



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЫБОРА ОБЪЕМА ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗОБА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ (ФГБОУ ВО СамГМУ), г. Самара,
Российская Федерация

Цель. Исследовать частоту полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 у пациентов с токсическими формами зоба и оценить влияние выявленных мутаций на эффективность заместительной терапии и адекватность выбора объема оперативного вмешательства.

Материал и методы. Проведено исследование полиморфизма Val174Ala у 41 пациента, оперированного по поводу ТФЗ. Средний возраст пациентов – 48,2±13,0 года; 7 мужчин и 34 женщины. У 19 диагностирован диффузный токсический зоб, у 22 – многоузловой токсический зоб; в 21 случае выполнена тиреоидэктомия, в 20 – субтотальная резекция щитовидной железы (СРЦЖ).

Результаты. Полиморфизм выявлен у 16 пациентов (39,02%): гетерозиготы (СТ тип) – у 15 пациентов (36,59%); нормогомозиготы/мутантный тип (СС тип) – у 1 (2,44%). Нормогомозиготы/дикий тип (ТТ), свидетельствующий об отсутствии полиморфизма, выявлен у 25 пациентов (60,98%). При назначении L-тироксина, исходя из дозы, указанной в клинических рекомендациях РФ, у 6 из 16 пациентов с полиморфизмом в послеоперационном периоде наблюдали явления субклинического тиреотоксикоза (ТТГ от 0,38 до 0,02 мМе/л), у 4 – частичный возврат симптомов тиреотоксикоза (ТТГ – 0,01 мМе/л). Всем этим пациентам выполнена тиреоидэктомия. В итоге у 6 пациентов доза тироксина в 125 мкг снижена до 75 мкг, еще у 4 – до 100 мкг в сутки. Остальным 6 пациентам с полиморфизмом, выявленным до операции, выполнена субтотальная резекция щитовидной железы с назначением тироксина с учетом этого фактора.

Заключение. Отмечается достоверная взаимосвязь между суточной дозировкой L-тироксина и наличием полиморфизма SLCO1B1. При назначении заместительной терапии необходимо учитывать результаты генетического исследования полиморфизма SLCO1B1, который обнаружили у 39% пациентов. При его выявлении, для предупреждения нежелательных реакций заместительной терапии и адекватного подбора дозы L-тироксина, рекомендуемым объемом оперативного вмешательства может служить СРЦЖ.

Ключевые слова: полиморфизм SLCO1B1, L-тироксин, токсический зоб, хирургическое лечение

Objective. To investigate the frequency of Val174Ala polymorphism in SLCO1B1 gene in patients with toxic goiter (TG) and to evaluate the influence of the revealed mutations on the efficacy of substitutive hormonotherapy and adequacy of the choice of the extent of TG surgery.

Methods. The study of Val174Ala polymorphism in 41 patients operated on TG was carried out. The mean age of patients was 48.2±13.0 years; 7 men and 34 women. Toxic diffuse goiter (TDG) was diagnosed in 19 patients, toxic multinodular goiter (TMG) – in 22; thus thyroidectomy (TE) was performed in 21 cases, subtotal thyroid resection (STR) – in 20 cases.

Results. The study revealed polymorphism in 16 patients (39.02%): heterozygous (CT type) – in 15 patients (36.59%); normal homozygous / mutant type (CC type) – in 1 patient (2.44%). Normal homozygous / wild type (TT), indicating the absence of polymorphism, was detected in 25 patients (60.98%). When L-T4 was administered based on the dose specified in clinical recommendations, in 6 of 16 patients with polymorphism in the postoperative period subclinical thyrotoxicosis symptoms (TSH from 0.38 to 0.02 mMe/l) were observed, in 4 patients - partial return of thyrotoxicosis symptoms (TSH – 0.01 mMe/l). All these patients underwent TE. As a result, the Thyroxine dose of 125 mcg was reduced to 75 mcg in 6 patients, and in 4 patients – to 100 mcg per day. The remaining 6 patients with preoperative polymorphism underwent STR with Thyroxine administration considering this factor.

Conclusion. Significant relationship between the daily dosage of L-T4 and the presence of SLCO1B1 polymorphism has been revealed in the study. When prescribing substitutive hormonotherapy, its necessary to consider the results of genetic testing of SLCO1B1 polymorphism, which was detected in 39% of patients. In case of polymorphism detection, the STR should be preferred in order to prevent adverse reactions of substitutive therapy and adequate dose selection.

