

## Молекулярно-генетическое тестирование по профилю «Щитовидная железа: Болезнь Грейвса»

Лабораторный номер:  
Ф.И.О.:  
Дата рождения:  
Пол:  
Направляющее учреждение:  
Дата выдачи результата:

### Результаты генетического тестирования

Ген	Кодируемый белок	RS	Полиморфизм	Результат
TSHR	рецептора тиреостимулирующего гормона (тиреотропина)	rs1991517	2181G>C, D727E, D727 (Asp=GAC)	D/D
HLA-DQA1	Человеческий лейкоцитарный антиген		101,102,103,201,301,401,501,601, риск 301, 501	301/101-102
HLA-DQB1	Человеческий лейкоцитарный антиген		201,301,302,303,304,305,401,402,501,502,503.1,504,601,602-8, риск 201, 302	302/602-8
CTLA4	T-лимфоцит-ассоциированной серинэстеразы	rs231775	49A>G, Thr/Ala	A/G
TNFA	фактор некроза опухолей альфа	rs1800629	-308 G>A	G/G
TNFA	фактор некроза опухолей альфа	rs361525	-238 G>A	G/A
IL-4	интерлейкин - 4	rs2243250	-589C>T	T/T
IL-4RA	рецептор интерлейкина-4	rs1801275	1727A>G, Gln576Arg	A/A

### Общая информация

Болезнь Грейвса - это аутоиммунное заболевание, при котором происходит увеличение щитовидной железы и активная чрезмерная выработка гормонов щитовидной железы.

Наиболее характерными симптомами данного заболевания являются:

- экзофтальм (пучеглазие);
- резкое снижение массы тела на фоне повышенного аппетита;
- быстрая утомляемость;
- повышенная потливость, частое ощущение жара;
- тремор пальцев;
- нестабильная работа ЦНС (раздражительность, агрессия, плаксивость, склонность к депрессиям);
- аритмия, тахикардия.

## Риск аутоиммунного тиреоидита. Болезнь Грейвса



Ген	Вашгенотип	Физиологическая функция кодируемого белка	Интерпретация (ассоциировано с)
CTL4 Rs231775	A/G	кодирует иммуноглобулин CD152, который блокирует активацию T-клеток, связываясь с рецепторами его антагониста (CD28) и определяет толерантность иммунной системы.	Увеличен риск аутоиммунного тиреоидита в 1,5.
TNFA Rs1800629	G/G	Фактор некроза опухоли-α, провоспалительный цитокин. Вырабатывается клетками иммунной системы, а также фолликулярными клетками щитовидной железы, играет ключевую роль в регуляции иммунных реакций и развитии аутоиммунных заболеваний.	Полиморфизм rs1800629 ассоциирован с более высоким уровнем транскрипции гена из-за большей активности промоторной области. Следовательно, замена приводит к увеличенному уровню TNF-α, что связано с риском развития болезни Грейвса. Особенно это выражено в европейской популяции.
TNFA rs361525	G/A		Популяционный вариант. Область гена TNF-α между позициями -225 и -230 содержит регуляторную последовательность, которая действует как репрессор TNF-α, и, таким образом, мутация в положении -238 (rs361525) может нарушать регуляцию. Аллель G является аллелем риска для развития болезни Грейвса.
IL4 rs2243250	T/T	Ген IL-4 участвует в формировании иммунного ответа, играет большую роль во взаимодействии клеточных и химических факторов иммунных и воспалительных реакций (оказывает противовоспалительное действие). Способствует выработке иммуноглобулинов (белков иммунитета).  Подавляет свертывание крови. IL-4 усиливает движение иммунных клеток (нейтрофилов и макрофагов) в очаги воспаления.	Цитокин IL-4 является фактором, играющим важную роль в активации T-клеток путём регуляции ряда генов. Полиморфизм в области его промотора может нарушать нормальную экспрессию генов. Аллель T связан с повышенным сывороточным уровнем иммуноглобулина E и других цитокинов, секретируемых T-клетками. Взаимодействие этих цитокинов стимулирует выработку оксида азота и простагландинов, что может непосредственно повреждать клетки щитовидной железы, усиливая воспалительные реакции и приводя к функциональным нарушениям щитовидной железы, в том числе аутоиммунным.
IL4RA rs1801275	A/A	Рецептор интерлейкина – 4 играет роль в формировании иммунного ответа	Полиморфизм значительно усиливает реакцию рецептора на IL-4, что приводит к увеличению продукции IgE. Это может нарушать регуляцию иммунного ответа и, тем самым, играть роль в патогенезе болезни Грейвса.  Популяционный вариант.
TSHR rs1991517	D/D	Рецептора тиреостимулирующего гормона (тиреотропина)	Полиморфизм связан с изменением чувствительности рецептора к

