

НАО «Казахский национальный медицинский университет имени
С.Д. Асфендиярова»

УДК: 617.7+616.43:575

На правах рукописи

МУСАКУЛОВА АЙНУРА МУРАТБАЕВНА

**Иммунологические и генетические особенности эндокринной
офтальмопатии**

8D10103 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии PhD

Научные консультанты
д.м.н., проф., акад. НАН РК
Балмуханова А.В.,
PhD, ассоциир. проф.
Жунусова Г.С.
PhD Мадрахимов С.Б.

Республика Казахстан
Алматы, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	7
ВВЕДЕНИЕ	9
1 КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ (обзор литературы)	15
1.1 Эпидемиологические особенности эндокринной офтальмопатии	15
1.2 Патофизиологические особенности эндокринной офтальмопатии	16
1.3 Современное состояние диагностики ЭОП	23
1.4 Сигнальный путь IL-38/IL-1R1 и его функции	32
1.5 Сигнальный путь IL-38/IL-36R и его функции	33
1.6 Сигнальный путь IL-38/IL-1RAPL1 и его функции	34
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Общая характеристика исследования	40
2.2 Общая характеристика материала	43
2.3 Клинические методы исследования	45
2.4 Статистические методы исследования	53
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	54
3.1 Клинические проявления эндокринной офтальмопатии с учетом половых и возрастных особенностей, активности и тяжести заболевания	54
3.2 Уровни IL-17 и IL-38 в сыворотке, слезе и ретробульбарной клетчатке в зависимости от активности и тяжести эндокринной офтальмопатии	64
3.3 Гистологическая и иммуногистохимическая оценка в исследуемых группах	72
3.4 Влияние полиморфизмов генов IL-17 и IL-38 на развитие эндокринной офтальмопатии и их связь с активностью и тяжестью заболевания	78
3.5 Разработка прогностической модели клинического течения эндокринной офтальмопатии на основе её генетических и иммунологических особенностей.	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	99
ПРИЛОЖЕНИЕ А - Авторское свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом: «Метод дифференциальной диагностики эутиреоидной формы эндокринной офтальмопатии» №43185 от 16.02.2024 г.	116
ПРИЛОЖЕНИЕ Б - Авторское свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом: «Прогностическая модель развития ЭОП» №44256 от 01.04.2024 г.	117
ПРИЛОЖЕНИЕ В - Авторское свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом: «Способ определения активности аутоиммунного процесса при	

эндокринной офтальмопатии» № 43609 от 06.03.2024 г.	118
ПРИЛОЖЕНИЕ Г - Акт внедрения №135 от 18.03. 2025г. в ТОО «Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней», «Разработка прогностической модели развития эндокринной офтальмопатии»	119
ПРИЛОЖЕНИЕ Д - Акт внедрения №2 от 03.03.2025г. в ТОО “Институт эндокринологии” г. Алматы, «Прогностическая модель развития эндокринной офтальмопатии»	120
ПРИЛОЖЕНИЕ Е - Акт внедрения в ГКП на ПХВ «Алматинская Многопрофильная Клиническая Больница», «Прогностическая модель развития эндокринной офтальмопатии»	121
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж - Акт внедрения в Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, «Разработка прогностической модели развития эндокринной офтальмопатии»	122

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:
Конституция Республики Казахстан от 30 августа 1995 года.

Кодекс Республики Казахстан. О здоровье народа и системы здравоохранения: 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК.

Государственный стандарт Республики Казахстан «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice, GCP): СТ РК 1616-2006

Государственный стандарт Республики Казахстан «Надлежащая лабораторная практика» (Good Laboratory Practice, GCP): СТ РК 1616-2006

Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, принята на 18-ой генеральной ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.

ГОСТ 7.32-2001. Межгосударственный стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98. Межгосударственный стандарт. Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 7.1-84. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.9-95. (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Активная форма ЭОП – стадия заболевания, при которой наблюдается прогрессирование симптомов и активное воспаление глазных тканей.

Аутоиммунный процесс — патологическое состояние, при котором иммунная система ошибочно нападает на собственные ткани организма, принимая их за чужеродные, что может привести к различным заболеваниям.

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Иммуногистохимический метод – лабораторная техника, используемая для выявления специфических антител или антигенов в тканях, при помощи маркированных антител, что позволяет локализовать иммунные реакции на клеточном уровне.

Иммунный ответ — реакция иммунной системы на чужеродные агенты, такие как микроорганизмы или трансплантаты, включая выработку антител и активацию иммунных клеток.

Иммуноферментный анализ - лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных низкомолекулярных соединений, макромолекул, вирусов и пр., в основе которого лежит специфическая реакция антиген-антитело.

Интерлейкин-17 (IL-17) – провоспалительный цитокин, вырабатываемый Т-лимфоцитами, который играет важную роль в иммунном ответе, особенно в защите организма от патогенов на слизистых оболочках.

Интерлейкин-38 (IL-38) – цитокин из семейства интерлейкинов, который подавляет хроническое воспаление и модулирует иммунный ответ, потенциально обеспечивая защиту от аутоиммунных заболеваний.

Клинические особенности — характеристики заболевания, проявляющиеся в симптомах и признаках, которые могут быть обнаружены во время медицинского обследования.

Неактивная форма ЭОП – стадия заболевания, характеризующаяся стабилизацией или отсутствием прогрессирования симптомов, при которой воспалительный процесс либо минимален, либо отсутствует.

Орбитальные ткани — анатомические структуры, расположенные в глазной орбите, включая глазные мышцы, жировую ткань и другие компоненты, поддерживающие нормальное функционирование и положение глаза.

Полиморфизм – вариативность в последовательности ДНК среди индивидуумов, которая может влиять на риск развития определённых заболеваний, включая аутоиммунные.

Сывороточное содержание — концентрация определенного вещества, например, цитокинов, в крови пациента, которая может быть измерена для оценки иммунного ответа или воспаления.

Цитокины — это молекулы-посредники, которые вырабатываются клетками иммунной системы для регулирования воспалительных и иммунных

реакций организма. Они могут стимулировать или подавлять функцию различных клеток иммунной системы.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – аутоиммунное заболевание, при котором иммунная система организма атакует ткани вокруг глаз, приводя к их воспалению и отечности, что часто связано с заболеваниями щитовидной железы.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АИТ	Аутоиммунный тиреозидит
Анти-IL-17	Антитела против IL-17
Анти-IL-38	Антитела против IL-38
Анти-рТТГ	Антитела к рецептору ТТГ
Анти-ТПО	Антитела к тиреотропной пероксидазе
БГ	Болезнь Грэйвса
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОН	Дистиреоидная оптическая нейропатия
ИГХ	Иммуногистохимический метод
ИФА	Иммуноферментный анализ
ИФР-(IGF-1R)	инсулиноподобный фактор роста-1
ИФР-1R-Ат	Антитела к рецептору IGF-1
мРНК	Материнская рибонуклеиновая кислота
МРТ	Магнитно-резонансная томография
МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
НК-клетки	Натуральные киллерные клетки
РА	Ревматоидный артрит
РАИ	Радиоактивный йод
р-ТТГ	Рецептор к тиреотропному гормону
СКВ	Системная красная волчанка
Th 17	T- хелпер 17
T-лимф	T-лимфоциты
ТТГ	Тиреотропный гормон
ФБ	Фибробласты
ЭОП	Эндокринная офтальмопатия
Act1	Адаптерный белок
CAS	Показатель клинической активности
	Цитокин, принадлежащий к семейству хемокинов
CXCL10	CXC.
CXCL9	Лиганд 9 хемокина (мотив CXC)
EUGOGO	Европейская группа по орбитопатии Грейвса
	Европейская группа исследователей болезни
EUGOGO	Грейвса
GAG	Гликозаминогликан
GWAS	Полногеномное исследование ассоциаций
HRT	Гейдельбергская ретинальная томография
IFN-γ	Интерферон-γ
IL-17	Интерлейкин-17
IL-1R1	Рецептор интерлейкин-1 типа 1
IL-36R	Рецептор интерлейкина 36
IL-38	Интерлейкин-38

IL-6	Интерлейкин-6
JNK	c-Jun NH2-терминальная киназа
MCP	Моноцитарный хемотактический протеин
NF-κB	Ядерный фактор «каппа-би»
OCT	Оптическая когерентная томография сетчатки
PBMC	Мононуклеарные клетки периферической крови
PDGF	Фактор роста тромбоцитов
PGE2	Простагландин E2
PI3K/AKT/mTOR	Ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT и mTOR
RANTES	Цитокин синтезируемый нормальными T-лимфоцитами
TGF-β	Трансформирующий ростовой фактор бета
Thy1	Антиген клеток тимуса 1
TRAF6	Фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей
T-reg	T-супрессор

ВВЕДЕНИЕ

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) является заболеванием, сопровождающимся поражением всех структур и тканей орбиты, ассоциированным с дисфункцией щитовидной железы и имеющим аутоиммунную природу. Заболеваемость ЭОП составляет 16 случаев среди женщин и 2,9 случая среди мужчин на 100 000 населения в год [1].

По данным мировой литературы, ЭОП развивается примерно у 50% пациентов с болезнью Грейвса, в то время как у другой половины его проявления отсутствуют [2]. В 80% случаев ЭОП ассоциирована с болезнью Грейвса, в 10% – с аутоиммунным тиреоидитом (у эутиреоидных или гипотиреоидных пациентов), и в 10% – с нормальными уровнями тиреоидных гормонов и ТТГ при отсутствии аутоиммунной патологии в анамнезе [3].

Многочисленные исследования [4,5] указывают на то, что активированные В- и Т-лимфоциты играют ключевую роль в патогенезе ЭОП и других аутоиммунных заболеваний, инициируя каскад аутоиммунных реакций. Однако из-за многофакторности этиологии ЭОП патогенез остается недостаточно изученным. Известно, что основные мишени в орбите при ЭОП – орбитальные фибробласты, имеющие специфические рецепторы к щитовидной железе (р-ТТГ). Эти фибробласты могут трансформироваться под воздействием провоспалительных цитокинов. Активированные фибробласты (ФБ) (CD90⁻) в активной фазе превращаются в жировые клетки, что приводит к увеличению объема клетчатки и вызывает экзофтальм [6]. В неактивной фазе, после завершения иммунопатологического процесса, CD90⁺ фибробласты под действием цитокинов трансформируются в миофибробласты, вызывая фиброз орбитальных тканей и приводя к ограничению подвижности глаз и диплопии [6,с. 18].

Интерлейкин 17 (IL-17) – это важный цитокин, который в основном вырабатывается Т-хелперами 17 (Th17). Исследования выявили шесть подвидов этого цитокина, которые различаются по степени воспалительного действия (IL-17A > IL-17A/F > IL-17F) [7]. В нормальных условиях IL-17 играет защитную роль против бактериальных и грибковых инфекций, однако его чрезмерная выработка может привести к иммунопатологиям. Th17-клетки, посредством провоспалительных цитокинов, стимулируют синтез антител В-лимфоцитами к рецептору тиреотропного гормона (р-ТТГ) и рецептору инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-IR) в орбитальных фибробластах [6,с. 18]. Эта связь с антителами запускает иммунный процесс в орбите. В патогенезе аутоиммунных заболеваний дисбаланс иммунных клеток и действие различных цитокинов могут приводить к трансформации Т-супрессоров и Th1 клеток в Th1/Th17 и Treg/Th17. Эти клетки действуют как Th17 и производят IL-17, что усугубляет аутоиммунный процесс [8]. Синтезированный IL-17 связывается со специфическими рецепторами, активируя транскрипционные факторы (NF-κB, Act-1), которые транскрибируют мРНК провоспалительных цитокинов на ДНК [9,10].

IL-17 индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов и простагландинов иммунными и целевыми клетками. Синтезированные хемокины способствуют проникновению иммунных клеток в орбитальную полость, усугубляя иммунопатологический процесс. Активированные орбитальные фибробласты также вырабатывают воспалительные цитокины и хемокины, такие как IL-1 β , IL-6, IL-8, PGE2, CXCL9 и CXCL10, а также гиперэкспрессируют p-TTG [11,12]. Таким образом, IL-17 увеличивает синтез провоспалительных цитокинов, активируя В-клетки, которые вырабатывают анти-pTTG. Эти антитела взаимодействуют с фибробластами, способствуя неoadипогенезу в активной фазе. В неактивной фазе IL-17, увеличивая синтез простагландинов, может влиять на фиброзирование глазодвигательных мышц [13].

Интерлейкин-38 (IL-38) – противовоспалительный цитокин, связывающийся с рецепторами IL-36R, IL-1R1 и IL-1RAPL1. Это предотвращает связывание агрессивных лигандов, ингибирует сигнальные пути и оказывает противовоспалительное действие через РВМС, моноциты TLR-1, макрофаги и дендритные клетки. IL-38 также ингибирует активацию и функцию Th1 и Th17, стимулируя расширение Treg [14,15].

Действие ИЛ-38 аналогично действию ИЛ-37, который имеет две формы: длинную и короткую (расщепленную). На сегодняшний день не был обнаружен фермент, расщепляющий этот цитокин. Расщепленный IL-38 ослабляет активацию сигналов JNK и белка-активатора (AP)-1, а также NF- κ B, что приводит к снижению продукции IL-6 макрофагами при стимуляции IL-1 β и уменьшению дифференцировки лимфоцитов (Th1 и T-reg) в лимфоциты Th17 [14,р. 426]. Конкретная роль ИЛ-38 еще изучается, и результаты на текущий момент остаются недоказанными.

Как показали исследования Van de Veerdonk, F.L. и соавт., эффект ИЛ-38, подобно ИЛ-37, дозозависим: низкие дозы (1-10 нг/мл) ингибируют интерлейкины, а высокие стимулируют продукцию ИЛ-17 [16]. Экспериментальные исследования показывают, что при высоких дозах и определенных условиях, способствующих увеличению ИЛ-17 и ИЛ-22 у здоровых людей, ИЛ-38 обладает противовоспалительным действием на иммунные клетки [17]. Однако в настоящее время недостаточно количественных данных об этих цитокинах при ЭОП.

В современной медицине хорошо изучается точечные мутации в генах кодирующих основных белков, для выявления маркеров и прогноза течения тяжелых форм различных патологических процессов. По данным GWAS, полиморфизм в генах ИЛ-17 и ИЛ-38 фенотипический проявляют ассоциаций с клиникой различных заболеваний [18-24]. Однако исследований при ЭОП, связанных с полиморфизмом в генетических структурах этих белков очень мало (ИЛ-17), и даже отсутствуют в мировой литературе (ИЛ-38). Следовательно, исследование уровней цитокинов ИЛ-38 и ИЛ-17 в различных биологических жидкостях и тканях при орбитопатии, а также их связь с клиническими проявлениями ЭОП, может предоставить новую информацию о

механизмах заболевания и открыть пути для новых терапевтических подходов. Наконец, изучение ассоциаций генетических полиморфизмов с ЭОП может способствовать выявлению генетических маркеров риска развития тяжелых форм заболевания, что важно для ранней диагностики и индивидуализации подходов к лечению.

В совокупности вышесказанного нами была сформулирована цель и задачи исследования, которые подчеркивают актуальность и необходимость данного исследования для улучшения понимания иммуногенетической регуляции ЭОП.

Цель исследования: установить иммунологические и генетические особенности эндокринной офтальмопатии и разработать прогностическую модель клинического течения.

Задачи исследования

1. Изучить клинические проявления эндокринной офтальмопатии с учетом половозрастных особенностей, стадии активности и тяжести заболевания.

