological changes in patients with TM differed not only from the corresponding values in healthy infants, but in children with LIVZ in the absence of TM (comparison group).

Conclusion. More deep changes in parameters of cellular immunity take place in children with thymomegaly.

Key words: thymomegaly, infectious-inflammatory diseases, children.

Рецензент – проф. Похилько В. І.

Стаття надійшла 22.03.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-258-263

УДК 612.017-616-056.3

Мамедова Н. А.

РАЗВИТИЕ АУТОИММУННОГО ПРОЦЕССА И СТЕПЕНЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FCGR1C ПРИ БОЛЕЗНИ ХАШИМОТО

Эгейский университет, Медицинский факультет (г. Измир, Турция)

nauchnayastatya@yandex.ru

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Данная работа является фрагментом выполняемой диссертации на соискание ученой степени доктора философии по медицине «Связь молекул семейства FCGR2C с развитием аутоиммунных процессов при тиреоидите Хашимото».

Вступление. Щитовидная железа является одним из органов, наиболее часто подверженных заболеваниям аутоиммунного генеза. Примерно за последние 50 лет было продемонстрировано присутствие аутоантител к клеткам щитовидной железы при некоторых ее патологических состояниях. При этом понятие аутоиммунные заболевания включает болезнь Хашимото, бессимптомный тиреоидит, послеродовой тиреоидит (postpartum), атрофический тиреоидит, болезнь Грейвса, офтальмопатия Грейвса и дерматопатия Грейвса. Перечисленные заболевания имеют много общих характерных черт. В то же время некоторые из них могут возникать одновременно, как, например, болезнь Грейвса при болезни Хашимото, офтальмопатия Грейвса у пациента с болезнью Грейвса. Встречается заболевание Хашимото в среднем у 5-13% всего

населения планеты и чаще у женщин, чем у представителей мужского пола, и может развиваться в любом возрастном периоде, но наиболее высокий уровень частоты встречаемости исследуемой патологии выявляется в старших возрастных группах, то есть в возрасте старше 50 лет. Сравнительно более высокие показатели по поражаемости при соответствующей наследственности женской половины населения можно объяснить естественным подавлением иммунной системы во время вынашивания плода [1,2,3,4].

Приём гормональных препаратов, более характерных для женщин, в частности, прием гормональных контрацептивов, и заместительной терапии, которую назначают при сбоях менструального цикла, аменорее, бесплодии также в свою очередь может спровоцировать развитие тиреоидита Хашимото. Необходимо отметить, что болезнь Хашимото является наиболее распространенным тиреоидитом. При этом, уровень распространенности данной патологии при первой степени кровного родства составил 18-33%. Относительный риск для развития заболевания для данного контингента населения составляет 47-22%. Эта цифра может быть и выше при

изучении антител. Было обнаружено, что коэффициент позитивности антител к структурным элементам щитовидной железе выше у больных с первой степенью кровного родства с болезнью Хашимото, чем у представителей остальных слоев населения в целом [5,6,7]. Болезнь Хашимото – это аутоиммунное заболевание. Хотя патогенез не полностью выяснен, но есть исчерпывающая информация о стадиях развития заболевания. На начальном этапе важная роль придается иммуногенетическим, эпигенетическим факторам и неблагоприятным факторам окружающей среды [8,9,10].

Цель исследования: оценка роли полиморфизма или мутаций гена FCGR2C в аутоиммунных реакциях при болезни Хашимото.

Объект и методы исследования. Исследовательская группа была организована кафедрой внутренних болезней Медицинского факультета Университета Эге, с включением пациентов с болезнью Хашимото, которые обратились в поликлинику в отделение эндокринологии. Предварительно данные исследования были одобрены Комитетом по этике Эгейского университета (21 декабря 2010 г. №: В.30.2.EGE.0.20.05.00 / REC / 665-634). Для проведения лабораторных исследований и анализа последовательности ДНК была оказана поддержка организацией АРАК (Научно-исследовательский проект 2011-TIBB-050). Была также изучена частота встречаемости мутации или полиморфизма гена FCGR2C.

В исследование на добровольных началах были включены 48 пациентов с диагнозом тиреоидит Хашимото, в том числе, 3 представителя мужского пола и 45 женщин, которые находились под наблюдением в отделении Эндокринологии, кафедре внутренних болезней Медицинского факультета Эгейского университета. Кроме этого, была сформирована и включена в исследования контрольная группа из 25 практически здоровых лиц, у которых не была диагностирована болезнь Хашимото.

