

## Оригинальные исследования

**Клинические и молекулярно-генетические аспекты липидного профиля у женщин с аутоиммунным тиреоидитом**

**Рымар О.Д., Максимов В.Н., Малышенко Ю.А., Татарникова Н.П., Шахтшнейдер Е.В., Щербакова Л.В., Мустафина С.В.**

ФГБНУ “Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины”, Новосибирск

**Цель:** у женщин с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) изучить клинические и некоторые молекулярно-генетические характеристики липидного профиля.

**Материал и методы.** Основную группу составили 109 женщин с компенсированным гипотиреозом, средний возраст  $57,2 \pm 7,8$  года, длительность заболевания  $8,0 \pm 6,4$  года, длительность менопаузы  $6,4 \pm 3,5$  года. Группа контроля сформирована из женщин без патологии щитовидной железы, обследованных в скрининг-центре НИИТПМ в рамках эпидемиологического международного исследования НАРИЕЕ (Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Центральной и Восточной Европе: когортное исследование). Всем были выполнены клинические, биохимические, гормональные, ультразвуковые исследования. В генетических исследованиях приняла участие 441 женщина: 104 пациентки основной группы с гипотиреозом и 337 женщин, составившие группу контроля (из банка ДНК популяции Новосибирска, который был создан НИИТПМ в ходе выполнения международного проекта НАРИЕЕ). Выполнено генотипирование полиморфизма rs320 (HindIII +/-) гена липопротеинлипазы (*LPL*), rs708272 (TaqIB) гена белка-переносчика эфиров холестерина (*CETP*), полиморфизма кодирующей части гена аполиipoproteина Е (*APOE*), rs2228314 (1784G/C) гена, кодирующего белок, связывающий стерол-регулирующий элемент 2 (*SREBF2*).

**Результаты.** В основной группе женщин по сравнению с группой контроля определены более высокие показатели триглицеридов (ТГ) и сниженные уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП). Подобные данные получены и при сравнении показателей липидов крови в группе женщин, достигших уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в пределах 0,4–2,5 мЕд/л на фоне проводимой заместительной терапии тиреоидными гормонами по сравнению с группой контроля (в которой ТТГ находился в пределах 0,4–2,5 мЕд/л). Не получено различий в распределении генотипов полиморфизмов TaqIB гена *CETP*, rs320 гена *LPL* и  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  гена *APOE*, rs2228314 гена *SREBF2* в сравниваемых группах. У носительниц генотипа В1В1 полиморфизма TaqIB гена *CETP* основной группы более высокий уровень ТГ и более высокие показатели индекса массы тела. Более высокие уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП определены у женщин с гипотиреозом в исходе АИТ, носительниц генотипа  $\epsilon 3/\epsilon 4$  гена *APOE*.

**Заключение.** У женщин с компенсированным гипотиреозом выше уровень ТГ и ниже уровень ХС ЛВП по сравнению с контролем. Не получено различий по частотам генотипов полиморфизмов изученных генов между группами. Показана ассоциация генов *APOE* и *CETP* с некоторыми липидными показателями.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, липиды, ген, полиморфизм, *LPL*, *CETP*, *APOE*, *SREBF2*.

### **Clinical and genetics aspects of the lipid profile in women with autoimmune thyroiditis**

**Rymar O.D., Maksimov V.N., Malyschenko Y.A., Tatarnikova N.P., Shakhshneider E.V., Shcherbakova L.V., Mustafina S.V.**

*Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation*

**Aim:** in women with Hashimoto’s disease (HD) we studied the clinical and some molecular genetic characteristics of the lipid profile.

**Materials and Methods.** Subjects for this study included 109 women with HD. The average age of  $57.2 \pm 7.8$  years, disease duration  $8.0 \pm 6.4$  years, menopause duration  $6.4 \pm 3.5$  years. Control group consisted of 85 women of similar age without thyroid pathology. Clinical and anthropometric data was collected from all participants. Whole blood samples were drawn in the morning after an overnight fasting for the measurement of serum TSH, free thyroxine (FT4), anti-thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) levels, as well as lipid concentrations and glucose. In genetic research participated 441 women: 104 women with HD and 337 healthy women (control subjects). The genotype of the subjects for TaqIB polymorphism of *CETP*, rs320 (HindIII +/-) polymorphism of *LPL*, polymorphism of the coding portion of the gene *APOE*, rs2228314 (1784G/C) polymorphism of *SREBF2* was analyzed by using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism.

**Results.** Stratified by triglycerides (TG) level increased in subjects with HD and lowered levels of cholesterol of high density lipoproteins (HDL). Similar results were obtained when comparing the indexes of blood lipids in the group of women who have reached the level of TSH in the range of 0.4–2.5 mU/l on the background of ongoing substitution therapy with thyroid hormone. Not received the differences in the distribution of genotypes of the polymorphisms of the gene *CETP* Taq1B, rs320 LPL gene and  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  *APOE* gene, rs2228314 *SREBF2* gene in the main and control groups. B1B1 Taq1B polymorphism of *CETP* of the main group had the higher levels of TG and BMI.  $\epsilon 3/\epsilon 4$  *APOE* had the higher levels of total cholesterol, *LDL* cholesterol, cholesterol non-HDL in women with hypothyroidism.

**Conclusion.** In women with compensated hypothyroidism TG levels above and below the level of HDL cholesterol compared to the control. Shown association of *APOE* and *CETP* gene with some lipids parameters.

**Key words:** hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, lipids, gene polymorphisms, LPL, CETP, APOE, SREBF2.

## Введение

Гипотиреоз занимает второе место по распространенности среди заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) после йододефицитных заболеваний. По результатам наиболее крупных эпидемиологических исследований, распространенность гипотиреоза составляет 4–21% у женщин и 3–16% у мужчин. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является наиболее частой причиной приобретенного гипотиреоза, болезнь в семь раз чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и имеет наследственный характер, природа которого в настоящее время не известна [1].

В Новосибирске по результатам проведенного скрининга по выявлению нарушений функции ЩЖ у населения в возрасте 45–69 лет частота гипотиреоза (включая субклиническую форму) составила 9%. У женщин гипотиреоз обнаруживали в 5 раз чаще, чем у мужчин (14 и 3% соответственно). Носительство антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в популяции – 15% [2]. По данным литературы, у подавляющего числа пациентов с гипотиреозом происходят проатерогенные изменения липидного обмена. Около 95% всех пациентов с гипотиреозом имеют гиперхолестеринемию [3].