2. Определить уровни IL-17 и IL-38 в биологических средах и тканях (сыворотка, слеза, клетчатка) в зависимости от активности и тяжести эндокринной офтальмопатии.

3. Обосновать роль IL-17 и IL-38 в патогенезе эндокринной офтальмопатии посредством иммуногистохимического анализа их экспрессии в жировой ткани орбиты.

4. Изучить влияние генетических полиморфизмов, кодирующих IL-17 и IL-38 и установить их ассоциацию с активностью и тяжестью эндокринной офтальмопатии.

5. Разработать прогностические модели клинического течения эндокринной офтальмопатии на основе генетических и иммунологических ее особенностей.

Научная новизна

1. Выявлена взаимосвязь между IL-17 и IL-38 с активностью и тяжестью ЭОП, что подтверждает их роль в патогенезе заболевания ($p=0,01$). (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемое авторским правом № 43609 от 06.03.2024 г.). При этом IL-38 выступает как потенциальный биомаркер для определения активности ЭОП.

2. Корреляционная связь уровней IL-17 и IL-38 с аутоиммунным процессом при эндокринной офтальмопатии была обоснована иммуногистохимическим анализом ($p=0,001$). (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемое авторским правом № 43185 от 16.02.2024 г.).

3. Впервые установлены ассоциации полиморфизма rs7570267(IL-38) с активностью ($p=0,02$) и тяжестью ($p=0,008$) аутоиммунного процесса при ЭОП.

4. Впервые выявлены ассоциации полиморфизма гена rs3811058/IL-38 с развитием ЭОП ($p=0,02$, OR(CI) -2.7 (1.2; 6.4)) у пациентов европеоидной этнической группы, что подтверждает влияние генетического фактора на развитие данного заболевания.

5. Впервые разработаны модели прогнозирования клинического течения по активности и тяжести эндокринной офтальмопатии (свидетельство о внесении в госреестр прав на объекты, охраняемые авторским правом № 44256 от 01.04.2024).

Практическая значимость

1. Определение концентрации IL-17 и IL-38 в тканях орбиты способствует повышению эффективности дифференциальной диагностики и лечения атипичных форм ЭОП

2. Выявление IL-38 как потенциального биомаркера активности ЭОП открывает путь для разработки новых диагностических инструментов, которые могут упростить и уточнить процесс мониторинга и оценки тяжести заболевания.

3. Исследование взаимосвязи между цитокинами и клиническими проявлениями ЭОП может привести к разработке новых таргетных терапевтических подходов, направленных на коррекцию дисбаланса в иммунной системе.

4. Определение связи между генетическими полиморфизмами и ЭОП обеспечит основу для персонализированного подхода в лечении и возможности для генетического консультирования пациентов с риском развития ЭОП.

5. Разработка моделей клинического течения эндокринной офтальмопатии помогает прогнозировать исход заболевания и сформировать тактику лечения у пациентов с ЭОП, что способствует предотвращению осложнений офтальмопатии.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Клиническое течение эндокринной офтальмопатии сопровождается активацией аутоиммунного ответа, включающего изменение концентрации ИЛ-17 и ИЛ-38. Увеличение уровня IL-17 и снижение IL-38 в биологических средах и тканях (кровь, слеза, клетчатка) являются количественными маркерами активности и предиктором тяжелого течения эндокринной офтальмопатии.

2. Генетические вариации rs7570267 (IL-38) являются риском развития более тяжелого проявления эндокринной офтальмопатии, что подтверждает роль генетических факторов в патогенезе заболевания. Полиморфизм rs3811058 (IL-38) ассоциирован с развитием эндокринной офтальмопатии у пациентов европеоидной этнической группы с дисфункцией щитовидной железы.

3. Прогностические модели клинического течения эндокринной офтальмопатии позволяют выявлять пациентов с активной формой и тяжелым течением заболевания, обеспечивая своевременное начало лечения и предотвращая осложнения со стороны органа зрения.

Апробация результатов диссертации

Основные положения и результаты диссертации были представлены на следующих мероприятиях

- Международная конференция «Традиции и инновации в офтальмологии» к 90-летию КазНИИ ГБ, 22-23.09.2023, Алматы. Доклад: «Особенности ИЛ-17 в патогенезе эндокринной офтальмопатии».

- Конференция с международным участием «Стратегические проблемы современной офтальмологии РК. Пути их решения», 31.05.2024, Алматы. Доклад: «Иммунологические особенности эндокринной офтальмопатии».

- Заседание Научного Комитета по направлению «Хирургические заболевания» НАО «КазНМУ» им. С. Д. Асфендиярова, №6, от 03.05.2024, Алматы.

- Заседание Ученого совета НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», №10, от 28.03.2024 г.

- Заседание Научного совета по специальности 8D1010103 - «Медицина» Казахского медицинского университета «Высшая школа общественного здравоохранения», №2, от 20.02.2025 г.

Личный вклад докторанта

Автор активно участвовала во всех этапах исследования: от постановки цели и задач до теоретической и практической реализации. Практическая часть включала в себя сбор материала, включая беседы с пациентами для получения информированного согласия, сбор анамнеза, проведение инструментальных исследований, интерпретацию данных, а также выполнение иммунологических, иммуногистохимических и генетических исследований. Автор также провела литературный обзор по теме исследования, создала базу данных, провела статистическую обработку данных, проинтерпретировала результаты и разработала прогностическую модель.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, включая: 2 статьи в международных журналах, индексируемых в Scopus; 3 в журналах, входящих в Перечень изданий, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК; и 3 авторских свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.

Внедрение результатов исследования

Акт внедрения: №135 от 18.03.2025г. в ТОО «Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней», «Разработка прогностической модели развития эндокринной офтальмопатии»; № 2 от 03.03. 2025г. ТОО «Институт эндокринологии» г. Алматы, «Прогностическая модель развития эндокринной офтальмопатии»; в ГКП на ПХВ «Алматинская Многопрофильная Клиническая Больница», «Прогностическая модель развития эндокринной офтальмопатии»; в Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, «Разработка прогностической модели развития эндокринной офтальмопатии» (Приложение Г, Д, Е, Ж).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста без учета приложений и состоит из списка сокращений и обозначений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, включающего выводы, практические рекомендации

и список литературы. Работа иллюстрирована 26 рисунками, 23 таблицами. Библиографический указатель включает 177 источников.

1 КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ (обзор литературы)

1.1 Эпидемиологические особенности эндокринной офтальмопатии

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – является аутоиммунным заболеванием, затрагивающим ретробульбарную клетчатку и экстраокулярные мышцы, которые имеют тесную связь с аномальной секрецией воспалительных цитокинов, инфильтрацией Т- лимфоцитов и гликозамингликанов, приводящих к неоадипогенезу и фиброзу глазодвигательных мышц [25].

Главным стимулятором развития ЭОП является антитела к рецептору ТТГ (анти-рТТГ), продуцируемыми иммунными клетками к данным рецепторам, которые имеются на поверхности орбитальных фибробластов как и на мембране клеток ЩЖ. Заболевания ЩЖ занимают второе место среди эндокринных нарушений после сахарного диабета и демонстрируют ежегодный прирост заболеваемости на 5% [26].

В 50% случаях патология щитовидной железы протекает с развитием ЭОП. Кроме того, при хронологическом изучении ЭОП у пациентов с дисфункцией ЩЖ, обнаружено, что ЭОП может манифестировать как совместно с патологией ЩЖ, так и до или после постановки диагноза. Тем самым, ЭОП может проявляться при эутиреоидном состоянии организма, когда в организме функции данной железы в норме [27].

Соответственно, данный тип ЭОП требует ранней дифференциальной диагностики и оптимальной терапии. Так как по данным эпидемиологического анализа 2014 г. только в Восточно-Казахстанской области 38,1% из 4083 пациентам диагностирован диффузный эутиреоидный зоб в ходе скрининговых исследований [28].

К сожалению, конкретные обстоятельства, которые вызывают у пациентов с болезнью ЩЖ развитие орбитопатии, остаются неясными. В 2015 году патологии щитовидной железы составили 22,3% всех эндокринных заболеваний в Казахстане [29].

Согласно офтальмологическим данным, ЭОП в 80% случаев развивается при болезни Грейвса, в 10% - при аутоиммунном тиреоидите, и в 10% - у эутиреоидных/гипотиреоидных пациентов или при нормальном уровне тиреоидных гормонов и ТТГ без аутоиммунной патологии в анамнезе [3,с. 61]. Обычно, больше страдают женщины, чем мужчины, также данная патология встречается и среди детей [30]. Годовая заболеваемость составляет 16 случаев на 100 000 женщин и 2,9 случая на 100 000 мужчин [1,р. 477], с двумя возрастными пиками, различающимися по полу: 40-44 и 60-64 года у женщин, и 45-49 и 65-69 лет у мужчин. Кроме того, ЭОП средней и тяжелой степени реже встречается у пациентов моложе 40 лет, при этом средний возраст пациентов с тяжелыми формами ЭОП составили 50–56 лет [31]. Хотя ЭОП выявляется часто у женщин, гендерные различия ослабевают при тяжелой форме заболевания. По последним данным, у пациентов с БГ клинически значимые симптомы орбитопатии были обнаружены примерно у половины женщин и мужчин, но

пациентами с средней и тяжелой степенями ЭОП чаще были мужчины пожилого возраста [32].

ЭОП часто протекает в легкой форме, но тем не менее клинически значимые симптомы наблюдаются у 20-50 % пациентов, а потеря зрения из-за оптической нейропатии или поражения роговицы происходит в 3-6 % случаев [33].

Также, учеными доказаны различия в распространённости ЭОП по этническим показателям [34]. По данным мета-анализа, из 26804 пациентов с диагнозом БГ в среднем около 40% страдали ЭОП с выраженными клиническими симптомами. Анализ подгрупп показал, что в регионах с преобладанием представителей европеоидной расы (37%; ДИ: от 0,28 до 0,46) распространённость ЭОП ниже по сравнению с азиатами (45%, ДИ: 0,33-0,58). Общая распространённость ретракции век составила 57 % (ДИ: 0,39-0,74), экзофтальма – 57 % (ДИ: 0,48-0,65), диплопии - 36 % (ДИ: 0,24-0,48) и внутриглазной гипертензии – 13 % (ДИ: 0,06-0,19). А легкое течение и субклинические признаки не были включены в исследования, в связи с трудностями дифференциальной диагностики или же низкой обращаемостью за консультацией с легкими формами ЭОП, что приводит к недооценке всех новых случаев.

Исследование, проведенное в Швеции и охватившее более 3 500 000 человек, впервые диагностированных случаев БГ, с 2003 по 2005 г. было 2 200 случаев ЭОП. Заболеваемость составила 21/100 000 населения в год; из них 20,1% имели выраженные клинические признаки (4,9% от умеренной до тяжелой) с общей частотой ЭОП 4,2/100 000 населения/год [35].

Кроме этого, по заявлению EUGOGO считается, что распространённость ЭОП превышает порог редкости в Европе. Однако каждый из его клинических вариантов (эутиреоидный, односторонний) имеет низкую распространённость и потенциально может квалифицироваться как редкое состояние, при условии, что будущие исследования установят, что они имеют различную патофизиологию [36].

По этим данным, только эутиреидная ЭОП подходит к основному критерию редких заболеваний по распространённости менее 5/10 000 населения.

1.2 Патофизиологические особенности эндокринной офтальмопатии

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП), также известная как тиреоидная офтальмопатия или тиреоидный глаз, является осложнением аутоиммунного заболевания щитовидной железы, такого как болезнь Грейвса. ЭОП характеризуется воспалением и отеком в тканях орбиты, что приводит к различным симптомам, включая выступание глазных яблок (экзофтальм), воспаление окружающих тканей и нарушение функции глаз.

Связь между патологией щитовидной железой и ЭОП обусловлена аутоиммунными процессами, которые характерны для обоих состояний. В аутоиммунных заболеваниях, таких как болезнь Грейвса, иммунная система

организма атакует собственные ткани, включая тиреоидную железу и ткани вокруг глаз. Одной из основных гипотез относительно патогенеза ЭОП является гипотеза о сходстве антигенов. По этой гипотезе, антитела, производимые в ответ на антигены в щитовидной железе, могут также связываться с антигенами в тканях орбиты, вызывая воспалительный ответ и повреждение. Активация воспалительного процесса приводит к увеличению объема тканей орбиты, отеку, нарушению дренажа и другим симптомам ЭОП.

В патогенезе эндокринной офтальмопатии (ЭОП) ключевую роль играют антитела к рецептору ТТГ (анти-rТТГ), которые, связываясь с rТТГ в щитовидной железе и тканях орбиты, вызывают аутоиммунное воспаление и стимулируют продукцию тиреоидных гормонов. Анти-rТТГ также играют важную роль в развитии выпячивания глазных яблок и других симптомов ЭОП. Они стимулируют фибробласты в тканях орбиты, вызывая повышенное образование коллагена и гликозаминогликанов. Это приводит к утолщению тканей, отеку и изменению формы глазных век и глазных яблок. Кроме антител против rТТГ, в развитии ЭОП могут быть вовлечены и другие аутоантитела, такие как антитела против пероксидазы тиреоидной железы (Анти-ТПО), антитела против тиреоглобулина и др. Все эти аутоантитела вносят свой вклад в патогенез ЭОП.

Таким образом, связь между щитовидной железой и эндокринной офтальмопатией обусловлена общими аутоиммунными механизмами. Понимание этих механизмов помогает разрабатывать новые подходы к диагностике и лечению ЭОП, направленные на снижение воспаления.

Факторы, такие как генетическая предрасположенность, пол и курение, также могут играть роль в развитии ЭОП. Однако точные механизмы, связывающие щитовидную железу и ЭОП, все еще не полностью понятны, и исследования в этой области продолжаются.

Щитовидная железа (лат. *Glandula thyroidea*) - это эндокринный орган, участвующий в регуляции двух важнейших процессов организма: метаболического и кальциево-фосфорного обмена.

Щитовидная железа (ЩЖ), непарный орган под контролем нервной системы и гипофиза, состоит из двух долей, обычно соединенных перешейком. Ткань щитовидной железы (паренхима) состоит из фолликулярных клеток. Эти клетки производят гормоны Т3 и Т4. Гормоны накапливаются в фолликулах, заполненных коллоидом, который содержит тиреоглобулин. Кроме того, в щитовидной железе есть парафолликулярные С-клетки. Они вырабатывают кальцитонин, гормон, регулирующий уровень кальция и фосфора в организме.

Синтез Т4 и Т3 происходит из тирозина и йода, поступающего в организм с пищей и водой. Йод в ионизированной форме транспортируется в тироциты натрий-йодидным симпортером (NIS), окисляется и присоединяется к остаткам тирозина в тиреоглобулине (процесс органификации), катализируемом тиреоидной пероксидазой (ТПО). Тиреоглобулин с йодтиронидами транспортируется в коллоид, затем обратно в тироциты, высвобождая Т4 и Т3 в кровь.

В крови Т4 и Т3 связываются с белками плазмы. Период полужизни Т4 составляет 7-9 дней, Т3 - 2 дня. Свободные йодтиронины проникают в клетки, где метаболизируются, главным образом путем дейодирования. Важнейшая конверсия - превращение Т4 в более активный Т3. Т3, взаимодействуя с ядерными рецепторами, изменяет экспрессию генов, регулируя основной обмен.

Только 5-10% активного гормона Т3 вырабатывается в щитовидной железе. Основная часть Т3 образуется в других тканях из гормона Т4 под воздействием ферментов дейодиназ. Работа щитовидной железы контролируется гипофизом по принципу обратной связи: тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует выработку гормонов щитовидной железы, а те, в свою очередь, снижают выработку ТТГ.