Критерии включения в основную группу исследований: группа добровольцев мужского и женского пола с тиреоидитом Хашимото, старше 18 лет, наличие позитивности антител, отсутствие беременности; в контрольную группу: мужчины и женщины аналогичного возраста без тиреоидита Хашимото и без генетической предрасположенности к ней. Образцы крови были взяты у пациентов с диагнозом тиреоидита Хашимото в течение 6 месяцев. Для изучения концентрации и чистоты, то есть, для количественного определения ДНК измеряли интенсивность поглощения излучения раствором ДНК при длине волны 260/280 нм на спектрофотометрическом устройстве NanoDrop. Для выделения и изучения структуры ДНК проводили электрофорез с применением агарового геля. Для каждого экзона 7 гена FCGR2C проводили ПЦР-амплификацию отдельно со специфическими олигонуклеотидными праймерами.

Необходимые для амплификации синтетические олиго-праймеры, выравненные в GenBank NG_011982.1 RefSeqGene последовательности и

синтезированные фирмой Invitrogen. Последовательность праймеров приведена ниже:

```

FCGR2C-1F- GAGGAAAGAGGGTGGAAAGG
FCGR2C-1R- CAGGGTTATCCCCAACTGAG
FCGR2C-2F-AAGTGGGCAGGTGTCACTTC
FCGR2C-2R- ACTGGGAGGAGAGGAAAAGG
FCGR2C-3F-TGTCTGAGATTCAGGGCCTC
FCGR2C-3R- CAGATTTTCATCCATCCTGGC
FCGR2C-4F-GGTCTCAGAGCTGAGCCAAG
FCGR2C-4R- GTAGGCCCATGTGACCTCAG
FCGR2C-5F-AGGACATAGCATTGGATGGG
FCGR2C-5R- GTCTGGGGTTAGGGCCTG
FCGR2C-6F-CTGGTTATGGTTTTGACAGCC
FCGR2C-6R- CCCAGTCCATTTTAAATTTTC
FCGR2C-7F-TTATAGTTATTGTATTACCTCCCCG
FCGR2C-7R- TATGACCCCGTGAAGTTTTG
    
```

Статистический анализ. Результаты сравнивались с анализом Хи-квадрата с применением программы SPSS 13.0. По статистике, данные считались статистически достоверными при $p < 0,005$. Относительные частоты доминантного и рецессивного аллелей и генотипов изучались с применением формулы Харди-Вайнберга.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди пациентов с позитивными результатами в отношении тиреоидных антител у 11 больных было диагностировано анти-ТРО > 1000, у 37 пациентов анти-ТПО в интервале 100 и 900. У двух больных было диагностировано Anti Tg > 2 000, а у 46 из них по данному фактору показатели колебались в пределах 45 и 800. У 36 пациентов при проведении УЗИ-обследований не были диагностированы узлы, у 12 пациентов были обнаружены узлы, при этом, у 8 из них был обнаружен гипозоногенный твердый узел, у одного пациента множественные узлы, а так называемы псевдо узлы у 3 больных с исследуемой патологией.

В процессе забора крови для лабораторных исследований были выделены 29 пациентов с тиреоидитом Хашимото без параллельно текущих соматических патологий, 8 пациентов с изучаемым заболеванием и отягощенных сопутствующими патологиями. Кроме этого у 5 пациентов был диагностирован сахарный диабет, у одного 1 была выявлена деменция, у одного больного был выявлен остеопороз, одновременно 2 пациента были отягощены коронарной болезнью сердца, а 2 пациента высоким уровнем пролактина.

Контрольная группа была представлена 25 взрослыми практически здоровыми лицами старше 18-ти лет, как мужского, так и женского пола, не страдающих тиреоидитом Хашимото и с отсутствием случаев диагностирования этой патологии среди их близких родственников. В контрольной группе, состоящей из здоровых людей, был выявлен отрицательный результат на антитела в крови обследуемых лиц, которые также не имели узловых образований.

Была определена последовательность нуклеотидов, присутствующих в ДНК, в частности, экзона

Таблица 1.