			тиреотропному гормону (ТТГ) и ассоциирован со сниженными значениями ТТГ.  Популяционный вариант.
HLA-DQA1	301/101-102	Главный комплекс гистосовместимости.	Гаплотип DQ2 (DQA1*05:01-DQB1*02:01) связан с более высоким уровнем ТТГ. Гаплотипы DQ2 и DQ8 (DQA1*03:01-DQB1*03:02) ассоциированы с развитием целиакии, которая часто сочетается с аутоиммунным поражением щитовидной железы (в частности, тиреоидитом Хашимото и болезнью Грэйвса).  Выявлен гетерозиготный гаплотип DQ8, являющийся гаплотипом риска для развития целиакии и, следовательно, заболеваний щитовидной железы.
HLA-DQB1	302/602-8		

**ВЫВОД:** у Вас имеется незначительно повышенный риск развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Консультация эндокринолога и лечащего врача с целью составления индивидуального плана скрининговых исследований для раннего выявления и коррекции заболеваний щитовидной железы и их осложнений (контроль уровня ТТГ и тиреоидных гормонов, ультразвуковое исследование щитовидной железы).

#### ЛИТЕРАТУРА

2. Генетический паспорт основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, Е. В. Баранова [и др.]; Под ред. В. С. Баранова — СПб.: «Изд-во Н-Л», ООО, 2009. — 452 с.: ил.
3. Tu Y, Fan G, Zeng T, Cai X, Kong W. Association of *TNF-α* promoter polymorphism and Graves' disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep.* 2018;38(2):BSR20180143. Published 2018 Mar 21. doi:10.1042/BSR20180143
4. Gu LQ, Zhu W, Pan CM, Zhao L, Zhang MJ, Liu JM, et al. Tumor necrosis factor alpha (TNF-α) polymorphisms in Chinese patients with Graves' disease. *Clin Biochem.* 2010;43:223–227.
5. Silvia Martina Ferrari, Ilaria Ruffilli, Giusy Elia, Francesca Ragusa, Sabrina Rosaria Paparo, Armando Patrizio, Valeria Mazzi, Alessandro Antonelli, Poupak Fallahi, Chemokines in hyperthyroidism, *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, Volume 16, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100196>.
6. Shen, X., Yan, X., Xie, B., Xu, D., Wang, K., Zhu, J., ... Cao, F. (2014). Genetic variants of interleukin-4 gene in autoimmune thyroid diseases: An updated meta-analysis. *Autoimmunity*, 48(2), 129–135. doi:10.3109/08916934.2014.962025
7. Yabiku K, Hayashi M, Komiya I, et al. Polymorphisms of interleukin (IL)-4 receptor alpha and signal transducer and activator of transcription-6 (Stat6) are associated with increased IL-4Rα-Stat6 signalling in lymphocytes and elevated serum IgE in patients with Graves' disease. *Clin Exp Immunol.* 2007;148(3):425–431. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03366.x
8. Panicker V. Genetics of thyroid function and disease. *Clin Biochem Rev.* 2011;32(4):165–175.
9. Kårhus LL, Thuesen BH, Skaaby T, Rumessen JJ, Linneberg A. The distribution of HLA DQ2 and DQ8 haplotypes and their association with health indicators in a general Danish population. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(6):866–878. doi:10.1177/2050640618765506
10. Derya Kalyoncu and Nafiye Urganci, "Antithyroid Antibodies and Thyroid Function in Pediatric Patients with Celiac Disease," *International Journal of Endocrinology*, vol. 2015, Article ID 276575, 4 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/276575>.
11. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res.* 2007;5(3):184–192. doi:10.3121/cmr.2007.738

## Анализ проводили:

Биолог:

Врач-генетик

Рук. Лаб. Службы:

