

DOI: 10.34921/amj.2022.2.010

Rəhimova R.R.

**AUTOİMMUN TİREOİDİTİN İNKİŞAFI EHTİMALININ
PROQNOZLAŞDIRILMASINA DAİR***Azərbaycan Tibb Universitetinin Biokimya kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

Xülasə. Məqalədə təqdim edilmiş tədqiqatın məqsədi genetik markerlər əsasında autoimmun tireoidit (AİT) xəstəliyinin proqnozlaşdırılması olmuşdur. Yaşı 18-dən 64-ə qədər olan autoimmun tireoiditli 170 xəstənin (64 kişi və 106 qadın) venoz qan nümunələrində CTLA4-GG, TNFα-GG, PTPN22-CC genlərinin polimorfizmi araşdırılmışdır. Kontrol qrupuna yaşı 20-dən 65-ə qədər olan, tiroid patologiyası və digər autoimmun xəstəlikləri olmayan 26 kişi və 39 qadının (cəmi 65 nəfər) müayinəsinin nəticələri daxil edilmişdir. CTLA4 (rs231775), PTPN22 (rs2476601) və TNFα (rs1800629) genlərinin polimorfizminin molekulyar genetik analizi üçün CFX96 cihazında (BioRad) real vaxt rejimində zəncirşəkilli polimeraza reaksiyaları (PZR) tətbiq edilmişdir. Kontrol qrupda tədqiq olunan genlərin lokusu üçün müşahidə edilən genotip tezliklərinin paylanması Hardi-Vaynberq tarazlıq paylanmasına uyğun olmuşdur ($p=0,76$). Tədqiqatın nəticələri göstərmişdir ki, CTLA4-GG və TNFα-GG genotiplərini özündə birləşdirən proqnoz modeli 93,53%-ə qədər həssaslıqla və 90,77%-ə qədər spesifikliklə sağlam şəxslərdə AİT-nin inkişaf riskini qiymətləndirməyə imkan verir. Bu halda qurulmuş modelin ümumi proqnozlaşdırma dəqiqliyi 92,7% təşkil edir.

Açar sözlər: autoimmun tireoidit, Hashimoto tireoiditi, polimorfizm, CTLA4 geni, PTPN22-CC genotipi

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит Хашимото, полиморфизм, ген CTLA4, генотип PTPN22-CC

Keywords: autoimmune thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis, polymorphism, CTLA4 gene, PTPN22-CC genotype

Рагимова Р.Р.

К ВОПРОСУ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА*Кафедра биохимии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан*

Целью настоящего исследования явилось прогнозирование вероятности возникновения АИТ на основе известных генетических маркеров. Под наблюдением находилось 170 больных с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), 64 мужчин и 106 женщин, в возрасте от 18 до 64 лет. Контрольную группу составили 65 человек без патологий щитовидной железы и других аутоиммунных заболеваний в возрасте от 20 до 65 лет, из которых – 26 мужчин и 39 – женщин. Для молекулярно-генетического анализа по полиморфизмам локусов CTLA4 (rs231775), PTPN22 (rs2476601), и TNFα (rs1800629) проводили ПЦР в реальном времени с флуоресцентно-мечеными зондами на приборе CFX96 (BioRad) с последующей визуализацией и интерпретацией результатов в программе Bio-Rad CFX – 96. Наблюдаемое распределение частот генотипов по исследованному локусу исследуемых генов в контрольной выборке соответствуют теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга. Разработанная прогностическая модель, включающая генотипы CTLA4-GG и TNFα-GG позволяет оценить риск развития АИТ у здоровых лиц с чувствительностью до 93,53% и специфичностью до 90,77 %. При этом общая прогностическая точность построенной модели равна 92,7 %.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) в настоящее время является актуальной проблемой современной эндокринологии, потому что многие аспекты его патогенеза

до сих пор не ясны, неизвестен первичный антиген и триггерный механизм аутоиммунного процесса, механизмы развития фиброзного матрикса и лимфоидной инфильтрации

щитовидной железы (ЩЖ). Кроме того, недостаточно ясна точная роль клеток врожденного иммунитета и фенотип основных антиген презентирующих клеток при АИТ [1-3].

Генетические факторы играют определенную роль в развитии ТХ, что было неоднократно продемонстрировано в эпидемиологических исследованиях. Об этом свидетельствуют:

- семейный характер АИТ (в 20-30% случаев заболевание развивается у братьев и сестер пациентов, величина отношения шансов (ОШ) составляет 16;

- высокая конкордантность АИТ у монозиготных близнецов (29-55%, в то время как у дизиготных близнецов – 0-7%);

- наличие циркулирующих аутоиммунных антител (АТА) примерно у 50% братьев и сестер пациентов.

Было продемонстрировано наличие взаимосвязи между АИТ, наличием антигенов и полиморфизмами некоторых генов (IL2RA, ген человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), RPTN22 и CTLA4) [4,5]. В исследованиях по типу случай-контроль были определены и другие гены, связанные с развитием АИТ (FCRL3, рецептор тиреотропного гормона ТТГ (рТТГ) и HLA класса I). В геномных исследованиях подтверждена их связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ).

Также с помощью геномных исследований и иммуночипов были выявлены такие гены, ассоциированные с риском АИТ, как:

- FOXE1, который задействован в регуляции морфогенеза ЩЖ и ассоциирован с элементами ответа на связывание в промоторах генов тиреоглобулина (Tg) и тиреоидной пероксидазы (ТПО);

- GDCG4p14 и RNASET2, которые экспрессируют CD4+ и CD8+ лимфоциты;

- BACH2, который экспрессируется в процессе созревания В-клеток;

Примечательно, что 7 из 11 генов, ассоциированных с повышенным риском АИТ, также задействованы в функционировании Т-лимфоцитов, что подтверждает роль этих клеточных субпопуляций в патогенезе аутоиммунного тиреоидита [6].

Известно, что аутоиммунные заболевания

ЩЖ сопровождаются Т- и В-лимфоцитарной инфильтрацией железистых тканей. При аутоиммунном тиреоидите Т-лимфоциты мигрируют из периферического кровообращения в ткань ЩЖ и активно участвуют в реализации аутоиммунного процесса. Повышение соотношения CD4/CD8, обусловленное снижением уровня цитотоксических лимфоцитов (CD8+), наблюдается у пациентов с послеродовым тиреоидитом, АИТ и болезнью Грейвса (БГ). Кроме того, происходит увеличение уровня активных Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR. В ткани ЩЖ часто наблюдается инфильтрация CD8+ и/или CD4+ лимфоцитами, при АИТ, как правило, преобладают CD4+ клетки [7].

Имеются данные о том, что у пациентов с тиреоидитом Хашимото (ТХ) наблюдается снижение количества регуляторных Т-лимфоцитов [8]. Сигнальный путь PD-1/PD-L1 обеспечивает периферическую иммунную толерантность. Его активность у пациентов с тиреоидитом выше, чем в норме, однако этого недостаточно для подавления патологического процесса, приводящего к проявлению заболевания, в связи с чем данный сигнальный путь рассматривается в качестве потенциальной мишени перспективных направлений терапии.

В качестве связанных факторов риска АИТ рассматривают курение [9], влияния токсических веществ, сниженный уровень селена в организме [10], витамина D [11,12] и т.п.

Все это обуславливает большие трудности в выявлении этиологических причин и патогенетических механизмов развития данной болезни, что не позволяет оценить вероятность возникновения АИТ с наименьшей погрешностью. Между тем, знание молекулярных механизмов развития болезни и этиологических факторов АИТ имеет исключительно важное значение, прежде всего, для своевременной диагностики и разработки научно-обоснованных методов лечения. Вышеизложенное свидетельствует об актуальности выбранной темы и определяет цель исследования.

Целью настоящего исследования явилось прогнозирование вероятности возникновения АИТ на основе известных генети-

ческих маркеров.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находилось 170 больных с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), 64 мужчин и 106 женщин, в возрасте от 18 до 64 лет. Контрольную группу составили 65 человек без патологий щитовидной железы и других аутоиммунных заболеваний в возрасте от 20 до 65 лет, из которых – 26 мужчин и 39 – женщин.