Keywords: SLCO1B1 polymorphism, L-thyroxine, toxic goiter, surgical treatment



Научная новизна статьи

Впервые изучено наличие полиморфизма белка-переносчика L-тироксина Val174Ala в гене SLCO1B1 у пациентов с токсическими формами зоба и оценено влияние выявленных мутаций на эффективность заместительной терапии и адекватность выбора объема оперативного вмешательства. Установлено, что у 28,6% пациентов отмечается мутация в гене SLCO1B1. При выявлении полиморфизма Val174Ala, с целью предупреждения нежелательных лекарственных реакций заместительной терапии, операцией выбора может стать субтотальная резекция щитовидной железы.

What this paper adds

The presence of polymorphism of the L-thyroxine Val174Ala carrier protein in the SLCO1B1 gene in patients with toxic forms of goiter was first studied. The effect of the identified mutations on the effectiveness of replacement therapy and the adequacy of the choice of the scope of surgical intervention was also evaluated. It was established that a mutation in the SLCO1B1 gene is reported in 28.6% of patients. If Val174Ala polymorphism is detected, in order to prevent undesirable drug reactions of substitution therapy, the subtotal resection of the thyroid gland may be the operation of choice.

Введение

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) в наше время выявляются более чем у 30% жителей мира [1]. До 5% ежегодно отмечается прирост различных болезней ЩЖ [2-4]. В связи с широкой распространенностью заболеваний ЩЖ и значительно возросшей частотой оперативных вмешательств на этом органе возникает необходимость медикаментозной коррекции послеоперационного гипотиреоза. В качестве заместительного лечения в подавляющем большинстве случаев используется L-тироксин (L-T4) [5,6]. При этом в 10-15% случаев возникают нежелательные ощущения, скомпрометированные приемом неправильно рассчитанной для пациентов дозировки левотироксина [7,8]. Основанием возникновения неадекватных явлений заместительной терапии могут являться персональные генетические черты каждого индивидуума, обуславливающие фармакодинамику препарата. Гормоны ЩЖ достигают клеток-мишеней и проникают в них с использованием определенных белков-переносчиков, к которым относятся монокарбокисильные транспортеры (MCT-8, MCT-10) и органический анион-транспортный полипептид (OATP1C1). Этот полипептид входит в семейство мембранных транспортеров [9, 10, 11]. В свою очередь, белок OATP1B1, кодирующийся геном SLCO1B1, является белком-переносчиком желчных кислот, гипогликемических, гиполипидемических препаратов и гормонов щитовидной железы [12]. В частности, за замену аминокислоты валина на аланин в 174 положении последовательности аминокислот (Val174Ala) ответственен однонуклеотидный полиморфизм с.521T>C. Существующие на сегодня данные свидетельствуют о том, что полиморфизм генов воздействует на кодирующие транспортные белки и на разный уровень их экспрессии, фармакокинетику лекарственных препаратов и их биологические эффекты. В настоящее время приводятся единичные данные

о связи полиморфизма SLCO1B1 и фармакокинетики препаратов ЩЖ [13] и о возможном изменении объема оперативного вмешательства в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма. В связи с этим было проведено настоящее исследование. Цель настоящей работы – выявить распространенность полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 у пациентов с токсическими формами зоба (ТФЗ) и оценить влияние выявленных мутаций на эффективность заместительной терапии и адекватность выбора объема оперативного вмешательства.

Материалы и методы

Выполнено изучение распространенности полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 у 41 пациента, оперированного по поводу ТФЗ (многоузловой токсический зоб, диффузный токсический зоб). Все пациенты принимали после операции от 50 до 150 мкг L-T4 в сутки. Возраст больных находился в диапазоне от 23 до 68 лет, средний возраст $48,2 \pm 13,0$ года, наблюдали 7 мужчин и 34 женщины. При этом у 19 пациентов диагностирован диффузный токсический зоб (ДТЗ), у 22 – многоузловой токсический зоб (МТЗ); в 21 случае выполнена тиреоидэктомия (ТЭ), в 20 – субтотальная резекция ЩЖ (СРЩЖ).

Критерии включения: пациенты с токсическими формами зоба (диффузный токсический зоб, многоузловой токсический зоб). Критерии исключения: токсическая аденома ЩЖ, узловой и многоузловой эутиреоидный зоб, рак ЩЖ.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции – сплошной. Исследование одноцентровое, интервенционное, динамическое, ретро-проспективное (ретроспективно пациенты наблюдались в течение 2020-2022 годов, проспективно – в течение 2022-2023 годов), одновыборочное, неконтролируемое, сравнительное.