Гормоны щитовидной железы важны для поддержания обмена веществ, регулируя активность метаболизма, рост и гибель клеток, а также работу всех органов и систем. Нарушения в работе щитовидной железы влияют на весь организм. Гормоны щитовидной железы крайне важны для развития нервной системы плода и новорожденного. Недостаток тироксина в этот период может привести к неврологическим проблемам. Традиционно считается, что гормоны щитовидной железы обладают "калоригенным" эффектом: они ускоряют обмен веществ, увеличивая потребление кислорода и выработку тепла.

При инфекционных инвазиях организма, стрессе, генетических предрасположенностях, при влияниях окружающей среды изменяется функция железы.

Точная причина развития аутоиммунных болезней до конца не изучена, идет поиск генетических маркеров, для ранней диагностики и таргетной терапии иммунной патологии. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов играет ключевую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, включая эндокринную офтальмопатию. Т-лимфоциты, перекрестно реагирующие с р-ТТГ в тканях щитовидной железы и орбитальных фибробластах, вызывают аутоиммунное воспаление путем продукции цитокинов [37].

При гипертиреозе, вызванном патологиями щитовидной железы, аутоантитела к рецептору ТТГ стимулируют фолликулярные клетки, имитируя действие ТТГ. Это приводит к избыточной секреции тиреоидных гормонов, росту и васкуляризации щитовидной железы [38].

Эти процессы вызывают развитие симптомов гипертиреоза, таких как тревога, утомляемость, нервозность, потеря веса, влажная кожа, выпадение волос, мышечная слабость и учащенное сердцебиение. Экстратиреоидные симптомы включают локализованную дермопатию, акропатию и офтальмопатию [39].

При орбитопатии дисфункция Т-супрессоров ослабляет контроль над иммунными процессами, усиливая пролиферацию и дифференцировку аутоактивных Т-лимфоцитов, атакующих орбитальные фибробласты. Параллельно, увеличение Th-2 клеток стимулирует В-лимфоциты, что приводит

к повышенной продукции антител, включая анти-pTТГ, играющих ключевую роль в патогенезе заболевания [40].

Антитела к p-TТГ, связываясь с патологическими p-TТГ на орбитальных фибробластах, активируют PI3K/AKT/mTOR – универсальный внутриклеточный сигнальный путь, регулирующий рост, пролиферацию и метаболизм этих клеток [41,42].

Орбитальные фибробласты, являясь основными клетками соединительной ткани, участвуют в метаболизме и синтезе компонентов внеклеточного матрикса. Они представляют собой гетерогенную популяцию, включающую фиброциты и подтипы $\text{Thy1}^+/\text{Thy1}^-$ ($\text{CD90}^+/\text{CD90}^-$), которые, как предполагается, участвуют в фибро- и адипогенезе (рисунок 1) [43]. Разнообразие фенотипов орбитальных фибробластов позволяет предположить наличие у них свойств стволовых клеток [44].

Фибробласты орбиты, в отличие от фибробластов другой локализации, имеют нейроэктодермальное происхождение [45] и уникальные морфофункциональные характеристики. Пополнение пула фибробластов при репарации тканей может происходить посредством эпителиально-мезенхимального перехода фиброцитов [46].

Фиброциты, циркулирующие в кровотоке мезенхимальные клетки, быстро инфильтрируют очаг повреждения, участвуя в развитии воспаления, ремоделировании тканей и фиброзе. Известно их участие в инициации фиброгенеза ретробульбарных тканей посредством экспрессии α - и β -цепей рецепторов PDGF [47]. При ЭОП на фибробластах орбиты также отмечается повышенная экспрессия рецепторов к pTТГ, IGF-1R, тиреоглобулину и тиреоидпероксидазе [48,49].

При ЭОП в периферической крови повышено количество циркулирующих фибробластов [50,51], которые инфильтрируют ретробульбарные ткани и превращаются в CD34^+ орбитальные фибробласты, способные дифференцироваться в адипоциты или миофибробласты (в отличие от CD34^- фибробластов у здоровых [52]).

Несмотря на это, исследования *in vitro* не показали различий в пролиферации и миграции фибробластов между пациентами с ЭОП и здоровыми [13,р. 283], а механизмы миграции в орбиту остаются неясными. Фибробласты подразделяются на Thy1^+ (CD90^+) и Thy1^- субпопуляции [40,р. 773]: Thy1^+ участвуют в дифференцировке и фиброгенезе, а Thy1^- - в ремоделировании в адипоциты. TGF- β индуцирует дифференцировку Thy1^+ фибробластов в миофибробласты, прекращение пролиферации и синтез компонентов внеклеточного матрикса (GAG, фибронектин, коллаген I, III и IV типов, α -SMA). α -SMA, ключевой фактор фиброгенеза, является преобладающей изоформой актина в гладкомышечных тканях [53]. При этом экспрессия α -SMA напрямую связана с активностью миофибробластов и окончательный маркер зрелых фибробластов [53,р. 7276]. Несмотря на то, что *in vitro* синтез α -SMA статистически не различался между группами, что ставит

под сомнение его роль при ЭОП [13,р. 283], другие исследования связывают повышение уровня этого белка с развитием данного заболевания [54].

ГАГ - группа линейных полианионных гетерополисахаридов, включающая хондроитинсульфат, дерматансульфат, гепарансульфат, гепарин, кератансульфат и гиалуроновую кислоту. За исключением гиалуроновой кислоты, цепи этих макромолекул ковалентно связаны с белками ядра, формируя протеогликаны – компоненты клеточных мембран, внутриклеточных гранул и основного вещества межклеточного матрикса соединительной ткани [55]. Благодаря своим гидрофильным свойствам ГАГ связывают воду и способствуют развитию отека ретробульбарных тканей [41,р. 1071].

Kruger С.С. и соавт. показали прямую корреляцию между концентрацией ГАГ в суточной моче и активностью эндокринной офтальмопатии (ЭОП) [56]. Продукция гиалуроновой кислоты орбитальными фибробластами Thy1+/CD90+ усиливается медиаторами, такими как лейкорегулин, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , TGF- β , PGE2, PDGF и IGF-1 [57,58].

Орбитальные фибробласты отличаются от других фибробластов тем, что легче превращаются в жировые клетки (адипоциты) [59]. Регуляция адипогенеза в орбитальных фибробластах осуществляется посредством различных цитокинов, сигнальных молекул, оказывающих влияние на клеточную активность. В частности, цитокины IL-1 β , IL-6 и PGD2 оказывают стимулирующее воздействие на процесс адипогенеза, способствуя дифференцировке фибробластов в жировые клетки. В то же время, цитокины IFN- γ и TNF- α , напротив, оказывают ингибирующее действие на адипогенез, подавляя трансформацию орбитальных фибробластов в адипоциты [45,р. 83].

Таким образом, баланс между стимулирующими и ингибирующими цитокинами играет ключевую роль в определении судьбы орбитальных фибробластов. Важнейшую роль в процессе созревания преадипоцитов, клеток-предшественников адипоцитов, играет фактор PPAR- γ . Активация PPAR- γ стимулирует липогенез, то есть процесс образования и накопления жиров в клетках. Следовательно, PPAR- γ является ключевым регулятором дифференцировки преадипоцитов в зрелые адипоциты [60].

Пероксисомы являются внутриклеточными органеллами, содержащие различные ферменты (в основном оксидазы и каталазы). Данные органеллы выполняют метаболические функции: β -окисление жирных кислот, аэробное клеточное дыхание, участие в метаболизме холестерина (рисунок 1).

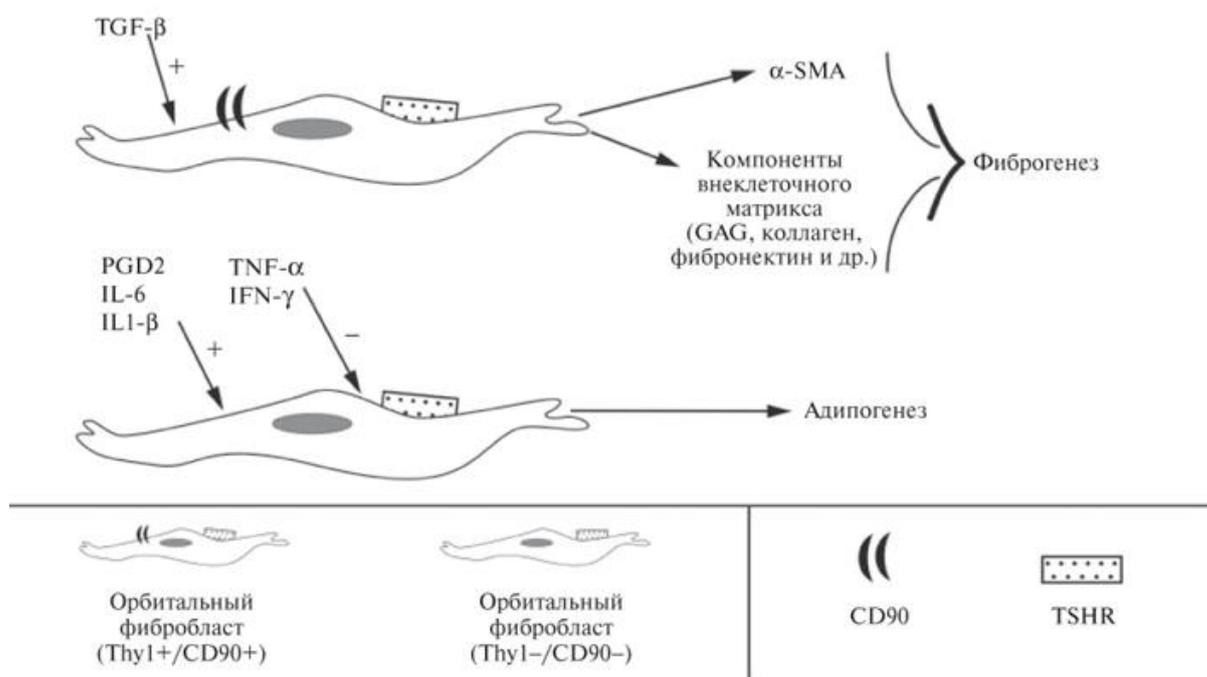


Рисунок 1 - Ремоделирование субпопуляции Th1⁺/Thy1⁻(CD90⁺/CD90⁻) орбитальных фибробластов при ЭОП

Примечание - Источник [6,с. 18]

По данным авторов, данные трансформации фибробластов в клинике ЭОП происходят по определенной фазе, которая оценивается по шкале активности по CAS и классифицируется на фазы активная и неактивная ЭОП [61].

Таблица 1 - Шкала оценки активности по CAS

1.	Спонтанная ретробульбарная боль
2.	Боль при взгляде вверх или вниз
3.	Покраснение век
4.	Инъекция конъюнктивы
5.	Отек век
6.	Хемоз
7.	Покраснение и отек полулунной складки и слезного мясца
ЭОП считается неактивной при 1–2 баллах и активной при 3 и более (CAS ≥3/7-10). Офтальмолог определяет дополнительные признаки при динамическом наблюдении, повторно устанавливая степень активности ЭОП через 2 месяца для дальнейшей тактики ведения пациента. Дополнительные признаки для оценки активности указываются с 7-10	
8.	Увеличение экзофтальма более чем на 2 мм за последние 2 месяца
9.	Уменьшение подвижности глаза более чем на 8° в любом направлении за последние 2 месяца
10.	Снижение зрения более чем на 1 десятую остроты зрения за последние 2 месяца

В активной фазе эндокринной офтальмопатии (ЭОП) наблюдается выраженный дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, которые присутствуют как в крови, так и в слезной жидкости. Этот дисбаланс характеризуется, в частности, увеличенной продукцией ряда ключевых цитокинов, включая интерлейкин-1 бета (IL-1 β), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-10 (IL-10), интерлейкин-8 (IL-8) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Данный цитокиновый профиль, как показывают результаты исследований [62], свидетельствует о наличии активного воспалительного процесса в тканях, составляющих орбиту глаза.

Особую роль в патогенезе ЭОП играет интерлейкин-6 (IL-6). Этот цитокин выполняет важную функцию, заключающуюся в усилении экспрессии рецептора тиреотропного гормона (рТТГ) и рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) на поверхности фибробластов. Это, в свою очередь, приводит к стимуляции активности фибробластов и ускорению их дифференцировки. Более того, IL-6 способствует ускоренной дифференцировке В-лимфоцитов, что приводит к увеличению выработки аутоантител, направленных против рецептора тиреотропного гормона (рТТГ) [63]. Наблюдается четкая корреляция между активностью ЭОП и уровнем растворимого рецептора интерлейкина-6 (IL-6R) [56,р. 89], что подчеркивает значимость IL-6 в развитии и прогрессировании заболевания.

Кроме того, интерлейкин-1 бета (IL-1 β) и лейкорегулин стимулируют продукцию простагландина E2 (PGE2). PGE2 оказывает воздействие на иммунные клетки, тем самым усиливая аутоиммунный ответ, который играет ключевую роль в развитии ЭОП. Помимо этого, IL-1 β также стимулирует экспрессию IL-6 орбитальными фибробластами [45,р. 83], формируя таким образом петлю положительной обратной связи, поддерживающую воспаление.

В связи с патогенетической ролью IL-6, блокаторы IL-6 применяются в качестве терапевтического подхода при ЭОП. Однако, несмотря на их потенциальную эффективность, их широкое использование ограничено рядом факторов. К этим факторам относятся высокая стоимость лечения, значительная продолжительность терапевтического курса и возможность развития побочных эффектов [64].

В неактивной фазе заболевания происходит тканевое ремоделирование с фиброгенезом орбитальных мышц и ретробульбарной клетчатки, в патогенезе которого преобладают Th-2 клетки и ассоциированные цитокины [40,р. 773]. IL-4 стимулирует пролиферацию фибробластов и продукцию компонентов внеклеточного матрикса [65], в то время как IFN- γ оказывает противовоспалительное действие и ингибирует орбитальный адипогенез [66]. IFN- γ и TNF- α усиливают синтез MCP-1, MCP-2 и MCP-3, играющих ключевую роль в орбитальном фиброгенезе [67]. IFN- γ и IL-1 β синергично увеличивают синтез гликозаминогликанов, фибронектина и коллагена орбитальными фибробластами [65,р. 13]. Кроме того, IL-1 β активирует продукцию TIMP-1 орбитальными фибробластами, замедляя деградацию компонентов

соединительной ткани и способствуя фиброзу [68]. IFN- γ также стимулирует экспрессию CD40 и растворимой формы ICAM-1 фибробластами орбиты, усиливая лейкоцитарную инфильтрацию ретробульбарных тканей и хроническое воспаление [69]. TGF- β напрямую усиливает экспрессию рТТГ, не влияя на адипогенез, и активирует профиброгенные CD90+ фибробласты, синтезирующие α -SMA и компоненты внеклеточного матрикса [66, p. 1803].

1.3 Современное состояние диагностики ЭОП

Существующие методы диагностики ЭОП в основном описывают патологические изменения в орбите, не позволяя прогнозировать развитие заболевания при патологиях щитовидной железы. Инновационная диагностика ЭОП основана на анамнезе, специфических симптомах, иммунологических и гормональных анализах, а также офтальмологическом обследовании, включающем оценку подвижности глаз, репозицию глаза, измерение ширины глазной щели, исследование остроты и полей зрения, экзофтальмометрию, биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию и исследование цветового зрения. Дополнительно используются OCT, HRT, КТ, МСКТ и МРТ орбит. Диагностика ЭОП играет ключевую роль в планировании лечения, поскольку выбор терапии зависит от стадии и формы заболевания. Отсутствие единой классификации ЭОП затрудняет интерпретацию результатов различных диагностических методов. Рекомендуется проводить диагностику ЭОП одновременно с оценкой функции щитовидной железы, учитывая, что у пациентов с гипер- или гипотиреозом тяжелая форма ЭОП развивается чаще, чем у пациентов с эутиреозом.