Следует отметить, что наблюдаемое распределение частот генотипов по исследованному локусу исследуемых генов в контрольной выборке соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга ($p = 0,76$).

Диагноз АИТ устанавливали на основании данных анамнеза, тиреоидного статуса, результатов ультразвукового исследования щитовидной железы (ЩЖ), наличия антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ).

Диагноз манифестной формы АИТ ставили на основании клинической картины болезни (ожирение, уменьшение температурных показателей тела, желтизна кожи, микседематозные отеки – круги под глазами, изменение голоса, урежение сердечных сокращений или увеличение сердца, диарея и увеличение печени, потеря чувствительности конечностей, нарушение или прекращение менструаций), жалоб пациента (перманентное ощущение холода из-за нарушения метаболизма; затрудненное дыхание и ухудшение слуха; сонливость, заторможенность таких процессов, как мышление, речь; эмоциональность; одышка, болезненные ощущения в сердце и за грудинной области; склонность к запорам; истончение и выпадение волос), результатов лабораторного исследования (снижение уровня гормонов T_3 и T_4 , повышение уровня ТТГ и титров антител к ТТГ – АТТГ, к пероксидазе – АТРО).

Диагноз субклинической формы АИТ ставили на основании повышения уровня ТТГ и нормальных показателей гормонов T_3 и T_4 . Клиническая картина при данной форме болезни стертая.

Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов генов $CTLA-4$, $RTPN-22$ и $TNF-\alpha$ проводилось на базе генетической лаборатории клиники “YASHAM”. Выделение ДНК из цельной венозной крови проводили с помощью реагента «ДНК - ЭКСПРЕСС - КРОВЬ» (НПФ Литех, Россия).

Сбор биологического материала (образцы периферической венозной крови) проводился медицинскими работниками на базе трех учреждений: терапевтической клиники азербайджанского государственного университета, кафедры биохимии азербайджанского государственного университета и медицинского центра “YASHAM” (г. Баку).

Тотальную геномную ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Выбор маркеров для анализа обусловлен функциями продуктов генов – транскрипционных факторов, цитокинов и их рецепторов. Для молекулярно-генетического анализа по полиморфизмам локусов $CTLA4$ (rs231775), $RTPN22$ (rs2476601), и $TNF\alpha$ (rs1800629) проводили ПЦР в реальном времени с флуоресцентно-мечеными зондами на приборе CFX96 (BioRad) с

последующей визуализацией и интерпретацией результатов в программе Bio-Rad CFX - 96.

Прогнозирование вероятности возникновения и характера течения АИТ проводили при помощи логистической регрессии.

Рассчитывали модель логистической регрессии в программе Statistica 12. В настоящем исследовании использовали модель бинарной логистической регрессии, которую выражали уравнением:

$$p_i = 1 / (1 + e^{-(z_i)})$$

где p_i – вероятность того, что произойдет интересующее событие,

e – основание натурального логарифма,

z – линейная комбинация предикторов;

$$z_i = b_0 + b_1 x_i(1) + b_2 x_i(2) + \dots + b_k x_i(k)$$

$x_i(j)$ – значения j -го предиктора для i -го наблюдения ($j=1, \dots, k$; $i=1, \dots, n$).

Для включения в регрессионный анализ необходимых признаков, характеризующих пациентов с АИТ или лиц контрольной группы, предварительно проводится выявление информативности независимых признаков. Отбор информативных признаков для формирования классификационных функций проводится на основе выявления достоверности сравниваемых признаков у пациентов с положительными и отрицательными результатами наличия АИТ или перехода субклинической стадии болезни (САИТ) в манифестную (МАИТ).

Для оценки качества логистической регрессионной модели необходимо посмотреть, насколько точно она соответствует фактическим данным.

Чувствительность – доля пациентов с выраженным АИТ характеризует вероятность истинно положительного результата (то есть лиц, у которых возник АИТ). Его значения рассчитывали по формуле ЧУВСТВЕЛЬНОСТИ ИП/ИП+ЛО.