Дизайн исследования представлен на рис.1. Из 41 наблюдаемого пациента у 21 ис-

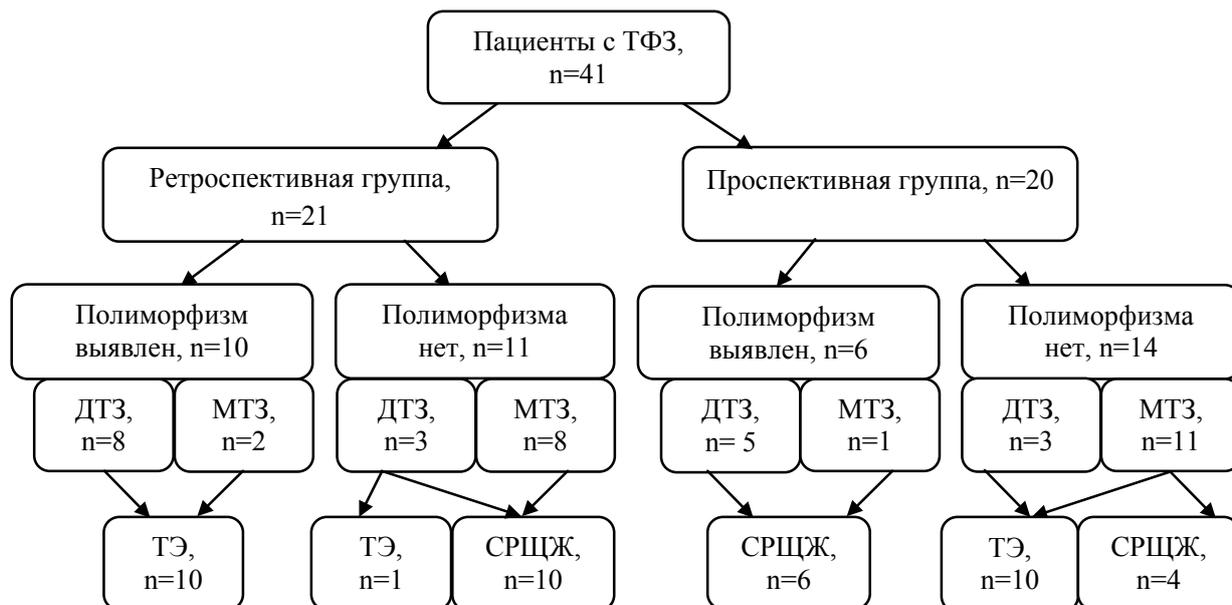


Рис. 1. Дизайн исследования.

следование полиморфизма проводилось ретроспективно, после оперативного лечения, у 20 пациентов исследование выполняли на дооперационном этапе. Для изучения частоты полиморфизма Val174Ala в гене SLC01B1 у исследуемых производился забор венозной крови. В последующем проводилось выделение лейкоцитов цельной крови с использованием набора реагентов «SNP-экспресс». Определение полиморфизма реализовывалось путем выполнения реакции амплификации методом ПЦР на амплификаторе «Bio-Rad» с флуоресцентной схемой детекции продуктов в режиме реального времени. В результате исследования полиморфизма Val174Ala аминокислотной последовательности гена SLC01B1 получили следующие варианты результатов: нормогомотиготы/дикий тип (ТТ тип), гетерозиготы (СТ тип) и нормогомотиготы/мутантный тип (СС). Наличие полиморфизма устанавливается при получении гетерозиготного типа (СТ) и мутантного гомозиготного типа (СС).

Зависимость заместительной дозы L-T4 от наличия или отсутствия полиморфизма оценивалась ретроспективно через 3-6 месяцев после операции, по достижении оптимальной дозы заместительной терапии под контролем уровня тиреотропного гормона (ТТГ).

Статистика

Статистический анализ данных выполняли в среде пакета SPSS 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NewYork, USA, лицензия 5725-A54). Для сравнения двух независимых групп применяли непараметрический Хи-критерий Пирсона.

