

4 | 2007

Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

издатель: компания Мерк KGaA, Дармштадт, Германия
В России при поддержке компании «Никомед»



Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы

Пиа Сков Хансен, Томас Хайберг Брикс, Ласло Хегедюс



NYCOMED

Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы

^{1,2}Пиа Сков Хансен,
¹Томас Хайберг Брикс,
¹Ласло Хегедюс

Перевод В.В. Фадеева

¹Department of Endocrinology and Metabolism, Odense University Hospital, Denmark

²The Danish Twin Registry, Epidemiology, Institute of Public Health, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

Корреспонденция:
Pia Skov Hansen
The Danish Twin Registry, Epidemiology, Institute
of Public Health,
University of Southern Denmark, Odense
JB Winsløvsvej 9B
DK – 5000 Odense C
Denmark
Phone: + 45 65 50 33 76
fax: + 45 65 50 36 36
E-mail: piaskovhansen@dadlnet.dk



Пиа Скков Хансен работает в Университете Южной Дании в Оденсе. В 2005 году защитила диссертацию «Относительное значение генетических и средовых факторов в регуляции функции и размера щитовидной железы по данным датского близнецового исследования». В дальнейшем совмещала



Томас Хайберг Брикс работает в Университете Южной Дании в Оденсе. В 2001 году защитил докторскую диссертацию на тему «Генетические и средовые факторы в этиологии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы; популяционное близнецовое исследование». В последствие продолжал свои исследования в области аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с участием большой когорты женщин



Ласло Хегедюс профессор эндокринологии Университета Южной Дании и консультант по эндокринологии на кафедре Эндокринологии и Метаболизма в госпитале университета в Оденсе. Закончил университет в Копенгагене, после чего работал в нескольких столичных госпиталях до того, как получил ставку консультанта в Оденсе. Его докторская диссертация (1990) называлась «Определение объема щитовидной железы при помощи УЗИ; влияние физиологических факторов и нетиреоидных заболеваний». На протяжении многих лет является членом Европейской Тиреоидной Ассоциации, в прошлом входит в её исполнительный комитет. Ласло Хегедюс привлекается в качестве рецензента во многие журналы, входит в редколлегия журналов «Journal

of Clinical Endocrinology and Metabolism», «Clinical Endocrinology» и «Journal of the Danish Medical Association». Является автором глав в различных руководствах, посвященных различным аспектам патологии щитовидной железы, в том числе в нескольких крупных международных руководствах по эндокринологии, автор около 280 публикаций, часто приглашаемый докладчик на международных семинарах. Основные интересы: клиническая тиреоидология, этиология аутоиммунных тиреопатий и эутиреоидного зоба, роль генетических и внешних факторов в патогенезе тиреопатий, близнецовые исследования, терапия радиоактивным йодом при токсическом и эутиреоидном зобе, визуализационная диагностика, интервенционные манипуляции под контролем УЗИ. Является руководителем нескольких докторских диссертаций, в том числе докторов Хансен и Брикса.

и с помощью близнецовых исследований. Был вторым руководителем диссертации Пиа Хансен, опубликовал около 40 работ, а в настоящее время руководит несколькими исследованиями молодых коллег. Является членом Европейской Тиреоидной Ассоциации и на протяжении последних 10 лет выступает на её съездах. Часто привлекается для рецензирования статей в нескольких медицинских журналах. В последнее время начал клиническую работу на кафедре Эндокринологии и Метаболизма в госпитале университета Оденсе.

Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

В России издается при поддержке компании «Никомед».

Серия публикаций компании Мерк KGaA, Дармштадт, Германия.

В серии публикуются работы крупных международных экспертов в области тиреоидологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающихся с проблемами диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

Ответственная за издание со стороны фирмы Мерк KGaA, Дармштадт,

Германия: Зигрид Бутц (Sigrid Butz, M.D.).

Thyroid international 4 – 2007

Merck KGaA, Darmstadt, Germany – D-64271 Darmstadt

В России при поддержке компании «Никомед»

ISSN 0946-5464

Thyroid International (на русском языке)

В России – под редакцией профессора В.В. Фадеева
 Ответственная за издание от компании «Никомед»: менеджер по эндокринологии И.Р. Федак
 Обложка:

«Большой пояс» - мост, ведущий на остров Фунен, на котором самым крупным городом является Оденсе. На момент, когда он был построен в 1998 году – это был самый длинный мост со свободным размахом в мире.

Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы

Введение

Большинство заболеваний человека имеет комплексную этиологию и их фенотип определяется комплексным и варьирующим взаимоотношением генетических и средовых факторов. Выявление и определение характера этих взаимоотношений необходимо для понимания патофизиологии большинства заболеваний. Важным ресурсом для понимания взаимоотношения генетических с средовых факторов в этиологии заболевания и формирования его фенотипа являются близнецовые исследования [1]. За последние 50 лет был выполнен целый ряд классических близнецовых исследований, а также близнецовых исследований

случай-контроль, посвященных заболеваниям щитовидной железы (ЩЖ). Они изучали различные аспекты как явной патологии ЩЖ (болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, зоб), а также ряд физиологических параметров, таких как уровень ТТГ, объём ЩЖ, её морфологию и носительство антител к ЩЖ. В любом случае, результаты этих исследований представляли конкретный клинический интерес. Они во многом легли в основу современного понимания патогенеза заболеваний ЩЖ. В этом обзоре мы кратко описываем основную методологию близнецовых исследований и их основные результаты в области изучения ЩЖ.

Основная концепция и методология близнецовых исследований

Классические близнецовые исследования

Классические близнецовые исследования проводятся с участием монозиготных пар близнецов (МБ), которые генетически идентичны, в связи с чем, любые отличия между ними связаны с воздействием факторов окружающей среды [2]. С другой стороны, у дизиготных близнецов (ДБ), как и у обычных братьев и сестер (сисбсов) идентично только около 50% ядерной ДНК. В связи с этим, отличия между ДБ определяются комбинацией средовых и генетических факторов [2]. Чем больше в патогенезе фенотипа какого-то заболевания или состояния доминирует генетический компонент, тем более схожими будут фенотипы у МБ и ДБ [2]. Продемонстрировать большее сходство МБ по сравнению с ДБ можно при сопоставлении уровня конкордантности МБ и ДБ, если сравниваемые показатели дихотомичны или при помощи коэффициента внутригрупповой корреляции, если показатели непрерывны. Кроме того, разделить и рассчитать степень влияния генетических средовых факторов на определенный фенотип можно при помощи ряда количественных аналитических технологий, разработанных для близнецовых исследований [1, 3]. В результате может быть оценена

некая «наследуемость», которая зависит от того, в какой степени генетические факторы определяют фенотипическую вариацию.