В метаболизме липидов тиреоидные гормоны:

1) активируют рецепторы липопротеинов низкой плотности (ЛНП), что приводит к повышению катаболизма частиц ЛНП;

2) стимулируют белок-переносчик эфиров холестерина (СЕТР – cholesterol ester transfer protein), фермента, который транспортирует эфиры холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности 2 (ЛВП2) на фракции ЛНП и липопротеинов промежуточной плотности (ЛПП) и триглицеридов (ТГ) в противоположном направлении;

3) активируют липопротеинлипазу, которая гидролизует богатые ТГ липопротеины;

4) стимулируют печеночную липазу, которая катаболизирует ЛВП2 в ЛВП3 и ЛПП до ЛНП;

5) ингибируют образование окисленных ХС ЛНП, тем самым проявляют антиатерогенный эффект.

В некоторых исследованиях показано, что тиреоидные гормоны могут стимулировать активность ГМГ-КоА-редуктазы – ключевого фермента биосинтеза ХС и, таким образом, индуцировать синтез ХС. Недавно было показано, что белок, связывающий стерол-регулирующий элемент 2 (*SREBF2*), регулируется тиреоидными гормонами и повышение его продукции может приводить к активации экспрессии гена рецептора ЛНП и предотвращению гиперхолестеринемии [3].

Выраженность нарушений в метаболизме липидов и липопротеинов обратно пропорциональна содержанию тироксина и прямо пропорциональна концентрации тиреотропного гормона (ТТГ). Вопрос коррекции дислипидемии при достижении медикаментозной компенсации гипотиреоза остается дискуссионным [4–6].

В ряде научных работ имеются данные о наличии зависимости концентрации общего холестерина (ОХС), ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП от аллельных вариантов целого ряда генов, которые участвуют в регуляции липидного обмена. К числу наиболее важных относятся ген липопротеинлипазы (*LPL*), ген белка-переносчика эфиров холестерина (*CETP*), ген аполипопротеина Е (*APOE*), ген, кодирующий белок, связывающий стерол-регулирующий элемент 2 (*SREBF2*).

Одним из ключевых факторов метаболизма ЛВП является СЕТР. При помощи СЕТР происходит транспорт эстерифицированного ХС от ЛВП к липопротеинам очень низкой (ЛОНП) и ЛПП с превращением последних в ЛНП. При этом ЛВП обмениваются эфиры ХС на ТГ. Таким образом, СЕТР принимает самое непосредственное участие в обратном транспорте ХС. В ряде исследовательских работ получены результаты, свидетельствующие, что лица с генетически обусловленным более низким содержанием СЕТР имеют существенно более низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что активность СЕТР зависит от полиморфизма гена этого белка. Так, описан и активно изучается Taq1B рестрикционный полиморфизм гена *CETP*, который

ассоциирован с высоким риском ишемической болезни сердца и прогрессированием коронарного атеросклероза и является предиктором ответа на терапию статинами [12, 13]. При анализе публикаций мы не встретили работ, посвященных исследованию полиморфизма Taq1B (rs708272) гена  *CETP*  у женщин с АИТ с исходом в гипотиреоз.

Липопротеиновая липаза (ЛПЛ) – ключевой фермент метаболизма липидов, который является основным компонентом триглицерид-насыщенных хиломикрон и ЛОНП. ЛПЛ играет важную роль в формировании ЛВП. Помимо гидролиза ТГ плазмы до диглицеридов, ЛПЛ также участвует во взаимодействии липопротеинов с клеточными рецепторами. Ген  *LPL*  занимает 21.3 участок короткого плеча 8-й хромосомы (8p22), содержит 10 экзонов. Одним из частых вариантов гена  *LPL*  является замена гуанина (G) на тимин (T) в положении 495 интрона 8, изменяющая сайт узнавания рестриктазой HindIII, так называемый HindIII (rs320) полиморфизм, влияющий на активность фермента [14]. Часто встречающийся аллель G (наличие сайта рестрикции – “Н+”) связан с более низкой активностью ЛПЛ в сравнении с редким T-аллелем (отсутствие сайта рестрикции – “Н–”). Носительство T-аллеля ассоциировано со снижением базальной концентрации ТГ и повышением концентрации ХС ЛВП вследствие большей активности ЛПЛ [14].

SREBF2 – белок, связывающий стерол-регулирующий элемент 2, – активизирует транскрипцию нескольких генов (рецептора ЛНП, ГМГ-КоА-редуктазы, ГМГ-КоА-синтазы, фарензилдифосфат-синтазы, скваленсинтазы), контролируя гомеостаз холестерина. Экспрессия рецепторов ЛНП негативно регулируется внутриклеточным содержанием ХС опосредованно SREBF2. SREBF2 также участвует в контроле содержания ХС посредством посттранскрипционной репрессии ABCA1 через microRNA (miR33), включенной в пределах интрона 17 гена  *SREBF2* . Мутации гена могут приводить к развитию гиперхолестеринемии [3].

Аполипопротеин Е (АпоЕ) играет существенную роль в метаболизме липидов. Синтезируется в печени и головном мозге. Он входит в состав хиломикрон и ЛОНП, инициируя их захват и удаление через взаимодействие со специфическим рецептором на поверхности клеток печени. АпоЕ участвует в некоторых других процессах, таких как иммунорегуляция, нервная регенерация и активация некоторых липолитических ферментов (липазы печени, липазы липопротеинов и лецитин-холестерин ацилтрансферазы). Он необходим для доставки ХС от глиальных клеток мозга до нейронов. Эффективность взаимодействия АпоЕ с рецепторами определяется уникальным стро-

ением белковой молекулы. Выделяют три изоформы АпоЕ: Е2, Е3, Е4. Ген, кодирующий этот липопротеин, имеет полиморфизм с тремя аллелями  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ , которые образуют шесть возможных генотипов. Разница между аллелями заключается в замене цистеина и аргинина в позициях 112 и 158 в молекуле, содержащей всего 299 аминокислот. По данным литературы, полиморфизм АпоЕ вносит значительный вклад в развитие сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. На сегодняшний день он является одним из наиболее изучаемых генетических маркеров нарушения липидного обмена в мире. Фенотип Апо  $\epsilon 3/\epsilon 3$  является наиболее общим, поскольку Апо  $\epsilon 3$  считается “родительской” формой белка в различных популяциях. При наличии аллеля Апо  $\epsilon 4$  отмечают повышенное содержание ОХС, ХС ЛНП и увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Представляется важным выявление связи между носительством определенных генотипов изучаемых аллельных вариантов генов, которые явно или предположительно участвуют в регуляции липидного обмена, и показателями липидного спектра у женщин с АИТ, что позволит выделить лиц с высоким риском развития нарушений метаболизма липидов и, возможно, осуществить целенаправленное лечение и профилактику осложнений.