Для сравнения двух независимых групп с признаками, представленными нормальным распределением, использовали t-критерий Стьюдента. Для расчета корреляции двух групп с нормальным распределением применялся критерий Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение пациентов по нозологии, объему оперативного вмешательства представлено в таблице 1. При сравнении частоты выполняемых операций в группе с ДТЗ и МТЗ методом Хи-критерия Пирсона статистически значимых различий не получено; не получено достоверных отличий и при изучении групп больших по нозологии, гендерному признаку, возрасту ($p = 0,508$).

При исследовании возможного полиморфизма Val174Ala генотип SLC01B1 распределился следующим образом: нормогомотиготы/дикий тип (ТТ) выявлен у 25 пациентов (60,98%); гетерозиготы (СТ) – у 15 пациентов

Таблица 1

Распределение пациентов по объему оперативного вмешательства и нозологии

	Нозология	ДТЗ	МТЗ	Итого
Объем операции				
Тиреоидэктомия		8 (19,51%)	13 (31,71%)	21 (51,22%)
СРЩЖ		11 (26,83%)	9 (19,51%)	20 (48,78%)
Итого		19 (46,34%)	22 (53,66%)	41 (100%)

(36,59%); нормогомозиготы/мутантный тип (ТТ) – у 1 пациента (2,44%) (табл. 2). При сравнении частоты выполняемых тиреоидэктомий и субтотальных резекций в группе с ТТ и СТ генотипами методом Хи-критерия Пирсона получены статистически значимые различия при $p=0,001$.

Из 21 пациента ретроспективной группы полиморфизм выявлен у 10 (СТ тип), из 20 пациентов проспективной группы полиморфизм Val174Ala выявлен у 6 (5 – СТ тип, 1 – СС тип). В итоге в 39% случаев (16 из 41) у пациентов с ТФЗ выявлен полиморфизм.

Из 21 больного ретроспективной группы 11 пациентам выполнена ТЭ, 10 – СРЩЖ, из 20 пациентов проспективной группы 10 выполнена ТЭ, 10 – СРЩЖ.

Все пациенты после тиреоидэктомии получали заместительную терапию L-T4 в дозе от 75 до 150 мкг в сутки под контролем ТТГ. В таблице 3 показано распределение дозы тироксина уже с учетом выявленного нами генотипа. При этом пациенты, носители нормогомозиготного (ТТ) генотипа, чаще получали от 100 (68%) до 125 (24%) мкг L-T4 в сутки. Пациенты, носители гетерозиготного (СТ) генотипа, чаще получали 75 (56,3%) мкг/сут. и 100 (37,5%) мкг/сут.; носитель СС генотипа получал 50 мкг/кг/сут. (табл. 3).

Следует учесть, что 11 пациентам ретроспективной группы после ТЭ сразу после операции сначала назначали заместительную дозу тироксином, исходя из дозы, указанной в клинических рекомендациях (КР), из расчета 1,7 мкг/кг/сут. [14]; 10 пациентам после СРЩЖ L-T4 назначался после исследования ТТГ, сТ4 и сТ3 – на 7-10 сутки после операции,

как правило, доза была меньшей на 25-50 мкг от рекомендуемой после ТЭ, что позволяло исключить рецидив тиреотоксикоза. В дальнейшем исследования гормонов выполняли через 1, 3, 6 месяцев после операции, при этом доза L-T4 корректировалась исходя из результатов исследования.

20 пациентам проспективной группы доза L-T4 назначалась исходя из наличия или отсутствия полиморфизма, при этом дозу уменьшали на 25 мкг/сут.

При анализе суточной дозы L-T4 в группах с наличием полиморфизма и без него методом расчета t-критерия Стьюдента получены статистически значимые отличия при $p<0,001$. При расчете взаимосвязи генотипа и суточной дозы L-T4 методом корреляции Пирсона получена средняя сила связи при $p<0,001$.

Для объективизации полученных показателей суточная доза L-T4 была рассчитана с учетом массы тела пациентов. Пациенты после ТЭ при наличии нормогомозиготного (ТТ) генотипа получали от 1,34 до 2,54 мкг/кг/сут., среднее значение составило $1,63\pm 0,35$ мкг/кг/сут. Пациенты носители СТ и СС генотипов принимали от 0,74 до 1,61 мкг/кг/сут., среднее значение составило $1,32\pm 0,3$ мкг/кг/сут. После СРЩЖ пациенты, носители нормогомозиготного генотипа, принимали от 1,1 до 1,67 мкг/кг/сут., среднее значение составило $1,34\pm 0,27$ мкг/кг/сут. В группе носителей мутантного генотипа дозировка составила 0,57 до 1,67 мкг/кг/сут., среднее значение – $0,86\pm 0,3$ мкг/кг/сут. (рис. 2).