Близнецовые исследования случай-контроль

Близнецовые исследования широко используются с целью оценки влияния специфических факторов риска на развитие ряда заболеваний и отдельных фенотипических проявлений. Они базируются на классическом дизайне случай-контроль [4]. В соответствии с ним, отбираются пары близнецов, дискордантные по какому-то признаку или заболеванию. Другими словами, при изучении дискордантных пар близнецов, здоровые близнецы рассматриваются как контрольная группа для близнецов с каким-то признаком или заболеванием. Поскольку на близнецов, особенно МБ воздействуют одинаковые генетические и внутриутробные факторы, а также окружающая среда раннего детского периода, такой дизайн исследования позволяет подразделить эти факторы и другие, действующие в более позднем возрасте [4]. Исследования по изучению дискордантности МБ обладают наибольшей ценностью, поскольку позволяют полностью элиминировать влияние генетических факторов.

Близнецовые исследования, посвященные щитовидной железе

На протяжении последних 50 лет в области тиреологии было проведено 16 классических исследований роли генетических и средовых факторов в формировании фенотипических особенностей ЩЖ и её заболеваний [5 – 20]. Результаты этих исследований суммированы в табл. 1. Вследствие того, что каждое из этих исследований использует различные подходы в подборе близнецовых пар (размер выборки, возраст, соотношение полов, оценка зиготности, выбор фенотипа, уровень потребления йода) сравнивать их между собой достаточно сложно. Несмотря на все отличия, результаты большинства исследований сходны: они показали значимо большее сходство (конкордантность или корреляция) у МБ, по сравнению с ДБ, подтвердив значение генетических факторов в формировании фено-

типа. Более того, при помощи больших когорт близнецов и количественных аналитических технологий, недавно удалось получить достаточно валидную информацию относительно влияния генетических и средовых факторов на формирование ряда фенотипов [7, 11, 16, 18-20]. Влияние всех возможных факторов риска, оказывающих влияние на обмен тиреоидных гормонов и развитие заболеваний ЩЖ, может быть оценено при помощи методики дискордантности близнецов. На сегодняшний день среди этих факторов в близнецовых исследованиях изучены только такие факторы, как курение сигарет [21], ряд врожденных показателей [15, 22, 23], инфекция *Yersinia Enterocolitica* [24] и неравномерная инактивация X хромосомы [25]. Основные результаты этих исследований суммированы в табл. 2.

Табл. 1. Классические близнецовые исследования, изучавшие фенотип заболеваний ЩЖ, функцию и размер ЩЖ, морфологию и аутоиммунные феномены среди предположительно здоровых людей

Автор [ссылка]	Страна	Фенотип	Число случаев	Конкордантность или корреляция		p
				Монозиготные	Дизиготные	
Greig et al, 1967 [5]	Шотландия	Зоб	68	0.82 (0.69 - 0.95)	0.57 (0.31 - 0.83)	0.067
Malamos et al, 1967 [6]	Греция	Зоб	157	0.83 (0.74 - 0.93)	0.62 (0.52 - 0.72)	0.005
Brix et al, 1999 [7]	Дания	Зоб	103	0.42 (0.26 - 0.59)	0.13 (0.06 - 0.24)	<0.001
Harvald et al, 1956 [8]	Дания	Зоб и гипертиреоз	37	0.76 (0.58 - 0.94)	0.25 (0.23 - 0.79)	0.002
Verschuer, 1958 [9]	Германия и Дания	Гипертиреоз	138	0.64 (0.53 - 0.75)	0.06 (0.00 - 0.12)	<0.001
Brix et al, 1998 [10]	Дания	Болезнь Грейвса	55	0.36 (0.17 - 0.59)	0.00 (0.00 - 0.11)	0.012
Brix et al, 2001 [11]	Дания	Болезнь Грейвса	105	0.35 (0.21 - 0.50)	0.03 (0.01 - 0.12)	0.001
Ringold et al, 2002 [12]	США	Болезнь Грейвса	96	0.29 (0.16 - 0.46)	0.04 (0.01 - 0.13)	0.001
Brix et al, 2000 [13]	Дания	АИТ	24	0.55 (0.23 - 0.83)	0.00 (0.00 - 0.25)	0.010
Buchanan et al, 1966 [14]	Шотландия	АТ-ТГ	15	0.29 (0.00 - 0.62)	0.25 (0.00 - 0.55)	0.876
		АТ-ТПО	39	0.46 (0.25 - 0.66)	0.35 (0.13 - 0.58)	0.522
Phillips et al, 2002 [15]	Англия	АТ-ТГ	58	0.74 (0.58 - 0.91)	0.32 (0.16 - 0.49)	<0.05
		АТ-ТПО	56	0.64 (0.44 - 0.84)	0.35 (0.19 - 0.51)	<0.05
Hansen et al, 2006 [16]	Дания	АТ-ТГ / АТ-ТПО	70	0.45 (0.22 - 0.67)	0.15 (0.00 - 0.33)	0.022
		АТ-ТГ	1136	0.48 (0.39 - 0.57)*	0.18 (0.06 - 0.29)*	<0.001
		АТ-ТПО	1136	0.65 (0.57 - 0.71)*	0.13 (0.02 - 0.13)*	<0.001
Meikle et al, 1988 [17]	США	ТТГ	60	0.38*	0.48*	НЗ
		Т4		0.54*	0.35*	<0.05
		св. Т4		0.72*	0.50*	<0.01
		Т3		0.42*	0.49*	НЗ
		ТГ		0.49*	0.59*	НЗ
Hansen et al, 2004 [18]	Дания	ТТГ	1138	0.64 (0.56 - 0.70)*	0.29 (0.18 - 0.39)*	<0.001
		св. Т4		0.63 (0.56 - 0.70)*	0.30 (0.19 - 0.40)*	<0.001
		св. Т3		0.59 (0.51 - 0.66)*	0.37 (0.27 - 0.47)*	<0.001
Hansen et al, 2004 [19]	Дания	Объем ЩЖ	520	0.71 (0.60 - 0.79)*	0.18 (-0.01 - 0.36)*	<0.001
Hansen et al, 2005 [20]	Дания	Узлы в ЩЖ	74	0.57 (0.36 - 0.76)	0.36 (0.17 - 0.56)	0.074
		Многоузловой зоб	29	0.59 (0.25 - 0.84)	0.17 (0.00 - 0.53)	0.039
		Солидарный узел в ЩЖ	45	0.22 (0.00 - 0.53)	0.30 (0.09 - 0.53)	0.678

Замечание: В связи со сложностями в наборе близнецовых пар, различным распределением пола и возраста, проблемами с определением фенотипа, различными методами, использовавшимися для оценки зиготности, результаты представленных исследований напрямую не сопоставимы.