Основная группа больных (n=48)

Вариации в последовательности ДНК	Порядковый номер мутированного экзона	Число больных с мутациями
Pro83Gln	3	8
Thr118Ile	3	20
Ile183Met	4	1
Ser189Thr	4	1
Ile232Thr	5	9
Tyr205Phe	4	2
Pro280Leu	7	48
Полиморфизм синонимы		
Gln57Gln	3	1
Gln63Gln	3	1
Leu150Leu	4	34
Thr203Thr	4	6
Leu204Leu	4	11
Pro299Pro	7	9

7, и в контрольной группе, состоящей из практически здоровых лиц. Никаких смещений нуклеотидов в ходе исследований по первому и второму экзонам не наблюдалось во всех обследуемых группах. В основной группе, состоящей из 48 пациентов, у 20 из них были обнаружены мутации Thr118Ile гена FCGR11C, у 9 обследуемых были выявлены мутации Ile232Thr 9 и у всех 48 больных были идентифицированы Pro280Leu (табл. 1).

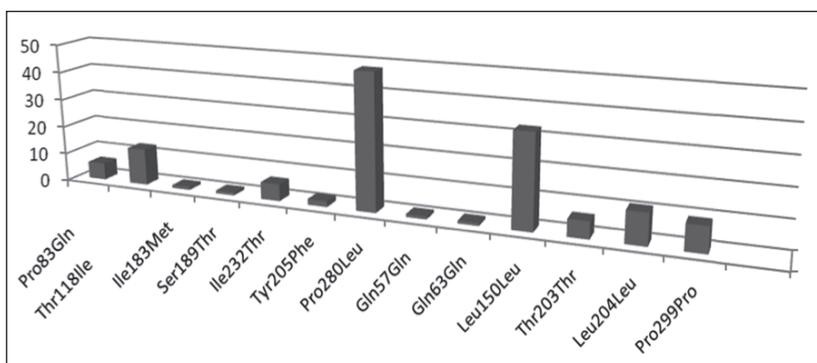


Рис. 1. Нуклеотиды гена FCGR11C в основной группе больных.

А что касается полиморфизмов гена FCGR11C у этих же лиц, то были выделены следующие их разновидности: Pro83Pro, Leu150Leu, Thr203Thr, Leu204Leu, Pro299Pro (рис. 1).

Мутации, обнаруженные в гене FCGR11C у 25 здоровых лиц, были нижеследующие: Thr118Ile, Ile232Thr и Pro280Leu (табл. 2). При исследовании 25 практически здоровых лиц контрольной группы мутации гена FCGR11C Thr118Ile были обнаружены у 6 человек, Ile232Thr у 6 лиц, а у 25 обследуемых были зарегистрированы мутации Pro280Leu (табл. 2).

Вырисовывалась определенная разница в результатах исследований по определению мутаций, обнаруженных у людей с болезнью Хашимото, которые не были выявлены в группе контроля. Так, у данной категории больных обнаруживались следующие параметры: Pro83Gln, Ile183Met, Ser189Thr и Tyr205Phe.

Сравнительно более высокий показатель мутаций гена FCGR11C среди больных Хашимото может быть свидетельством их патогенности в развитии вышеуказанной патологии, так как они на определенном уровне эти мутации наблюдались у этих больных с определенным клиническим фенотипом. Необходимо отметить, что одним из научных изысканий или инноваций наших исследований был тот фактор, что ген FCGR11C был впервые изучен на фоне одной сопутствующей патологии.

В то же время исследование гена FCGR11C на фоне болезни Хашимото, также является научным новшеством. Ген FCGR11C, нуклеотидные вариации которого мы получили при анализе последовательности ДНК, представляют собой совершенно отличные и новые изменения на геномном уровне. По полученным данным, первая белковая молекула гена FCGR11C составлена 50-128 аминокислотами, а вторая – 132-214 аминокислотами. В исследовании мутации и полиморфизма в белковых областях Pro83Gln, Pro83Pro, Gln57Gln, Gln63Gln FCGR11C соответствовали первому домену белка (рис. 2).

Ген FCGR11C, нуклеотидные вариации, которые мы получаем из анализа последовательности ДНК гена, представляют собой совершенно новые изменения генов и, при этом, допускается потенциальная патогенетическая связь этих изменений с изучаемой патологией. Ниже представлены мутации и полиморфизмы, соответствующие второму домену белка гена FCGR11C: Ile183Met, Ser189Thr, Tyr205Phe, Gln57Gln, Gln63Gln, Leu150Leu, Thr203Thr и Leu204Leu.

