

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-4-39-50>



ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ЙОДИРОН-ДЕЙОДИНАЗ 1-ГО, 2-ГО И 3-ГО ТИПОВ, ЙОДИРОЗИН-ДЕЙОДИНАЗЫ, РЕЦЕПТОРА ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ АЛЬФА И БЕТА И АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗ 1-ГО И 2-ГО ТИПОВ У БОЛЬНЫХ С ЭУТИРЕОИДНЫМ И ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Ильичева Е.А.^{1,2}, Родионова Л.В.¹, Самойлова Л.Г.¹, Рой Т.А.¹, Берсенев Г.А.^{2,3}

¹ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия

² Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия

³ Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Патология щитовидной железы продолжает занимать лидирующую позицию в структуре эндокринных заболеваний. С учётом современных требований персонализированного подхода медицины появляется необходимость исследований экспрессии генов, участвующих в иммунорегуляции и биосинтезе тиреоидных гормонов.

Цель. Изучить особенности экспрессии генов йодтирон-дейодиназ 1-го, 2-го и 3-го типов, йодтирозин-дейодиназы, рецептора тиреоидных гормонов альфа и бета и ацетилтрансфераз 1-го и 2-го типов в образцах ткани щитовидной железы у больных, оперированных по поводу эутиреоидного и токсического зоба.

Материалы и методы. В одноцентровое исследование включены 32 пациента, проживающие на территории Иркутской области, которые в течение 2021–2023 гг. прооперированы в объёме тиреоидэктомии по поводу доброкачественных заболеваний щитовидной железы: 12 пациентов с диффузным токсическим зобом, 9 пациентов с многоузловым токсическим зобом и 11 пациентов с многоузловым эутиреоидным зобом.

Результаты. В тканях щитовидной железы выявлена активная экспрессия генов йодтиронин-дейодиназы 3-го типа и йодтирозин-дейодиназы. При многоузловом токсическом зобе более высокая экспрессия йодтиронин-дейодиназы 3-го типа выявляется у больных с развитием послеоперационного пареза гортани ($p = 0,05$). Размеры щитовидной железы при многоузловом эутиреоидном зобе согласуются с экспрессией рецепторов, определяющих метаболизм йодтиронинов: при токсическом – с экспрессией рецептора тиреоидных гормонов бета, при эутиреоидном – с геном йодтиронин-дейодиназы 1-го типа ($p < 0,05$). При многоузловом токсическом зобе экспрессия рецептора тиреоидных гормонов альфа отсутствовала реже, чем при диффузном токсическом ($p = 0,005$) и многоузловом эутиреоидном зобе ($p = 0,0003$), что указывает на взаимосвязь экспрессии рецептора тиреоидных гормонов альфа с развитием неиммунного тиреотоксикоза. При всех вариантах заболевания экспрессируется ацетилтрансфераза 2-го типа, при этом экспрессия ацетилтрансферазы 1-го типа выявляется реже.

Заключение. Исследование демонстрирует особенности экспрессии генов йодтирон-дейодиназ 1-го, 2-го и 3-го типов, йодтирозин-дейодиназы, рецептора тиреоидных гормонов альфа и бета и ацетилтрансфераз 1-го и 2-го типов в образцах ткани щитовидной железы у больных, оперированных по поводу эутиреоидного и токсического зоба. Показаны взаимосвязи отдельных генов с особенностями течения заболевания и осложнениями.

Ключевые слова: йодтирон-дейодиназа, йодтирозин-дейодиназа, рецептор тиреоидных гормонов, ацетилтрансфераза, доброкачественные заболевания щитовидной железы, многоузловой зоб, диффузный токсический зоб

Для цитирования: Ильичева Е.А., Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Рой Т.А., Берсенев Г.А. Экспрессия генов йодтирон-дейодиназ 1-го, 2-го и 3-го типов, йодтирозин-дейодиназы, рецептора тиреоидных гормонов альфа и бета и ацетилтрансфераз 1-го и 2-го типов у больных с эутиреоидным и токсическим зобом в Иркутской области. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(4): 39-50. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-4-39-50>

EXPRESSION OF GENES OF IODOTHYRONINE DEIODINASES TYPES 1, 2 AND 3, IODOTYROSINE DEIODINASE, THYROID HORMONE RECEPTOR ALPHA AND BETA AND ACETYLTRANSFERASES TYPES 1 AND 2 IN PATIENTS WITH EUTHYROID AND TOXIC GOITER IN THE IRKUTSK REGION

Elena A. Ilyicheva ^{1,2}, Lyubov V. Rodionova ¹, Liliya G. Samoilova ¹, Tatiana A. Roy ¹,
Gleb A. Bersenev ^{2,3}

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, 664049, Irkutsk, Yubileiny, 100, Russian Federation

³ Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Thyroid gland pathology is the leading endocrine disease. According to modern requirements of a personalized approach to medicine, there is a need to study the expression of genes involved in immune regulation and biosynthesis of thyroid hormones.

The aim. To study the features of gene expression of iodothyronine deiodinases types 1, 2, and 3, iodytyrosine deiodinase, thyroid hormone receptor alpha and beta, and acetyltransferases types 1 and 2 in thyroid tissue samples from patients operated on for euthyroid and toxic goiter.

Materials and methods. A study included patients living in the Irkutsk region who underwent thyroidectomy for benign thyroid diseases in 2021–2023: 12 patients with diffuse toxic goiter, 9 patients with multinodular toxic goiter, and 11 patients with multinodular euthyroid goiter. The expression of genes was studied using the polymerase chain reaction.

Results. Active expression of the iodothyronine deiodinases types 3 and iodytyrosine deiodinase genes was detected in thyroid tissues for the first time. In multinodular toxic goiter, higher iodothyronine deiodinases types 3 expression was detected in patients with the development of postoperative laryngeal paresis ($p = 0.05$). The thyroid gland sizes are consistent with the expression of receptors that determine iodothyronine metabolism: with thyroid hormone receptor beta expression in toxic thyroid gland, and with iodothyronine deiodinases types 1 in euthyroid thyroid gland ($p < 0.05$). Thyroid hormone receptor alpha expression was absent less frequently in multinodular toxic goiter than in diffuse toxic goiter ($p = 0.005$) and multinodular euthyroid goiter ($p = 0.0003$), indicating a relationship between *TRα* expression and the development of nonimmune thyrotoxicosis. Acetyltransferase type 2 is expressed in all variants of the disease, while acetyltransferase type 1 expression is detected less frequently.

Conclusion. The study demonstrates the features of gene expression of iodothyronine deiodinases types 1, 2, and 3, iodytyrosine deiodinase, thyroid hormone receptor alpha and beta, and acetyltransferases types 1 and 2 in thyroid tissue samples of patients operated on for euthyroid and toxic goiter. The relationships of individual genes with the features of the disease course and complications are shown.