* внутригрупповая корреляция;

НЗ – статистически незначимые отличия

Близнецовые исследования заболеваний щитовидной железы

306

В регионах, где распространён эндемический зоб, конкордантность по зобу у женщин МБ превышает 83% по сравнению с 50 – 60% для ДБ [5, 6]. В неэндемичных по зобу регионах конкордантность по зобу значительно ниже [7], но всё-таки значительно больше для МБ пар близнецов по сравнению с ДБ, что свидетельствует о том, что генетический фактор имеет значение в патогенезе зоба как в эндемичных, так и в неэндемичных регионах. Если принять значение генетического компонента, возникает вопрос, насколько он значим для развития зоба? В эндемичных по зобу регионах наследственная предрасположенность по развитию зоба для женщин составила 39% (СІ95%: 0 – 79%) [5] (рис. 1). Другими словами, в регионах йодного дефицита вклад генетических факторов в развитие зоба может варьировать от 0 до 79%, но наиболее вероятно составляет 39%. В противоположность этому, в популяционных близнецовых исследованиях, выполненных в неэндемичных регионах, вклад генетических факторов в развитие зоба оценен как ещё больший: 82% (СІ95%: 67 – 97%) [7] (рис. 1). Таким образом, как эндемический, так и спорадический зоб развивается на основе наследственной предрасположенности под воз-

действием факторов окружающей среды, при этом баланс между генетическими и средовыми факторами вероятно коррелирует с уровнем потребления йода. В йододефицитных регионах большее значение имеют факторы окружающей среды, тогда как при нормальном потреблении йода доминируют генетические факторы (рис. 1). Отсюда становится очевидным, что гены, определяющие предрасположенность к развитию зоба, проще выявляются в неэндемичных по зобу регионах [26].

Биометрическое близнецовое моделирование показало, что факторами окружающей среды объясняются 20 – 60% фенотипических вариаций в плане развития зоба (рис. 1). Наряду с этим, выявлен целый ряд специфических зобогенных факторов окружающей среды, среди которых наиболее значимыми являются уровень потребления йода и курение [27, 28]. В серии близнецовых исследований в качестве факторов риска развития зоба нами были изучены курение [21] и низкий вес при рождении [23]. При этом было показано, что с зобом было ассоциировано курение, но не низкий вес новорожденного (табл. 2).

Рис. 1. Относительное значение генетических и средовых факторов в развитии зоба в Шотландии и Дании

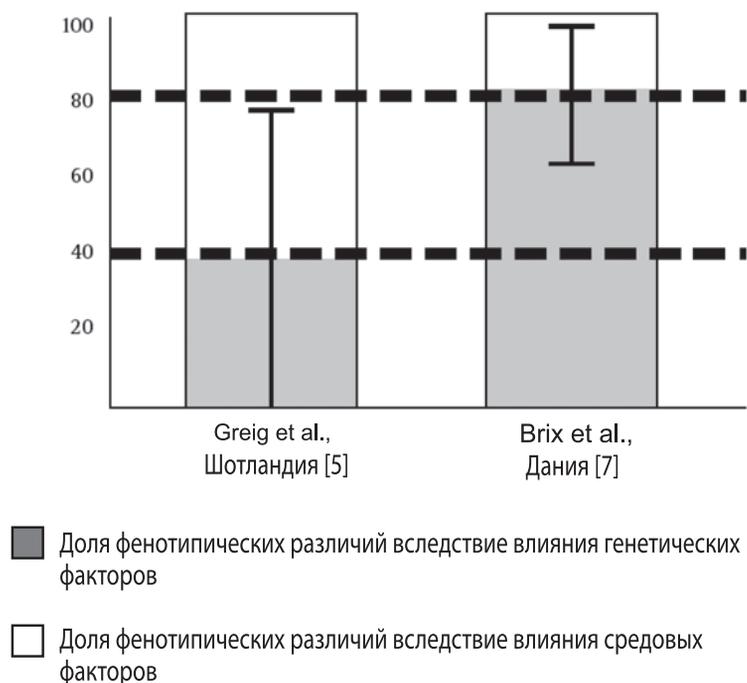


Табл. 2. Близнецовые исследования случай-контроль в изучении факторов, сочетающихся с патологией ЩЖ

Исследование	Фактор	Фенотип	Число пар	Риск (CI95%) ^a	p
Brix et al, 2000 [21]	Курение	Заболевания ЩЖ ^b	132	3.0 (1.4 - 6.6)	0.003
		Аутоиммунные заболевания ЩЖ ^c	49	3.5 (1.4 - 12.6)	0.03
		Зоб ^d	83	2.7 (1.0 - 7.6)	0.06
Brix et al, 2000 [22]	Низкий вес при рождении	Аутоиммунные заболевания ЩЖ ^c	49	0.98 (0.92 - 1.08)	НЗ
		Зоб ^d	82	1.01 (0.95 - 1.08)	НЗ
Phillips et al, 2002 [15]	Низкий вес при рождении	Уровень АТ-ТПО	14	Нет информации	0,01
		Уровень АТ-ТГ	16	Нет информации	0,15
Brix et al, 2006 [23]	Низкий вес при рождении	Уровень АТ-ТПО	509	-0.004 (-0.024-0.017) ^f	0,71
		Уровень АТ-ТГ	512	-0.005 (-0.025-0.014) ^f	0,59
Hansen et al, 2006 [24]	Инфекция <i>Yersinia</i> , IgA	Антитела к ЩЖ ^e	89	0.94 (0.49 - 1.83)	0.866
	Инфекция <i>Yersinia</i> , IgG	Антитела к ЩЖ ^e	89	1.35 (0.72 - 2.53)	0.345
Brix et al, 2005 [25]	Несимметричная инактивация X-хромосомы	Аутоиммунные заболевания ЩЖ ^c	26	9.0 (1.64-49.4)	0.022
		Болезнь Грейвса	17	6.0 (0.94-38.5)	0.125

a – представлен в виде отношения шансов

b – включают клинически выраженную болезнь Грейвса, АИТ, эутиреоидный зоб и узловой токсический зоб

c – включают клинически выраженную болезнь Грейвса и АИТ

d – включают клинически выраженный эутиреоидный зоб и узловой токсический зоб

e – включает наличие либо АТ-ТПО (>10 кМЕ/л), либо АТ-ТГ (>20 кМЕ/л) у лиц с эутиреозом

f – в данном случае риск представлен в виде регрессионного коэффициента

НЗ – статистически незначимые отличия

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы

На сегодняшний день выполнено всего несколько классических исследований, посвященных клинически явным и четко подтвержденным заболеваниям ЩЖ, таким как болезнь Грейвса (БГ) [10 – 12] и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [13], базирующихся на популяционных выборках близнецов. Все исследования обнаружили большую конкордантность среди МБ, чем среди ДБ (табл. 1), что подтверждает значимость генетических факторов в этиологии БГ и АИТ. С другой стороны, конкордантность среди МБ, совместно для БГ и для АИТ, в отдельных случаях при длительности наблюдения пары более 25 лет достигала почти 100%. Это свидетельствует о важности средовых факторов, которые имеют этиологическое значение в формировании варианта фенотипа заболевания.

Если принять то, что как средовые, так и генетические факторы имеют значение для развития этих заболеваний, возникает вопрос о том, каков их удельный вес. При помощи структурного эквационального моделирования мы показали, что 79% (CI95%, 38 – 90%) измеряется значением генетического фактора в развитии БГ [11]. В соответствии с этой моделью на средовые факторы, объясняющие фенотипическую вариабельность, приходится оставшийся 21% (CI95% 10 – 37%) [11]. Эти данные, которые были получены на двух независимых когортах, подтверждают не только значимость генетического фактора в этиологии БГ,

но то, что его влияние в развитии заболевания сопоставимо с таковыми при других аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и сахарный диабет I типа [29, 30].