Следует отметить, что во всех случаях при наличии полиморфизма рассчитанные дозы были в среднем значительно меньше реко-

Таблица 2

Распределение пациентов по нозологии, объему оперативного вмешательства и генотипу					
Генотип	ТТ	СТ	СС	Итого	
Объем операции					
Тиреоидэктомия	12 (29,27%)	9 (21,95%)	-	21 (51,22%)	
СРЩЖ	13 (31,71%)	6 (14,63%)	1 (2,44%)	20 (48,78%)	
Итого	25 (60,98%)	15 (36,58%)	1 (2,44%)	41 (100%)	

Таблица 3

Распределение пациентов по нозологии, объему оперативного вмешательства и генотипу					
Генотип	ТТ	СТ	СС	Всего	
Суточная доза L-тироксина (мкг)					
50	-	-	1	1	
75	1	9	-	10	
100	17	6	-	23	
125	6	-	-	6	
150	1	-	-	1	
Итого	25	15	1	41	

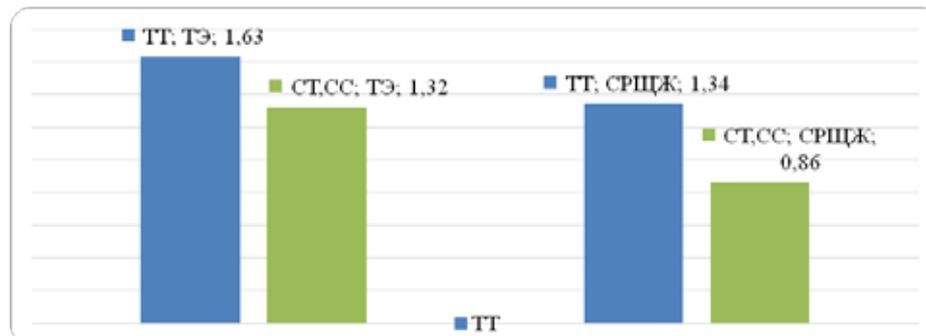


Рис. 2. Распределение суточной дозы L-T4 (мкг/кг/сут.) в зависимости от полиморфизма, массы тела и объема выполненного оперативного вмешательства.

мендуемой дозы (1,7 мкг/кг/сут.), указанной в клинических рекомендациях. Меньшая суточная доза L-T4 в группе носителей СТ и СС генотипов объясняется замедлением скорости утилизации тироксин сульфатов, следовательно, концентрация в плазме L-T4 у таких пациентов всегда выше в сравнении с носителями ТТ генотипа.

При назначении L-T4, исходя из рекомендуемой дозы, указанной в клинических рекомендациях, у 6 из 16 пациентов с выявленным полиморфизмом в послеоперационном периоде (от 3 до 6 месяцев) наблюдали явления субклинического тиреотоксикоза. Уровень ТТГ у таких пациентов находился в диапазоне от 0,38 до 0,02 мМе/л. Ещё у 4 наблюдали частичный возврат симптомов тиреотоксикоза (ТТГ – 0,01 мМе/л): пациенты отмечали периодически чувство сердцебиения, аритмии, повышение АД. Все эти 10 пациентов находились в ретроспективной группе, и всем им была выполнена ТЭ. В итоге у 6 пациентов с наличием полиморфизма и (носителей СТ генотипа), включая 4 пациентов с клиникой тиреотоксикоза, начальная доза тироксина 125 мкг была снижена до 75 мкг, еще 4 пациентам, которым изначально тироксин был назначен в дозе 125 мкг, дозировка была снижена до 100 мкг в сутки (табл. 4). Остальным 6 пациентам

с выявленным до операции полиморфизмом выполнялась СРЩЖ, и дозировка тироксина изначально назначалась с учетом этого фактора.

Проведено исследование возможной зависимости уровня антител к рецепторам ТТГ (а/т к рТТГ) и полиморфизма гена *SLCO1B1*. Исследования а/т к рТТГ выполняли до операции после достижения пациентами состояния медикаментозного эутиреоза. При расчете U-критерия Манна-Уитни получены статистически значимые отличия ($p < 0,05$), подтверждающие, что в группах пациентов, которым выполнена СРЩЖ, уровень значений а/т к рТТГ был значительно ниже, чем в группе пациентов, которым выполняли ТЭ (табл. 5).