Специфичность – доля лиц с отрицательным результатом АИТ у исследуемых. Показатель рассчитывали по формуле

СПЕЦИФИЧНОСТЬ – ИО/ЛП+ИО.

ИП – истинно положительные

ЛО – ложно отрицательные

ИО – истинно отрицательные

ЛП – ложно положительные

Результаты исследования и их обсуждение. С целью прогнозирования вероятности развития АИТ исследовали генетические профили (то есть, генетический полиморфизм) генов $CTLA4$, $TNF\alpha$ и $RTPN22$ у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Результаты исследования частот полиморфных вариантов генов $CTLA4$, $TNF\alpha$ и $RTPN22$ в выборке пациентов с АИТ представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, у пациентов с АИТ отмечено статистически значимое повышение встречаемости «редкого» аллеля G(48 %) гена $CTLA-4$ по сравнению с контрольной группой (33,8 %), $p < 0,05$ ($\chi^2 = 4,27$, ОШ=1,865, 95% ДИош=1,028-3,382) и сни-

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов генов CTLA4, TNF α и RPTN22 у пациентов с АИТ и в контрольной группе

Аллели и генотипы	Больные АИТ с исходом в гипотиреоз n = 170		Контрольная группа n = 65		P	χ^2	ОШ	95% ДИ _{ош}
	n	%	n	%				
Полиморфизм 49A/G (rs 231775) гена CTLA4								
AA	53	31,2	24	36,9	>0,05	-	-	-
AG	73	42,9	34	52,3	>0,05	-	-	-
GG	44	25,9	7	10,8	P=0,0119	6,32	2,893	1,229-6,811
A	87	51,2	43	66,1	P=0,0389	4,27	0,536	0,296-0,973
G	83	48,8	22	33,8	P=0,039	4,27	1,865	1,028-3,382
Полиморфизм 308 AG (rs 1800629) гена TNFα								
AA	41	24,1	42	64,6	P=0,000	33,76	0,174	0,094-0,323
AG	95	55,9	20	30,7	P=0,0006	11,87	2,85	1,55-5,23
GG	34	20,0	3	4,6	P=0,0038	8,39	5,176	1,52-17,46
A	97	57,1	48	73,8	P=0,0179	5,61	0,471	0,250-0,885
G	73	49,2	17	26,1	P=0,0179	5,61	2,125	1,131-3,994
Полиморфизм C1858T (rs 2476601) гена RPTN22								
CC	114	67,0	49	75,4	P=0,0215	1,53	0,665	0,347-1,272
CT	53	31,2	14	21,5	P=0,143	2,14	1,65	0,841-3,24
TT	3	1,8	2	3,1	P=0,905	0,01	0,566	0,092-3,467
C	126	74,1	57	87,7	P=0,0249	5,03	0,402	0,178-0,909
T	44	25,9	8	12,3	P=0,0249	5,03	2,488	1,101-5,625

жение аллеля А того же гена, (51,2 %) относительно контрольной группы (66,1 %), $p < 0,05$ ($\chi^2 = 4,27$, ОШ=0,536, ДИ_{ош}=0,296-0,973).

В группе пациентов с АИТ показано также достоверное повышение частоты гомозиготного генотипа GG по полиморфному локусу гена CTLA-4, (25,9 %) по сравнению с контрольной группой, где относительная частота данного генотипа составила 10,8 %, ($\chi^2 = 6,32$, ОШ=2,893, 95% ДИ_{ош}=1,229-6,811).

Для двух других полиморфных вариантов генотипов – AA и AG гена CTLA-4 у пациентов с АИТ не установлено достоверных различий в частоте встречаемости относительно лиц контрольной группы, $p > 0,05$. При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма 308AG гена TNF- α установлены достоверные различия данного маркера между исследуемыми группами (таблица 1). Проведенные исследования показали высокие значения частоты наличия аллеля G и генотипов AG и GG полиморфизма 308AG гена TNF- α у пациентов с АИТ. Так, аллель G выявлен у 49,2 % пациентов с АИТ, что значимо выше,