Key words: *iodothyronine deiodinase, iodytyrosine deiodinase, thyroid hormone receptor, acetyltransferase, benign thyroid diseases, multinodular goiter, diffuse toxic goiter*

For citation: Ilyicheva E.A., Rodionova L.V., Samoilova L.G., Roy T.A., Bersenev G.A. Expression of genes of iodothyronine deiodinases types 1, 2 and 3, iodytyrosine deiodinase, thyroid hormone receptor alpha and beta and acetyltransferases types 1 and 2 in patients with euthyroid and toxic goiter in the Irkutsk region. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(4): 39-50. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-4-39-50>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Патология щитовидной железы (ЩЖ) продолжает занимать лидирующую позицию в структуре эндокринных заболеваний после сахарного диабета [1]. По данным Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, заболеваемость узловым зобом составляет от 5,2 до 70 %, диффузным токсическим – от 2 до 5 % в зависимости от региона России [2]. Многоузловой зоб диагностируют у 5 % населения неэндемичных и у 15 % населения эндемичных регионов планеты [3]. Тиреоидэктомия остаётся методом выбора при большом зобе, осложнённом компрессионным синдромом; при сопутствующем первичном гиперпаратиреозе или раке ЩЖ; при развитии побочных эффектов тиреостатиков и отсутствии возможности проведения терапии радиоактивным йодом [4].

С учётом современных требований персонализированного подхода медицины появляется необходимость исследований по оптимизации стратегий лечения пациентов с учётом особенностей экспрессии генов, участвующих в иммунорегуляции и биосинтезе тиреоидных гормонов. Наиболее перспективными из них являются: йодтиронин-дейодиназа 1-го, 2-го и 3-го типов, йодтирозин-дейодиназа, рецептор тиреоидных гормонов альфа и бета, ацетилтрансфераза 1-го и 2-го типов [5].

Йодтиронин-дейодиназа 1-го типа (DIO1) – это фермент, который катализирует удаление атома йода с внутреннего или внешнего кольца гормона тироксина (T_4) с образованием трийодтиронина (T_3). Ген, кодирующий этот фермент, в основном экспрессируется в печени и почках, обеспечивая приблизительно 30–40 % внетиреоидной продукции T_3 .

Йодтиронин-дейодиназа 2-го типа (DIO2) – фермент, катализирующий дейодирование T_4 по внешнему кольцу. Её ген широко экспрессируется в различных органах, в том числе в щитовидной железе и мозге. Он отвечает за «локальную» выработку T_3 и играет роль в воздействии гормонов щитовидной железы на эти ткани.

Йодтиронин-дейодиназа 3-го типа (DIO3) катализирует инактивацию гормонов щитовидной железы путём дейодирования внутреннего кольца T_4 и T_3 до неактивных метаболитов [6–11].

Йодтирозин-дейодиназа (IYD) – фермент, запускающий окислительное НАДФН-зависимое дейодирование моно- и дийодтирозина. Ген *IYD* очень мало изучен, а мутации в нём вызывают врождённый гипотиреоз [12–14].

Рецептор тиреоидных гормонов альфа и бета (TRα и TRβ) – ядерные рецепторы трийодтиронина, обеспечивающие его биологическую активность [15–17].

N-ацетилтрансфераза 1-го и 2-го типов (NAD1 и NAD2) – ферменты ацетилирования ряда ксенобиотиков, фенотипические изменения которых связаны с восприимчивостью к неоплазии, резистентностью к инсулину и метаболическим нарушениям [18, 19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности экспрессии генов йодтиронин-дейодиназы 1-го, 2-го и 3-го типов, йодтирозин-дейодиназы, рецептора тиреоидных гормонов альфа и бета и ацетилтрансфераз 1-го и 2-го типов в образцах ткани щитовидной железы у больных, оперированных по поводу эутиреоидного и токсического зоба, и их роль в развитии осложнений заболевания и операции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проведено с 2021 по 2023 г. на базе отделения торакальной хирургии Иркутской области «Знак почёта» областной клинической больницы (ИОКБ). Исследование экспрессии генов *DIO1*, *DIO2*, *DIO3*, *IYD*, *TRα*, *TRβ*, *NAD1* и *NAD2* проведено с 2021 по 2023 г. на базе лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии Иркутского научного центра хирургии и травматологии.

В одноцентровое наблюдательное проспективное исследование с ретроспективным сбором данных включены пациенты европеоидной расы, проживающие на территории Иркутской области, которые в течение 2021–2023 гг. прооперированы в объёме тиреоидэктомии по поводу многоузлового эутиреоидного зоба с развитием компрессионного синдрома шеи; многоузлового токсического зоба с декомпенсированной функциональной автономией железы и диффузного токсического зоба в случаях непереносимости тиреостатической терапии; рецидива тиреотоксикоза при отказе от лечения радиоактивным йодом.

Критерии включения: рецидив тиреотоксикоза; непереносимость тиреостатической терапии; наличие декомпенсированной функциональной автономии щитовидной железы; сдавление органов шеи увеличенной щитовидной железой.

Критерии исключения: отказ больного от исследования; возраст младше 18 лет и старше 80 лет; односторонняя операция на щитовидной железе; наличие смежной патологии околощитовидных желез, требующей хирургической коррекции; злокачественные новообразования щитовидной железы.

В соответствии с критериями в исследование включены 32 пациента с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы (30 женщин и 2 мужчины). Медиана возраста составила 55 (46–63) лет.

В ходе исследования больные ранжированы на три группы в зависимости от установленного диагноза: группа 1 ($n = 12$) – диффузный токсический зоб (ДТЗ); группа 2 ($n = 9$) – многоузловой токсический зоб (МУТЗ); группа 3 ($n = 11$) – многоузловой зоб (МУЗ) без тиреотоксикоза. Осложнение заболе-

вания в виде тиреотоксического сердца (фибрилляция предсердий) выявлено у 8 пациентов; сдавление органов шеи (трахеи и пищевода) – у 24. Эндокринная офтальмопатия (по шкале CAS (Clinical Activity Score) < 3) установлена у 8 пациентов. Непереносимость тиреостатической терапии, проявляющаяся в развитии нейтропении (снижение уровня нейтрофилов ниже 1500 в 1 мкл периферической крови), отмечена у 2 больных.

Всем больным выполнено стандартное для тиреоидной патологии клинико-лабораторное и инструментальное обследование: общий и биохимический анализы крови; анализ мочи; основные показатели гемостаза; ультразвуковое исследование щитовидной железы; рентгенологическое обследование для выявления сдавления органов шеи; оценка гормональной активности по уровню кальцитонина крови, тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза и свободного тироксина, антител к рецепторам ТТГ; сцинтиграфия щитовидной железы с техницием-пертехнетатом при тиреотоксикозе. Изучали анамнестические данные и результаты объективного осмотра. Хирургические вмешательства выполнялись хирургами отделения торакальной хирургии ИОКБ с соблюдением принципа визуального контроля сохранности возвратных гортанных нервов и околощитовидных желез, дренирования зоны операции. Оценивали течение послеоперационного периода до выписки больного из стационара с обязательным проведением исследования подвижности голосовых складок (ларингоскопия) и уровня кальция крови. Все полученные данные вносили в статистические таблицы.