При исследовании генетических вариаций белка FCGR11C, указанных в базе данных Genbank, определяются следующие изменения местоположений мутации и полиморфизмов белковой молекулы:

Генные изменения в области Цитоплазмы белка-рецептора FCGR11C: мутация Pro280Leu и полиморфизм Pro299Pro.

Изменения гена в Трансмембранной области белка рецептора FCGR11C: мутация Ile232Thr. Генные изменения белка-рецептора в Экстрацеллюлярной области FCGR11C: полиморфизмы Pro83Gln, Thr118Ile, Ile183Met, Ser189Thr и Tyr205Phe Gln57Gln с мутациями, Gln63Gln, Leu150Leu, Thr203Thr и Leu204Leu. По-видимому, очевидна роль нукле-

отидного разнообразия трансмембранного рецептора FCGR2C типа I, расположенного в разных функциональных областях, в патогенезе болезни Хашимото. Анализ мутаций FCGR2C относительно белков (PolyPhen) выявил данные, представленные в таблице 3.

Кроме этого, при изучении плотности или частоты встречаемости мутантных аллелей гена FCGR1IC было установлено, что у пациентов основной группы показатель составлял 90%, тогда как, в контрольной же группе практически здоровых лиц показатели оказались сравнительно ниже и составили 70%. Статистический анализ полученных результатов выявил значительное увеличение мутаций гена FCGR1IC у пациентов с тиреоидитом Хашимото (χ^2 : 10,559 – p: 0,001).

Таким образом, по данным исследований при анализе всех белок-кодирующих экзонов гена FCGR1IC было выявлено 12 мутаций. 7 из них это точечные мутации: Pro83Gln, Thr118Ile, Tyr205Phe, Ile183Met, Ser189Thr, Ile232Thr, Pro280Leu и были идентифицированы 5 вариантов мутаций или полиморфизмов, то есть так называемых кодон-синонимов, не приводящих к заметным нарушениям функций: Leu150Leu, Leu204Leu, Thr203Thr, Leu204Leu, Pro299Pro. Кроме этого, 6 изменений аминокислотной последовательности нуклеотидов были обнаружены в области интронов: IVS4 +7 A> C, IVS4 + 26 г> A, IVS5 + 27 г> T, IVS519C> T, IVS6 + 1A> G, IVS7 + 26C> T. Были выявлены мутации гена FCGR2C, обнаруженные в ходе исследования 48 пациентов: Pro83Gln, Ile183Met, Ser189Thr, Thr118Ile, Ile232Thr, Tyr205Phe и Pro280Leu.

Контрольная группа практически здоровых людей была сформирована из лиц, у которых, в качестве генных мутаций, FCGR1IC, были выявлены: Thr118Ile у 6 человек, Ile232Thr также у 6 человек и Pro280Leu у всех 25 обследуемых. У пациентов с исследуемой патологией были обнаружены мутации: Thr118Ile у 20 больных; Ile232Thr у 9 пациентов этой же группы, а Pro280Leu были выявлены у всех ее представителей. Исследование показало, что мутации и полиморфизмы, которые были идентифицированы в нижеследующих белковых цепочках: Pro83Gln, Pro83Pro, Gln57Gln, Gln63Gln, были сопоставимы с первым белковым доменом гена FCGR1IC. Мутации и полиморфизмы, соответствующие второму домену белка FCGR1IC, были следующие: Ile183Met, Ser189Thr, Tyr205Phe, Gln57Gln, Gln63Gln, Leu150Leu, Thr203Thr и Leu204Leu. Pro83Gln, Ile183Met, Ser189Thr и Tyr205Phe это были мутации, обнаруженные только у пациентов с болезнью Хашимото и они не выявлялись в контрольной группе практически здоровых лиц. Считается, что эти мутации играют важную роль в патогенезе исследуемой нами патологии, поскольку они

Таблица 2.