## Цель

Изучить клинические и некоторые молекулярно-генетические характеристики липидного профиля у женщин с АИТ.

## Материал и методы

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ “НИИ терапии и профилактической медицины” (НИИТПМ), протокол № 42 от 18.12.2012.

В исследование включены 109 женщин, средний возраст  $57,2 \pm 7,8$  года, длительность заболевания  $8,0 \pm 6,4$  года, длительность менопаузы  $6,4 \pm 3,5$  года. Критерии включения: 1) подписание пациентом информированного согласия; 2) диагностированный АИТ с исходом в гипотиреоз с компенсированным тиреоидным статусом (концентрация ТТГ находилась в пределах  $0,4–4,0$  мЕд/л); 3) период постменопаузы. Группа контроля сформирована из женщин, обследованных в скрининг-центре НИИТПМ в рамках эпидемиологического международного исследования НАРПЕЕ (Детерминанта сердечно-сосудистых заболеваний в Центральной и Восточной Европе: когортное исследование). Проект поддержан грантами фонда WellcomTrust (064947/Z/01/Z и WT 081081 AIA) и Национального института возраста США (1 R01 AG23522-01) (2002–2006 гг.; главные исследователи

в Новосибирске – профессора Ю.П. Никитин и С.К. Малютина). Контрольная группа для сравнительного анализа показателей липидов крови состояла из женщин, сопоставимых по возрасту, без патологии ЩЖ. Всем женщинам основной и контрольной групп были выполнены клинические, биохимические, гормональные, ультразвуковые исследования.

В генетических исследованиях приняла участие 441 женщина: 104 пациентки основной группы с АИТ и 337 женщин, составившие группу контроля. Контрольная группа сформирована из банка ДНК популяции Новосибирска, который был создан НИИТПМ в ходе выполнения международного проекта HAPIEE.

**Антропометрические измерения.** Рост измеряли стоя, без верхней одежды и обуви, на стандартном ростометре. Массу тела определяли без верхней одежды и обуви на стандартных рычажных весах, прошедших метрологический контроль. Точность измерения составляла 0,1 кг. Индекс массы тела (ИМТ, Кетле II) вычисляли по формуле:  $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес (кг)}/\text{рост (м}^2\text{)}$ . Окружность талии (ОТ) измеряли сантиметровой лентой с точностью до 1 см на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхним гребнем подвздошной кости. За абдоминальное ожирение принимали значения ОТ более 80 см (ВНОК, 2008).

**Измерение артериального давления.** Измерение артериального давления проводилось всем женщинам в положении сидя в состоянии эмоционального и физического покоя. Классификация артериальной гипертензии использовалась в соответствии с рекомендациями ВНОК 2009 г.

**Определение объема ЩЖ и ее экоструктуры с помощью ультразвукового исследования (УЗИ).** УЗИ проводилось на аппарате ALOKA-SSD-1100 датчиком 9 МГц. При использовании УЗИ диффузное увеличение определяют, если объем ЩЖ у женщин превышает  $18 \text{ см}^3$  [16].

Определение гормонов тиреоидной группы, АТ-ТПО, содержания липидов крови проведено в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний (руководитель – д.м.н., профессор Ю.И. Рагино). Определение показателей ТТГ, свободного/общего тироксина (св./общ.Т<sub>4</sub>), АТ-ТПО проведено иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем. Границы условно-нормальных лабораторных показателей были взяты из инструкций использованных наборов. Для базального содержания ТТГ – 0,167–4,05 мЕд/л, для св.Т<sub>4</sub> – 10,0–26,0 нмоль/л, для антител к ТПО тиреоцитов человека – <30 Ед/мл. Диагноз АИТ с исходом в гипотиреоз устанавливали на основании характерных жалоб, данных анамнеза, обнаружения повышенной концентрации ТТГ и снижения содержания

св./общ.Т<sub>4</sub>, в случае сочетания классической ультразвуковой картины АИТ (снижение эхогенности или изменение структуры за счет гипозоногенных очагов различной формы и размеров на фоне нормальной эхогенности) с повышенным содержанием АТ-ТПО. Для субклинического гипотиреоза: концентрация ТТГ выше 4,06 мЕд/л и нормальная концентрация св./общ.Т<sub>4</sub>. Диагностические критерии для оценки манифестной формы гипотиреоза: концентрация ТТГ более 10,0 мЕд/л и низкая концентрация св./общ.Т<sub>4</sub>.

**Определение концентрации липидов крови.** Определение содержания ОХС, ТГ, ХС ЛВП производили энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Diasys на биохимическом анализаторе FP-901 LabSystem. Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л:  $\text{ХС ЛНП} = \text{ХС} - (\text{ХС ЛВП} + (\text{ТГ}/2,2))$  ммоль/л (D.S. Friedwald, 1972). Значение ХС не-ЛВП рассчитывалось как разница между концентрацией ОХС и ХС ЛВП. При анализе результатов использовали критерии липидных параметров крови согласно рекомендациям Национального общества по изучению атеросклероза “Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (5-й пересмотр)”. Согласно рекомендациям, желаемая (оптимальная) концентрация ОХС составляла <5,0 ммоль/л, ХС ЛНП – <3,0 ммоль/л, ХС ЛВП – >1,2 ммоль/л, ТГ – <1,7 ммоль/л, целевое значение ХС не-ЛВП – <3,4 ммоль/л.

**Молекулярно-генетические исследования** выполнены на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ (руководитель – д.м.н., профессор В.Н. Максимов). Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. В работе проведен анализ полиморфизма кодирующей части гена *APOE* в позициях 3937С/Т и 4075С/Т. Генотипирование полиморфизма кодирующей части гена *APOE* проводили с использованием методики, основанной на подходе, предложенном J.E. Nixon и соавт. (1990). Геномную ДНК амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в стандартной реакционной смеси и далее гидролизировали рестриктазой *AspLE I* с сайтом распознавания GCGC. Визуализацию продуктов рестрикции проводили методом гель-электрофореза в 10% полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием (Et-Bg).

Генотипирование полиморфизма rs320 (HindIII +/-) гена *LPL* выполняли с помощью ПЦР с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ): праймеры 5'-gatgtctacctggataatcaag-3' и 5'-cttcagctagacattgcta gttgt-3'.

**Таблица 1.** Показатели липидов крови у женщин 45–64 лет с компенсированным гипотиреозом

Показатели	Группы обследованных	$M \pm m$	Me [Q1; Q3]
ОХС, ммоль/л	Основная	$5,88 \pm 0,10$	5,80 [5,17; 6,59]
	Контрольная	$6,11 \pm 0,12$	5,99 [5,27; 6,87]
ХС ЛНП, ммоль/л	Основная	$3,84 \pm 0,10$	3,90 [3,19; 4,52]
	Контрольная	$3,85 \pm 0,11$	3,94 [3,05; 4,56]
ХС ЛВП, ммоль/л	Основная	$1,14 \pm 0,03$	1,10*** [0,92; 1,30]
	Контрольная	$1,64 \pm 0,04$	1,63 [1,40; 1,91]
ТГ, ммоль/л	Основная	$1,98 \pm 0,13$	1,72*** [1,21; 2,20]
	Контрольная	$1,39 \pm 0,07$	1,20 [0,97; 1,55]
ХС не-ЛВП, ммоль/л	Основная	$4,75 \pm 0,11$	4,70 [3,99; 5,50]
	Контрольная	$4,48 \pm 0,12$	4,42 [3,51; 5,31]

Примечание. Основная группа –  $n = 93$ ; контроль –  $n = 85$ . \*  $p = 0,0001$  между группами обследованных.

ПЦР-продукт гидролизovali рестриктазой HindIII. Детекцию продуктов рестрикции проводили методом электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием (Et-Br).

Генотипирование полиморфизма rs708272 (TaqIB) гена *SETP* выполняли с помощью ПЦР с ПДРФ-анализом: праймеры 5'-ccctc-ctgac-ctcgc-cttca-a-3' и 5'-gcaac-ccctg-acttt-ggcca-tag-3'. ПЦР-продукт гидролизovali рестриктазой TaqIB. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции проводили методом электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием Et-Br.

Генотипирование полиморфизма rs2228314 (1784G/C) гена *SREBF2* выполняли с помощью ПЦР с ПДРФ-анализом: праймеры 5-agtga-ccatt-aacac-ctttt-gatac-3 и 5'-sact-ggaag-acttt-cttga-gca-3'. ПЦР-продукт гидролизovali рестриктазой MspI. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции проводили методом электрофореза в 6% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием Et-Br.

**Статистическая обработка.** Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программы SPSS 11.5. Результаты исследований для количественных признаков представлены в виде значений средних арифметических и стандартного отклонения ( $M \pm m$ ) при нормальном распределении признака, при распределении, отличающемся от нормального, – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й квартиль (Q1); 75-й квартиль (Q3)), качественные признаки представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. Для проверки гипотезы о нормальности распределения переменных применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Для проверки значимости различий между группами для количественных признаков применялся дисперсионный анализ в случае нормального распределения переменных, а при отсутствии нормального распределения – непараметрический критерий Манна–Уитни; для качественных показате-

телей использовался критерий хи-квадрат. Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимался равным 0,05.

### Результаты и их обсуждение

Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, наличию артериальной гипертензии – 78 и 68% соответственно. Ожирение разной степени выраженности определено в основной группе у 68% обследованных, в контрольной группе – у 37% ( $p = 0,001$ ). Средний ИМТ в основной группе был выше, чем в контрольной, –  $30,28 \pm 0,47$  и  $28,7 \pm 0,49$  кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p = 0,001$ ). Получены различия по концентрации ТТГ в основной и контрольной группах –  $2,7 \pm 0,12$  и  $1,37 \pm 0,07$  мЕд/л ( $p = 0,008$ ).

Несмотря на достижение целевой концентрации ТТГ при проведении заместительной гормональной терапии, в основной группе сохранялись повышенные значения ОХС, ХС ЛНП, ТГ, ХС не-ЛВП по сравнению с рекомендованными оптимальными показателями (табл. 1). Полученные нами данные не противоречат материалам кросс-секционных эпидемиологических исследований репрезентативных выборок женщин 45–64 лет г. Новосибирска. Как представлено в работе академика РАН Ю.П. Никитина и соавт., среди женщин высока распространенность гиперхолестеринемии – 85,3% (ОХС > 5,0 ммоль/л), повышены показатели ХС ЛНП у 83,5% (ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л), ТГ – у 27,3% (ТГ > 1,7 ммоль/л), гипохолестеринемия ХС ЛПВП – 17,8% (ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л), ХС не-ЛВП – у 60,6% [17].

По полученным нами данным, у женщин 45–64 лет с компенсированным гипотиреозом по сравнению с группой контроля наблюдается более высокая концентрация ТГ ( $1,98 \pm 0,13$  и  $1,39 \pm 0,07$

**Таблица 2.** Частота аллелей и генотипов полиморфного локуса Taq1B гена *CETP*

Группы	Генотипы						Аллели			
	В1В1		В1В2		В2В2		В1		В2	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Основная ( <i>n</i> = 93)	36	38,7	39	41,9	18	19,4	111	0,60	75	0,40
Контрольная ( <i>n</i> = 309)	93	32,4	140	48,8	54	18,8	248	0,43	326	0,57

ммоль/л,  $p = 0,001$ ) и низкое содержание ХС ЛВП ( $1,14 \pm 0,03$  и  $1,64 \pm 0,04$  ммоль/л,  $p = 0,001$ ) (табл. 1). Подобные данные получены и при сравнении показателей липидов крови у женщин, получающих заместительную терапию тиреоидными гормонами и достигших концентрации ТТГ в пределах 0,4–2,5 мЕд/л, и в группе контроля с подобными значениями ТТГ.