Оценка функциональной активности щитовидной железы проводится комплексом диагностических исследований, включающим лабораторные анализы крови на уровень свободного Т4, свободного Т3, ТТГ, а также антител к ТПО и рТТГ (для исключения аутоиммунных заболеваний). Дополнительно необходимо УЗИ щитовидной железы для оценки структуры, размеров и выявления узловых образований.

Компьютерная томография (КТ) орбит выявляет характерные для активной фазы эндокринной офтальмопатии (ЭОП) изменения мягких тканей, такие как утолщение и повышение плотности экстраокулярных мышц и орбитальной клетчатки [70]. КТ позволяет дифференцировать отек ретробульбарных тканей от фиброза при ЭОП [71]. Однако, частое применение КТ для мониторинга аутоиммунных процессов ограничено высокой лучевой нагрузкой.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) орбит превосходит стандартную КТ благодаря высокой скорости сканирования (5-30 мин), получению тонких срезов и сниженной лучевой нагрузке [72].

МСКТ позволяет визуализировать костные и мягкотканые структуры в трехмерной проекции с объемной реконструкцией, что важно для дифференциальной диагностики причин экзофтальма и определения активности эндокринной офтальмопатии (ЭОП) [73].

МРТ орбит важна для оценки сдавления зрительного нерва глазодвигательными мышцами, особенно при эндокринной офтальмопатии (ЭОП), поскольку позволяет прогнозировать оптическую нейропатию и ухудшение зрения [74]. МРТ выявляет компрессию зрительного нерва, что определяет тактику лечения. Сопоставление результатов МРТ с клинической шкалой CAS повышает точность определения формы ЭОП [75], способствуя дифференциальной диагностике и стратификации пациентов по активности заболевания. Однако, МРТ не предоставляет прямой информации о плотности мягких тканей орбиты, что является ограничением. Следовательно, комплексная оценка при ЭОП требует учета других методов диагностики.

Для диагностики истончения нервных волокон зрительного нерва, важного признака многих офтальмологических заболеваний, широко используются оптическая когерентная томография сетчатки (ОСТ) и Гейдельбергская ретинальная томография (НРТ), позволяющие оценить состояние и деградацию этих волокон [76,77]. При ОСТ контуры диска зрительного нерва рассчитываются автоматически, упрощая анализ, в отличие от НРТ, где параметры определяются вручную, что трудозатратно и субъективно.

Из-за различий в методологии расчета, совместное использование ОСТ и НРТ у одного пациента может приводить к несопоставимым результатам. Мета-анализ показал, что высокоспектральная ОСТ диска зрительного нерва предоставляет более информативные данные, чем НРТ [76,р. 446]. Оценка толщины хориоидеи с помощью ОСТ макулы является перспективным методом диагностики активности ЭОП. Исследование S. Çalışkan и соавторов выявило, что толщина хориоидеи значительно различается в зависимости от стадии активности ЭОП, будучи достоверно выше в активной фазе [78].

Китайские ученые обнаружили, что при активной ЭОП кровоснабжение снижается лишь в поверхностном слое макулы. При КОН (в острой и хронической фазах) снижается кровоснабжение поверхностного слоя макулы и диска зрительного нерва, причем снижение плотности сосудов коррелирует с тяжестью поражения поля зрения и истончением слоя нервных волокон и комплекса ганглиозных клеток сетчатки [79].

Также, при диагностике ЭОП применяются методы оценки гемодинамики орбиты. Триплексное сканирование, согласно исследованию Лиханцевой В.Г. и соавт. [80], выявило связь между гипоперфузией орбитальных тканей, нестабильным офтальмотонусом и развитием оптической нейропатии при ЭОП. Также, по данным Walasik-Szemplińska D. и соавт. [81], скорость кровотока в глазной артерии коррелирует со степенью активности ЭОП.

Перспективным направлением в диагностике активности ЭОП являются иммунологические исследования. Титр антител к рецептору тиреотропного гормона (р-ТТГ) демонстрирует взаимосвязь с активностью эндокринной офтальмопатии (ЭОП), что позволяет использовать его в качестве маркера активности заболевания. В частности, наблюдается тенденция к снижению титра этих антител после проведения тиреостатической терапии, направленной на нормализацию функции щитовидной железы [25,р. 9-26]. Что касается

других аутоантител, то антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) также часто встречаются при эндокринной офтальмопатии, и их повышение наблюдается примерно в 50% случаев данного заболевания [82]. Применение новых, более чувствительных методов исследования в иммунологии позволило достичь значительного прогресса в понимании иммунных процессов. В частности, стало возможным более детально определить субпопуляции Т-хелперов, выявить и идентифицировать функционально значимые, но при этом малые по численности субпопуляции этих клеток. Кроме того, современные методы позволили более детально охарактеризовать эти субпопуляции Т-хелперов как фенотипически, то есть по их поверхностным маркерам и структуре, так и функционально, то есть по их роли в иммунном ответе.

Т-лимфоциты, играющие ключевую роль в иммунном ответе, включают субпопуляции Т-хелперов (Th1, Th2, Th17), Т-регуляторные клетки (Т-reg) и другие типы, регулирующие иммунные процессы [83]. Дифференциация этих лимфоцитов из наивных клеток-предшественников, индуцированная различными цитокинами в ответ на презентацию антигенов или бактериальных компонентов, представлена на рисунке 2, адаптированном из [84].

Определение уровней цитокинов, ставшее неотъемлемой частью диагностики и мониторинга аутоиммунных заболеваний, позволяет оценить состояние иммунной системы и активность воспаления.

При эписклеральном отеке орбиты (ЭОП) в слезной жидкости и сыворотке крови наблюдается гиперэкспрессия IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-8, IFN- γ и ФНО- α [62,с. 33-40], что указывает на активное воспаление в области глаза.

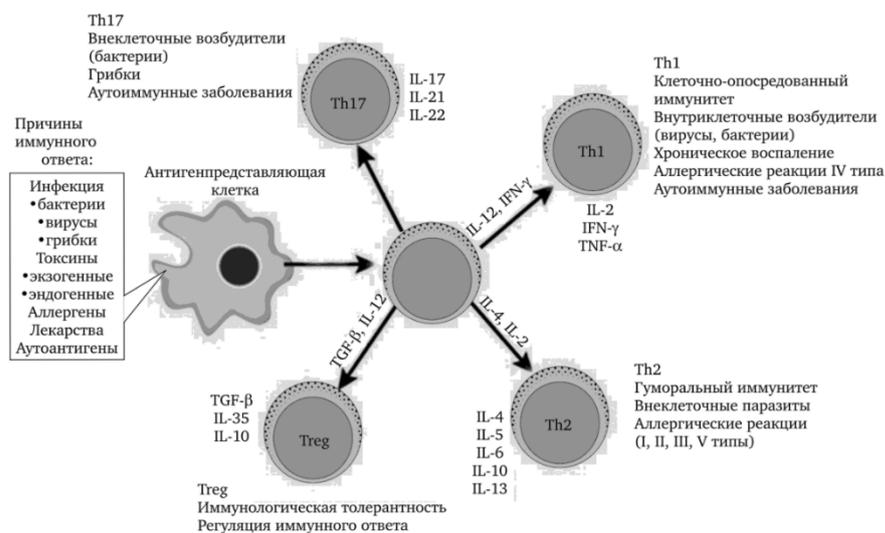


Рисунок 2 - Дифференциация Т –клеток

Примечание – Источник [84,с. 248]

При активном ЭОП концентрация многих провоспалительных цитокинов в слезной жидкости в 2-5,3 раза превышает их уровень в плазме [62,с. 33], подчеркивая локальный характер воспаления.

Th-17 лимфоциты, идентифицированные в 2005 году, обнаружены в ретробульбарных структурах пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП). Эти клетки, отличимые от других CD4⁺ Т-лимфоцитов, характеризуются повышенной продукцией IL-17 и других провоспалительных медиаторов. Исследования Jiang M. показали, что IL-17 стимулирует пролиферацию орбитальных фибробластов всех подтипов, приводя к увеличению жировой ткани в орбите. Кроме того, IL-17 усиливает секрецию гликозаминогликанов фибробластами [8,р. 1748], что также способствует патогенезу ЭОП.

Орбитальные фибробласты, компоненты тканей, окружающих глазницу, активно регулируют иммунные ответы, синтезируя цитокины, такие как IL-1, IL-6, IL-16, CXCL-10 и RANTES [58,р. 745]. Эти цитокины не только опосредуют межклеточную коммуникацию в иммунной системе, но и воздействуют на сами фибробласты, подчеркивая их вовлеченность в иммунные процессы.

В частности, IL-16 и RANTES обладают хемоаттрактантными свойствами, привлекая Т-лимфоциты к очагу воспаления, что важно для развития иммунного ответа. Дифференцировка Th0-клеток в Th-17 лимфоциты требует присутствия IL-1 и IL-6. Поддержание IL-17-продуцирующей способности зрелых Th-17 клеток зависит от IL-23, который продуцируется макрофагами и дендритными клетками [85]. Это взаимодействие подчеркивает сложную регуляторную сеть, контролирующую развитие Th-17 лимфоцитов. Важно отметить, что IL-17 продуцируется не только Th-17 лимфоцитами, но и макрофагами, дендритными клетками и нейтрофилами, что указывает на его универсальную роль в воспалении. При этом в доступных научных базах можно найти и противоречивые данные, которые указывают на возможность иммунных клеток к захвату провоспалительного интерлейкина через эндоцитоз и к высвобождению его повторно для провоспалительного действия.

Семейство интерлейкина-17 (IL-17) включает шесть цитокинов: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E и IL-17F. Размер каждого цитокина составляет от 20 до 30 кДа. Несмотря на принадлежность к одному семейству, они различаются по функциям и биологической активности.

Все цитокины IL-17 имеют определенное сходство с IL-17A (от 20% до 55%). Наибольшее сходство наблюдается между IL-17A и IL-17F. Цитокины этого семейства вырабатываются одними и теми же клетками, что говорит о согласованной регуляции и возможном взаимодействии в иммунных процессах [86].

Важная особенность цитокинов IL-17 - наличие консервативного участка на С-конце. Этот участок содержит четыре остатка цистеина, которые важны для структуры белка. Эти цистеины образуют дисульфидные связи внутри молекулы, стабилизируя структуру цитокина и влияя на его функцию и взаимодействие с рецепторами.

IL-17A и IL-17F - наиболее изученные члены семейства, существующие в виде гомодимеров или гетеродимера IL-17A/F. Их функции схожи, но IL-17A считается наиболее активным, а гетеродимер обладает промежуточной активностью [86,с. 393]. Роль IL-17B, IL-17C и IL-17D в качестве цитокинов исследована недостаточно. IL-17E (IL-25), обладающий наименьшей гомологией с другими белками семейства, участвует в Th2-зависимом ответе при аллергических и паразитарных заболеваниях [87].

Взаимодействие IL-17A с рецептором вызывает конформационные изменения, позволяющие SEFIR домену рецептора контактировать с сигнальным белком-адаптером Act1 (CIKS) [88]. Act1 необходим для всех известных сигнальных путей IL-17, включающих канонический и неканонический пути (рисунок 3). Канонический сигнальный путь, или классический путь, активирует транскрипцию IL-17A-зависимых генов, критически важных для воспаления и защиты от инфекций. Этот путь использует E3-лигазную активность белка Act1 для Lys63-убиквитинирования TRAF6. Это убиквитинирование активирует сигнальные каскады, включая транскрипционный фактор NF- κ B и MAPK-пути (ERK, p38, JNK), а также факторы транскрипции семейства C/EBPs [89–91]. Все эти факторы напрямую регулируют экспрессию генов, участвующих в иммунном ответе и воспалении, связываясь с ДНК и контролируя транскрипцию.

Липокалин 2, ген которого является IL-17A-зависимым [92], представляет собой небольшой секретлируемый белок острой фазы воспаления. Изначально обнаруженный в тканях печени, где его индукция происходит под действием TNF α , липокалин 2 играет важную роль в защите от бактериальных инфекций, ограничивая доступ патогенов к железу, необходимому для их выживания. Липокалин 2 связывается с катехолатными сидерофорами, лишая бактерии (например, *E. coli*) железа и защищая слизистую оболочку от бактериальной инвазии [93,94]. IL-17A активирует транскрипцию гена липокалина 2. Этот белок, обнаруженный в нейтрофилах пациентов с хроническим риносинуситом, служит маркером бактериальной инфекции, отличающим ее от аллергии [95].

Известно, что IL-17A часто действует совместно с TNF α . Синергетическое действие IL-17A и TNF α приводит к повышению уровня синтеза белка Shnurr1 3 (Shn3). У мышей, лишенных гена белка Shn3, наблюдалось увеличение костной массы за счет активации остеобластов и снижения количества остеокластов [96]. *In vivo* культивирование фибробластоподобных синовиоцитов выявило синергическое усиление экспрессии Schnurr1-3 под действием ИЛ17 и TNF, что приводит к усилению костных изменений при деструктивном артрите (рисунок 3) [97].

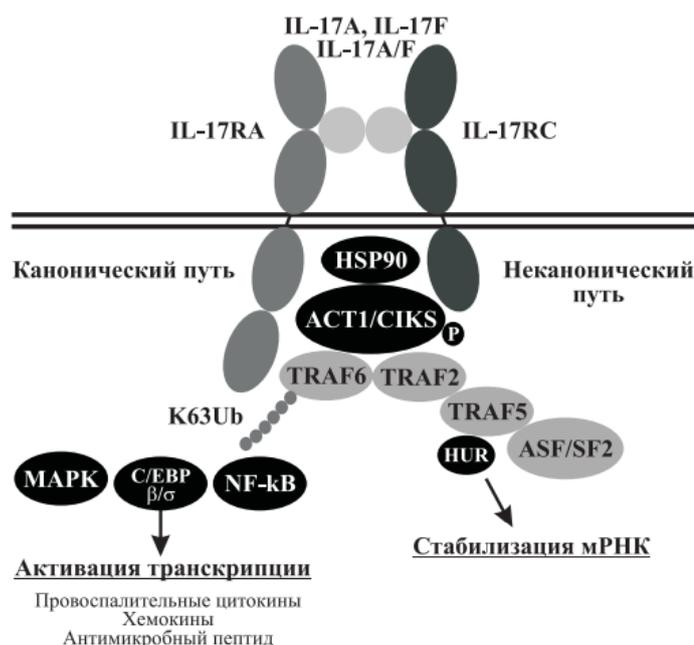


Рисунок 3 - Семейство IL-17 и сигнальный путь действия на иммунный ответ

Примечание – Источник [86,с. 393]

Согласно данным Е.С. Таскина и С.В. Харинцева, IL-17 оказывает провоспалительное действие, стимулируя выработку цитокинов орбитальными фибробластами субпопуляций CD90⁺ (дифференцирующихся в миофибробласты) и CD90⁻ (дифференцирующихся в жировые клетки) [6,с. 18].