В последние годы мы провели близнецовые исследования с целью изучения роли курения [21], низкого веса плода [23] и феномена несимметричной инактивации X-хромосомы [25] в развитии клинически явных аутоиммунных заболеваний ЩЖ (АЗЩЖ). Нами было показано, что курение ассоциировано с повышенным риском развития АЗЩЖ (табл. 2). Наибольшее значение имело то, что эта ассоциация была наиболее выражена у МБ (отношение шансов (ОШ) = 6,0), по сравнению с ДБ (ОШ = 2,7), что элиминирует возможное влияние генетических факторов. Более того, мы обнаружили, что близнецы с АЗЩЖ курили значительно больше, по сравнению с их некурящими сибсами; это свидетельствует о кумулятивном влиянии курения табака на развитие АЗЩЖ, особенно БГ. В противоположность этому, мы не обнаружили отличий по весу при рождении между близнецами дискордантных по АЗЩЖ пар (табл. 2). Кроме того, при помощи логистической регрессии мы изучили связь других характеристик при рождении, таких как длина тела, с развитием тиреоидной патологии. Этой связи обнаружено не было.

В исследовании с участием дискордантных пар близнецов мы изучили ассоциацию АЗЩЖ с феноменом несимметричной инактивации X-хромосомы [25]. Было обнаружено, что распространенность этого феномена у женщин-близнецов с АЗЩЖ, БГ и АИТ составила соответственно 34, 37 и 31%, что существенно выше, чем среди контрольных близнецовых пар, соответственно 11% ($p = 0,003$), 14% ($p = 0,045$) и 8% ($p = 0,057$). В

соответствии с этим, мы обнаружили сильную ассоциацию между несимметричной инактивацией X-хромосомы и клинически явными АЗЩЖ и БГ (табл. 2). По нашему представлению, эти данные позволяют предполагать определенное значение несимметричной инактивации X-хромосомы в патогенезе АЗЩЖ; в какой-то мере, она может объяснить большую предрасположенность женщин к развитию этих заболеваний.

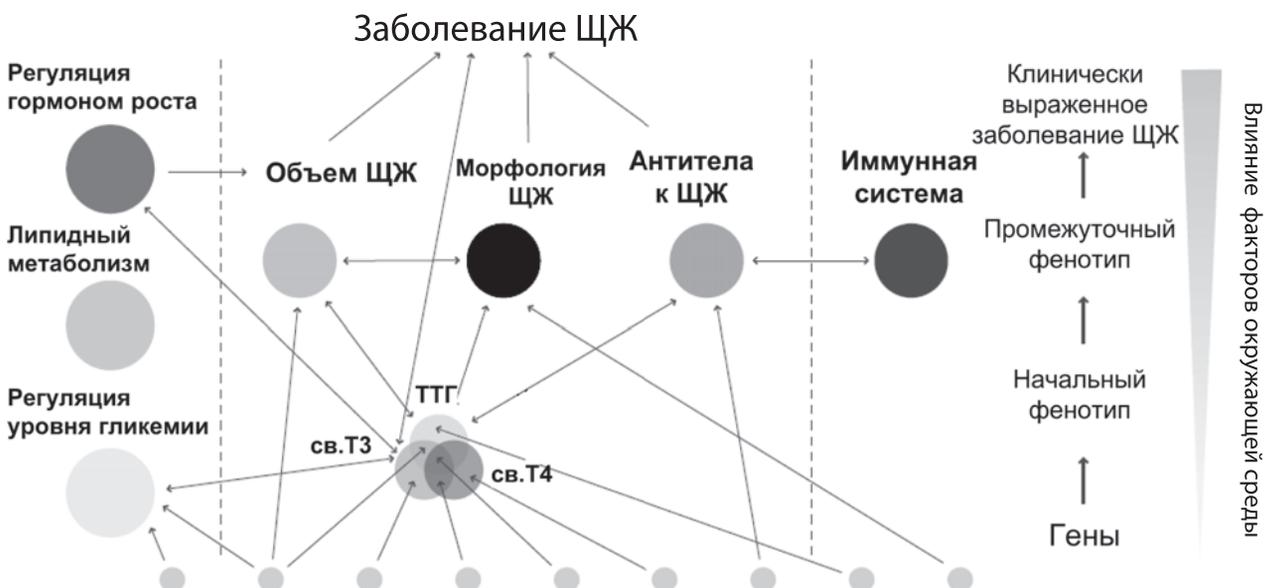
Исследования с участием здоровых близнецов

Для чего обследовать здоровых близнецов?

Клинически выраженные заболевания ЩЖ, такие как АЗЩЖ и зоб, представляют собой комплекс мультидетерминированных проявлений, предопределяющихся многочисленными генами и факторами окружающей среды, каждый из которых вносит свой вклад в окончательную клиническую презентацию заболевания [26, 31, 32]. Несмотря на достаточно интенсивные исследования, механизмы развития клинически явных заболеваний остаются не вполне понятными [33]. Когда речь идет о конкретной патологии, она, как признак, рассматривается только дихо-

томически: либо заболевание есть, либо его нет (здоровье). На самом же деле, определение нормы и патологии не столь однозначно. Как правило, речь идет о некоем континууме, начиная с отсутствия болезни и полного здоровья, заболевания при отсутствии симптомов, до клинически явной болезни. Казалось бы, такое заболевание, как АИТ имеет более или менее ясные диагностические критерии, которые базируются на ряде биохимических показателей. Тем не менее, дискуссии последних лет о референсных интервалах для уровня ТТГ [34 – 36] заметно умень-

Рис. 2. Упрощенная схематическая диаграмма иерархии составляющих фенотип ЩЖ. Перевернутый треугольник справа представляет убывающие эффекты факторов окружающей среды на различных этапах биохимической и физиологической иерархии ЩЖ.



шили эту ясность. В связи же с тем, что критерии диагностики заболевания стали не столь чёткими, в различные исследования стали включаться лица с разным фенотипом. При этом на результатах исследований, изучающих этиологию заболевания, а особенно гены и локусы, предопределяющие предрасположенность к нему, могут отразиться даже минимальные фенотипические отличия пациентов [37 – 40]. Отчасти именно в этом и состоит причина сложностей выявления генов и локусов предрасположенности к заболеваниям, установленным на основании многих критериев [40]. Это побуждает использовать для изучения таких заболеваний другие методы.

Для изучения окончательного фенотипа заболевания, т.е., клинически выраженной патологии, может использоваться разделение этого сложного фенотипа на составляющие [40, 41]. Эти отдельные составляющие заболевания могут значительно теснее соотноситься с молекулярными основами заболевания, по сравнению с его окончательным фенотипом, который диагностируется на основании некоей клинической классификации [37] (рис. 2). Наиболее интересны те отдельные проявления заболеваний, которые могут быть достаточно легко выявлены сразу у большого числа людей. Эти фенотипические проявления в идеале должны отвечать следующим критериям [37]:

1. Надежно выявляемый показатель, который остается стабильным с течением времени.
2. Показатель чётко ассоциирован с выявляемым заболеванием.
3. К этому проявлению (показателю) есть наследственная предрасположенность, как минимум такая же как и к изучаемому заболеванию.