Контрольная группа (n=25)		
Вариации в последовательности ДНК	Порядковый номер мутированного экзона	Число больных с мутациями
Thr118Ile	3	6
Ile232Thr	5	6
Pro280Leu	7	25
Sinonim polimorfizmlər		
Pro83Pro	3	4
Leu150Leu	4	25
Thr203Thr	4	6
Leu204Leu	4	5
Pro299Pro	7	2

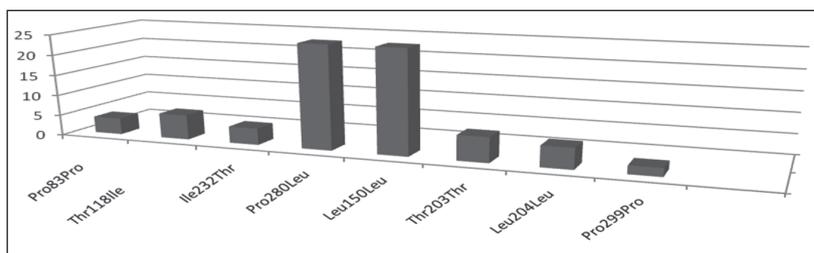


Рис. 2. Последовательность нуклеотидов в цепи ДНК гена FCGR1IC в контрольной группе.

Таблица 3.

Результаты анализа данных о белковых мутациях FCGR2C

Thr118Ile	вероятное повреждение; расположение в Экстрацеллюлярной зоне
Ile183Met	возможно повреждение; расположение в Экстрацеллюлярной зоне
Ser189Thr	доброкачественный; расположение в Экстрацеллюлярной зоне
Tyr205Phe	доброкачественный; расположение в Экстрацеллюлярной зоне
Ile232Thr	возможно повреждение; расположение в Трансмембранной зоне
Pro280Leu	доброкачественный; расположение в области Цитоплазматической зоне

обнаруживались только у конкретного контингента лиц с определенными фенотипами.

Выводы. При изучении различных мутаций и полиморфизмов, было выявлено соответствие белков Pro83Gln, Pro83Pro, Gln57Gln, Gln63Gln первому домену белка FCGR1IC, а мутации и полиморфизмы, которые соответствовали второму домену протеина FCGR1IC, были: Ile183Met, Ser189Thr, Tyr205Phe, Gln57Gln, Gln63Gln, Leu150Leu, Thr203Thr и Leu204Leu. Кроме того, в основной группе больных с тиреоидитом Хашимото наблюдался высокий уровень частоты встречаемости мутантных аллелей гена FCGR1IC (90% мутантных аллелей), тогда как в контрольной группе из практически здоровых лиц показатели были значительно ниже (70% мутантных аллелей).

Перспективы дальнейших исследований. Планируется дальнейшее изучение больных с тиреоидитом Хашимото для разработки рекомендаций по профилактике и лечению заболевания.

Литература

1. Balazs C. Hashimoto's thyroiditis, the model of organ-specific autoimmune disorders. *Orv Hetil.* 2007;148(8):31-3.
2. Chartier B, Bandy P, Wall JR. Fc receptor-bearing blood mononuclear cells in thyroid disorders: increased levels in patients with subacute thyroiditis. *Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(5):1014-8.
3. Mori H, Amino N, Iwatani Y, Asari S, Izumiguchi Y, Kumahara Y, et al. Decrease of immunoglobulin G-Fc receptor-bearing T lymphocytes in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(3):399-402.
4. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev.* 2003;24(6):694.
5. Bournazos S, Woof JM, Hart SP, Dransfield I. Functional and clinical consequences of Fc receptor polymorphic and copy number variants. *Clin Exp Immunol.* 2009;157(2):244-54.
6. Stassi G, De Maria R. Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2002;34(7):195-200.
7. Weetman AP. New aspects of thyroid immunity. *Horm Res.* 1997;48 (2) 51-54.
8. Burger AG. Environment and thyroid function. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2004;89(4):15-26.
9. Shirasawa S. Susceptibility genes for the development of autoimmune thyroid disease. *Nihon Rinsho.* 2006;64(12):2208-14.
10. Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce SH. The genetics of autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):53-85.

РОЗВИТОК АУТОІМУННОГО ПРОЦЕСУ І СТУПІНЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА FCGR11C ПРИ ХВОРОБІ ХАШИМОТО Мамедова Н. А.