CD90⁺ и CD90⁻ фибробласты экспрессируют МНС II и CD40, что позволяет рассматривать их как антигенпредставляющие клетки, подобные дендритным и В-клеткам [98]. Взаимодействие CD40L-CD40 и TCR-МНС II усиливает стимуляцию орбитальных фибробластов и Th-17. Кроме того, CD90⁺ и CD90⁻ орбитальные фибробласты *in vitro* усиливают дифференцировку Th-17, продуцируя PGE2 под действием IL-1β и IL-23 [4,р. 107]. Повышенный уровень IL-17 при ЭОП способствует фиброзу ретробульбарных тканей, напрямую усиливая экспрессию α-SMA и продукцию компонентов внеклеточного матрикса [99]. IL-17 также индуцирует фиброгенез, стимулируя TGF-β-опосредованную дифференцировку CD90⁺ орбитальных фибробластов в миофибробласты и избыточную секрецию компонентов внеклеточного матрикса [100].

Кроме того, IL-17 усиливает ремоделирование ткани слезной железы и ассоциируется с активной фазой ЭОП [101]. При тяжелой форме ЭОП чрезмерный Th-17 иммунный ответ может ускорять орбитальный фиброз. По данным Fang S. и Wynn T.A., высокая концентрация Th-17 лимфоцитов на фоне снижения воспаления может усугубить фиброз в поздней, неактивной фазе ЭОП [102]. Активация фиброгенеза подавляет 15-D-простагландин J2-

индуцированный адипогенез CD90⁻ фибробластами [103]. IL-17A проявляет антиадипогенный эффект в CD90⁻ орбитальных фибробластах, возможно, через дефосфорилирование СЕВР/α посредством инактивации GSK-3β [104]. IL-17 также может ускорять катаболизм липидов, способствуя их деградации на ранних стадиях (24-48 часов). Предполагается, что IL-17 ингибирует дифференцировку CD90⁻ орбитальных фибробластов в адипоциты, действуя как антагонист PPAR-γ [98,р. 4273]. В целом, орбитальные фибробласты гетерогенно реагируют на IL-17, что приводит к регулированию фиброза и адипогенеза в сторону профибротического смещения [99,р. 2955].

Важными иммунными клетками в регуляции функциональной активности Th-17 играют CD4⁺ Т-регуляторы (Treg). Данные клетки регулируют защитный иммунный ответ путем прямого межклеточного взаимодействия или через цитокины, такие как TGF-β и IL-10. В нормальной физиологии организма защитные цитокины клеток Treg уменьшают уровень фактора транскрипции RORγt, который отвечает за дифференцировку клеток Th17. RORγt играет особую роль в дифференцировке Th17 клеток и активирует синтез IL-17, а блокада данного транскрипционного фактора в экспериментальных условиях привела к снижению аутоиммунного процесса и, соответственно, к снижению числа Th17 клеток [105].

У пациентов с ЭОП количество Th17-клеток периферической крови, коэкспрессирующих RORγt и Tbet и продуцирующих IFN-γ, коррелировало с активностью и тяжестью заболевания. Несмотря на то, что *in vivo* глюкокортикостероиды ингибируют Th1- и Th17-клетки, при ГКС-резистентном тяжелом ЭОП IFN-γ-продуцирующие Th17-клетки оставались повышенными [106].

Однако при аутоагрессивных заболеваниях, под воздействием провоспалительных цитокинов, регуляторные Т-клетки CD4⁺ (T-reg) могут превращаться в Th-17 (рисунок 4) [107].

Следовательно, повышенные уровни IL-17 в крови и тканях, а также трансформация Treg в Treg/Th17 клетки подчеркивают провоспалительную роль IL-17 при иммунопатологиях. Многоцветная проточная цитометрия, использованная для определения фенотипов клеточных субпопуляций и функциональных исследований *in vitro*, показала положительную корреляцию между количеством Th2 и Th17 клеток, уровнями IL-17 и экспрессией IL-23R и IL-1R с активностью ЭОП по CAS [108,109]. Напротив, по данным польских ученых, низкие уровни IL-17 и IL-23, в сочетании с высокими титрами анти-рТТГ, указывают на активность ЭОП *in vitro* [110].

По данным Siomkajło M, лечение иммуносупрессивными препаратами не влияет на Treg/Th17 соотношение, так как выявлено, что после лечения у пациентов снижалось количество Treg, а количество Th17 не изменилось, но с положительной динамикой терапии. Снижение процента периферических Treg, вероятно, является следствием неспецифического действия стероидов и не влияет на клинический исход [111].

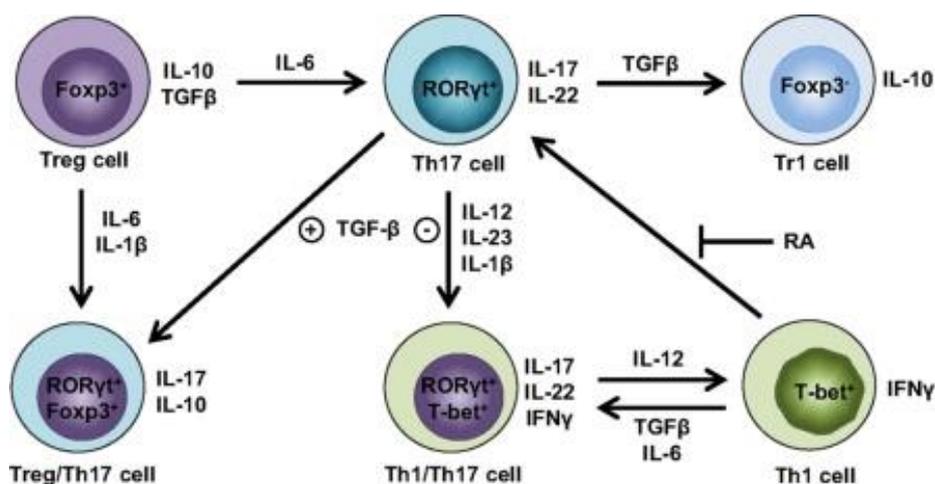


Рисунок 4 - Патологическая трансформация Treg в Th17 под воздействием провосполительных цитокинов

Эти противоречивые результаты подчеркивают сложность роли IL-17 в патогенезе ЭОП и необходимость дальнейших исследований для полного понимания механизмов, посредством которых IL-17 и другие цитокины влияют на активность заболевания.

В настоящее время активно изучаются противовоспалительные цитокины при аутоиммунных заболеваниях для разработки эффективных лекарственных средств. Семейство интерлейкинов-1 (IL-1F) включает 11 провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-33, IL-18, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ) и противовоспалительные цитокины (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-37, IL-38) [112]. Баланс между этими факторами определяет течение воспаления. Дисбаланс непосредственно вызывает воспаление или влияет на соотношение Th/Treg клеток, усиливая воспалительный процесс [113–115]. Цитокин IL-38, открытый в 2001 году [116,117], первоначально назывался IL-1F10 и был переименован в IL-38 в 2010 году.

IL-38 относится к подсемейству IL-36 (вместе с IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ и IL-36Ra) из-за сходства размера, N-концевой структуры и биологической функции [16, p. 1-5].

Ген IL-38, расположенный в кластере IL-1F на хромосоме 2q13-14.1 между генами IL-1Ra (IL-1RN) и IL-36Ra (IL-36RN), содержит пять экзонов и кодирует белок-предшественник из 152 аминокислот [118]. Этот белок, полученный из клеток кожи плода, имеет 12- β -цепочечную структуру трилистника. Хотя IL-38 не имеет сигнального пептида, он секретируется различными клетками, включая клетки периферической крови и фибробластоподобные клетки. Показано, что IL-38 секретируется в некротической, апоптотической и воспалительной среде и обладает противовоспалительными свойствами, ингибируя созревание Th17, особенно в отношении макрофагов [14, p. 426].

В мышинных моделях РА гиперэкспрессия IL-38, согласно данным французских ученых, ослабляет воспаление, подавляя инфильтрацию макрофагов и экспрессию Th17-ассоциированных цитокинов (IL-17, IL-23, IL-22), TNF α и IL-6 [17,р. 1304].

Для IL-38 были предложены три кандидатных рецептора: IL-36R, IL-1R1 и IL-1RAPL1 (рецептор, подобный белку IL-1). IL-38 связывается с этими рецепторами, блокируя взаимодействие с агонистическими лигандами и ингибируя последующие сигнальные пути. Это приводит к противовоспалительным эффектам через PVMC, моноцитарные клетки линии THP-1, макрофаги (M ϕ) и дендритные клетки (ДК). Кроме того, IL-38 ингибирует активацию и функцию Th1 и Th17 клеток, а также способствует распространению Treg клеток [14,р. 426].

Тем не менее, ключевая роль IL-38 в патогенезе воспалительных аутоиммунных заболеваний, особенно Th17-зависимых, становится все более очевидной, хотя основной механизм действия остается спорным [119,120]. Генетические варианты *IL38* ассоциированы с повышенным риском развития ревматоидного артрита, системной красной волчанки, псориатического артрита, нерентгенологического и анкилозирующего спондилоартрита, а также системного ювенильного артрита, что предполагает влияние генетической предрасположенности к полиморфизмам *IL38* на восприимчивость к этим заболеваниям [121–122].

Изучается роль IL-38 при иммунопатологиях организма, особенно среди аутоиммунных заболеваний связанных с IL-17. В экспериментальных исследованиях выявлена противовоспалительное противofибротическое действия IL-38 при ЭОП, и обратная корреляция с активностью ЭОП [123]. Также, по данным других исследователей, IL-38 при ЭОП проводил противовоспалительный эффект, снижая продукцию провоспалительных интерлейкинов IL-6, IL-8, а на IL-17 действовал косвенно угнетая экспрессию рецептора к IL-23 [4,р. 107].

В настоящее время предполагается, что IL-38 оказывает противовоспалительное действие через три сигнальных пути или рецептора, однако специфический рецептор точно не установлен, так как получены противоречивые результаты, требующие дальнейших исследований (рисунок 5).

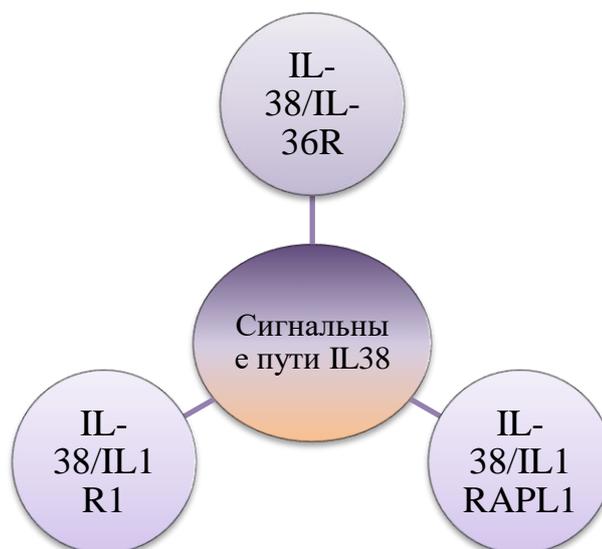


Рисунок 5 - Рецепторы, связывающие с цитокином IL-38

1.4 Сигнальный путь IL-38/IL-1R1 и его функции

IL-1R1, который экспрессируется в большинстве клеток, активируется провоспалительными цитокинами IL-1 (IL-1 α и IL-1 β) и блокируется антагонистом IL-1R (IL-1Ra). IL-1R1 является членом семейства IL-1R, которое включает от IL-1R1 до IL-1R10.

Когда провоспалительные цитокины IL-1 связываются с IL-1R1, к комплексу присоединяется IL-1RAcP, а затем активируется внутриклеточный домен TLR. Образовавшийся комплекс действует как платформа для связывания адаптерного белка MyD88. Это, в свою очередь, запускает сигнальные пути, включающие протеинкиназы ERK1/2, p38 MAPK, NF-kB и JNK, что приводит к секреции воспалительных цитокинов (рисунок 6) [124,125].

В отличие от IL-1, IL-1Ra предотвращает передачу сигналов через рецептор IL-1R. Он блокирует присоединение IL-1RAcP и, используя SIGIRR, вмешивается в дальнейшую передачу сигналов. Белок IL-38 на 41% гомологичен IL-1Ra, что предполагает наличие у IL-38 противовоспалительных свойств, схожих с IL-1Ra.

В 2001 году Bensen и коллеги показали, что IL-38 способен связываться с IL-1R1, но сродство IL-38 к нему значительно ниже, чем у IL-1 и IL-1Ra [116,р. 99]. В 2012 году van de Veerdonk и коллеги обнаружили, что IL-38 не связывается с иммобилизованным IL-1R1 [16,р. 1-5].

В 2016 году Mora и коллеги [14,р. 426] выявили, что укороченная форма IL-38 обладает более высоким сродством к IL-1R1 и снижает высвобождение IL-6 макрофагами (M ϕ s) под воздействием IL-1 β . Полная форма IL-38 такой способностью не обладает. Добавление супернатанта клеток THP-1, экспрессирующих IL-38, снижает выработку IL-6 синовиальными фибробластами (SFs), стимулированными IL-1 β [17,р. 1304]. Вопреки этому,

швейцарские ученые показали, что *in vitro* укороченный ИЛ-38 не ингибирует агонистические эффекты ИЛ-1 [126].

В заключение, путь ИЛ-38/ИЛ-1R1, вероятно, оказывает противовоспалительное действие, хотя ни в одном из этих сообщений не доказано, что ИЛ-1R1 необходим для биоэффектов, связанных с ИЛ-38. Таким образом, роль ИЛ-1R1 еще предстоит изучить в отношении широкой экспрессии ИЛ-1R1 в иммунных клетках.

1.5 Сигнальный путь ИЛ-38/ИЛ-36R и его функции

ИЛ-36R (также известный как ИЛ-1R6 или ИЛ-1Rrp2) является рецептором для ИЛ-36 α , ИЛ-36 β и ИЛ-36 γ , активируясь этими процитокинами и ингибируясь ИЛ-36Ra. ИЛ-38 также связывается с ИЛ-36R, но действует как слабый, дозозависимый частичный антагонист. ИЛ-36R преимущественно экспрессируется дендритными клетками, кератоцитами и Т-хелперами [127,128].

Для процитокинов ИЛ-36Ra и ИЛ-36 необходимо расщепить девять АА, прежде чем мотив Ах-Asp станет полностью активным [129]. Процитокины ИЛ-36 взаимодействуют с ИЛ-36R и рекрутируют ИЛ-1RAcP, который формирует цитоплазматический домен рецептора толл-интерлейкина 1 (TIR. Домены TIR функционируют как сайт стыковки для MyD88 [130], который активирует ряд цепных реакций, которые в конечном итоге приводят к активации нескольких факторов транскрипции, что сходно с таковым для пути ИЛ-1R1. Этот процесс запускает TNF- α , IFN- γ и ИЛ-17, среди прочего, чтобы способствовать притоку нейтрофилов, возбуждению DC, поляризации Th1 и Th17 и пролиферации КС [131].

Более того, процитокины ИЛ-36 повышают выработку ИЛ-23, способствуя экспансии Th17 [132], и рассматриваются как часть каркаса ИЛ-17, поскольку они не только регулируются ИЛ-17, но и усиливаются функциями ИЛ-17 [9,р. 51]. Напротив, ИЛ-36Ra проявляет антагонистический эффект при некоторых воспалительных аутоиммунных заболеваниях [119,р. 59].

ИЛ-36Ra блокирует передачу сигналов вниз от ИЛ-36R, предотвращая рекрутирование ИЛ-1RAcP, и в то же время ИЛ-36Ra рекрутирует SIGIRR, подобно ИЛ-1Ra. (рисунок 6) [133]. Как и в случае с ИЛ-36Ra, ИЛ-38 блокирует нижестоящую передачу сигналов, предотвращая связывание процитокинов ИЛ-36 с ИЛ-36R и рекрутирование ИЛ-1RAcP, но пока не сообщалось, обладает ли ИЛ-38 способностью рекрутировать SIGIRR.