Для исследования особенностей экспрессии генов *DIO1*, *DIO2*, *DIO3*, *IYD*, *TRα*, *TRβ*, *NAD1* и *NAD2* использовали метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ).

Образцы ткани ЩЖ отбирали во время операции: при многоузловой зобе – из узловых образований с захватом окружающей ткани; при диффузном токсическом зобе – из толщи патологической ткани случайным образом. Их помещали в раствор, предотвращающий гидролиз нуклеиновых кислот (фиксатор для стабилизации рибонуклеиновой кислоты (РНК) в биологических образцах; кат. № BC031, Евроген, Россия). Затем полученную ткань замораживали в жидком азоте, измельчали в ступке, гомогенизировали до однородного состояния в буфере с добавлением ингибитора рибонуклеаз и выделяли суммарную РНК с помощью реагента «ExTRACT RNA для выделения суммарной РНК из биологических образцов» (кат. № BC032, Евроген, Россия).

Поскольку для выделения РНК в данном наборе использован токсичный реагент (фенол + гуанидин-изотиоцианат), перед работой предварительно готовили раствор для его нейтрализации, который использовали для обезвреживания и утилизации образующихся отходов: водный раствор 0,1 М

гидроксида натрия или пищевой соды (NaHCO_3) – экспозиция 10 минут при заливании отходов и раствора в соотношении 1:1.

После диссоциации нуклеопротеидных комплексов нерастворимые фрагменты удаляли с помощью центрифугирования. В случае образования жировой плёнки на поверхности супернатанта отбирали жидкость, не захватывая её. Экстракцию проводили с помощью хлороформа. Для улучшения выхода РНК в водную фазу добавляли 5 мкг коосадиателя нуклеиновых кислот Satellite Red (кат. № BC001, Евроген, Россия). Осаждение производили с помощью 75%-го этанола, осадок высушивали и растворяли в воде, свободной от РНКаз.

Полученные образцы РНК обрабатывали дезоксирибонуклеазой, а затем подвергали дополнительной очистке набором «Clean RNA Standart для очистки РНК на колонках» (кат. № BC033, Евроген, Россия) для концентрирования и очистки от низкомолекулярных фракций (размером менее 200 нуклеотидов), в том числе от транспортной РНК. Полученный препарат РНК аликвотировали.

С использованием очищенной РНК ставили реакцию обратной транскрипции для получения комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК) (набор «MMLV RT Kit для синтеза кДНК»; кат. № SK021, Евроген, Россия). Реакционная смесь содержала по 10 мкл макромолекулярных металлохелатов (MMX), 1 мкл ревертазы, 1 мкл праймеров Random-6 и 3 мкл воды на каждые 10 мкл РНК конкретного пациента. Дополнительно ставили отрицательный контрольный образец обратной транскрипции. Пробирки помещали в твердотельный термостат «Термит» (Россия) и выдерживали следующую программу температурно-временного режима: 37 °C – 30 минут, 92 °C – 5 минут. Полученную после этого этапа кДНК сразу использовали для постановки ПЦР или хранили при –20 °C.

На следующем этапе ставили ПЦР-РВ со специфическими зондами из сделанного по индивидуальному заказу набора реагентов производства «Синтол» (Россия) для определения экспрессии генов *DIO1*, *DIO2*, *IYD*, *TRα* и *TRβ*. Реакционная смесь для ПЦР содержала по 10 мкл MMX, 1 мкл Taq-полимеразы, 1 мкл смеси праймеров и зонда и 9 мкл воды на каждые 4 мкл кДНК для определения экспрессии одного гена. Экспрессию генов *NAT1* и *NAT2* определяли с помощью специфических праймеров (RealTimePrimers.com), готовой смеси для ПЦР (Евроген) и интеркалирующего красителя SYBR; в остальном процедура была такой же, как и для предыдущих 6 генов. В каждой постановке использовали отрицательные контроли выделения, обратной транскрипции и ПЦР. Для проведения амплификации и измерения флуоресцентного сигнала использовали амплификатор CFX96 (BioRad, США). Программа амплификации представлена в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1
ПРОГРАММА АМПЛИФИКАЦИИ
TABLE 1
AMPLIFICATION PROGRAM

| Температура | Время | Количество циклов |
|----------------------------|-------|-------------------|
| 95 °C | 3 мин | 1 |
| 95 °C | 0:10 | 50 |
| 63 °C + READ по каналу FAM | 0:40 | 50 |

Этическая экспертиза. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США; лицензия № AXAR402G263414FA-V). Выполнялся описательный и сравнительный анализ с использованием методов непараметрической статистики. Непрерывные данные представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями, категориальные – в виде числа наблюдений и частоты в процентах. Определение статистической значимости различий для непрерывных данных (p) в сравниваемых выборках проведено по критерию Манна – Уитни (U). Корреляционный анализ выявленных статистически значимых параметров проведён на основе ранговых корреляций Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели экспрессии дейодиназ в ткани щитовидной железы представлены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2
ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСПРЕССИИ ДЕЙДИНАЗ В ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
TABLE 2
DEIODINASE EXPRESSION INDICES IN THYROID TISSUE

| Гены | ДТЗ ($n = 12$) | МУТЗ ($n = 9$) | МУЗ ($n = 11$) |
|-------------|------------------|------------------|------------------|
| <i>DIO1</i> | 100 (59; 100) | 100 (36; 100) | 100 (100; 100) |
| <i>DIO2</i> | 100 (37; 100) | 38 (33; 100) | 100 (37; 100) |
| <i>DIO3</i> | 32 (30; 34) | 30 (29; 33) | 33 (29; 36) |
| <i>IYD</i> | 37 (35; 41) | 35 (31; 36) | 37 (34; 39) |
| <i>TRa</i> | 100 (100; 100) | 36 (35; 40) | 100 (100; 100) |
| <i>TRb</i> | 38 (31; 75) | 51 (37; 100) | 68 (37; 100) |

Примечание. Чем больше значение показателя (время появления), тем ниже экспрессия; 100 – отсутствие экспрессии.

При ДТЗ отсутствие экспрессии *DIO1* установлено у 8 (67 %) пациентов; отсутствие экспрессии *DIO2* – у 7 (58 %); экспрессия *DIO3* выявлялась во всех случаях; отсутствие экспрессии *IYD* отмечено в 2 (17 %) случаях; отсутствие экспрессии *TRa* – в 10 (83 %); отсутствие экспрессии *TRb* – в 3 (25 %). Сравнение экспрессии дейодиназ в зависимости от наличия эндокринной офтальмопатии показало отсутствие различий экспрессии *TRb* ($p_U = 1$). Сравнение экспрессии дейодиназ в зависимости от наличия тиреотоксического сердца показало отсутствие различий в *DIO3* и *TRb* ($p_U = 1$). Тиреотоксическое сердце при ДТЗ развивается независимо от экспрессии *DIO3* и *TRb* ($p_U > 0,95$). Развитие при ДТЗ такого осложнения, как тиреотоксическое сердце, никак не было связано с экспрессией изучаемых генов, что легко объяснимо тем, что локальная экспрессия в тканях щитовидной железы никак не может повлиять на общую избыточную концентрацию йодтиронинов и их стимулирующее действие на кардиомиоциты.