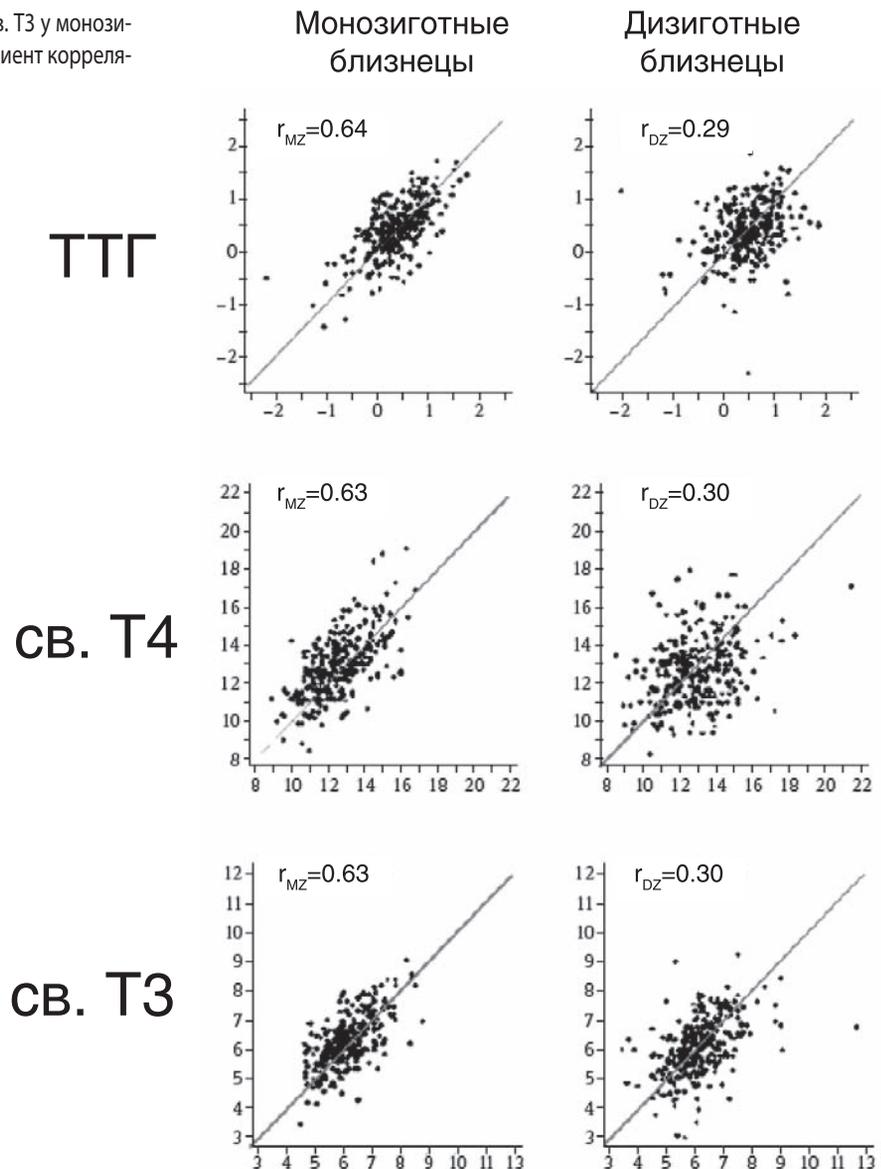
В соответствии с этим, наша гипотеза состоит в том, что понимание этиологии клинически выраженного заболевания ЩЖ может быть улучшено путем изучения отдельных биохимических и физиологических показателей, лежащих в его основе. При патологии ЩЖ могут быть обнаружены различные феномены, выявляемые при помощи биохимических и инструментальных методов на различных стадиях заболевания.

Изучение регуляции биохимических и физиологических параметров ЩЖ в норме, может привести к пониманию патогенеза заболеваний ЩЖ. С этим посылом мы провели серию близнецовых исследований, направленных на отдельные проявления заболеваний ЩЖ, выявляемые у здоровых близнецов без нарушений функции ЩЖ. Нами были исследованы такие параметры, как функция ЩЖ, объем ЩЖ, морфология ЩЖ и носительство антител к ЩЖ, поскольку именно эти параметры используются для диагностики ее заболеваний. Каждый из этих параметров представляет маленькую деталь большой мозаики. С другой стороны, все эти компоненты связаны друг другом и, в той или иной мере зависимы друг от друга. То есть при развитии заболевания ЩЖ изменения одного параметра, само по себе, может обусловить изменение другого.

Функция щитовидной железы

Регуляция функции ЩЖ имеет особое значение, поскольку показатели, её характеризующие, относятся к диагностическим критериям большинства заболеваний ЩЖ [38]. Лишь несколько близнецовых исследований посвящено изучению относительного значения факторов, ассоциированных с функцией ЩЖ. По данным исследования, в которое было включено всего 15 МБ и 15 ДБ пар, наследственная детерминированность уровня св. Т₄ составила 44% [17], тогда как её вообще не было обнаружено для уровня ТТГ и св. Т₃ [17]. В противоположность этому, в нашем достаточно крупном исследовании, в которое вошли 1380 близнецов без нарушения функции ЩЖ, коэффициент корреляции между этими показателями был значимо выше для МБ по сравнению ДБ (табл. 1, рис. 3) [18]. На основании большего фенотипического сходства у МБ (значимо больший коэффициент корреляции), по сравнению с ДБ, мы сделали вывод о том, что вариабельность, обусловленная генетическими факторами, составляет около 65% [18]. Потенциальный эффект таких факторов, как возраст, пол, местожительства (уровень потребления йода) и отношение к курению изучались при помощи множественного линейного регрессионного анализа. Как оказалось, эти факторы оказывали очень небольшое влияние на изучаемые показатели.

Рис. 3. Корреляция уровня ТТГ, св. Т4 и св. Т3 у монозиготных и дизиготных близнецов (коэффициент корреляции везде больше для МБ)



В описанных исследованиях уровни ТТГ, св. Т4 и св. Т3 анализировались независимо друг от друга. Тем не менее, складывается впечатление, что наследственные факторы обуславливают и взаимосвязь (соотношение) между этими показателями, кроме того, видимо один и тот же ген может оказывать влияние сразу на несколько обсуждаемых параметров. Нами было проведено классическое близнецовое исследование, в котором изучался вопрос о том, могут ли уровни циркулирующих ТТГ и тиреоидных гормонов регулироваться некими общими генами (плейотропность). Мы обнаружили некоторую положительную корреляцию ($r = 0,32$) уровня св. Т4 и св. Т3 [42]. Кроме того, была выявлена значимая генетическая корреляция ($r_g = 0,25$, CI 95%: 0,14 – 0,35), свидетельствующая о том, что одни и те же гены обуславливают оба фено-

типических признака (плейотропность) [42]. При расчетах выяснилось, что общий генетический компонент, определяющий уровень Т3 совпадает с таковым для уровня Т4 всего на 7%, что подразумевает преимущественные генетические отличия для этих показателей. Другими словами, результаты наших исследований позволяют предположить наличие дискретной генетической плейотропности между уровнями св. Т4 и св. Т3 [42]. Генетическая корреляция между уровнями ТТГ и св. Т4, а также между уровнями ТТГ и св. Т3 значимо не отличалась от нуля.