Вопрос коррекции дислипидемии при гипотиреозе остается дискуссионным. Есть несколько исследований, проведенных в последние годы, по эффективности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе. Среди них восемь исследований были проведены как двойные слепые плацебоконтролируемые. Не получено изменений концентрации ОХС в более ранних исследованиях [4, 5]. В двух других исследованиях значения ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП снизились на фоне проводимой терапии тиреоидными гормонами [6, 7]. В противоположность этому показатели ОХС и ХС ЛНП, но не ХС ЛВП улучшились в остальных четырех исследованиях [8–11]. В материалах клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу Европейской тиреоидной ассоциации (2013) отмечено, что терапия L-T<sub>4</sub> у пациентов с субклиническим гипотиреозом может снизить концентрацию как ОХС, так и ХС ЛНП, но нормализация этих показателей на этом фоне происходит редко (рекомендация 11, уровень 2S). Эффект терапии L-T<sub>4</sub> на показатели липидного спектра более выражен у пациентов с исходным ТТГ более 10 мЕд/л (рекомендация 12, уровень 1S) [18]. Особый интерес представляет изучение ХС не-ЛВП как маркера атерогенного остаточного липопротеина, вносящего значительный вклад в развитие атеросклероза. Данный показатель может использоваться как более точный маркер риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Исследователи считают, что изменение концентрации в сыворотке крови ХС не-ЛВП при гипотиреозе может быть связано с нарушением метаболизма ХС ЛНП, ХС ЛОНП и ApoB. М. Ito и соавт. первыми показали, что прием тироксина может снизить концентрации в сыворотке ХС не-ЛВП у пациентов с гипотиреозом [19]. По мнению этих авторов, определение сывороточного ХС не-ЛВП в дополнение к уже известным ХС ЛНП или ApoB может обеспечить соответствующую информацию о сердечно-сосудистом риске при гипотиреозе.

Следующим этапом нашей работы было изучение распределения частоты генотипов и связи между носительством генотипов изучаемых аллельных вариантов генов *LPL*, *CETP*, *APOE*, *SREBF2*, которые явно или предположительно участвуют в регуляции липидного обмена, и показателями липидного спектра у женщин с АИТ.

При сравнении распределения генотипов полиморфного локуса Taq1B гена *CETP* в группе с АИТ и в контроле выявлено, что в обеих группах преобладает гетерозиготный генотип В1В2 – 42 и 49%. Аллель В1 в основной группе встречался в 60% случаев; В2 – в 40% (табл. 2). По данным литературы, частота аллеля В2 полиморфизма Taq1B гена *CETP* изменяется в популяциях мира от 25,5% у афроамериканцев до 54% у индийцев северной части Индии. В среднем частота аллеля В2 в европеоидных популяциях составляет 46%. В европеоидной популяции Западной Сибири – 45% [20]. Результаты нашего исследования показывают, что частота аллелей и генотипов гена *CETP* у женщин с гипотиреозом статистически значимо не отличается от таковой в европеоидной популяции Западной Сибири и в других европеоидных популяциях.

Выполнен анализ клинических и лабораторных показателей у женщин с гипотиреозом, носительниц изучаемых генотипов полиморфизма Taq1B гена *CETP* (табл. 3). У носительниц генотипа В1В1 полиморфизма Taq1B гена *CETP* более высокая концентрация ТГ и более высокие показатели ИМТ. Не выявлено связи между генотипами полиморфизма Taq1B и изменениями в плазме ХС ЛНП и ХС ЛВП. Полученные нами данные не противоречат результатам М. J. Diekman и соавт. Целью исследования этих авторов явилось изучение связи полиморфизма Taq1B гена *CETP* с изменениями в плазме ХС ЛНП и ХС ЛВП при переходе от гипо- или гипертиреоидного к эутиреоидному состоянию. Были проанализированы группы из 66 пациентов с гипотиреозом и 60 пациентов с гипертиреозом. Показатели ХС ЛНП и ХС ЛВП измеряли в начале и через 3 мес после восстановления эутиреоидного состояния. Генотип был определен с помощью методики ПЦР. Наличие гомозиготного сайта рестрикции было обозначено как +/+, гетерозиготы – как +/- и отсутствие – как -/-. Среди пациентов с гипо- или гипертиреозом подгруппы с разными генотипами не от-

**Таблица 3.** Клинико-лабораторные показатели генотипа Taq1B гена *СЕТР* при гипотиреозе в исходе АИТ (Ме [Q1; Q3])

Параметры	Сравниваемые генотипы			<i>p</i>		
	В1В1 I	В1В2 II	В2В2 III	<i>p</i> <sub>I-II</sub>	<i>p</i> <sub>I-III</sub>	<i>p</i> <sub>II-III</sub>
Возраст на момент обследования, лет	57,00 [54,50; 60,00]	56,00 [48,00; 62,50]	55,00 [49,00; 59,00]	0,709	0,239	0,709
Длительность заболевания, лет	10,00 [3,00; 14,50]	10,00 [3,00; 13,50]	7,00 [3,00; 12,00]	0,948	0,336	0,948
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	12,50 [8,85; 22,50]	14,40 [11,00; 19,70]	14,50 [10,90; 24,00]	0,306	0,406	0,306
ТТГ, мЕД/л	3,40 [2,20; 4,20]	2,65 [2,20; 3,55]	2,52 [1,57; 3,72]	0,257	0,094	0,257
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	15,70 [13,30; 16,65]	14,50 [12,55; 16,37]	15,60 [13,40; 17,15]	0,245	0,973	0,245
АТ-ТПО, МЕ/мл	639,00 [331,50; 904,00]	500,00 [340,00; 828,00]	654,00 [350,00; 869,00]	0,618	0,730	0,618
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,00 [28,70; 34,00]	28,00 [26,00; 33,25]	31,00 [26,00; 33,00]	0,071	0,167	0,071
САД, мм рт. ст.	132,00 [115,00; 140,00]	130,00 [120,00; 139,50]	130,00 [120,00; 142,00]	0,758	0,731	0,758
ЧСС, в мин	72,00 [68,00; 80,00]	71,00 [68,00; 75,75]	73,00 [68,00; 78,00]	0,177	0,791	0,177
ДАД, мм рт. ст.	80,00 [70,00; 82,00]	80,00 [75,75; 83,00]	80,00 [76,50; 82,50]	0,537	0,386	0,537
ОХС, ммоль/л	5,80 [5,15; 6,36]	5,60 [5,11; 6,64]	5,91 [5,20; 6,80]	0,798	0,581	0,798
<b>ТГ, ммоль/л</b>	<b>2,10 [1,51; 3,31]</b>	<b>1,69 [1,17; 2,09]</b>	<b>1,70 [1,02; 2,58]</b>	<b>0,044</b>	<b>0,156</b>	<b>0,562</b>
ХС ЛНП, ммоль/л	3,69 [2,98; 4,15]	3,70 [3,25; 4,51]	3,95 [3,26; 4,65]	0,380	0,265	0,380
ХС ЛВП, ммоль/л	1,02 [0,95; 1,22]	1,10 [0,92; 1,30]	1,30 [0,98; 1,42]	0,911	0,371	0,911
ХС не-ЛВП, ммоль/л	4,70 [3,85; 5,37]	4,40 [3,99; 5,37]	4,90 [4,13; 5,76]	0,859	0,520	0,859

личались по функции ЩЖ до или после лечения. Среднее снижение ХС ЛНП (ммоль/л ± SD) у пациентов с гипотиреозом с разными генотипами Taq1B не отличалось: -0,22 ± 0,26 (-/-, n = 13), -0,15 ± 0,23 (+/-, n = 21) и -0,12 ± 0,22 (+/+, n = 9) (NS); не отличалось у пациентов с гипертиреозом среднее увеличение ХС ЛНП: 0,29 ± 0,39 (-/-, n = 7), 0,26 ± 0,23 (+/-, n = 22) и 0,19 ± 0,31 (+/+, n = 18) (NS). Изменения показателей ХС ЛНП и ХС ЛВП коррелировали с изменениями св.Т<sub>4</sub>, выраженные как соотношение св.Т<sub>4</sub> после лечения к св.Т<sub>4</sub> до лечения (r = -0,81, p < 0,001 и r = -0,62, p < 0,001 соответственно). Авторы пришли к выводу, что при переходе от гипо- или гипертиреоза к эутиреозу не выявлено связи между генотипами полиморфизма Taq1B и изменениями ХС ЛВП. Изменения ХС ЛНП и ХС ЛВП коррелируют с изменениями св.Т<sub>4</sub> [21].

В нашей работе не получено значимых различий в показателях изучаемых параметров у женщин с АИТ, носительниц изучаемых генотипов полиморфизма rs320 (HindIII +/-) гена *LPL* (табл. 4). Е.В. Шахтшнейдер и соавт. выявлена ассоциация HindIII полиморфизма гена *LPL* с содержанием ТГ в популяции Западной Сибири. Средние значения ТГ у носителей генотипа Н-Н- (1,2 ± 1,3 ммоль/л) ниже, чем у носителей генотипа Н+Н+ (1,6 ± 0,06 ммоль/л) (p = 0,002) [14].

Нами не получено значимых различий в показателях значений изучаемых параметров у женщин с гипотиреозом в исходе АИТ, носительниц генотипов полиморфизма rs2228314 гена *SREBF2* (табл. 5).

Проведенный нами анализ распределения генотипов и аллелей полиморфного локуса ε2/ε3/ε4 гена *APOE* показал преобладание гомозиготного генотипа

**Таблица 4.** Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs320 гена *LPL*

Группы	Генотипы						Аллели			
	Н-Н-		Н-Н+		Н+Н+		Н+		Н-	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Основная (n = 96)	5	5,2	45	46,9	46	47,9	55	0,29	137	0,71
Контрольная (n = 263)	14	5,3	110	41,8	139	52,9	138	0,26	388	0,74

**Таблица 5.** Распределение частот полиморфного маркера rs2228314 гена *SREBF2*

Группы	Генотипы						Аллели			
	GG		GC		CC		G		C	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Основная (n = 89)	52	58,4	32	36,0	5	5,6	136	0,76	42	0,24
Контрольная (n = 153)	83	54,2	59	38,6	11	7,2	225	0,74	81	0,26

**Таблица 6.** Распределение частоты полиморфного маркера ε2/ε3/ε4 гена *APOE*

Группы	Генотипы								Аллели					
	ε2/ε3		ε2/ε4		ε3/ε3		ε3/ε4		ε2		ε3		ε4	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Основная ( <i>n</i> = 104)	15	14,4	2	1,9	72	69,2	15	14,4	17	8,2	174	83,6	17	8,2
Контрольная ( <i>n</i> = 337)	47	13,9	6	1,8	223	66,2	51	15,1	53	8,1	544	83,1	57	8,7

ε3/ε3 в основной (69,2%) и контрольной группах (66,2%), аллель ε3 в основной группе определен у 84%, в контрольной – у 83% (табл. 6).

В европеоидной популяции Сибири также наиболее распространенным является генотип ε3/ε3 (70,3%) и аллель ε3 – 84%. По данным различных исследований, в человеческой популяции наиболее распространенным является аллель ε3. Его частота составляет от 0,67 до 0,83 в различных популяциях. В западной и восточной европейской популяции уровень полиморфизма этого гена составляет 0,77–0,81 для ε3, 0,12–0,16 для ε4 и 0,06–0,08 для ε2, для Франции и Испании – 0,8–0,85, 0,08–0,12 и 0,07–0,08 соответственно. Частота аллеля ε4 также подвержена значительным колебаниям: от 0,06 в популяции Северного Китая до 0,31 в популяциях коренных жителей Сибири, Северной Америки, Африки. Аллель ε2 встречается с частотой от 0,02 в популяции Японии до 0,13 в популяции Франции [15].

По полученным нами данным, наибольший объем ЩЖ и более длительный срок заболевания гипотиреозом выявлен у носительниц генотипа ε2/ε3 гена *APOE* (табл. 7). Механизм этого наблюдения еще предстоит выяснить. В анализируемой литерату-

ре мало работ, посвященных изучению полиморфизма гена *APOE* и функции ЩЖ. Одной из таких работ является пилотное исследование I. Lambrinouadaki и соавт., в котором получены данные, что носители аллелей ε2 и ε4 гена *APOE* имели более низкую концентрацию св.Т<sub>4</sub> (*p* = 0,0005), чем женщины с генотипом ε3/ε3. Статистически значимая положительная связь (*p* = 0,049) наблюдалась также между носительством антител к ТГ и наличием ε2 аллеля гена *APOE* [22].

В нашей работе более низкая концентрация ОХС, ХС ЛНП, ХС не-ЛВП выявлена при генотипе ε2/ε3. Полученные нами данные не противоречат данным М.И. Воеводы и соавт. В европеоидной популяции Западной Сибири минимальные значения средней концентрации ОХС определяются при генотипе ε2/ε3 в сравнении с генотипами ε3/ε3, ε3/ε4 и ε4/ε4 (*p* < 0,05). Максимальное значение средней концентрации ОХС выявлено для генотипа ε4/ε4 [15].

### Заключение

В группе женщин с компенсированным гипотиреозом по сравнению с группой контроля обнаружены более высокая концентрация ТГ и низкое содер-

**Таблица 7.** Клинико-лабораторные показатели генотипа ε2/ε3/ε4 гена *APOE* при гипотиреозе в исходе АИТ (Ме [Q1; Q3])

Параметры	Сравниваемые генотипы				<i>p</i>		
	ε2/ε3 I	ε2/ε4 II	ε3/ε3 III	ε3/ε4 IV	<i>p</i> <sub>I-II</sub>	<i>p</i> <sub>I-III</sub>	<i>p</i> <sub>II-III</sub>
	Возраст на момент обследования, лет	52,00 [48,00; 60,25]	–	57,00 [52,75; 62,00]	57,00 [50,00; 68,00]	0,174	0,235
<b>Длительность заболевания, лет</b>	<b>12,00 [8,00; 15,50]</b>		<b>9,00 [4,75; 14,00]</b>	<b>4,00 [1,75; 7,25]</b>	<b>0,117</b>	<b>0,001</b>	<b>0,014</b>
<b>Объем ЩЖ, см<sup>3</sup></b>	<b>14,45 [12,25; 21,60]</b>		<b>14,50 [9,70; 24,00]</b>	<b>11,40 [9,50; 13,52]</b>	<b>0,606</b>	<b>0,05</b>	<b>0,113</b>
ТТГ, мЕД/л	3,40 [2,00; 4,25]		2,80 [1,90; 3,80]	2,00 [1,20; 3,47]	0,436	0,083	0,093
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	13,80 [12,50; 15,80]		15,40 [13,40; 17,15]	13,50 [13,15; 16,10]	0,116	0,550	0,310
АТ-ТПО, МЕ/мл	395,00 [252,50; 506,25]		646,55 [420,00; 913,25]	527,00 [316,50; 830,75]	0,008	0,150	0,321
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,00 [27,90; 32,00]		31,00 [26,00; 34,05]	32,00 [27,50; 34,05]	0,718	0,24	0,366
САД, мм рт. ст.	132,00 [127,50; 141,50]		130,00 [120,05; 140,00]	130,00 [125,00; 131,05]	0,298	0,202	0,902
ЧСС, в мин	74,00 [71,05; 76,50]		72,00 [68,00; 76,05]	76,00 [69,05; 79,50]	0,202	0,458	0,075
ДАД, мм рт. ст.	80,00 [77,20; 91,25]		80,00 [75,75; 85,05]	80,00 [76,50; 80,05]	0,958	0,830	0,552
<b>ОХС, ммоль/л</b>	<b>5,20 [4,90; 5,80]</b>		<b>5,80 [5,25; 6,74]</b>	<b>6,33 [5,62; 7,11]</b>	<b>0,021</b>	<b>0,008</b>	<b>0,256</b>
ТГ, ммоль/л	1,40 [1,02; 2,20]		1,55 [1,20; 2,14]	2,07 [1,63; 2,83]	0,578	0,107	0,067
<b>ХС ЛНП, ммоль/л</b>	<b>3,11 [3,06; 3,90]</b>		<b>3,93 [3,41; 4,53]</b>	<b>4,48 [3,64; 4,80]</b>	<b>0,017</b>	<b>0,025</b>	<b>0,286</b>
ХС ЛВП, ммоль/л	1,20 [0,90; 1,52]		1,09 [0,91; 1,30]	1,06 [0,89; 1,41]	0,554	0,687	0,909
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,98 [3,60; 4,90]		4,90 [4,11; 5,55]	5,43 [4,23; 5,95]	0,014	0,009	0,232



жание ХС ЛВП. Подобные данные получены и при сравнении показателей липидов крови в группе женщин, достигших концентрации ТТГ в пределах 2,5 мЕд/л на фоне проводимой заместительной терапии тиреоидными гормонами по сравнению с группой контроля (в которой ТТГ находился в пределах до 2,5 мЕд/л).

Не получено различий в распределении генотипов полиморфизмов Taq1В гена *CETP*, rs320 гена *LPL* и  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  гена *APOE*, rs2228314 гена *SREBF2* у женщин с гипотиреозом в исходе АИТ по сравнению с группой контроля.

У носительниц генотипа В1В1 полиморфизма Taq1В гена *CETP* более высокий уровень ТГ и более высокие показатели ИМТ.

Максимально высокая концентрация ОХС, ХС ЛНП, ХС не-ЛВП выявлена при генотипе  $\epsilon 3/\epsilon 4$  гена *APOE* у женщин с гипотиреозом в исходе АИТ.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа проведена при поддержке ФГБНУ “НИИ терапии и профилактической медицины” в рамках утвержденной темы научной работы. Представленный в статье материал является частью диссертационного исследования Малышенко Ю.А. В представленной работе использовались данные из банка ДНК популяции Новосибирска, который был создан НИИТГПМ в ходе выполнения международного проекта НАРИЕЕ (главные исследователи в Новосибирске — профессора Никитин Ю.П. и Малютин С.К.). Проект НАРИЕЕ (Детерминанта сердечно-сосудистых заболеваний в Центральной и Восточной Европе: когортное исследование) поддержан грантами фонда WellcomTrust (064947/Z/01/Z и WT 081081 AIA) и Национального института возраста США (1 R01 AG23522-01) (2002–2006 гг.).

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

### Информация о вкладе каждого автора

Рымар О.Д. — концепция и дизайн исследования, сбор материала (подбор когорты пациентов), окончательная оценка полученных данных, написание и редактирование текста рукописи; Малышенко Ю.А. — анализ научной литературы по теме исследования, сбор, систематизация и обработка материала, оценка и анализ полученных данных, написание текста рукописи; Максимов В.Н. — концепция и дизайн исследования, помощь в проведении генотипирования, систематизация и статистическая обработка материала, редактирование текста рукописи; Шахтшнейдер Е.В. — анализ научной литературы по

теме исследования, генотипирование, редактирование текста рукописи; Щербакова Л.В. — систематизация и статистическая обработка материала; Татарникова Н.П. — подготовка препаратов ДНК, генотипирование; Мустафина С.В. — сбор материала (подбор группы контроля).