Однако имеется теория, что ИЛ-38 имеет дозозависимый эффект, аналогичный эффекту ИЛ-37, который может задействовать SIGIRR для противовоспалительного эффекта, что требует дальнейших исследований для проверки. Кроме того, все еще необходимо определить, действует ли ИЛ-38 как провоспалительный или противовоспалительный цитокин в пути ИЛ-38/ИЛ36R. В 2012 году Ван де Вердонк и его коллеги [16,р. 1-5] обнаружили, что ИЛ-38 может связываться только с ИЛ-36R, но не с ИЛ-1RI, ИЛ-18R и ИЛ-1RAcP,

способность IL-38 связываться с IL-36R также аналогична способности IL-36Ra.

В экспериментальных исследованиях введение рекомбинантного IL-38 подавляло Th17-ответы, вызванные *Candida albicans*, снижая уровни цитокинов IL-6, IL-8 и IL-17 в культурах периферических моноцитов крови (PBMC), что сопоставимо с действием IL-36Ra. После удаления гена IL-38 уровни IL-6 и IL-8 увеличивались [16,р. 1-5]. Кроме того, выявлено, что взаимодействие IL-38/IL-36R играет ключевую роль в развитии множества заболеваний, включая воспалительные аутоиммунные расстройства, такие как системная красная волчанка [134], ревматоидный артрит [119,р. 59], анкилозирующий спондилит [135], псориаз [136], , псориатический артрит [137], астма [138], ретинопатия [139], гепатит [140], ишемическая болезнь сердца, рак [141] и инфаркт миокарда [142]. IL-38 также способствует выработке противовоспалительных цитокинов в ответ на липополисахарид (LPS) в дендритных клетках [14,р. 426]. Более того, Паломо и его коллеги [143] отметили, что IL-38/IL-36R, по-видимому, не оказывает влияния на модель кожного иммунитета у мышей, и IL-36R не связан с несколькими моделями артрита [144,145]. Тем не менее, IL-38 может снижать клинические показатели и уровень экспрессии IL-17 в этих моделях [17,р. 1304].

1.6 Сигнальный путь IL-38/IL-1RAPL1 и его функции

Анализ связывания рецепторов показал, что IL-38 связывается с IL-36R и IL1RAPL1 (Mora et al. [14,р. 426]), что имеет значение для нейробиологии, иммунитета, биологии опухолей, развития мозжечка и когнитивных функций [146,147].

IL1RAPL1, также известный как TIGIRR-2 или IL-1R10, является рецептором-сиротой с тремя внеклеточными иммуноглобулиновыми доменами и внутриклеточным TIR доменом. Несмотря на это, он все же относится к семейству IL-1R, вместе с SIGIRR и TIGGRR-1 (IL-1P9) [125,р. 1003]. В отличие от других рецепторов этого семейства, которые активируют сигнальные пути MAPK или NF-κB, IL1RAPL1 активирует путь JNK/AP1 [148]. Как полная, так и укороченная формы IL-38 связываются с IL1RAPL1. Полная форма IL-38 активирует путь JNK/AP1, что приводит к повышенной выработке IL-6 и стимулирующему эффекту. В отличие от этого, укороченная форма IL-38 снижает активность пути JNK/AP1 и ограничивает активацию Th17, что уменьшает воспаление. Это также приводит к активации макрофагов (Mφ) за счет снижения уровней IL-6 и IL-8 (рисунок 6) [14,р. 426].

Механизм, с помощью которого IL1RAPL1 индуцирует активацию AP1, неизвестен. Он может повышать базальную активность факторов или продуцировать эндогенный корецептор IL1RAPL1, такой как IL-1RAcP, IL-1R1 или IL-36R, для активации AP1, что объясняет, почему IL-38 может взаимодействовать с несколькими рецепторами.

Для выяснения этого механизма необходимо провести дополнительные исследования. Кроме того, апоптотические клетки могут продуцировать

высокие уровни белка IL-38, который связывается с IL1RAPL1, чтобы уменьшить активацию AP1 в Mφs путем противодействия фосфорилированию JNK при взаимодействии с апоптозными клетками и снижения концентрации IL-6 и IL-8.

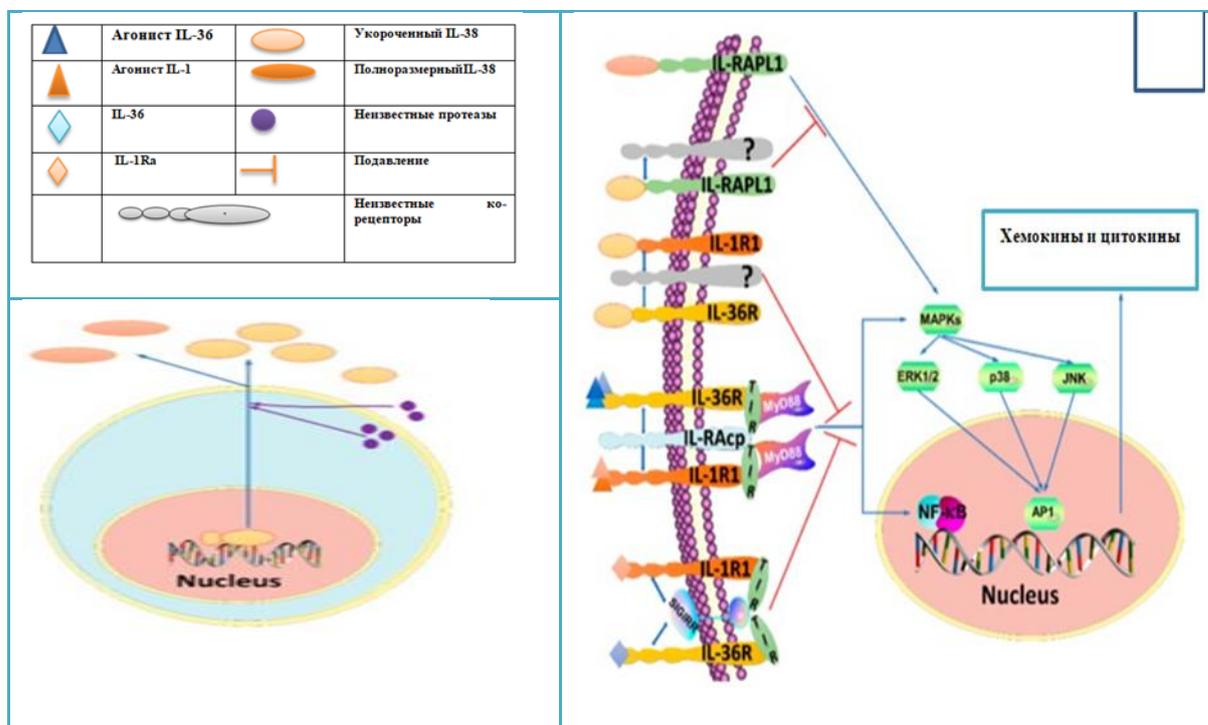


Рисунок 6 - Сигнальные пути и рецепторы интерлейкина - 38

Генетическое исследование - перспективный метод диагностики, позволяющий выявлять причины заболеваний или маркеры их тяжелого течения. У генетически предрасположенных лиц факторы риска, такие как курение, стресс и неблагоприятная экология, приводят к гиперэкспрессии аутоантигенов (измененных внеклеточных участков рецептора ТТГ) в мягких тканях орбиты у пациентов с ЭОП [149].

В европейской популяции предрасположенность к ЭОП у пациентов с БГ ассоциирована с гаплотипами HLA-B8, -DR3 и DQA1*0501, генами CTLA-4, ICAM-1, TNF, IFN-γ, TSHR и полиморфизмами PRO12ALA и C1431T гена PPARγ [149–151]. Однако эти данные предварительные, поскольку исследования в других этнических группах показали противоречивые результаты [152]. Необходимы дальнейшие исследования для определения точных аллелей риска и их взаимодействий, что позволит разработать персонализированные подходы к профилактике и лечению с учетом генетической гетерогенности и эпигенетических факторов.

Иммуносупрессивная терапия при ЭОП не влияла на экспрессию гена RARα, участвующего в адипогенезе [153]. Исследование Miao Xuan et al. подтвердило связь полиморфизма тиреоглобулина с БГ, но не выявило его значимой корреляции с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) [154].

Кроме этого, китайскими учеными были изучены связь с вариациями гена регулятора фактора интерферона (IFN) (IRF), а именно регуляторы транскрипции IFN I типа и развитием АИД, БГ и ЭОП [155]. Ввиду того, что интерферон играет ключевую роль во врожденных и адаптивных иммунных реакциях, генетический анализ данного цитокина изучался при других иммунных патологиях [156,157]. Результаты у данной популяционной группы с патологией ЩЖ показали, что частота аллеля G rs1061501 у пациентов с БГ с ЭОП была значительно выше, чем у пациентов с БГ без офтальмопатии ($P = 0,035$, $OR = 1,396$, $95\% CI = 1,023-1,906$).

Также, исследовался фермент дейодиназа типа 2 (DIO2), который катализирует выработку активной формы гормона щитовидной железы трийодтиронина (Т3) из тироксина (Т4) и поддерживает внутриклеточный уровень гормона Т3. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в DIO2 были связаны с несколькими заболеваниями. Однако, данные точечные изменения показали слабую статистическую связь с развитием ЭОП [158].

Кроме этого, так как пуском иммунного ответа при ЭОП является гиперэкспрессия р-ТТГ, ученые провели генетический анализ данного рецептора у пациентов с БГ. Были обнаружены, что носительство AA генотипа измененного rs179247 гена рецептора ТТГ влияет на развитие БГ ($OR = 2,821$; $95\% CI 1,595-4,990$; $p = 0,0004$), в то время как GG вариант rs12885526 повышал риск ЭОП у данной группы людей.

Тем не менее, эти результаты не показали какой-либо связи между исследованными полиморфизмами и клиническими особенностями пациентов или исходом [159].

Помимо этого, теория о нехватки или неусвоения клетками витамина D при аутоагрессивных состояниях привели к изучению генетических патологий среди данных заболеваний. Соответственно, Zhou F и соавторы исследовали полиморфизм в гене рецептора витамина D (VDR) у пациентов с патологией ЩЖ [160]. Результаты показали, что полиморфизм VDR/Ara I может повлиять на уровни секреции цитокинов путем экспрессии измененных мРНК VDR и развивать аутоиммунный ответ организма при ЭОП. На сегодняшний день несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в IL12B были связаны с различными нарушениями иммунной регуляции, однако данные по заболеваниям ЩЖ и ЭОП были противоречивыми [161–163].

ATG5 - это ген, отвечающий за реакцию аутофагию клетки и цитоплазматических органелл. Данный ген изучается в области онкологических заболеваний, также иммуноопосредственных патологиях. Так по данным Wang и соавторов, мутации данного белка может повлиять как внеклеточном, так и внутриклеточном процессинге антигена для презентации МНС класса II CD4⁺ Т-клеткам. Кроме того, исследование также показало, что пациенты с БГ с аллелем G rs6937876 имели повышенную предрасположенность к развитию офтальмопатии [164].

Тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) является членом семейства гемопоэтических цитокинов и продуцируется эпителиальными клетками,

кератиноцитами и гранулоцитами. Было идентифицировано несколько клеточных мишеней TSLP, включая дендритные клетки, лимфоциты и гранулоциты. Полагают, что стимулированные TSLP дендритные клетки способны активировать CD4⁺ Т-клетки антиген-специфическим образом, в результате чего Т-клетки с фенотипом Th2 продуцируют проаллергические цитокины (IL-4, IL-5, IL-13 и TNF- α), подавляя при этом IL-10 и IFN- γ , а блокада пути сигнала этого белка приводит к улучшению аллергических реакций [165]. Исследования TSLP у людей показали его потенциальную роль в воспалительной реакции связанными с Th2.

Кроме того, лиганды TSLP и толл-подобного рецептора (TLR) 3 активируют дендритные клетки CD11⁺ в крови человека с образованием IL-23 и программируют наивные Т-клетки CD4⁺ на дифференцировку в клетки Th17. Tsai и соавторами были изучены вариации в гене TSLP у пациентов с БГ, однако статистических значимых данных при ЭОП не были, хотя носительство некоторых аллелей в этом гене показали различия между контрольной и основной группами [100,р. 412].

По данным мета-анализа из 8 интерлейкинов различных групп только IL-1A показал, что носительство мутации в гене данного цитокина может привести к развитию ЭОП, однако в основном, эти генетические изменения были найдены и у лиц с патологией ЦЖ без ЭОП. Остальные полиморфизмы в генах интерлейкинов (IL1B, IL1RA, IL4, IL6, IL12B, IL13 и IL23R), по данным мета-анализа статистически не были связаны с этиологией ЭОП [151,р. 166]. Yicheng Qi и соавторами был исследован генетический полиморфизм IL-17A у пациентов с БГ.

По их результатам, связи с ЭОП и точечными мутациями этого цитокина не были найдены. Однако, имелась статистическая значимая разница по носительству измененного гена между пациентами с БГ и здоровыми [166].

Также, ученые Шанхайского института провели генетический анализ по IL-17F, где исследовались 4 вариации этого гена. По итогам этого исследования выявлено, что полиморфизм rs9463772 с аллелью Т на 53% повышал шансы развития ЭОП по сравнению со здоровыми. К сожалению, статистическая связь между группами с патологией ЦЖ с и без ЭОП не оценивалась [167].

Таблица 2 - Анализ вариации в гене rs3811058 IL-38 при аутоиммунных заболеваниях

Авторы	Диагноз	Этнические особенности	Основная группа(n)	Контрольная группа (n)	p (OR; CI 95%)
1	2	3	4	5	6
Monnet D и др. (2012)[19]	Спондилоартрит	Франция	414	264	P=0,04; OR=1.75
Sims AM и др. (2007)[21]	Анкилозирующий спондилит	Мета-анализ	2675	2592	P=0.08; OR=1.14 (0.99;1.32)

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
Yamamoto-Furusho JK и др. (2011)[23]	Язвенный колит	Мексиканская	199	248	Нет статистической связи
Rahman P и др. (2006)[20]	Псориаз и артрит	Кавказцы	212	150	P=0,05

В качестве генетического маркера при различных аутоиммунных патологиях изучался полиморфизм IL-38. Также, полиморфизм rs7570267 с гомозиготным AA генотипом IL-17F при болезни Бехчета показал повышение на 30% шанса развития аутоиммунного процесса [168].

Однако нет данных по этим вариациям в генах, кодирующих эти интерлейкины при патологиях ЩЖ и ЭОП. Поскольку большинство аутоиммунных заболеваний имеют сходный патогенез и связаны с различными общими генетическими вариациями, мы предложили гипотезу о том, что некоторые полиморфизмы в генах кодирующих IL-17 и IL-38, могут быть генетическими факторами, коррелирующими с развитием ЭОП среди пациентов с патологией ЩЖ. Тем самым, считаем перспективным изучение генетической предрасположенности пациентов к развитию ЭОП среди пациентов с патологией ЩЖ.