При сравнении экспрессии в зависимости от пола установлены более высокие значения у мужчин для *DIO3* ($p_U = 0,06$) и *IYD* ($p_U = 0,03$) (табл. 3).

При МУТЗ отсутствие экспрессии *DIO1* установлено у 5 (56 %) пациенток; отсутствие экспрессии *DIO2* – у 3 (33 %); отсутствия экспрессии *DIO3* и *IYD* не выявлялось; отсутствие экспрессии *TRa* отмечено у 2 (22 %) пациентов; отсутствие экспрессии *TRb* – у 4 (44 %). При данной форме заболевания экспрессия *TRa* отсутствовала реже, чем при ДТЗ ($p_U = 0,005$), остальные частоты различались статистически не значимо. Полученная зависимость показывает связь экспрессии *TRa* с неимунным тиреотоксикозом. Выявлена сопряжённость между экспрессией *TRb* и массой удалённой щитовидной железы ($n = 9$; $R = -0,65$; $p = 0,04$) – чем ниже экспрессия (более длительное время её проявления), тем меньше масса органа. При оценке особенностей течения послеоперационного периода выявлена более высокая экспрессия *DIO3* у больных с развитием послеоперационного пареза гортани (рис. 1).

При МУЗ отсутствие экспрессии *DIO1* установлено у 9 (82 %) больных, отсутствие экспрессии *DIO2* – у 6 (55 %) больных, отсутствие экспрессии *DIO3* – у 1 (9 %), отсутствие экспрессии *IYD* – у 2 (18 %), отсутствие экспрессии *TRa* – у всех пациентов (100 %), отсутствие экспрессии *TRb* – у 5 (45 %).

Частота отсутствия экспрессии *TRa* статистически значимо различалась с МУТЗ ($p_U = 0,0003$). Различия с ДТЗ оказались статистически не значимы. Полученные данные подтверждают взаимосвязь экспрессии *TRa* при зобе с развитием неимунного тиреотоксикоза. Кроме того, при МУЗ выявлена сопряжённость объёма ЩЖ, оценённого по данным дооперационной ультрасонографии и экспрессии *DIO1* ($n = 9$; $R = -0,73$; $p = 0,02$) – чем меньше объём, тем ниже экспрессия *DIO1* в ткани ЩЖ.

ТАБЛИЦА 3

ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСПРЕССИИ *DIO3* И *IYD* В ОБРАЗЦАХ ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ДИФфуЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

| Гены | Мужчины | | | | Женщины | | | |
|-------------|----------|---------|-----------------|------------------|----------|---------|-----------------|------------------|
| | <i>n</i> | медиана | нижний квартиль | верхний квартиль | <i>n</i> | медиана | нижний квартиль | верхний квартиль |
| <i>DIO3</i> | 2 | 29 | 29 | 30 | 10 | 33 | 31 | 35 |
| <i>IYD</i> | 2 | 31 | 30 | 33 | 10 | 38 | 36 | 43 |

TABLE 3

GENDER-SPECIFIC *DIO3* AND *IYD* EXPRESSION IN THYROID TISSUE SAMPLES WITH TOXIC DIFFUSE GOITER

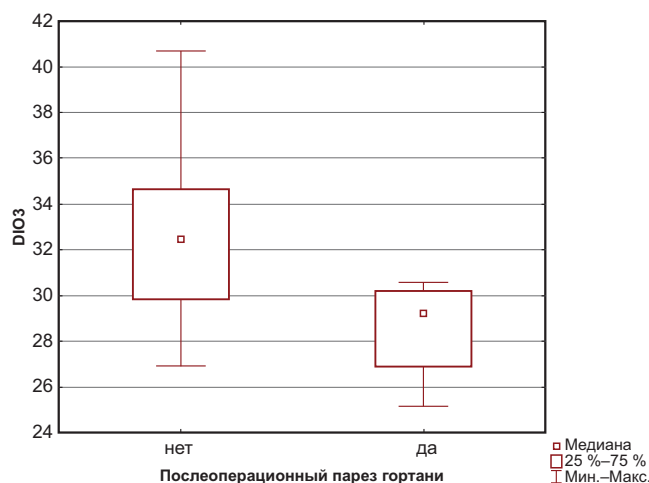


Рис. 1. Экспрессия *DIO3* в ткани щитовидной железы у больных токсическими формами зоба в зависимости от наличия послеоперационного пареза гортани

Fig. 1. *DIO3* expression in thyroid tissue in patients with toxic forms of goiter depending on the presence of postoperative laryngeal paresis

Показатели экспрессии *NAT1* и *NAT2* в ткани щитовидной железы представлены в таблице 4.

ТАБЛИЦА 4

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ *NAT1* И *NAT2* В ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФфуЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

TABLE 4

NAT1 AND *NAT2* EXPRESSION IN THYROID TISSUE IN PATIENTS WITH TOXIC DIFFUSE GOITER

| Гены | ДТЗ (<i>n</i> = 7) | МУТЗ (<i>n</i> = 7) | МУЗ (<i>n</i> = 7) |
|-------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| <i>NAT1</i> | 100 (24; 100) | 100 (100; 100) | 100 (100; 100) |
| <i>NAT2</i> | 47 (46; 51) | 50 (49; 51) | 50 (45; 50) |

Примечание. Чем больше значение показателя (время появления), тем ниже экспрессия; 100 – отсутствие экспрессии.

При ДТЗ отсутствие экспрессии *NAT1* в образцах ткани ЩЖ установлено у 4 (57 %) боль-

ных, *NAT2* – у 0 ($p_U = 0,02$). При МУТЗ отсутствие экспрессии *NAT1* в образцах ткани ЩЖ у 5 (83 %) больных, *NAT2* – у 0 ($p = 0,003$). В сравнении с ДТЗ различия статистически не значимы. Частота развития тиреотоксического сердца у больных этой формой заболевания при отсутствии экспрессии *NAT1* составила 33 %, при сохранении 0 различия статистически не значимы. Частота развития нейтропении при сохранении экспрессии *NAT1* составила 25 %, при сохранении – 11 %; различия не достигали статистической значимости. При МУЗ отсутствие экспрессии *NAT1* в образцах ткани ЩЖ установлено у 6 (100 %) больных, *NAT2* – у 0 (0 %) ($p_U = 0,0005$). Частота выявления экспрессии *NAT1* при нетоксических формах зоба снизилась статистически не значимо в сравнении с больными, имеющими тиреотоксикоз.