При исследовании титра а/т к рТТГ при МТЗ получены значения от 0,8 до 18,1 Ме/мл. Титр а/т к рТТГ был повышен у 19 из представленных 22 пациентов с МТЗ. Диагноз МТЗ у всех пациентов был подтвержден при патологоанатомическом исследовании: многоузловой зоб макро-нормофолликулярного строения. По результатам патологоанатомического исследования 19 пациентов с ДТЗ получены 2 варианта заключения: «диффузный токсический зоб» (12 пациентов); «диффузный токсический зоб в сочетании с лимфоцитарным тиреоидитом» (7 пациентов).

Таблица 4

Распределение суточной дозы L-тироксина в зависимости от генотипа *SLCO1B1* и объема оперативного лечения

Объем оперативного лечения	ТЭ		СРЩЖ		Всего
	Генотип ТТ	Генотип СТ	Генотип ТТ	Генотип СТ	
Суточная доза L-тироксина, мкг					
50	-	-	-	-	1
75	1	6	-	3	10
100	4	4	13	2	23
125	5	-	1	-	6
150	1	-	-	-	1
Итого		21		20	41

Таблица 5

Оценка зависимости объема оперативного вмешательства от наличия полиморфизма гена *SLCO1B1* и уровня антител к рецепторам ТТГ

	ТТ		СТ, СС	
	ТЭ	СРЩЖ	ТЭ	СРЩЖ
ДТЗ	4,89-29,66 Ме/мл (12,44±4,59)	0,91-1,96 Ме/мл (1,4±0,52)	5,0-40,0 Ме/мл (22,19±6,78)	1,11-4,1 Ме/мл (3,1±2,4)
МТЗ	2,98-18,1 Ме/мл (11,28±3,24)	1,1-2,4 Ме/мл (1,78±0,71)	0,8-13,75 Ме/мл (7,25±3,12)	2,8-3,9 Ме/мл (3,4±1,02)

Обсуждение

Обнаружение полиморфизма в генотипе свидетельствует о замедлении временного промежутка, необходимого на выведение тироксина из организма, и о более длительной его циркуляции в крови. Это является основанием для регуляции дозы L-T4, как правило, в сторону ее снижения. При выявлении полиморфизма (генотипа СТ и СС) для снижения возможных неблагоприятных проявлений заместительной терапии в послеоперационном периоде, являющихся следствием неправильно рассчитанной для пациента дозы левотироксина L-T4, рекомендуемым объемом оперативного вмешательства может служить субтотальная резекция щитовидной железы. Данный объем оперативного вмешательства способствует снижению вероятности возникновения различных побочных эффектов экзогенного тироксина (тахикардия, нарушения сердечного ритма, повышение АД и т.п.), что является важным фактором повышения качества жизни оперированных пациентов. Существующие клинические рекомендации определяют «тотальную тиреоидэктомию» как метод выбора хирургического лечения ДТЗ и МТЗ [14]. Хотя и в них существуют оговорки, допускающие выполнение предельно субтотальной резекции ЩЖ. Основная цель хирургического лечения токсических форм зоба, указанная в рекомендациях, — это «устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, стойкая нормализация тиреоидных гормонов и ТТГ, иммунологическая ремиссия заболевания при аутоиммунном тиреотоксикозе». Однако данную цель можно достигнуть, как при выполнении ТЭ, так и при СРЩЖ.

Следует отметить, что на данный момент число научных работ, свидетельствующих о влиянии полиморфизма гена *SLCO1B1* на фармакокинетику экзогенного L-T4, не так велико. Не получено на настоящий момент и четкой статистически доказанной зависимости уровня антител к рецепторам ТТГ и наличия полиморфизма, дозы L-T4 от веса пациента и полиморфизма. Тем не менее, доказанная взаимосвязь между необходимой дозой тироксина и полиморфизмом гена *SLCO1B1* определяет

как весьма актуальную задачу продолжения исследований в этой области, формирования доказательной базы с целью внедрения индивидуализированного, основанного на фармакогенетике, подхода к назначению заместительной терапии и обоснованию объема оперативного вмешательства.