чем у лиц контрольной группы, $P = 0,0179$ (26,1%), ($\chi^2 = 561$, ОШ=2,125, 95% ДИ_{ош}=1,131-3,994). У пациентов с АИТ генотипы GG и AG полиморфизма 308AG наблюдаются достоверно чаще, соответственно, в 20% и 55,9 % случаев в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе, где встречаемость указанных генотипов составляла 4,6 % ($p = 0,0038$, $\chi^2 = 8,39$, ОШ=5,176, 95% ДИ_{ош}=1,52-17,46) и 30,7 % ($p = 0,0006$, $\chi^2 = 11,87$, ОШ=2,85, 95% ДИ_{ош}=1,55-5,23) соответственно. Как видно из представленной ниже таблицы, аллель G и генотипы AG и GG полиморфизма 308AG гена TNF- α являются факторами риска развития АИТ и, следовательно, генетическими маркерами АИТ. Анализ частоты встречаемости аллеля А и генотипа AA показал статистически значимое повышение обоих исследуемых показателей у лиц контрольной группы, на 73,8% и 64,6 % по сравнению с пациентами с АИТ, у которых эти значения составили соответственно, 57,1% для аллеля А ($p = 0,0179$, $\chi^2 = 5,61$, ОШ=0,471, 95% ДИ_{ош}=0,250-0,885) и 24,1 % для генотипа AA ($p = 0,0000$, $\chi^2 = 33,76$, ОШ=0,174, 95% ДИ_{ош}=0,094-0,323).

Из сказанного выше следует, что указанные два маркера (аллель А и гомозиготный генотип АА гена TNF- α) являются протективными маркерами в отношении развития АИТ у лиц азербайджанской популяции. Исследование результатов генотипирования по полиморфизму С1858Т гена RPTN22 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и контрольной группы показало понижение относительной частоты генотипа СС полиморфного маркера С1858Т гена RPTN22 среди пациентов с АИТ, где частота его равна 67,0 %, а у лиц контрольной группы данный генотип встречается в 75,4 % случаев. Выявленная разница между сравниваемыми группами статистически значима ($\chi^2=1,53$, ОШ=0,665, 95% ДИОш=0,347-1,272), $p=0,0215$. У пациентов с АИТ выявили статистически значимое повышение относительной частоты аллеля Т маркера С1858Т гена RPTN22 (25,9 %) в сравнении с контрольной группой (12,3 %), $p=0,0249$ ($\chi^2=5,03$, ОШ=2,488, 95% ДИОш=1,101-5,625) и снижение частоты аллеля С (74,1 %) относительно контрольной группы (87,7 %), $p=0,0249$, ОШ = 0,402, ДИОш= 0,178-0,909). (таблица 1).

Прогнозирование характера АИТ определяли при помощи логистического регрессионного анализа. Для логистической регрессии использованы показатели, достоверно отличающиеся между иссле-

дуемыми группами пациентов.

Данная модель регрессионного анализа применяется для предсказания вероятности возникновения аутоиммунного тиреоидита по некоторым заранее известным показателям (в данном случае генотипам GG, GG и CC генов CTLA4, TNF α и RPTN22 соответственно), так как эти показатели достоверно отличаются между собой у пациентов с АИТ и здоровых людей, составляющих контрольную группу. Результаты логистической регрессии представлены в таблице 1.

Построенная регрессионная модель для данного зависимого фактора (АИТ) статистически достоверна ($p < 0,05$) и правильно объясняет зависимость между исследуемыми переменными, то есть между генотипами GG (CTLA4, TNF α), CC (RPTN22) и зависимой переменной (наличием АИТ).

В данном случае p – уровень значимости построенной регрессионной модели оказался ниже 5%; значение статистики хи-квадрат Вальда для разницы между текущей моделью и моделью, содержащей лишь свободный член, высоко значимо, Chi2 (3) = 22,112, $p=0,00006$ (таблица 2). Поэтому можно заключить, что выбранные переменные (предсказывающие признаки), указанные выше, влияют на возникновение аутоиммунного тиреоидита.