По данным ВОЗ, заболевания щитовидной железы занимают второе место среди эндокринных нарушений после сахарного диабета [169]. Более 665 миллионов человек в мире страдают от эндемического зоба, который приводит к нарушению функций этой железы. Кроме того, 1,5 миллиарда людей находятся под риском развития йоддефицитных заболеваний [170]. А в специализированных офтальмологических центрах у 50% больных с дисфункцией ЩЖ можно диагностировать ЭОП [171]. Все эти лица имеют повышенный риск развития тяжелых форм ЭОП при неблагоприятных обстоятельствах окружающей среды и генетической предрасположенности. Потеря зрения, снижение функции глазодвигательных мышц, периодическое или постоянное двоение (зачёт фиброза), включения дополнительных осложнений со стороны глазного яблока (эрозия роговицы, вторичная глаукома), которые оказывают глубокое и драматическое влияние на качество жизни больных и остаются сложной терапевтической задачей, часто требующей длительной и многократной медикаментозной и хирургической терапии [172,173]. Так как ЭОП является самой распространенной экстрагитреоидной патологией при дисфункциях ЩЖ, сейчас во всем мире хорошо изучается патогенез этой болезни. Клинически выраженная эндокринная офтальмопатия (ЭОП) встречается у 30-50% пациентов с болезнью Грейвса (БГ). Однако, с учетом субклинических форм, фактическая распространенность ЭОП при БГ

значительно выше. ЭОП может развиваться до манифестации тиреотоксикоза (26,3%), во время него (18,4%) или в период эутиреоза после лечения.

ЭОП прогрессирует стадийно, от отека и инфильтрации тканей орбиты до фиброза, и характеризуется хроническим рецидивирующим течением с разнообразной клинической картиной. Наиболее сложные для диагностики — ранние стадии, когда симптомы могут быть нечеткими или слабо выраженными. Первые жалобы могут напоминать «синдром сухого глаза» (чувство дискомфорта, сухости, нерегулярная покраснение конъюнктивы и др.) или признаки других заболеваний переднего сегмента глаза (слезотечение, светобоязнь и др.), а также непостоянную диплопию (чаще всего по утрам после сна) и отеки век, особенно в утренние часы.

Также, к диагностическим трудностям могут привести атипичные варианты без нарушения функции щитовидной железы или одностороннее поражение орбиты. С учётом стертости начальных симптомов ЭОП, в большинстве случаев упускается активная фаза заболевания, когда еще не поздно вылечить обратимые поражения мягких тканей орбиты. Так как, уже известно, что в неактивной фазе ЭОП уже нарушается подвижность глаз за счёт фиброобразования мышечной ткани орбитальной полости.

Вследствие указанных проблем, оперативная и точная диагностика затруднена, как и выбор оптимальной терапии в каждом клиническом случае. Сложность своевременной диагностики и лечения ухудшает прогноз. Недостаточно изученный патогенез препятствует разработке унифицированных диагностических и терапевтических протоколов, что осложняет работу клиницистов и снижает качество помощи пациентам.

В мировой литературе отсутствуют научные исследования о полиморфизме кодирующих ИЛ-17 и ИЛ-38 в эндокринной патологии орбиты, и наша работа на сегодняшний день является первой в этой области.

Таким образом, существующие методы диагностики эндокринной офтальмопатии (ЭОП) недостаточно информативны. Необходимы углубленное изучение патогенеза аутоиммунного воспаления и фиброза ретробульбарных тканей при ЭОП, а также разработка и исследование новых диагностических подходов. Внедрение таких методик позволит точнее прогнозировать развитие тяжелых форм ЭОП у пациентов с болезнью Грейвса и выявлять ЭОП на ранних стадиях, до развития необратимых осложнений.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Исследование осуществлено в период с 2020 по 2022 годы в научно-исследовательских и клинических центрах города Алматы, Казахстан. Исследование охватило четыре учреждения, каждое из которых внесло уникальный вклад в комплексное изучение эндокринной офтальмопатии:

В Казахском Национальном Исследовательском Институте Глазных Болезней была проведена работа по сбору клинических данных, офтальмологический осмотр и оценка степени поражения орбиты при эндокринной офтальмопатии с использованием современных визуализирующих методов.

В Институте Эндокринологии был осуществлен анализ гормонального статуса пациентов, а также оценка функционального состояния щитовидной железы, что позволило коррелировать эндокринные параметры с развитием и течением офтальмопатии.

Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова предоставил платформу для проведения иммунологической части исследования, включая изучение уровней специфических цитокинов и других медиаторов воспаления, что имело важное значение для понимания патогенетических механизмов заболевания.

В Научно-Исследовательском Институте генетики и физиологии были выполнены генетические исследования, направленные на выявление полиморфизма в генах, кодирующих интерлейкины вовлеченные в иммунный ответ, что позволило оценить генетическую предрасположенность к развитию эндокринной офтальмопатии и ее различных клинических форм.

Методологическая основа исследования включала комплексный анализ клинических, иммунологических и генетических параметров, что обеспечило мультидисциплинарный подход к изучению заболевания. Это позволило сформировать целостное представление о механизмах развития эндокринной офтальмопатии и выявить потенциальные терапевтические мишени.

Исследование прошло этическую оценку, и было одобрено Локальным Этическим Комитетом Казахского Национального Медицинского Университета имени С. Д. Асфендиярова. По протоколу заседания ЛЭК №3 (94) от 25 марта 2020 года, оно признано этичным и соответствующим всем требованиям медицинской этики и безопасности пациентов. Осуществление данного исследования было проведено с соблюдением высших стандартов этики и безопасности, установленных международными нормами и стандартами. Исследование было проведено в соответствии с принципами "Good Clinical Practice" (Добрая Клиническая Практика), которые установлены национальным институтом по наркотическому злоупотреблению США (National Institute on Drug Abuse, 2017). Эти стандарты обеспечивают высший уровень качества и надежности медицинских исследований с участием человека.

Проведение исследования соответствует принципам Хельсинкской декларации, содержащей этические нормы для медицинских исследований с участием людей. Декларация была принята на 18-й Генеральной Ассамблее Всемирной Медицинской Ассоциации в Хельсинки в июне 1964 года и обновлена на 64-й Ассамблее в Форталезе в октябре 2013 года. Эти принципы акцентируют внимание на безопасности, достоинстве и правах участников исследования. Таким образом, проведение исследования с соблюдением стандартов "Good Clinical Practice" и принципов Хельсинкской декларации подчеркивает высокий уровень этичности и ответственности в ходе исследования, а также обеспечивает надежность и достоверность полученных результатов.

В соответствии с дизайном нашего исследования работа состояла из трех частей, каждая из которых представляла собой отдельный вклад в общую цель - всестороннее понимание патогенеза и диагностики эндокринной офтальмопатии (ЭОП).

I: Анализ клинических данных

На этом этапе исследования был осуществлен ретроспективный и проспективный анализ медицинских карт 193 пациентов, диагностированных с ЭОП, в возрастной категории от 18 до 74 лет. Нами были изучены клинические характеристики и динамика развития заболевания. Анализировались данные, отражающие курс и прогрессирование патологии, включая симптомы, стадии заболевания. Эта информация была предназначена для выявления корреляций и закономерностей, которые могли бы оптимизировать как диагностические, так и терапевтические подходы к управлению ЭОП.

II: Иммунологический анализ

Второй этап исследования охватил анализ иммунологических параметров у 70 пациентов с ЭОП. Производилась количественная оценка уровней интерлейкинов в сыворотке крови, слезе и орбитальных тканях. Задачей этого этапа являлась исследование иммунной реактивности с целью идентификации иммунопатологических процессов, способствующих развитию и прогрессированию ЭОП. Особое внимание уделялось определению профиля цитокинов, которые могут служить биомаркерами воспаления и аутоиммунного ответа.

III: Генетическое профилирование

На третьем этапе проводилось генетическое исследование среди 285 пациентов с заболеваниями щитовидной железы для выявления генетических маркеров, ассоциированных с ЭОП. Использовались методы генотипирования и анализа полиморфизмов одиночных нуклеотидов (SNP-анализ), что позволило определить генетические варианты, связанные с повышенным риском развития тяжелых форм ЭОП.

После сбора данных на всех этапах исследования была разработана прогностическая модель для определения активности и тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) с использованием метода дерева решений. Этот метод включает алгоритм, который делит данные на подгруппы по различным

признакам. Дерево строится на основе самых значимых характеристик, которые помогают разделять данные на классы. В каждом узле дерева указаны признаки, а ветви показывают результаты разделения, пока не достигнут конечные классы на листьях дерева, представляющие активную форму и тяжелую стадию ЭОП. Данный метод эффективен, когда на классификацию влияет множество факторов, и позволяет визуализировать процесс принятия решений.

В клинической части модели учитывались: оценка активности по критериям CAS; степень тяжести ЭОП по классификации EUGOGO; пол и возраст пациентов; тип заболеваний щитовидной железы; продолжительность дисфункции щитовидной железы; показатели зрительной функции, внутриглазного давления, экзофтальмометрии, а также внешние осмотры и жалобы. В иммунологической части анализировались сывороточные данные интерлейкинов ИЛ-17 и ИЛ-38, а также генетические аспекты: результаты полиморфизма в генах, кодирующих ИЛ-17 (rs9463772) и ИЛ-38 (rs3811058; rs7570267) у пациентов с ЭОП.

Таким образом, данное исследование является многоаспектным и направлено на комплексное изучение эндокринной офтальмопатии. Полученные данные могут послужить основой для дальнейших научных работ и разработки новых методик в области диагностики и лечения данного заболевания.

В рамках всего исследования проводилась строгая отборочная процедура с целью минимизации влияния конфаундеров и повышения статистической мощности. Пациенты, имеющие диагноз эндокринная офтальмопатия (ЭОП), были основной группой, подлежащей изучению. Однако, для исключения влияния дополнительных переменных на результаты исследования, были определены следующие критерии исключения.

Возрастные ограничения также применялись: пациенты моложе 18 и старше 74 лет исключались из выборки для унификации демографических характеристик.

Беременные женщины и кормящие матери не участвовали в исследовании, чтобы исключить возможные физиологические изменения, которые могут повлиять на показатели интересующих переменных.

Все участники предварительно подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Те, кто отказался от участия, исключались из выборки, что обеспечивало волонтаристский характер участия и соответствие этнографическим нормам. Такая селективная методология позволяла не только уменьшить влияние потенциальных конфаундеров, но и повысить внутреннюю валидность исследования. Полученные таким образом данные предоставляют более точную и надежную базу для последующего анализа, а также для разработки диагностических и терапевтических стратегий для пациентов с эндокринной офтальмопатией.

2.2 Общая характеристика материала

В рамках I исследования «Ретроспективный анализ клинических данных» был проведен анализ архивных медицинских данных, собранных в Казахском Научно-исследовательском институте глазных болезней в Алматы в период с 2010 по 2020 годы. В исследование включены 193 пациента с эндокринной офтальмопатией, истории болезни и амбулаторные карты которых были проанализированы. Большинство пациентов составили женщины (65.9%), мужчины - 30.5% (рисунок 7). Средний возраст женщин составил 40.2 ± 4.12 лет, мужчин - 42.7 ± 6.11 лет (рисунок 7).

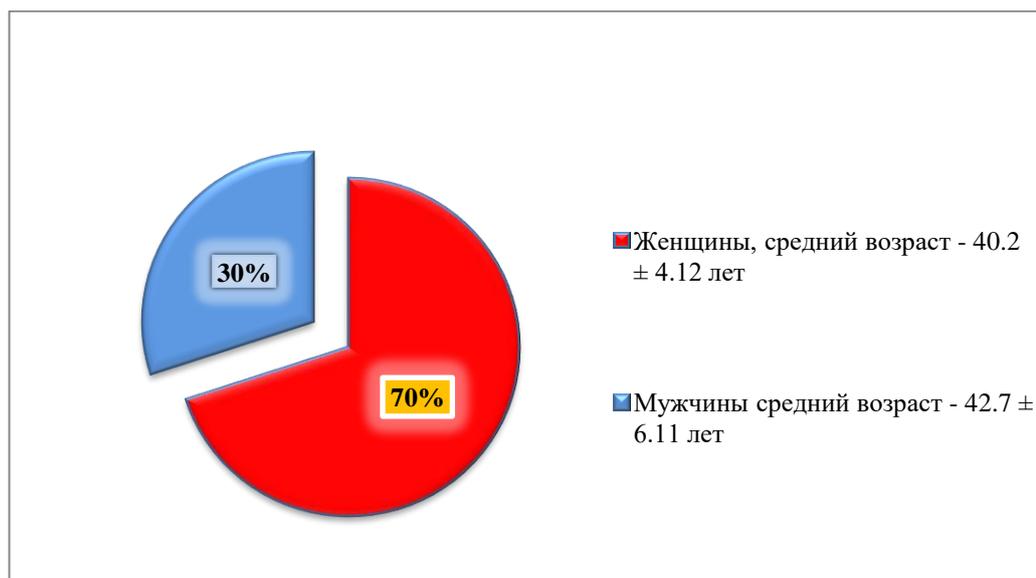


Рисунок 7 - Распределение по полу и возрасту пациентов ретроспективного анализа клинических данных

Анализ данных распределения по видам гормональных нарушений щитовидной железы пациентов ретроспективного анализа клинических данных представлены в таблице 3. Среди всей изучаемой группы было 30 (15,54%) пациентов с эутиреозом, 152 (78,8%) пациента с гипертиреозом и 11 (5,7%) пациентов с гипотиреозом (таблица 4). Из общего числа пациентов 135 были женщинами, а 58 мужчинами. Эутиреоз наблюдался у 17 женщин (56,6% от общего числа пациентов с этим состоянием) и у 13 (43,4%) мужчин. Гипертиреоз был диагностирован у 108 (71%) женщин и у 44 (29%) мужчин. Гипотиреоз выявили у 10 (90%) женщин и у 1 (10%) мужчины.

Эти данные показывают, что гипертиреоз значительно преобладает среди пациентов с эндокринной офтальмопатией в данной выборке, особенно у женщин. Наиболее распространенным гормональным нарушением среди этих пациентов является гипертиреоз, а наименее распространенным - гипотиреоз.

Таблица 3 - Распределение по видам гормональных нарушений щитовидной железы пациентов ретроспективного анализа клинических данных

Пол	Эутиреоз	Гипертиреоз	Гипотиреоз
Женщины n=135	17 (56,6%)	108 (71%)	10 (90%)
Мужчины n=58	13 (43,4%)	44 (29%)	1 (10%)
Всего:	30 (15,54%)	152 (78.8%)	11 (5,7%)

В ходе исследования были определены следующие показатели: статус функциональной активности щитовидной железы (ЩЖ) (оценивался с помощью измерения уровней тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3)), доля курильщиков среди пациентов, локализация поражения орбиты (устанавливалась на основе клинического осмотра и данных визуализационных исследований (КТ или МРТ орбит), что позволяло дифференцировать одностороннее и двустороннее поражение), оценка подвижности глазных яблок (осуществлялась при помощи стандартных офтальмологических методов, включая тесты на следование за движущимся объектом и оценку ограничения движений глаза в различных направлениях), определение формы ЭОП (классифицировалась по клиническим критериям, исходя из степени тяжести и характера поражения орбитальных тканей, включая воспалительную, фиброзную или смешанную формы), показатели экзофтальмометрии (замерялось с использованием экзофтальмометра для количественной оценки степени выпячивания глазного яблока), показатели ретракции век (на основе внешнего осмотра и регистрации изменений в положении века).

Также в ходе исследования была определена степень тяжести заболевания согласно классификации Европейской группой исследователей болезни Грейвса (EUGOGO) (рисунок 8).

Оценка активности эндокринной офтальмопатии (ЭОП) была проведена по шкале Clinical Activity Score (CAS), которая является утвержденным методом для количественной оценки воспалительной активности при ЭОП. Шкала CAS включает в себя ряд клинических признаков, на основании которых врач может оценить текущую активность заболевания. Ключевые признаки включают: Покраснение и отек периорбитальных тканей, болезненность в области периорбиты или при движении глазных яблок, усиление экзофтальма, свежие сосудистые изменения конъюнктивы или кожи век, ощущение песка в глазах. Каждый признак оценивался по наличию или отсутствию, и за наличие пациента получал балл. Общий балл по CAS для первичных пациентов варьируется от 0 до 7, где более высокий балл указывает на большую активность заболевания. Активность ЭОП считалась значительной при CAS 3 или более.