Таким образом, установлены различия в экспрессии *NAT1* и *NAT2* в тиреоидной ткани у больных с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы. *NAT2* экспрессируется у всех больных, *NAT1* – менее чем в половине образцов.

При проведении корреляционного анализа выявлена согласованность экспрессии гена *TRa*, кодирующего рецепторы к тиреоидным гормонам альфа и *NAT2*; выявлены тесная отрицательная связь *NAT2* и *TRa* и тесная положительная зависимость между *IYD* и *TRa* при МУТЗ, тесная положительная зависимость между *IYD* и *DIO2* – при ДТЗ (табл. 5).

Кроме того, получены данные об отсутствии согласованности изменения экспрессии между *DIO3* и *IYD* при МУТЗ. Экспрессия *TRa* при доброкачественных заболеваниях ЩЖ не зависела от экспрессии *NAT1* в ткани ЩЖ.

На рисунке 2 представлена активность экспрессии исследуемых генов в ткани щитовидной железы пациентов с доброкачественными заболеваниями ЩЖ. Среди пациентов с рассматриваемой патологией наиболее активной экспрессируемым был ген *DIO3*, а наименее активными – *NAT1* и *TRa*.

На рисунке 3 представлены диаграммы, дающие совокупную оценку экспрессии всех генов в зависимости от исследуемой группы.

ТАБЛИЦА 5
СОПРЯЖЁННОСТЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ
В ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

TABLE 5
CONJUGACY OF GENE EXPRESSION IN THYROID
TISSUE IN BENIGN DISEASES

| Показатели | Сопряжённые пары | | | | | | |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | <i>NAT2 – TRα</i> | <i>TRα – NAT1</i> | <i>IYD – DIO2</i> | <i>TRα – DIO1</i> | <i>IYD – DIO1</i> | <i>IYD – TRα</i> | <i>DIO3 – IYD</i> |
| При всех заболеваниях | | | | | | | |
| <i>n</i> | – | 19 | 34 | 34 | 34 | 34 | – |
| <i>R</i> | – | –0,01 | 0,51 | 0,45 | 0,41 | 0,39 | – |
| <i>p</i> | – | 0,9691 | 0,002 | 0,0079 | 0,0165 | 0,0227 | – |
| ДТЗ | | | | | | | |
| <i>n</i> | – | – | 12 | – | – | – | – |
| <i>R</i> | – | – | 0,7 | – | – | – | – |
| <i>p</i> | – | – | 0,0108 | – | – | – | – |
| МУТЗ | | | | | | | |
| <i>n</i> | 6 | – | – | – | – | 9 | 9 |
| <i>R</i> | –0,94 | – | – | – | – | 0,81 | 0 |
| <i>p</i> | 0,0048 | – | – | – | – | 0,0079 | 1 |
| МУЗ | | | | | | | |
| <i>n</i> | – | – | – | – | – | – | – |
| <i>R</i> | – | – | – | – | – | – | – |
| <i>p</i> | – | – | – | – | – | – | – |

Примечание. «–» – показатель статистически не значим; *R* – корреляция Спирмена; *n* – число наблюдений; *p* – уровень статистической значимости коэффициента корреляции.

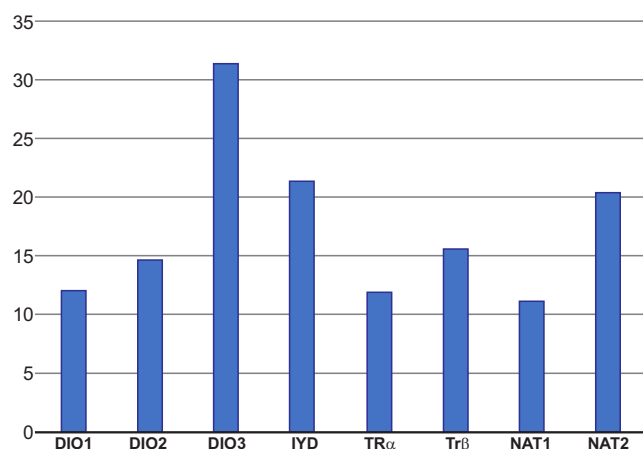


Рис. 2. Активность экспрессии исследуемых генов (выраженная в $1/Ct \times 1000$) в ткани щитовидной железы пациентов с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы

Fig. 2. Expression activity of the studied genes (expressed in $1/Ct \times 1000$) in thyroid tissue of patients with benign thyroid diseases

При проведении общей оценки интенсивности всех исследованных генов (суммарно) выявлено, что больше всего «молчащих» генов было в группе МУЗ, а больше всего активных – в группе МУТЗ. Очевидно, что наибольшая активация экспрессии и интенсификация метаболизма происходит при ток-

сических вариантах зоба. Для выяснения причин и раскрытия механизмов этих явлений необходимы дальнейшие исследования на большем количестве материала.

В таблице 6 представлена частота вариантов профилей экспрессии ключевых факторов периферической конверсии дейодиназ (*DIO1*, *DIO2*, *DIO3*) у пациентов в зависимости от клинического варианта патологии ЩЖ.

Из таблицы 6 видно, что при ДТЗ и МУТЗ наиболее активный профиль дейодиназ был у 25–33,3 % пациентов, а при МУЗ этот вариант выявлен только у 18,2 % больных. Кроме того, абсолютное «молчание» всех изоферментов дейодиназ (столбец *DIO1–DIO2–DIO3–*) встречалось только в группе с МУЗ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование впервые оценивает экспрессию генов йодтирон-дейодиназ 1-го, 2-го и 3-го типов, йодтирозин-дейодиназы, рецептора тиреоидных гормонов альфа и бета и ацетилтрансфераз 1-го и 2-го типов в образцах ткани щитовидной железы у пациентов Иркутской области с эутиреоидным и токсическим зобом, а также показывает его зависимость от клинического варианта и осложнений заболевания.