Таблица 2. Коэффициенты уравнения регрессии для прогнозирования развития АИТ по генотипам GG генов CTLA4, TNF α и генотипу CC гена RPTN22

Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 170 1's: 64 (АУТОИМ ТИРЕОИД) Dep. var: GROUP yes no Loss: Max likelihood (MS-err. scaled to 1) Final loss: 126,23477189 Chi2 (3)=22,112, p=0,00006				
	Const.B0	CTLA-GG	TNF-GG	RPTN22-CC
Estimate	-0,6337524	-1,195606	-2,139244	0,1057848
Standard Error	0,3154024	0,4432879	0,7476755	0,3505638
t(230)	-2,009345	-2,697132	-2,861193	0,3017562
p-value	0,045669	0,007511723	0,00460931	0,7631106
-95%CL	-1,2552	-2,069031	-3,612413	-0,5849422
+95%CL	-0,01230496	-0,3221817	-0,6660753	0,7965117
Wald's Chi-square	4,037468	7,27452	8,186426	0,09105679
p-value	0,0445089	0,006997619	0,004223233	0,7628399
Odds ratio (unit ch)	0,530597	0,3025205	0,1177438	1,111583
-95%CL	0,2850189	0,1263082	0,02698665	0,5571381
+95%CL	0,9877704	0,7245665	0,5137208	2,217791
Odds ratio (range)		0,3025205	0,1177438	1,111583
-95%CL		0,1263082	0,02698665	0,5571381
+95%CL		0,7245665	0,5137208	2,217791

Примечание: Estimate – свободный член уравнения, StandardError – стандартная ошибка, p-value – уровень значимости коэффициентов уравнения – 95%CL +95%CL - доверительный интервал, Wald's Chi-square – хи квадрат Вальда, p-value уровень значимости Вальда

Результаты проведенного вычисления показали следующие уравнения регрессии:

$$Y = -0,6337 + 1,1956 (GG - CTLA4) + 2,139 (GG - TNF\alpha) - 0,105 (CC - PTPN22)$$

Где: GG - TNF α – генотип GG гена TNF α ,

GG - CTLA4 – генотип GG гена CTLA4,

CC - PTPN22 – генотип CC гена PTPN22

Коэффициенты уравнения для генотипов CTLA4-GG и TNF α -GG, а также для свободного члена уравнения статистически значимы на 5% уровне (p -level = 0,00006), (таблица 2). Проведенные исследования по прогнозированию вероятности возникновения АИТ по исследуемым генотипам генов CTLA4, TNF α и PTPN22 показали, что генотипы CTLA4-GG и TNF α -GG ассоциированы с вероятностью возникновения АИТ и достоверно предсказывают возникновение АИТ. Наличие указанных выше генотипов у здоровых лиц свидетельствует о риске возникновения АИТ.

Для генотипа PTPN22-CC гена PTPN22, $p=0,7631$ что свидетельствует об отсутствии предиктивной возможности генотипа PTPN22-CC для вероятности возникновения АИТ. Если для данного генотипа принимать нулевую гипотезу о равенстве отношения шансов единице (т.е. этот фактор не влияет на риск развития АИТ), следовательно, после исключения генотипа PTPN22-CC уравнение прогноза развития АИТ имеет следующий вид:

$$Y = -0,6337 + 1,1956 (GG - CTLA4) + 2,139 (GG - TNF\alpha)$$

Разработанная прогностическая модель, включающая указанные генотипы (CTLA4-GG и TNF α -GG) позволяет оценить риск развития АИТ у здоровых лиц с чувствительностью до 93,53% и специфичностью до 90,77 %. При этом общая прогностическая точность построенной модели равна 92,7 %.