Резюме. В даній статті наведені результати вивчення характерних особливостей гена FCGR11C при хворобі Хашимото і фенотипової ролі характеру його мутацій і поліморфізмів в розвитку даної аутоімунної патології. 48 залучених до досліджень пацієнтів з клінічними ознаками хвороби Хашимото надійшли до відділень ендокринології та внутрішніх хвороб медичного факультету Егейського університету. Для проведення порівняльного аналізу в ці дослідження були включені 25 практично здорових осіб аналогічного віку та статі без діагнозу тиреоїдиту Хашимото і без сімейної передісторії або генетичної схильності досліджуваної патології. За результатами проведених клініко-лабораторних досліджень після здійснення аналізу всієї кодированої ділянки гена FCGR11C було виявлено 12 нових мутацій, де 7 з них були точковими мутаціями: Pro83Gln, Thr118Ile, Tyr205Phe, Ile183Met, Ser189Thr, Ile232Thr, Pro280Leu, а в п'яти випадках були ідентифіковані 5 варіантів мутацій або поліморфізмів, так званих кодон-синонімів, що не приводять до помітних порушень функцій: Leu150Leu, Leu204Leu, Thr203Thr, Leu204Leu, Pro299Pro. Крім цього, в 6 випадках були виявлені зміни порядку нуклеотидів або їх дислокації в інтронній зоні гена. Вивчаючи білковий склад регуляторних зон генів з виявленням різних мутацій і поліморфізмів, було виявлено, відповідність білків Pro83Gln, Pro83Pro, Gln57Gln, Gln63Gln першому домену білка FCGR11C, а мутації і поліморфізми, які відповідали другому домену протеїну FCGR11C, були: Ile183Met, Ser189Thr, Tyr205Phe, Gln57Gln, Gln63Gln, Leu150Leu, Thr203Thr ve Leu204Leu. Крім того, в основній групі хворих з тиреоїдитом Хашимото спостерігався високий рівень частоти мутантних алелів гена FCGR11C (90% мутантних алелів), тоді як в контрольній групі з практично здорових осіб показники були значно нижче (70% мутантних алелів).

Висновки. При вивченні різних мутацій і поліморфізмів, було виявлено відповідність білків Pro83Gln, Pro83Pro, Gln57Gln, Gln63Gln першому домену білка FCGR11C, а мутації і поліморфізми, які відповідали другому домену протеїну FCGR11C, були: Ile183Met, Ser189Thr, Tyr205Phe, Gln57Gln, Gln63Gln, Leu150Leu, Thr203Thr ve Leu204Leu. Крім того, в основній групі хворих з тиреоїдитом Хашимото спостерігався високий рівень частоти мутантних алелів гена FCGR11C (90% мутантних алелів), тоді як в контрольній групі з практично здорових осіб показники були значно нижче (70% мутантних алелів).

Ключові слова: тиреоїдит Хашимото, мутації, поліморфізми, гени.

РАЗВИТИЕ АУТОИМУННОГО ПРОЦЕССА И СТЕПЕНЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FCGR11C ПРИ БОЛЕЗНИ ХАШИМОТО

Мамедова Н. А.

Резюме. В данной статье приведены результаты изучения характерных особенностей гена FCGR11C при болезни Хашимото и фенотипической роли характера его мутаций и полиморфизмов в развитии данной аутоиммунной патологии. 48 привлеченных к исследованиям пациентов с клиническими признаками болезни Хашимото поступили в отделения эндокринологии и внутренних болезней медицинского факультета Эгейского университета. Для проведения сравнительного анализа в эти исследования были включены 25 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола без диагноза тиреоидита Хашимото и без семейной предистории или генетической предрасположенности исследуемой патологии. По результатам проведенных клинико-лабораторных исследований после осуществления анализа всего кодированного участка гена FCGR11C было обнаружено 12 новых мутаций, где 7 из них были точечными мутациями: Pro83Gln, Thr118Ile, Tyr205Phe, Ile183Met, Ser189Thr, Ile232Thr, Pro280Leu, а в пяти случаях были идентифицированы 5 вариантов мутаций или полиморфизмов, так называемых кодон-синонимов, не приводящих к заметным нарушениям функций: Leu150Leu, Leu204Leu, Thr203Thr, Leu204Leu, Pro299Pro. Кроме этого, в 6 случаях были обнаружены изменения порядка нуклеотидов или их дислокации в интронной зоне гена. Изучая белковый состав регуляторных зон генов с обнаружением различных мутаций и полиморфизмов, было выявлено, соответствие белков Pro83Gln, Pro83Pro, Gln57Gln, Gln63Gln первому домену белка FCGR11C, а мутации и полиморфизмы, которые

соответствовали второму домену протеина FCGR1C, были: Ile183Met, Ser189Thr, Tyr205Phe, Gln57Gln, Gln63Gln, Leu150Leu, Thr203Thr ve Leu204Leu. Кроме того, в основной группе больных с тиреоидитом Хашимото наблюдался высокий уровень частоты встречаемости мутантных аллелей гена FCGR1C (90% мутантных аллелей), тогда как в контрольной группе из практически здоровых лиц показатели были значительно ниже (70% мутантных аллелей).