Заключение

Отмечается достоверная взаимосвязь между суточной дозировкой L-T4 и наличием полиморфизма *SLCO1B1*, который, по нашим данным, выявлен у 39% пациентов. При назначении заместительной гормональной терапии L-T4 необходимо учитывать результаты генетического исследования полиморфизма гена *SLCO1B1*. При его выявлении, для предупреждения нежелательных реакций заместительной терапии и адекватного подбора дозы L-T4, рекомендуемым объемом оперативного вмешательства может служить субтотальная резекция щитовидной железы, требующая небольшой медикаментозной коррекции.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Самарского государственного медицинского университета. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты. Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин АП, Майстренко НА, Ветшев ПС. Хирургическая эндокринология. С-Петербург: Питер, РФ; 2004. 960 с.
2. Аблаев ЭЭ, Безруков ОФ, Зима ДВ. Заболевания щитовидно-паращитовидного комплекса как социальная проблема. *ТМБВ*. 2017;20(3):146-51. <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaniya-schitovidno-paraschitovidnogo-kompleksa-kak-sotsialnaya-problema>
3. Михайличенко ВЮ, Каракурсаков НЭ, Безруков ОФ, Керимов ЭЯ, Самарин СА. Компрессионный синдром при патологии щитовидной железы. *ТМБВ*. 2020;. 23(2): 143-147. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2- 143-147
4. Михайличенко ВЮ, Штода ДЕ, Резниченко АМ, Древетняк АА, Кисляков ВВ, Гавриленко СП, Самарин СА. Сравнительная оценка дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы (ретроспективное исследование). *Соврем Проблемы Науки и Образования*. 2017;(5):25. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26757>
5. Фадеев ВВ. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: Современность и перспективы. *Клини и Эксперим Тиреологическая*. 2012;8(3):17-29. doi: 10.14341/ket20128317-29
6. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev*. 1981 Winter;2(1):87-102. doi: 10.1210/edrv-2-1-87
7. Fadeyev VV, Morgunova TB, Sytch JP, Melnichenko GA. TSH and thyroid hormones concentrations in patients with hypothyroidism receiving replacement therapy with L-thyroxine alone or in combination with L-triiodothyronine. *Hormones (Athens)*. 2005 Apr-Jun;4(2):101-7.
8. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Nov;57(5):577-85. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01654.x
9. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:439-66. doi: 10.1146/annurev.physiol.62.1.439
10. International Transporter Consortium; Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X, Dahlin A, Evers R, Fischer V, Hillgren KM, Hoffmaster KA, Ishikawa T, Keppler D, Kim RB, Lee CA, Niemi M, Polli JW, Sugiyama Y, Swaan PW, Ware JA, Wright SH, Yee SW, Zamek-Gliszczynski MJ, Zhang L. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Mar;9(3):215-36. doi: 10.1038/nrd3028
11. Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch*. 2004 Feb;447(5):653-65. doi: 10.1007/s00424-003-1168-y
12. van der Deure WM, Friesema EC, de Jong FJ, de Rijke YB, de Jong FH, Uitterlinden AG, Breteler MM, Peeters RP, Visser TJ. Organic anion transporter 1B1: an important factor in hepatic thyroid hormone and estrogen transport and metabolism. *Endocrinology*. 2008 Sep;149(9):4695-701. doi: 10.1210/en.2008-0169.
13. Александров ЮК, Сироткина АМ, Хохлов АЛ, Пампутис СН, Дякив АД. Снижение реабилитационных рисков после операций на щитовидной железе. *Практик Медицина*. 2019;17(4):133-36. <https://cyberleninka.ru/article/n/snizhenie-reabilitatsionnyh-riskov-posle-operatsiy-na-schitovidnoy-zheleze>
14. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом [Электронный ресурс] [дата обращения 2022 Фев 22]. Режим доступа: https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/hyperthyr_rael.pdf