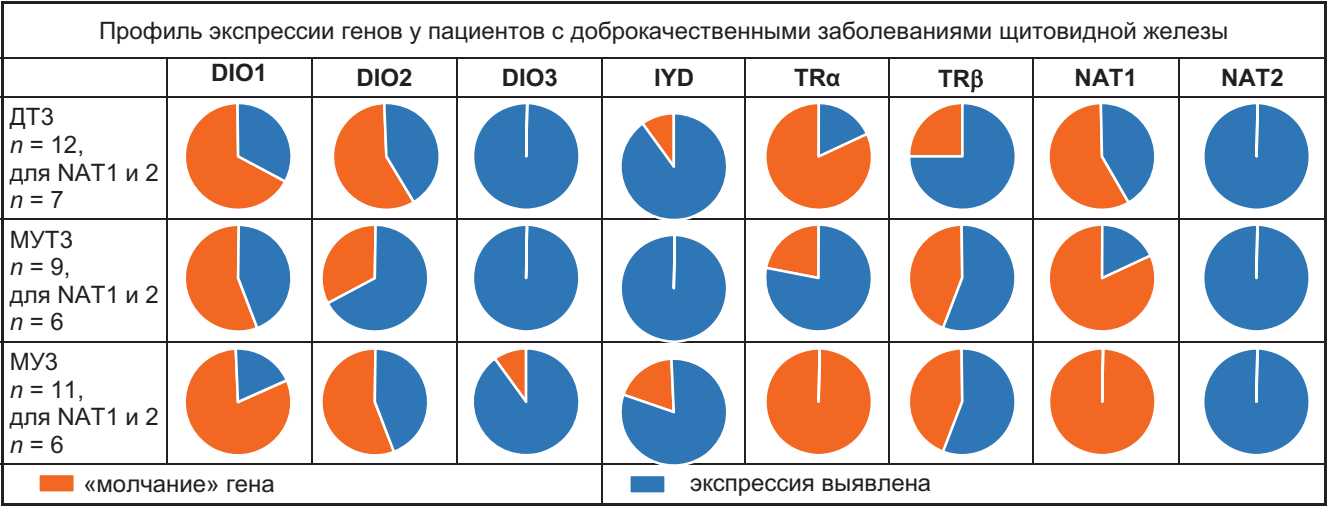


Рис. 3. Суммарная выявляемость экспрессии генов в ткани щитовидной железы пациентов с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы

Fig. 3. Total detection rate of gene expression in thyroid tissue of patients with benign thyroid diseases

ТАБЛИЦА 6
ЧАСТОТА ВАРИАНТОВ ПРОФИЛЕЙ ЭКСПРЕССИИ КЛЮЧЕВЫХ ФАКТОРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КОНВЕРСИИ ДЕЙОДИНАЗ (DIO1, DIO2, DIO3) У ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

TABLE 6
FREQUENCY OF VARIANTS FOR EXPRESSION PROFILES OF KEY FACTORS OF DEIODINASES (DIO1, DIO2, DIO3) PERIPHERAL CONVERSION IN PATIENTS DEPENDING ON THE CLINICAL VARIANT OF THYROID PATHOLOGY

| Группы | DIO1+ DIO2+ DIO3+ | DIO1+ DIO2+ DIO3- | DIO1+ DIO2- DIO3+ | DIO1- DIO2- DIO3+ | DIO1+ DIO2- DIO3- | DIO1- DIO2+ DIO3+ | DIO1- DIO2+ DIO3- | DIO1- DIO2- DIO3- |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| ДТЗ (n = 12) | 3 (25 %) | 0 | 1 (8,3%) | 6 (50,0 %) | 0 | 2 (16,7 %) | 0 | 0 |
| МУТЗ (n = 9) | 3 (33,3 %) | 0 | 1 (11,1%) | 4 (44,4 %) | 0 | 1 (11,1 %) | 0 | 0 |
| МУЗ (n = 11) | 2 (18,2 %) | 0 | 0 | 5 (45,4 %) | 0 | 3 (27,3 %) | 0 | 1 (9,1 %) |

Примечание. «DIO+» – экспрессия выявлена; «DIO-» – молчание гена.

Впервые выявлена активная экспрессия генов *DIO3* и *IYD* в тканях щитовидной железы человека. Установлено, что при ДТЗ экспрессия *DIO3* и *IYD* у женщин выше, чем у мужчин ($p \leq 0,05$).

Опубликованные работы посвящены оценке экспрессии гена *DIO3* в различных органах и тканях животных, рыб и птиц и не затрагивают человека.

Так, D. Katarzyńska-Banasik и соавт., оценивая экспрессию гена *DIO3* у кур-несушек породы «Бованс», показали, что наибольшая экспрессия определяется в ткани печени, в три раза меньшая – в ЩЖ, поджелудочной железе и тонкой кишке [20]. Впервые авторами выявлена экспрессия *DIO3* в яичниках, что определило регуляторную роль данного гена в контроле локальной доступности гормонов ЩЖ во время созревания фолликулов. Годом ранее эти же авторы, изучая влияния наночастиц серебра на метаболизм тиреоидных гормонов, показали повышение концентрации T_3 за счёт повышения экспрессии *DIO3* в 80 раз в щитовидной желе-

зе, при этом уровни *DIO1* и *DIO2* оставались неизменными [21]. В. J. Przybył и соавт., оценивая влияние инфузии нейропептида QRFP43 с орекси-генными свойствами у самок польских мериносовых овец, показали повышение экспрессии *DIO3* в группах овец, которым вводили QRFP43 в концентрации 10 и 50 мкг в сутки, в сравнении с контрольной группой, которой вводили раствор Рингера [22]. М. Е. Martinez и соавт. использовали мышей-самцов породы «Вистар» с дефицитной экспрессией *DIO3* в качестве модели тиреотоксикоза и показали, что самки, рождённые от таких самцов, имеют большую массу тела и жировую массу за счёт повышения экспрессия гена лептина и его концентрации в сыворотке крови и снижения экспрессии *IYD* [23].

При МУТЗ экспрессия *TRα* выявляется чаще, чем при ДТЗ и МУЗ ($p \leq 0,05$). Ранее было показано, что при развитии МУЗ вследствие йодного дефицита, а также при прогрессировании ДТЗ наблюдается снижение экспрессии *TRα* [24, 25].

Размеры щитовидной железы при многоузловом зобе согласуются с экспрессией рецепторов, определяющих метаболизм йодтиронинов: при МУЗ – с экспрессией *TRβ*, при эутиреоидном зобе – с *DIO1* ($p < 0,05$). При этом снижение экспрессии связано с уменьшением объёма ЩЖ. В нескольких исследованиях показано, что снижение экспрессии *TRβ* приводит к развитию зоба, в том числе токсического, без оценки связи с его размерами [26, 27].

Установлены различия в экспрессии *NAT1* и *NAT2* в тиреоидной ткани при доброкачественных заболеваниях. При всех вариантах заболевания экспрессируется *NAT2*; экспрессия *NAT1* при всех вариантах заболевания выявляется значительно реже.

Экспрессия *TRα* при доброкачественных заболеваниях ЩЖ не зависит от количества мРНК гена *NAT1* в тканях щитовидной железы. При многоузловом токсическом зобе экспрессия *TRα* отсутствовала реже, чем при ДТЗ ($p = 0,005$) и МУЗ ($p = 0,0003$), что указывает на взаимосвязь экспрессии *TRα* с развитием неиммунного тиреотоксикоза. При МУЗ выявлена отрицательная корреляция между временем определения экспрессии *TRβ* и массой удалённой щитовидной железы ($n = 9$; $R = -0,65$; $p = 0,04$) – чем ниже экспрессия, тем меньше масса органа.