В настоящем исследовании использован полиморфный маркер 308AG гена TNF α , который находится в частичном неравновесии по сцеплению с маркером 238AG (rs361525) гена TNF α в европеоидной популяции. Изучение частоты распределения генотипов и аллелей гена TNF α выявило повышение частоты аллеля G и генотипов AG и GG полиморфизма 308AG гена TNF α у пациентов с АИТ. Генотипы GG и AG полиморфизма 308AG при АИТ наблюдаются

соответственно в 20% и 55,9 % случаев, а в контрольной группе 4,6 % ($p=0,0038$, $\chi^2=8,39$, ОШ=5,176, 95% ДИОш=1,52-17,46) и 30,7 % соответственно ($p=0,0006$, $\chi^2=11,87$, ОШ=2,85, 95%, ДИОш= 1,55-5,23). Заметна существенная разница в частоте указанных генотипов. Значительная разница между группами сравнения отмечена и в частоте встречаемости аллеля G. Так, аллель G выявлен у 49,2 % пациентов с АИТ, что значимо выше, чем у лиц контрольной группы $p=0,0179$ (26,1%), ($\chi^2=561$, ОШ=2,125, 95% ДИОш=1,131-3,994).

Для гена CTLA4 отмечено статистически значимое повышение встречаемости «редкого» аллеля G (48 %) по сравнению с контрольной группой (33,8 %), $p<0,05$ ($\chi^2=4,27$, ОШ=1,865, 95% ДИОш=1,028-3,382) и снижение аллеля A того же гена (51,2 %) относительно контрольной группы (66,1 %), $p<0,05$ ($\chi^2=4,27$, ОШ=0,536, ДИОш=0,296-0,973). Для гена CTLA4 установлено также достоверное повышение частоты гомозиготного генотипа GG (25,9 %) в сравнении с контрольной группой, где относительная частота данного генотипа составила 10,8 % ($\chi^2=6,32$, ОШ=2,893, 95% ДИОш=1,229-6,811). Для двух других полиморфных вариантов генотипов – AA и AG гена CTLA4 у пациентов с АИТ не установлено достоверных различий в частоте встречаемости относительно лиц контрольной группы, $p>0,05$.

Для полиморфизма C1858T гена PTPN22 установлено понижение относительной частоты генотипа CC маркера C1858T гена PTPN22 среди пациентов с АИТ, где частота его равна 67,0 %, в то время как у лиц контрольной группы данный генотип встречается в 75,4 % случаев. Также выявлено статистически значимое повышение относительной частоты аллеля T маркера C1858T гена PTPN22 (25,9 %) в сравнении с контрольной группой (12,3 %), $p=0,0249$.

Таким образом, проведенные исследования по прогнозированию вероятности возникновения АИТ по исследуемым генотипам генов CTLA4, TNF α и PTPN22 показали, что генотипы CTLA-GG и TNF-GG ассоциированы с вероятностью возникновения АИТ и достоверно предсказывают возникновение АИТ. Наличие указанных

выше генотипов у здоровых лиц свидетельствует о риске возникновения АИТ.

Для генотипа RTPN22-CC гена RPTN22 $p=0,7631$, что свидетельствует об отсутствии предиктивной возможности генотипа RPTN22-CC для вероятности возникновения АИТ. Для данного генотипа принимается нулевая гипотеза о равенстве отношения шансов единице, т.е. этот фактор не влияет

на риск развития АИТ.