Выводы. При изучении различных мутаций и полиморфизмов, было выявлено соответствие белков Pro83Gln, Pro83Pro, Gln57Gln, Gln63Gln первому домену белка FCGR1C, а мутации и полиморфизмы, которые соответствовали второму домену протеина FCGR1C, были: Ile183Met, Ser189Thr, Tyr205Phe, Gln57Gln, Gln63Gln, Leu150Leu, Thr203Thr ve Leu204Leu. Кроме того, в основной группе больных с тиреоидитом Хашимото наблюдался высокий уровень частоты встречаемости мутантных аллелей гена FCGR1C (90% мутантных аллелей), тогда как в контрольной группе из практически здоровых лиц показатели были значительно ниже (70% мутантных аллелей).

Ключевые слова: тиреоидит Хашимото, мутации, полиморфизмы, гены.

DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE PROCESS AND DEGREE OF POLYMORPHISM OF FCGR1C GENE AT HASHIMOTO'S DISEASE

Mamedova N. A.

Abstract. In this article are presents the results of studying the characteristic features of the FCGR1C gene in Hashimoto's disease and the phenotypic role of the character of its mutations and polymorphisms in the development of this autoimmune pathology.

The purpose of the study: to assess the role of polymorphism or mutation FCGR2C gene in autoimmune reaction in Hashimoto's disease.

Methods. 48 patients brought to the study with clinical signs of Hoshimoto's disease were admitted to the departments of endocrinology and internal medicine of the Medical Faculty of the University of Ege. For the purpose of conducting a comparative analysis, 25 practically healthy individuals of the same age and sex without a diagnosis of Hashimoto's thyroiditis and without a family history or genetic predisposition of the studied pathology were included in this study.

Results. Based on the results of the clinical and laboratory studies, after the analysis of the whole coding region of the FCGR1C gene, 12 new mutations were found and 7 of them were point mutations: Pro83Gln, Thr118Ile, Tyr205Phe, Ile183Met, Ser189Thr, Ile232Thr, Pro280Leu, and five cases identified 5 variants of mutations or polymorphisms, so-called codon-synonyms, which do not lead to noticeable violations of functions: Leu150Leu, Leu204Leu, Thr203Thr, Leu204Leu, Pro299Pro. In addition, changes in the position of nucleotides or their dislocations in the intron region of the gene were found in 6 cases. At studying the protein composition of regulatory zones of genes with the detection of various mutations and polymorphisms, the correspondence of Pro83Gln, Pro83Pro, Gln57Gln, Gln63Gln proteins to the first domain of the FCGR1C protein was found, and the mutations and polymorphisms that corresponded to the second domain of the FCGR1C protein were Ile183Met, Ser189Thr, Tyr205Phe, Gln57Gln, Gln63Gln, Leu150Leu, Thr203Thr ve Leu204Leu. In addition, in the main group of patients with Hashimoto thyroiditis, there was a high incidence of the mutant alleles of the FCGR1C gene (90% mutant alleles), whereas in the control group of healthy subjects, the indices were significantly lower (70% mutant alleles).

Conclusion. The study of various mutations and polymorphisms were identified according to protein Pro83Gln, Pro83Pro, Gln57Gln, Gln63Gln first FCGR1C domain of the protein, and mutations and polymorphisms, which correspond to the second domain of the protein FCGR1C were: Ile183Met, Ser189Thr, Tyr205Phe, Gln57Gln, Gln63Gln, Leu150Leu, Thr203Thr ve Leu204Leu. In addition, in the main group of patients with Hashimoto thyroiditis, a high rate of occurrence of mutant alleles of the FCGR1C gene (90% mutant alleles) was observed, whereas in the control group of practically healthy individuals, the rates were significantly lower (70% mutant alleles).

Key words: Hashimoto's thyroiditis, mutations, polymorphisms, genes.

Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.

Стаття надійшла 21.03.2018 року