При МУЗ более высокая экспрессия *DIO3* выявляется у больных с развитием послеоперационного пареза гортани *DIO3* ($p = 0,05$). Кроме того, при МУЗ выявлена сопряжённость объёма ЩЖ, оценённого по данным дооперационной ультрасонографии и экспрессии *DIO1* ($n = 9$; $R = -0,73$; $p = 0,02$): чем меньше объём, тем ниже экспрессия *DIO1* в ткани ЩЖ.

Для выбора генов-кандидатов мы пользовались результатами L. Fagerberg и соавт., которые провели анализ экспрессии 3500 генов в различных органах и тканях [28]. В данном анализе изучены четыре образца нормальной ткани ЩЖ, экспрессия генов в которых представлена в таблице 7.

ТАБЛИЦА 7

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ В ОБРАЗЦАХ НОРМАЛЬНЫХ ЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ (ПО ДАННЫМ NCBI)

TABLE 7

GENE EXPRESSION IN NORMAL THYROID SAMPLES (ACCORDING TO NCBI DATA)

| Гены | Экспрессия в образцах ЩЖ, RPKM ($n = 4$) |
|-------------|--|
| <i>DIO1</i> | 178,421 ± 67,084 |
| <i>DIO2</i> | 67,659 ± 21,085 |
| <i>DIO3</i> | нет данных |
| <i>TRα</i> | 11,679 ± 4,499 |
| <i>TRβ</i> | 1,375 ± 0,424 |
| <i>NAT1</i> | 0,554 ± 0,3 |
| <i>NAT2</i> | нет данных |

Примечание. RPKM (reads per kilobase per million mapped reads) – единица измерения, используемая для количественной оценки экспрессии генов с помощью методов секвенирования РНК.

Из данных таблицы 7 видно, что наиболее активным геном в ткани щитовидной железы был ген *DIO1*; в 2,6 раза слабее экспрессировался *DIO2*, а экспрессия гена *DIO3* не анализировалась. Экспрессия *TRα* была в 11,67 раза, а *TRβ* – в 129,7 раза ниже по сравнению с *DIO1*. Активность гена *NAT1* находилась на низком уровне, а ген *NAT2* не был исследован (рис. 4).

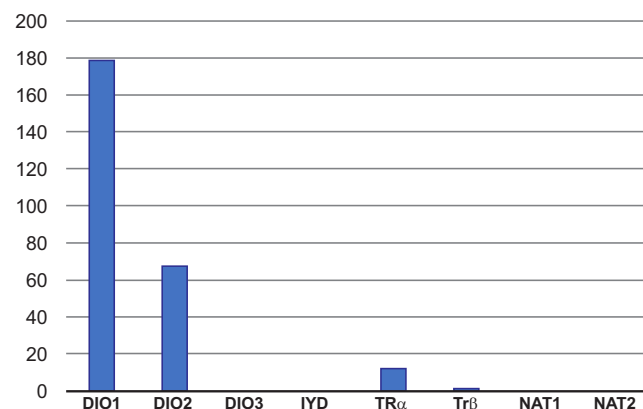


Рис. 4. Экспрессия генов в ткани щитовидной железы методом секвенирования РНК (по данным NCBI)

Fig. 4. Gene expression in thyroid tissue using RNA sequencing (according to NCBI data)

По полученному нами профилю экспрессии данные пациентов с заболеваниями щитовидной железы (рис. 2) кардинально отличались от приведённых данных. Обращает на себя внимание то, что в данной работе активность экспрессии *DIO1* в 2,63 раза выше, чем *DIO2*. В нашем же исследовании, наоборот, *DIO2* экспрессировался активнее по сравнению с *DIO1* в 1,21 раза. Такие различия могут свидетельствовать об изменённом метаболизме йодтиронинов в ЩЖ обследованных пациентов.