REFERENES

1. Kalinin AP, Majstrenko NA, Vetshev PS. Hirurgicheskaya endokrinologiya. S-Peterburg: Piter, RF; 2004. 960 s.
2. Ablaev EE, Bezrukov OF, Zima DV. Zabolevaniya shchitovidno-parashchitovidnogo kompleksa kak social'naya problema. *TMBV*. 2017;20(3):146-51. <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaniya-schitovidno-paraschitovidnogo-kompleksa-kak-sotsialnaya-problema>
3. Mihajlichenko VYu, Karakursakov NE, Bezrukov OF, Kerimov EYa, Samarina SA. Kompresionnyj sindrom pri patologii shchitovidnoj zhelezy. *TMBV*. 2020;. 23(2): 143-147. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2- 143-147
4. Mihajlichenko VYu, Shtoda DE, Reznichenko AM, Drevetnyak AA, Kislyakov VV, Gavrilenko SP, Samarina SA. Sravnitel'naya ocenka differencial'noj diagnostiki dobrokachestvennyh i zlokachestvennyh novoobrazovanij shchitovidnoj zhelezy (retrospektivnoe issledovanie). *Sovrem Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2017;(5):25. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26757>
5. Fadeyev VV. Problemy zamestitel'noj terapii gipotireoza: Sovremennost' i perspektivy. *Klin i Ekspirim Tiroidologiya*. 2012;8(3):17-29. doi: 10.14341/ket20128317-29
6. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev*. 1981 Winter;2(1):87-102. doi: 10.1210/edrv-2-1-87
7. Fadeyev VV, Morgunova TB, Sytch JP, Melnichenko GA. TSH and thyroid hormones concentrations in patients with hypothyroidism receiving replacement therapy with L-thyroxine alone or in combination with L-triiodothyronine. *Hormones (Athens)*. 2005 Apr-Jun;4(2):101-7.
8. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Nov;57(5):577-85. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01654.x
9. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:439-66. doi: 10.1146/annurev.physiol.62.1.439
10. International Transporter Consortium; Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X, Dahlin A, Evers R, Fischer V, Hillgren KM, Hoffmaster KA, Ishikawa T, Keppler D, Kim RB, Lee CA, Niemi M, Polli JW, Sugiyama Y, Swaan PW, Ware JA, Wright SH, Yee SW, Zamek-Gliszczynski MJ, Zhang L. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Mar;9(3):215-36. doi: 10.1038/nrd3028

11. Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/ SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/ SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch.* 2004 Feb;447(5):653-65. doi: 10.1007/s00424-003-1168-y

12. van der Deure WM, Friesema EC, de Jong FJ, de Rijke YB, de Jong FH, Uitterlinden AG, Breteler MM, Peeters RP, Visser TJ. Organic anion transporter 1B1: an important factor in hepatic thyroid hormone and estrogen transport and metabolism. *Endocrinology.* 2008 Sep;149(9):4695-701. doi: 10.1210/en.2008-0169.

Адрес для корреспонденции

443099, Российская Федерация,
г. Самара, ул. Чапаевская, 99,
Самарский государственный
медицинский университет,
кафедра общей хирургии
и хирургических болезней,
тел. +7 903 334-22-59,
e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru,
Макаров Игорь Валерьевич

Сведения об авторах

Макаров Игорь Валерьевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии и хирургических болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0002-1068-3330>

Галкин Рудольф Александрович, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии и хирургических болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0003-3665-3161>

Романов Роман Михайлович, ассистент кафедры общей хирургии и хирургических болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0001-7799-4865>

Кудашкин Вячеслав Николаевич, студент 6 курса Института педиатрии, г. Самара, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0001-9099-3517>

Информация о статье

Поступила 4 марта 2024 г.
Принята в печать 24 мая 2024 г.
Доступна на сайте 25 августа 2024 г.

13. Aleksandrov YuK, SirotkinaAM, Hohlov AJI, Pamputis SN, Dyakiv AD. Snizhenie reabilitacionnyh riskov posle operacij na shchitovidnoj zheleze. *Prakt Medicina.* 2019;17(4):133-36. <https://cyberleninka.ru/article/n/snizhenie-reabilitatsionnyh-riskov-posle-operatsiy-na-schitovidnoj-zheleze>

14. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tireotoksikoza s diffuznym zobom (bolezn' Grejvsa), uzlovym/mnogouzlovym zobom [Elektronnyj resurs] [data obrashcheniya 2022 Fev 22]. Rezhim dostupa: https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/hyperthyr_rael.pdf

Address for correspondence

443099, Russian Federation,
Samara, Chapaevskaya st., 99,
Samara State Medical University,
Department of General Surgery
and Surgical Diseases,
tel. +7 903 334-22-59,
e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru,
Makarov Igor V.

Information about the authors

Makarov Igor V., MD, Professor, Head of the Department of General Surgery and Surgical Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0002-1068-3330>

Galkin Rudolf A., MD, Professor of the Department of General Surgery and Surgical Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0003-3665-3161>

Romanov Roman M., Assistant of the Department of General Surgery and Surgical Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0001-7799-4865>

Kudashkin Vyacheslav N., 6th Year Student of the Institute of Pediatrics.
<http://orcid.org/0000-0001-9099-3517>

Article history

Arrived: 4 March 2024
Accepted for publication: 24 May 2024
Available online: 25 August 2024