До сих пор мы предполагали, что показатели, характеризующие обмен тиреоидных гормонов, в существенной мере обусловлены генетическими факторами. Тем не менее, эти факторы до настоящего времени остаются неизвестными. Путём включе-

ния измеренных генотипов (для которых установлена ассоциация) в количественную генетическую модель, можно идентифицировать генетические варианты, которые определяют вариабельность, а также определить роль наследственности в проявлении признака [43].

Изучение генетических вариантов, которые определяют проявление обсуждаемых признаков, может расширить наше понимание физиологии и глобальной архитектуры комплексных генетически детерминированных признаков. К очевидным генам-кандидатам, участвующим в контроле системы гипофиз-ЩЖ, относится ген рецептора ТТГ (рТТГ), локализованный на хромосоме 14q31 [44]. Наиболее хорошо изученным полиморфизмом этого гена является полиморфизм Asp727Glu [44, 45]. В нашем недавнем близнецовом исследовании мы показали, что полиморфизм Asp727Glu гена рТТГ ассоциирован с циркулирующим уровнем ТТГ в здоровой датской популяции [46]. Уровень ТТГ дозозависимо снижается по мере уменьшения числа аллелей Glu727. С другой стороны, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что роль этого полиморфизма в общем генетическом вкладе в формировании фенотипа (уровень ТТГ) составляет менее 1% [46]. Кроме того, влияние этого полиморфизма на генетическую вариацию было весьма незначительно.

Объем щитовидной железы

В нашем недавнем исследовании мы изучали роль генетических и внешнесредовых факторов для формирования того или иного объема ЩЖ [19]. Коэффициенты корреляции оказались существенно выше для МБ, по сравнению с ДБ (табл. 1). Перерасчет этих коэффициентов с учетом такого фактора как курение, минимально отразился на результате. С другой стороны, перерасчеты с учетом пола показали значительно большие отличия для мужчин по сравнению с женщинами [19]. При математическом моделировании с учетом потенциальных ошибок и факторов риска, наследуемость объема ЩЖ составила 71% (CI95% 61 – 78%) [19]. Этот показатель значимо не отличался между мужчинами и женщинами. В небольшом исследовании Langer et al [47] было выявлено большее сходство объемов щитовидной железы у МБ и ДБ.

Морфология щитовидной железы

Целью ещё одного исследования явилось установление относительной роли генетических и средовых факторов в развитии узлового зоба [20]. Всего было обследовано 520 человек. Конкордантность для различных степеней выраженности узлового зоба была выше у МБ, по сравнению с ДБ (табл. 1). С учётом дополнительных факторов, таких как возраст, пол, отношение к курению, роль генетического компонента в патогенезе узлового зоба была оценена как 67% (CI 95% 35 – 87%). Кроме того, было показано, что существует генетическая предрасположенность к вариантам узлового зоба (солитарный узел, многоузловой зоб) [20].

Антитела к щитовидной железе

Носительство антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) у лиц без нарушения функции ЩЖ рассматривается в качестве раннего маркера аутоиммунных тиреопатий. На этой стадии процесса ситуацию еще сложно назвать патологией. На сегодняшний день опубликовано лишь небольшое число близнецовых исследований, которые изучают носительство антител к ЩЖ у лиц без нарушения её функции, а их результаты не вполне согласуются друг с другом [15, 48]. Buchanan et al. [48] сделали вывод о большем значении средовых факторов, тогда как Phillips et al. [15] обнаружили большую конкордантность по носительству антител у МБ по сравнению ДБ, что свидетельствует о большем значении генетических факторов. Тем не менее, оба обсуждаемых исследования включали относительно малые выборки, которые не позволяют делать более или менее уверенные выводы об относительной роли генетических и средовых факторов. Обследовав нашу достаточно большую популяцию здоровых близнецов, мы обнаружили больший коэффициент внутригрупповой корреляции для МБ, по сравнению с ДБ, для носительства как АТ-ТПО, так и АТ-ТГ [16] (табл. 1). При объединении подгрупп носителей АТ-ТПО и АТ-ТГ в группу носителей любых антител к ЩЖ, были получены те же данные: более высокая конкордантность для МБ, по сравнению с ДБ. При биометрическом моделировании, в котором уровень АТ-ТПО рассмат-

ривался как непрерывная переменная, влияние генетических факторов было расценено как 61% (CI95%: 49 – 70) для мужчин и 72% (CI95%: 64-78) – для женщин. Для носительства АТ-ТТ эти показатели составили 39% (CI95%: 24 – 51) для мужчин и 75% (CI95%: 66 – 81) – для женщин. Перерасчет с учетом таких факторов как пол, возраст, отношение к курению принципиально не изменил полученные результаты [16]. С целью идентификации потенциальных факторов риска, способствующих формированию этого фенотипа, нами была изучена взаимосвязь между носительством антител к ЩЖ и такими внешними факторами, как инфекция *Yersinia enterocolitica* (YE) [24] и вес при рождении [23]. Ассоциация носительства антител к ЩЖ и инфекции YE было проведено в близнецовом исследовании случай-контроль [24]. В результате оказалось, что у близнецов-носители АТ-ТПО не был повышен риск инфекции YE по сравнению с их сибсами без АТ-ТПО, в связи с чем мы заключили, что инфекция YE не ассоциирована с носительством антител к ЩЖ.

Взаимосвязь низкого веса при рождении и носительства антител к ЩЖ у лиц без нарушения её функции изучалась в двух близнецовых исследованиях случай-контроль (табл. 2). В небольшом по включенной выборке близнецов исследовании Phillips et al. [15] было показано, что среди МБ (но не ДБ) у сибсов с более низким весом при рождении определялся более

высокий уровень АТ-ТПО во взрослом возрасте. Аналогичная, но статистически незначимая тенденция, была выявлена и в отношении АТ-ТТ, в связи с чем авторы сделали вывод о возможной взаимосвязи между низким весом при рождении и носительством антител к ЩЖ.