Исследование имело ряд ограничений: небольшой размер выборки пациентов и лиц контрольной группы; все исследуемые были жителями одного региона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование демонстрирует особенности экспрессии генов йодтирон-дейодиназ 1-го, 2-го и 3-го типов, йодтирозин-дейодиназы, рецептора тиреоидных гормонов альфа и бета и ацетилтрансфераз 1-го и 2-го типов в образцах ткани щитовидной железы у больных, оперированных по поводу эутиреоидного и токсического зоба. Показаны взаимосвязи отдельных генов с особенностями течения заболевания и осложнениями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Якубовский С.В., Кондратенко Г.Г., Салко О.Б., Кузьменкова Е.И. Эпидемиология доброкачественных заболеваний щитовидной железы у взрослого населения Республики Беларусь: анализ общенациональных статистических данных за период 2009–2019 гг. *Проблемы эндокринологии*. 2022; 68(3): 30-43. [Yakubouski S.U., Kandratsenka H.H., Salko O.B., Kuz'menkova E.I. Epidemiology of benign thyroid disorders in the adult population of the Republic of Belarus: Analysis of nationwide statistics 2009 to 2019. *Problems of Endocrinology*. 2022; 68(3): 30-43. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/probl12844>
2. Абдулхабилова Ф.М., Безлепкина О.Б., Бровин Д.Н., Вадина Т.А., Мельниченко Г.А., Нагаева Е.В., и др. Клинические рекомендации «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода». *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67(3): 10-25 [Abdulkhabirova F.M., Bezlepkina O.B., Brovin D.N., Vadina T.A., Melnichenko G.A., Nagaeva E.V., et al. Clinical practice guidelines "Management of iodine deficiency disorders". *Problems of Endocrinology*. 2021; 67(3): 10-25. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/probl12750>
3. Unlu M.T., Kostek M., Aygun N., Isgor A., Uludag M. Non-toxic multinodular goiter: From etiopathogenesis to treatment. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2022; 56(1): 21-40. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2022.56514>
4. Консенсус по лечению больных узловым/многоузловым зобом. *Голова и шея. Российский журнал*. 2023; 11(3): 77-84. [Consensus on the treatment of patients with nodular/multinodular goiter. *Head and Neck. Russian Journal*. 2023; 11(3): 77-84. (In Russ.).] <https://doi.org/10.25792/HN.2023.11.3.77-84>
5. Sayers E.W., Bolton E.E., Brister J.R., Canese K., Chan J., Comeau D.C., et al. Database resources of the national center for biotechnology information. *Nucleic Acids Res.* 2022; 50(D1): D20-D26. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1112>
6. Sabatino L., Vassalle C., Del Seppia C., Iervasi G. Deiodinases and the three types of thyroid hormone deiodination reactions. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021; 36(5): 952-964. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1198>
7. Towell H., Braun D., Brol A., di Fonzo A., Rijntjes E., Köhrle J., et al. Structural Insights into the iodothyronine deiodinase 2 catalytic core and deiodinase catalysis and dimerization. *Biomolecules*. 2024; 14(11): 1373. <https://doi.org/10.3390/biom14111373>
8. Marsan E.S., Dreab A., Bayse C.A. In silico insights into the dimer structure and deiodinase activity of type III iodothyronine deiodinase from bioinformatics, molecular dynamics simulations, and QM/MM calculations. *J Biomol Struct Dyn*. 2023; 41(11): 4819-4829. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2073271>
9. Mohammed A.H., Hoshi B., Jubair S. Deiodinase type 3 polymorphism (rs1190716) affects therapeutic response to levothyroxine. *Turkish J Pharmaceut Sci*. 2023; 20(5): 335-340. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2022.04876>
10. Köhrle J., Frädrich C. Deiodinases control local cellular and systemic thyroid hormone availability. *Free Radic Biol Med*. 2022; 193(1): 59-79. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.09.024>
11. Yao B., Yang C., Pan C., Li Y. Thyroid hormone resistance: Mechanisms and therapeutic development. *Mol Cell Endocrinol*. 2022; 553: 111679. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111679>
12. Kozyryev A., Lemen D., Dunn J., Rokita S.E. Substrate electronics dominate the rate of reductive dehalogenation promoted by the flavin-dependent iodothyronine deiodinase. *Biochemistry*. 2023; 62(7): 1298-1306. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.3c00041>
13. Olker J.H., Korte J.J., Haselman J.T., Hornung M.W., Degitz S.J. Cross-species comparison of chemical inhibition of human and *Xenopus* iodothyronine deiodinase. *Aquat Toxicol*. 2022; 249: 106227. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2022.106227>
14. Lemen D., Rokita S.E. Polar interactions between substrate and flavin control iodothyronine deiodinase function. *Biochemistry*. 2024; 63(18): 2380-2389. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.4c00357>
15. Nappi A., Murolo M., Cicatiello A.G., Sagliocchi S., Di Cicco E., Raia M., et al. Thyroid hormone receptor isoforms alpha and beta play convergent roles in muscle physiology and metabolic regulation. *Metabolites*. 2022; 12(5): 405. <https://doi.org/10.3390/metabo12050405>
16. Kim Y.A., Kim Y.A., Cho S.W., Song Y.S., Min H.S., Park I.A., et al. Increased expression of thyroid hormone receptor alpha and estrogen receptor alpha in breast cancer associated with thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2021; 47(6): 1316-1323. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.01.015>
17. Kong D., Li J., Li N., Zhang S., Xu Y. Multiple bioanalytical methods reveal a thyroid-disrupting mechanism related to the membrane receptor integrin $\alpha_v\beta_3$. *Environ Pollut*. 2021; 279: 116933. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116933>
18. Hein D.W., Millner L.M. Arylamine N-acetyltransferase acetylation polymorphisms: Paradigm for pharmacogenomic-guided therapy – A focused review. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol*. 2021; 17(1): 9-21. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1840551>
19. Su Z., Zhang Y., Tang J., Zhou Y., Long C. Multifunctional acyltransferase HBO1: A key regulatory factor for cellular functions. *Cell Mol Biol Lett*. 2024; 29(1): 141. <https://doi.org/10.1186/s11658-024-00661-y>
20. Katarzyńska-Banasik D., Kowalik-Chanek K., Kozubek A., Sechman A. Expression profile of thyroid hormone deiodinases in the adult laying hen (*Gallus gallus domesticus*). *Poult Sci*. 2025; 104(12): 106079. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2025.106079>
21. Katarzyńska-Banasik D., Kowalik K., Sechman A. Influence of silver nanoparticles on mRNA expression of thyroid hormone-related genes in the thyroid gland and liver of laying hens. *Domest Anim Endocrinol*. 2024; 86: 106820. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2023.106820>
22. Przybył B.J., Szlis M., Misztal A., Wójcik-Gładysz A. QRFP43 modulates the activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in female sheep. *Sci Rep*. 2025; 15(1): 1085. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85693-w>
23. Martinez M.E., Wu Z., Hernandez A. Paternal developmental thyrotoxicosis disrupts neonatal leptin leading to in-

creased adiposity and altered physiology of the melanocortin system. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1210414. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1210414>

24. Moran C., Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015; 29(4): 647-657. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.07.007>

25. Sasidharan Pillai S., Quintos J.B. Thyroid function tests of iodine deficiency goiter can mimic thyroid hormone resistance alpha. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022; 35(11): 1433-1436. <https://doi.org/10.1515/jpem-2022-0345>

26. Pappa T., Refetoff S. Resistance to thyroid hormone beta: A focused review. *Front Endocrinol*

(Lausanne). 2021; 12: 656551. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.656551>

27. Zheng J., Duan H., Jiang Z., Chen L., You S., Huang L., et al. Identification and functionalization of thyrotropin receptor antibodies with different antigenic epitopes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2024; 327(3): E328-E343. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00123.2024>

28. Fagerberg L., Hallström B.M., Oksvold P., Kampf C., Djureinovic D., Odeberg J., et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014; 13(2): 397-406. <https://doi.org/10.1074/mcp.M113.035600>

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Исследование и публикация статьи осуществляется в соответствии с планом научно-исследовательской работы Иркутского научного центра хирургии и травматологии, тема НИР «Персонализированный подход к профилактике и коррекции полиорганной дисфункции в лечении хирургических заболеваний» (сроки выполнения 2022–2026 гг.).

Вклад авторов

Авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Информация об авторах

Ильичева Елена Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия; врач-хирург хирургического торакального отделения, Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2081-8665>

Родионова Любовь Викторовна – к.б.н., заведующая лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

Самойлова Лилия Григорьевна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-6130>

Рой Татьяна Аркадьевна – младший научный сотрудник научного отдела клинической хирургии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3273-774X>

Берсенева Глеб Александрович – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания,

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The research and publication of the article are carried out in accordance with the research plan of the Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, research theme “Personalized approach to the prevention and correction of multiple organ dysfunction in the treatment of surgical diseases” (2022–2026).

Authors' contribution

The authors participated equally in the preparation of the publication: concept development, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article. The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria.

Information about the authors

Elena A. Ilyicheva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation; Surgeon at the Surgical Thoracic Unit, Irkutsk Regional Clinical Hospital, 664049, Irkutsk, Yubileiny, 100, Russian Federation.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2081-8665>

Lyubov V. Rodionova – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

Liliya G. Samoilova – Junior Researcher at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-6130>

Tatiana A. Roy – Junior Researcher at the Research Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3273-774X>

Gleb A. Bersenev – Cand. Sci. (Med.), Surgeon at the Portal Hypertension Unit, Irkutsk Regional Clinical Hospital, 664049, Irkutsk, Yubileiny, 100, Russian Federation; Teaching Assistant at the De-

1, Россия; врач-хирург отделения портальной гипертензии,
Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая боль-
ница, 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-8325>

Для переписки

Берсенов Глеб Александрович, glbersenev17@gmail.com

partment of Hospital Surgery, Irkutsk State Medical University,
664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-8325>

Corresponding author

Gleb A. Bersenev, glbersenev17@gmail.com

Получена 23.11.2025
Принята 01.12.2025
Опубликована 10.12.2025

Received 23.11.2025
Accepted 01.12.2025
Published 10.12.2025