Разработанная прогностическая модель, включающая указанные генотипы (CTLA-GG и TNF-GG) позволяет оценить риск развития АИТ у здоровых лиц с чувствительностью до 93,53% и специфичностью до 90,77 %. При этом общая прогностическая точность построенной модели равна 92,7 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абазова З.Х., Борукаева И.Х. Гипокситерапия в коррекции нейроиммуноэндокринных нарушений при аутоиммунном тиреоидите // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 6. – С. 49-51.
[Abazova Z.K., Borukaeva I.K. Hypoxic therapy in the correction of neuroimmunoendocrine disorders in autoimmune thyroiditis // Medical academic journal, – 2019, – vol.19, – no. 6, – p. 49-51]
2. Mammadova N.A., Ozturk Ceyhan B.O., Kartal Baykan E.H. FCGR2C family moleculars and development of autoimmune process in hashimoto thyroiditis // Azerbaijan Medical Journal, – 2018. – №1, –s.38-43
3. Болотская Л.А., Тарлюн А.А. Гормональные и иммунологические особенности аутоиммунного тиреоидита у лиц в семьях с аутоиммунными заболеваниями // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 1055-1062.
[Bolotskaya, L.A., Tarlyun, A.A. Hormonal and immunological features of autoimmune tyroiditis in persons in families with autoimmune diseases // Medical Immunology (Russia), – 2019, – vol.21, – no. 6, – p. 1055-1062.]
4. Simmonds M. J. GWAS in autoimmune thyroid disease: redefining our understanding of pathogenesis // Nature reviews. Endocrinology. – 2013. – V. 9, No 5. – P. 277-287. – doi: org/10.1038/nrendo.2013.56
5. Tomer Y., Hasham A., Davies T.F., Stefan M., Concepcion E., Keddache M., Greenberg D.A. Fine mapping of loci linked to autoimmune thyroid disease identifies novel susceptibility genes // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. V. 98, No 1. E144-52. – doi: 10.1210/jc.2012-2408.
6. Antonelli A., Ferrari S.M., Corrado A., Di Domenicantonio A., Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders // Autoimmun Rev. – 2015. – V. 14, No 2. – P. 174-80. – doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
7. Chen Z, Wang Y, Ding X, Zhang M, He M, Zhao Y, Hu S, Zhao F, Wang J, Xie B, Shi B. The proportion of peripheral blood Tregs among the CD4+ T cells of autoimmune thyroid disease patients: a meta-analysis // Endocr J. – 2020. – V. 67, No 3. – P. 317-326. –doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0307.
8. Hu Y., Zhang L., Chen H., Liu X., Zheng X., Shi H., Jiang L., Cui D. Analysis of Regulatory T Cell Subsets and Their Expression of Helios and PD-1 in Patients with Hashimoto Thyroiditis // International Journal of Endocrinology. – 2019, – Article ID 5368473. –doi.org/10.1155/2019/5368473
9. Ates I., Arikan M.F., Altay M., Yilmaz F.M., Yilmaz N., Berker D., Guler S. The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis // Arch Physiol Biochem. – 2018. – V. 124, No 4. – P. 351-356. – doi: 10.1080/13813455.2017.1408660.
10. Pirola I., Rotondi M., Cristiano A., Maffezzoni F., Pasquali D., Marini F., Coperchini F., Paganelli M., Apostoli P., Chiovato L., Ferlin A., Cappelli C. Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETI study // Endocrinol. Diabetes Nutr. – 2020. – V. 67, No 1. – P. 28-35. – doi: 10.1016/j.endinu.2019.03.018.
11. Botelho I.M.B., Moura Neto A., Silva C.A., Tambascia M.A., Alegre S.M., Zantut-Wittmann D.E. Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory status // Endocr. J. – 2018. – V. 65, No 10. – P. 1029-1037. – doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0166.
12. Wang S., Wu Y., Zuo Z. Zhao Y., Wang K. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis // Endocrine. – 2018. – V. 59, No 3. – P. 499-505. – doi: 10.1007/s12020-018-1532-5.

Rahimova R.R.

ON THE ISSUE OF PREDICTION OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Summary. This article provides information about the prognosis of autoimmune thyroiditis (AIT) based on genetic markers. The study included 170 patients with autoimmune thyroiditis (AIT), 64 men and 106 women, aged 18 to 64 years. The control group consisted of 65 people without thyroid pathologies and other autoimmune diseases at the age of 20 to 65, of which 26 were men and 39 were women. For molecular

genetic analysis of polymorphisms of the CTLA4 (rs231775), PTPN22 (rs2476601), and TNF α (rs1800629) genetic loci, real-time PCR was performed with fluorescently labeled probes on a CFX96 device (BioRad). It should be noted that the observed distribution of genotype frequencies for the studied locus of the studied genes in the control sample corresponds to the theoretically expected equilibrium distribution of Hardy-Weinberg ($p = 0.76$). The developed prognostic model, including the indicated genotypes CTLA4-GG and TNF α -GG, makes it possible to assess the risk of developing AIT in healthy individuals with a sensitivity of up to 93.53% and a specificity of up to 90.77%. At the same time, the overall predictive accuracy of the constructed model is 92.7%.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Rəhimova Rəna - Azərbaycan Tibb Universitetinin Bioloji kimya kafedrası

E-mail: r.rahimova10@yahoo.com