В нашем исследовании (n=1024) здоровых близнецов без нарушения функции ЩЖ не было обнаружено ни взаимосвязи между уровнем АТ-ТПО или АТ-ТТ и весом при рождении [23]. При выделении из общей выборки пар близнецов с разницей в весе более 500 грамм и пар, рожденных более чем на 4 недели раньше срока, были получены аналогичные результаты. Ни чего не привнесла попытка перерасчета с учетом различных вмешивающихся факторов, таких как пол, зиготность, срок родов, уровень ТТГ, отношение к курению. Таким образом, можно сделать вывод о том, что носительство антител к ЩЖ без нарушения её функции не ассоциировано ни с инфекцией YE, ни с весом при рождении. Недавно нами были получены данные [46], которые свидетельствуют о том, что полиморфизм Asp727Glu в гене рецептора ТТГ не ассоциирован с уровнем циркулирующих АТ-ТПО и АТ-ТТ. Следовательно, на сегодняшний день мы пока не можем более или менее определенно говорить о том, что носительство антител к ЩЖ без нарушения её функции обусловлено некими внешними или генетическими факторами.

Заключение

Изучение больших когорт близнецов дает возможность получить достоверную информацию об относительном значении генетических факторов в этиологии различных фенотипических проявлений со стороны ЩЖ и обмене её гормонов. Сопоставление конкордантности или корреляции между МБ и ДБ позволило получить неопровержимые данные о генетическом компоненте патогенеза клинически явных заболеваний ЩЖ (болезнь Грейвса, аутоиммунный тиреоидит, зоб), а также ряда других признаков,

имеющих отношение к ЩЖ (уровень ТТГ, антитела к ЩЖ, объем и морфология ЩЖ). Биометрическое моделирование показало, что примерно 65 – 75% всех фенотипических вариантов ЩЖ обусловлено генетическими факторами, как минимум, в регионах легкого йодного дефицита. Кроме того, биометрическое моделирование позволило предположить наличие дискретной генетической плейотропии между уровнем св. Т4 и св. Т3 в сыворотке. Помимо хорошо известных половых различий в распространен-

ности аутоиммунной патологии ЩЖ, наш анализ показал, что как у мужчин, так и у женщин в патогенезе тиреопатий задействован один и тот же генетический аппарат. При изучении таких факторов, как курение, уровень инактивации X-хромосомы, вес при рождении и инфекция *Yersinia enterocolitica* у близнецов дискордантных пар, было показано, что только курение и неравномерная инактивация X-хромосомы ассоциированы с повышенным риском развития клини-

чески явной патологии ЩЖ. У здоровых близнецов оказалось возможным идентифицировать генетические и средовые факторы, которые оказывают значимое влияние на формирование различных фенотипов со стороны ЩЖ, но влияние всех этих факторов оказалось достаточно слабым. Подавляющее же большинство генетических и средовых факторов, оказывающих влияние на формирование того или иного фенотипа со стороны ЩЖ, остаётся неизвестным.

Перспективы

Основная сложность, с которой столкнулись исследования, изучающие механизмы формирования различных фенотипов со стороны ЩЖ, состоит в идентификации генов и средовых факторов, которые оказывают достаточно слабое влияние на фоне большого числа генетических и средовых вариаций. Представления о том, что близнецовые исследования позволяют получить уникальные данные, расширяющие наши представления о локализации генов, улучшить понимание их функции, а также оценить их взаимодействие с факторами окружающей среды, в последнее время набирают силу. Далеко не полный список возможного применения близнецовых исследований представлен ниже.

1. При помощи классических близнецовых исследований, в которых изучаются различные фенотипы (болезнь Грейвса, аутоиммунный тиреоидит, уровень АТ-ТПО и АТ-ТГ), может быть изучена относительная роль генетических и средовых факторов для формирования их отдельных компонентов.

2. Использование выверенной генотипической информации (например, полиморфизм HLA или гена рецептора ТТГ) в модели близнецового исследования позволяет оценить вклад полиморфизма в фенотипическую и генетическую

вариацию (например, оценить наследуемость). Влияние полиморфизма на фенотипические признаки и генетическую вариабельность может быть определено количественно при помощи структурного моделирования генотипической информации.

3. Данные, полученные при обследовании dizиготных близнецов, могут быть использованы для таких исследований, как анализ сцепления между генными локусами и изучения ассоциаций генов.

4. Сравнение идентичных близнецов является идеальным дизайном для изучения эпигенетических модификаций. МБ являются генетически идентичными индивидуумами и эпигенетические отличия между ними могут привести к дискордантности между ними по какому-то признаку. Изучение эпигенетических отличий (или сходств) при помощи метилирования ДНК и модификации структуры гистонов у МБ может способствовать углублению наших представлений о формировании специфических фенотипов. Кроме того, путем сравнения эпигенетического статуса МБ и ДБ можно оценить относительную роль унаследованных и приобретенных эпигенетических феноменов [49, 50].

Литература

1. MacGregor AJ, Snieder H, Schork NJ, Spector TD. Twins. Novel uses to study complex traits and genetic diseases. *Trends Genet* 2000; 16:131-134.
2. Neale MC, Maes HH. *Methodology for Genetic Studies of Twins and Families*. Kluwer Academic Publishers B.V., Dordrecht, The Netherlands, 2002.
3. Rijdsdijk FV, Sham PC. Analytic approaches to twin data using structural equation models. *Brief Bioinform* 2002; 3:119-133.
4. Hrubec Z, Robinette CD. The study of human twins in medical research. *N Engl J Med* 1984; 310:435-441.
5. Greig WR, Boyle JA, Duncan A, et al. Genetic and non-genetic factors in simple goitre formation: evidence from a twin study. *Q J Med* 1967; 36:175-188.
6. Malamos B, Koutras DA, Kostamis P, et al. Endemic goitre in Greece: a study of 379 twin pairs. *J Med Genet* 1967; 4:16-18.
7. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population-based twin study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3071-3075.
8. Harvald B, Hauge M. A catamnestic investigation of Danish twins; a preliminary report. *Dan Med Bull* 1956; 3:150-158.
9. Verschuer OV. Die zwillingsforschung im dienste der inneren medizin. *Verh dtsch Ges inn Med* 1958; 64:262-273.
10. Brix TH, Christensen K, Holm NV, et al. A population-based study of Graves' disease in Danish twins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:397-400.
11. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:930-934.
12. Ringold DA, Nicoloff JT, Kesler M, et al. Further evidence for a strong genetic influence on the development of autoimmune thyroid disease: the California twin study. *Thyroid* 2002; 12:647-653.
13. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:536-539.
14. Buchanan WW, Boyle JA, Greig WR, et al. Distribution of certain autoantibodies in monozygotic and dizygotic twins. *Ann Rheum Dis* 1966; 25:463-468.
15. Phillips DI, Osmond C, Baird J, et al. Is birth-weight associated with thyroid autoimmunity? A study in twins. *Thyroid* 2002; 12:377-380.
16. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, et al. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:29-38.
17. Meikle AW, Stringham JD, Woodward MG, Nelson JC. Hereditary and environmental influences on the variation of thyroid hormones in normal male twins. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:588-592.
18. Hansen PS, Brix TH, Sørensen TIA, et al. Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: A study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1181-1187.
19. Hansen PS, Brix TH, Bennedbaek FN, et al. Genetic and Environmental Causes of Individual Differences in Thyroid Size: A Study of Healthy Danish Twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2071-2077.
20. Hansen PS, Brix TH, Bennedbaek FN, et al. The relative importance of genetic and environmental factors in the aetiology of thyroid nodularity: a study of healthy Danish twins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:380-386.

21. Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L. Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160:661-666.
22. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. Low birth weight is not associated with clinically overt thyroid disease: a population based twin case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:171-176.
23. Brix TH, Hansen PS, Rudbeck AB, et al. Low birth weight is not associated with thyroid autoimmunity: a population-based twin study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3499-3502.
24. Hansen PS, Wenzel BE, Brix TH, Hegedüs L. *Yersinia enterocolitica* infection does not confer an increased risk of thyroid antibodies: evidence from a Danish twin study. *Clin Exp Immunol* 2006; 146:32-38.
25. Brix TH, Knudsen GP, Kristiansen M, et al. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5949-5953.
26. Brix TH, Hegedüs L. Genetic and environmental factors in the aetiology of simple goitre. *Ann Med* 2000; 32:153-156.
27. Laurberg P, Bulow P, I, Knudsen N, et al. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 2001; 11:457-469.
28. Hegedüs L, Karstrup S, Veiergang D, et al. High frequency of goitre in cigarette smokers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22:287-292.
29. Worthington J, Silman AJ. Genetic control of autoimmunity, lessons from twin studies. *Clin Exp Immunol* 1995; 101:390-392.
30. Kyvik KO, Green A, Beck-Nielsen H. Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ* 1995; 311:913-917.
31. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:605-618.
32. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994; 15:788-830.
33. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003; 24:694-717.
34. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13:3-126.
35. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 2006; 154:633-637.
36. Jensen E, Hyltoft PP, Blaabjerg O, et al. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:824-832.
37. Schulze TG, McMahon FJ. Defining the phenotype in human genetic studies: forward genetics and reverse phenotyping. *Hum Hered* 2004; 58:131-138.
38. Newton-Cheh C, Hirschhorn JN. Genetic association studies of complex traits: design and analysis issues. *Mutat Res* 2005; 573:54-69.
39. Spector TD, Ahmadi KR, Valdes AM. When is a replication not a replication? Or how to spot a good genetic association study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1051-1054.
40. Rice JP, Saccone NL, Rasmussen E. Definition of the phenotype. *Adv Genet* 2001; 42:69-76.
41. Sing CF, Haviland MB, Reilly SL. Genetic architecture of common multifactorial diseases. *Ciba Found Symp* 1996; 197:211-229.

42. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, et al. Genetic and environmental interrelations between measures of thyroid function in a healthy Danish twin population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E765-770.
43. Van Den Oord EJ, Snieder H. Including measured genotypes in statistical models to study the interplay of multiple factors affecting complex traits. *Behav Genet* 2002; 32:1-22.
44. Peeters RP, van Toor H, Klootwijk W, et al. Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma TSH and iodothyronine levels in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2880-2888.
45. Gabriel EM, Bergert ER, Grant CS, et al. Germline polymorphism of codon 727 of human thyroid-stimulating hormone receptor is associated with toxic multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3328-3335.
46. Hansen PS, van der Deure W.M, Peeters RP, et al. The impact of a TSH receptor gene polymorphism on thyroid related phenotypes in a healthy Danish Twin Population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66: 827-32.
47. Langer P, Tajtakova M, Bohov P, Klimes I. Possible role of genetic factors in thyroid growth rate and in the assessment of upper limit of normal thyroid volume in iodine-replete adolescents. *Thyroid* 1999; 9:557-562.
48. Buchanan WW, Boyle JA, Greig WR, et al. Occurrence of autoantibodies in healthy twins. *Clin Exp Immunol* 1967; 2 Supp 11.
49. Petronis A. Epigenetics and twins: three variations on the theme. *Trends Genet* 2006; 22: 47-50.
50. Mill J, Dempster E, Caspi A, et al. Evidence for monozygotic twin (MZ) discordance in methylation level at two CpG sites in the promoter region of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141:421-425.

Предыдущие номера журнала Thyroid International, переведенные на русский язык:

- N 3 – 2007** Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста (В.В. Фадеев)
- N 2 – 2007** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1 – 2007** История ТироМобилия (Деланж Ф., Истман С., Хосталек У., Бутц З., Смит П.)
- N 3 – 2006** Тиреоидная пероксидаза – фермент и антиген (Барбара Чарнока)
- N 2 – 2006** Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы (Дагмар Фюрер)
- N 1 – 2006** Материалы 13-го международного тиреоидологического конгресса
- N 4 – 2005** Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии (Герасимос Крассас, Вильмар Вирсинга)
- N 3 – 2005** Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ (Дэвид Калебиро, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэкос)
- N 2 – 2005** Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных (Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер)
- N 1 – 2005** Сопутствующая аутоиммунная патология при заболевании щитовидной железы (Энтони Уитман)
- N 5 – 2004** Послеродовой тиреоидит (Кувера Е. Премавардана, Джон Лазарус)
- N 4 – 2004** Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 3 – 2004** Аутоиммунный тиреоидит и беременность (Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут)
- N 2 – 2004** Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1 – 2004** Щитовидная железа и липиды: современные представления (Леонидас Дунтас)
- N 5 – 2003** Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы (Сара Толаней и Пол Ладенсон)
- N 4 – 2003** Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (Кэрол Энн Спенсер)
- N 3 – 2003** Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике (Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ)
- N 2 – 2003** Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса (Энтони Уитман)
- N 1 – 2003** Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 6 – 2002** Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 5 – 2002** Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год (Франсуа Деланж)
- N 4 – 2002** Исследование щитовидной железы в ядерной медицине (Дик Квеккебум, Эрик Креннинг)
- N 3 – 2002** Врожденный гипотиреоз (Дельберт Фишер)
- N 2 – 2002** Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (Антонино Бельфиоре)
- N 1 – 2002** Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 6 – 2001** Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации в Варшаве
- N 5 – 2001** Субклинический тиреотоксикоз (Э. Пирс, Л. Бравеман)
- N 4 – 2001** Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда? (А.Д. Тофт)
- N 3 – 2001** Резистентность к тиреоидным гормонам (О. Баккер, В.М. Версинга)
- N 1/2 – 2001** Материалы 12-го международного тиреоидологического конгресса 22 – 27 октября, Киото (Япония)
- N 5 – 2000** Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы (Энио Мартино, Фаусто Богацци, Альдо Пинчера Enio Martino, Fausto Bogazzi, Aldo Pinchera)
- N 4 – 2000** Наследственные формы рака щитовидной железы (Мартин Шлумбергер)
- N 3 – 2000** Многоузловой зоб (Петер Лаурберг)
- N 2 – 2000** Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы (Джан Р. Стокигт)

Полнотекстовые варианты предыдущих выпусков "Thyroid International" на английском языке Вы можете найти в интернете: <http://www.thyrolink.com>

Полный текст русских переводов "Thyroid International", а также другую информацию по тиреологии Вы можете найти в интернете на сервере ТИРОНЕТ: www.thyrolink.ru