### Список литературы

1. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. — М.: Издательский дом Видар-М; 2005. — 240 с. [Fadееv VV. *Zabolevaniya shchitovidnoy zhelezy v regione legkogo yodnogo defitsita: epidemiologiya, diagnostika, lechenie*. Moscow: Vidar-M; 2005. 240 p. (In Russ)].
2. Рымар О.Д., Мустафина С.В., Симонова Г.И., и др. Эпидемиологические исследования йодного дефицита и тиреоидной патологии в крупном центре Западной Сибири в 1995–2010 гг. (на примере Новосибирска) // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2012. — Т. 8. — №2. — С. 50–54. [Rymar OD, Mustafina SV, Simonova GI, et al. Epidemiological evaluation of iodine deficiency and thyroid disorders in the megacropolis of Western Siberia in 1995–2010. *Clinical and experimental thyroidology*. 2012;8(2):50–54. (In Russ)]. doi: 10.14341/ket20128250-54.
3. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94(2):355–382. doi: 10.1152/physrev.00030.2013.
4. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, et al. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1984;101(1):18. doi: 10.7326/0003-4819-101-1-18.
5. Nyström E, Caidahl K, Fager G, et al. A Double-blind cross-over 12-month study of l-thyroxine treatment of women with ‘subclinical’ hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;29(1):63–76. doi: 10.1111/j.1365-2265.1988.tb00250.x.
6. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, et al. Does treatment with l-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med*. 1996;11(12):744–749. doi: 10.1007/bf02598988.
7. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med*. 2002;112(5):348–354. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01022-7.
8. Meier C, Staub J-J, Roth C-B, et al. TSH-controlled l-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4860–4866. doi: 10.1210/jcem.86.10.7973.
9. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, et al. The beneficial effect of l-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1715–1723. doi: 10.1210/jc.2006-1869.
10. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1533–1538. doi: 10.1210/jcem.87.4.8378.

11. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2099-2106. doi: 10.1210/jc.2003-031669.
12. Boekholdt SM. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13 677 subjects. *Circulation.* 2005;111(3):278-287. doi: 10.1161/01.cir.0000153341.46271.40.
13. Ridker PM, Pare G, Parker AN, et al. Polymorphism in the CETP gene region, HDL cholesterol, and risk of future myocardial infarction: genomewide analysis among 18 245 initially healthy women from the women's genome health study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(1):26-33. doi: 10.1161/circgenetics.108.817304.
14. Шахтшнейдер Е.В., Рагино Ю.И., Полонская Я.В., и др. Ассоциация HindIII полиморфизма гена LPL с формированием липидного профиля сыворотки // Атеросклероз. – 2014. – Т. 10. – №2. – С. 24–30. [Shakhtshneider EV, Ragino YI, Polonskaya YV, et al. Association HINDIII polymorphism LPL with the formation of lipid profile serum. *Ateroskleroz.* 2014; 10(2):24-30. (In Russ)].
15. Воевода М.И., Шахтшнейдер Е.В., Максимов В.Н., и др. Полиморфизм гена аполипопротеина Е и атеросклероз // Атеросклероз. – 2008. – Т. 4. – №1. – С. 11–26. [Voevoda MI, Schakhtshneider EV, Maximov VN, et al. Polymorphism of apolipoprotein E gene and atherosclerosis. *Ateroskleroz.* 2008;4(1):11-26. (In Russ)].
16. Gutekunst R, Martin-Teichert H. Requirements for goiter surveys and the determination of thyroid size. In: *Iodine Deficiency in Europe.* Section 1. NATO ASI Series. Vol. 241. Springer US; 1993:109-118. doi: 10.1007/978-1-4899-1245-9\_12.
17. Никитин Ю.П., Малютина С.К., Макаренкова К.В., Щербакова Л.В. Особенности липидного профиля крови у женщин предпенсионного и пенсионного возраста // Атеросклероз. – 2014. – Т. 10. – №3. – С. 41–45. [Nikitin YP, Maljutina SK, Makarenkova KV, Shcherbakova LV. Features of the lipid profile of blood in women of pre-retirement and retirement age. *Ateroskleroz.* 2014;10(3):41-45. (In Russ)].
18. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2(4):215-228. doi: 10.1159/000356507.
19. Ito M, Arishima T, Kudo T, et al. Effect of levo-thyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):608-611. doi: 10.1210/jc.2006-1605.
20. Шахтшнейдер Е.В., Куликов И.В., Максимов В.Н., и др. Полиморфизм гена CETP в европеоидной популяции Западной Сибири и группах, контрастных по уровню общего холестерина сыворотки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157. – №3. – С. 343–347. [Shakhtshneider EV, Kulikov IV, Maksimov VN, et al. CETP Gene polymorphism in the caucasian population of West Siberia and in groups contrast by total serum cholesterol levels. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(3):364-367.] doi: 10.1007/s10517-014-2567-0.
21. Diekman MJM, Angheliescu N, Endert E, et al. Changes in plasma low-density lipoprotein (LDL)- and high-density lipoprotein cholesterol in hypo- and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxine, not to polymorphisms in LDL receptor or cholesterol ester transfer protein genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1857-1862. doi: 10.1210/jcem.85.5.6595.
22. Lambrinoudaki I, Kaparos G, Rizos D, et al. Apolipoprotein E and paraoxonase 1 polymorphisms are associated with lower serum thyroid hormones in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(2):284-290. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03476.x.

**Рымар Оксана Дмитриевна** – д.м.н., заведующая лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний ФГБНУ “Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины”, Новосибирск, Россия.

**Максимов Владимир Николаевич** – доктор мед. наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ “Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины”, Новосибирск, Российская Федерация.

**Мальшенко Юлия Александровна** – врач-эндокринолог, заочная аспирантка ФГБНУ “Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины”, Новосибирск, Россия.

**Татарникова Нина Павловна** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ “Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины”, Новосибирск, Россия.

**Шахтшнейдер Елена Владимировна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ “Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины”, Новосибирск, Россия.

**Щербакова Лилия Валерьевна** – старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний ФГБНУ “Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины”, Новосибирск, Россия.

**Мустафина Светлана Владимировна** – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний ФГБНУ “Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины”, Новосибирск, Россия.

Для корреспонденции: Рымар Оксана Дмитриевна – Orymar23@gmail.com