Острота зрения оценивалась в LogMAR для количественной оценки зрительной функции и стандартизации данных для статистического анализа.

Внутриглазное давление, экзофтальм и размер глазной щели фиксировались количественно, что позволяет проводить математический анализ структурного и функционального состояния глаза. Поражения роговицы, нарушения подвижности глаз и увеличение глазодвигательных мышц оценивались качественно (категориально) для определения специфических симптомов и степени выраженности патологий, требуя применения тестов на независимость или сравнения пропорций.



Рисунок 8 - Степени тяжести по классификации Европейской группой исследователей болезни Грейвса (EUGOGO)

2.3 Клинические методы исследования

В рамках исследования в Казахстанском научно-исследовательском институте глазных болезней (КазНИИ ГБ), пациентам с диагнозом эндокринная офтальмопатия проводился обширный комплекс офтальмологических исследований, чтобы оценить структурные и функциональные характеристики глаза.

Включены в протокол следующие методики:

Рефрактометрия: Измерение преломляющей силы светопроводящих структур глаза проводилось с использованием авторефрактокератометра

модели "ACCUREF-K 90" от фирмы "Ajinomoto Trading Inc./Shin-Nippon" (Япония, 2010 г.).

Эта методика позволяла точно определить степень аметропии и предоставить информацию о состоянии роговицы.

Визометрия: для оценки остроты зрения использовался проектор знаков фирмы «Торсон» (Япония). При невозможности определения остроты зрения с использованием этого метода (например, при остроте зрения ниже 0,05), альтернативно применялся метод показа пальцев на освещенном фоне.

Эти методики позволяли собрать детальные данные о состоянии зрительного аппарата пациентов, что является критически важным для диагностики и стратегии лечения эндокринной офтальмопатии.

Применение современного оборудования и стандартизированных протоколов обеспечивало высокую точность и воспроизводимость результатов, что в свою очередь способствовало повышению научной надежности исследования.

Дополнительно к уже упомянутым методам исследования, был реализован следующий спектр офтальмологических процедур:

Тонометрия: Измерение внутриглазного давления проводилось с использованием бесконтактного тонометра модели FT-1000, произведенного компанией «Tomey Corporation» (Япония, 2012 г.). Такой подход минимизирует риск инфекционного перекрестного заражения и обеспечивает быструю и точную оценку.

Биомикроскопия переднего отрезка глаза: Эта процедура выполнялась с помощью щелевой лампы типа S260S от фирмы «MediWorks» (Китай, 2003 г.). С её помощью оценивались состояние роговицы, передней камеры и хрусталика.

Офтальмоскопия: Для диагностики состояния глазного дна применялись прямая офтальмоскопия с использованием офтальмоскопов фирм «Heine» (Германия) и «Keeler» (Англия), а также биомикроофтальмоскопия с линзами «Volk optical» 90D (США, 2018 г.).

Оценка угла косоглазия по Гиршбергу: Использовался офтальмоскоп модели ВЕТА 200 от фирмы «HEINE» (Германия, 2014 г.).

Экзофтальмометрия: Для определения выстояния глазного яблока применялся экзофтальмометр Гертеля, модель ЭОМ-57, произведенный компанией «ЗОМЗ-Плюс» (Россия, 2011 г.).

Компьютерная томография орбит: Процедура выполнялась в двух проекциях с обязательной денситометрией мягких тканей, что позволяло оценить анатомические и патологические изменения.

Комплексное применение этих методик создавало мультимодальную диагностическую платформу, способную обеспечить детализированную характеристику офтальмологического статуса. Все процедуры были стандартизированы и проводились с использованием высококачественного диагностического оборудования, что повышало точность и надежность

полученных данных, необходимых для научного анализа и клинических выводов (рисунок 9).



а – общий вид экзофтальмометра, б - способ измерения

Рисунок 9 - Экзофтальмометр Гертеля

Экзофтальмометрия - узконаправленная специфическая процедура, которая используется в случаях для выявления патологий энтофтальма и экзофтальма.

Диагностика предусматривает замеры расстояния между плоскостями, одна из которых проходит по касательной линии через верхнюю точку роговицы, вторая - по латеральному краю орбиты. Обе они расположены параллельно. Конструкция экзофтальмометра, которая применяется в процессе, предусматривает наличие двух рамок, которые двигаются на одной планке. На каждой из планок установлены два зеркала.

Угол их расположения составляет 45° по отношению к зрительной оси глазного яблока. Каждая из рамок имеет выемки, которые необходимы для фиксации на стенках орбиты. В норме выступание глазного яблока из глазницы составляет 14-19 мм, а асимметрия в положении парных глаз не должна превышать 1-2 мм (рисунок 9).

Для проведения иммунологического и иммуногистохимического анализа проведённом в НИИ им. Атчабарова при Казахском национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова, было включено 70 пациентов с “JG”.

Пациенты для целей исследования были разделены на три группы в зависимости от диагноза, как это представлено на рисунке 10 (который, предположительно, иллюстрирует распределение пациентов по группам).

Такое разделение необходимо для проведения сравнительного анализа и выявления возможных корреляций между диагнозом и различными исследуемыми параметрами, включая остроту зрения, внутриглазное давление, состояние роговичной оболочки и другие показатели.

Этот дизайн исследования позволяет получить «снимок» состояния пациентов на определенный момент времени. Он ориентирован на изучение различных параметров в контексте конкретных диагнозов, что может служить основой для генерации новых гипотез или для подтверждения ранее сделанных предположений о механизмах развития и течения эндокринной офтальмопатии и связанных с ней состояний.



Рисунок 10 - Дизайн иммунологического и иммуногистохимического анализов

Функциональные тесты щитовидной железы, включая уровни гормона, стимулирующего щитовидную железу, трийодтиронина, свободного тироксина и антител к рецептору гормонов, стимулирующих щитовидную железу, были измерены с использованием ИФА метода.

У пациентов из всех трех исследовательских групп концентрации ИЛ-17 и ИЛ-38 были определены в сыворотке крови, в нестимулированной слезе, а также в образцах тканей орбиты. Все собранные образцы были заморожены и хранились при -80°C до проведения анализа ELISA.

Образцы крови по 5 мл брали через срединную локтевую вену утром натощак или через два часа после еды [174].

Забор ретробульбарной жировой ткани из первой и второй групп производили во время операций по орбитальной декомпрессии [175]. Для контрольной группы ткань орбиты брали во время орбитотомии у пациентов с диагнозом пролапс жировой ткани орбиты.

Образцы нестимулированной слезы объемом 20 мкл были взяты из нижних менисков двух глаз всех пациентов с (активной и неактивной стадиями) и пациентов с пролапсом жировой ткани орбиты с помощью одноразовых микрокапилляров на 2 мкл (Microcaps 2ul; Drummond Scientific, Брумолл, Пенсильвания, США). Все собранные образцы были немедленно заморожены и хранились при температуре -80°C до проведения анализа ELISA (рисунок 11) [176].



Рисунок 11 - Микрокапилляр Microcaps 2ul; Drummond Scientific

Уровни IL-17 и IL-38 измеряли с использованием коммерческих наборов ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN). Процедуру эксперимента проводили в соответствии с инструкциями производителя.

Все измерения проводились в трехкратной повторности. Иммунологическое исследование было проведено с помощью анализатора ELECSYS-2010, «Roche Diagnostics», Швейцария в научном клинико-диагностическом лаборатории КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова (рисунок 12).



Рисунок 12 - Анализатор ELECSYS-2010, «Roche Diagnostics»

Для экспрессии IL-17 и IL-38 в ткани орбиты образцы фиксировали, заливали в парафин и разрезали для подготовки к иммуногистохимическому анализу.

Слайды размораживали при комнатной температуре и сушили на воздухе в течение 30 мин. Перед иммуногистохимическим окрашиванием срезы фиксировали в холодном ацетоне (4°C) в течение 5 мин, а затем еще 15 мин промывали в фосфатно-солевом буфере (PBS, pH 7,4). После дополнительной промывки в PBS срезы инкубировали с предварительно сформированным макромолекулярным комплексом авидина и биотинилированной пероксидазы хрена в течение 45 мин.

Пероксидазную реакцию развивали с использованием хромогенного субстрата аминоэтилкарбазола (AEC; Sigma). Субстрат фильтровали и проявляли срезы в течение 2–5 мин, промывали дистиллированной водой и докрашивали гематоксилином Майера в течение 30 с. Наконец, срезы промывали холодной водопроводной водой в течение 5 минут, заливали глицерино-желатиновой средой на водной основе и накрывали покровным стеклом. Исследование проводилось с использованием моноклональных мышинных антител - анти-интерлейкина 17/IL17 (MyBiosource) и анти-интерлейкина/IL1F10 (MyBiosource).

Антитело IL17 использовали в стандартном разведении 1:200 с положительным контролем. Антитело IL1F10 (MyBiosource) использовали в стандартном разведении 1:100 с положительным контролем. Окрашивание IL-17 и IL-38-положительных клеток проводили с использованием микроскопа для визуализации (Olympus Power BX51; Olympus, Co, Токио, Япония). Для проверки реагентов для ИГХ использовались ткани лимфатического узла (для IL-17) и ткани колоректального рака (для IL-38). (рисунок 13-14).

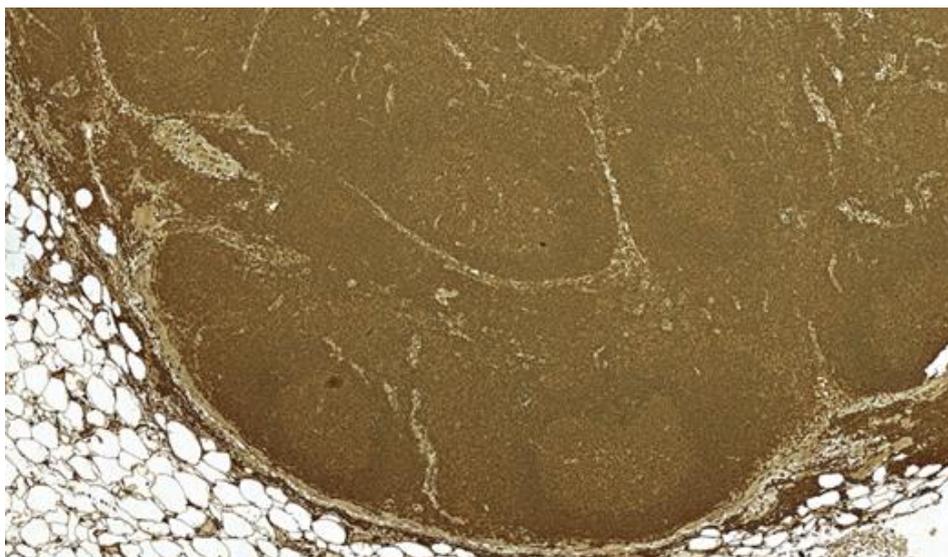


Рисунок 13 - Лимфатический узел, позитивный контроль IL17.
Увеличение x50



Рисунок 14 - Колоректальный рак, позитивный контроль IL 38. Увеличение x 50

Для каждого образца одну и ту же область фотографировали после окрашивания каждым моноклональным антителом с использованием фотографической насадки. Во время процедуры также была сделана фотография предметного стекла микрометра.

Окрашенные предметные стекла сканировали при 20-кратном увеличении с использованием системы визуализации Aperio ScanScope XT (Aperio, Vista, CA). Длину калибровали, сравнивая фотографию образца с фотографией предметного стекла микрометра, сделанной при том же увеличении.

Затем рассчитывали площадь в один квадратный миллиметр, а затем подсчитывали положительно окрашенные клетки с использованием прилагаемого программного обеспечения ImageScore. Рассчитывали средний результат не менее чем по трем полям.

Для проведения генетического исследования производили забор венозной крови у 132 пациентов, с патологией ЩЖ с клинически подтвержденной ЭОП, и 153 пациентов заболеваниями ЩЖ без ЭОП проведен в двух медицинских учреждениях г. Алматы в 2020–2021 гг. (Казахский НИИ глазных болезней, Институт Эндокринологии).

Образцы крови по 5 мл брали через срединную локтевую вену утром натощак или через два часа после еды. Биологические материалы после забора были транспортированы в специальных холодильных камерах и были заморожены при температуре (-20°C) градусов до проведения генетического анализа. Генетическое исследование проводилось в НИИ общей генетики и физиологии, Алматы, Казахстан.

По результатам литературного обзора по генетике и учитывая доступные ресурсы, при выборе SNP использовались следующие критерии (таблица 4).

Таблица 4 - Критерии выбора SNP

Критерии при выборе SNP	Ассоциация SNP с другими аутоиммунными заболеваниями
	Генотипирование с использованием метода TaqMan
	Частота минорного аллеля SNP высока (MAF > 0,2)

В результате для тестирования были отобраны три полиморфизма в генах, кодирующих цитокины (ИЛ17F и ИЛ38) (таблица 5).

Таблица 5 - Полиморфизмы в генах, кодирующих цитокины

Полиморфизм		
IL-17F	IL-38	
rs9463772 C/T	rs3811058 C/T	rs7570267 A/G

ДНК выделяли из замороженных (-20°C) образцов периферической крови, содержащих в качестве антикоагуляционного агента ЭДТА. Выделение проводилось с использованием коммерческого набора GeneJet Genomic DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, USA) по протоколу (рисунок 15), рекомендованному фирмой производителем. Качественные и количественные характеристики образцов ДНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop OneC (Thermo Scientific, США).



Рисунок 15 - Набор для выделения ДНК «GeneJet»

ПЦР проводили в 25-мкл реакционной смеси в 96-луночных планшетах на приборе QuantStudio™ 7 Flex Real-Time PCR System (Applied Biosystems, USA).

Инкубационная смесь содержала 10 ng/μl ДНК, 1.25 μl 20X TaqMan Assay Working Stock (Applied Biosystems™, USA), 12.5 μl TaqMan™ Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems™, USA) and Nuclease-Free Water. Условия ПЦР включали Pre-Read Stage 30 с при 60 °C, Hold Stage в течение 10 мин при 95°C; затем 40 циклов 15 с при 95 °C, 1 мин при 60 °C и Post-Read Stage 30 с при 60

°C. Данные анализировали с использованием программного обеспечения TaqMan® Genotyper Softwar (версия 1.6.0).

2.4 Статистические методы исследования

Все статистические расчеты были выполнены с использованием программы SPSS (версия 22.0, IBM SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). $p < 0,05$ считался статистически значимым.

Данные были выражены как средние значения с соответствующими стандартными отклонениями. Нормальность распределения данных была подтверждена с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Категориальные данные были проанализированы с использованием теста хи-квадрат.

Для непараметрических данных тест Крускал-Уоллиса использовался для проведения статистических сравнений между тремя группами, и U-тест Манна-Уитни использовался для проведения статистических сравнений между двумя группами.

Связь между уровнями интерлейкина 17/38 и клиническими проявлениями ЭОП была проанализирована с использованием корреляции Спирмена и множественного регрессионного анализа. Статистическая значимость была определена как $p < 0,05$.

Для проверки соответствия распределения генотипов закону Харди–Вайнберга и значимости различий в частотах генотипов и аллелей по рецессивной модели наследования между группами использовался χ^2 -критерий. Отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом служило показателем ассоциации. Был проведен логистический регрессионный анализ для оценки независимой роли генотипов как фактора риска. $p < 0,05$ считали статистически значимым. Для множественных сравнений использовали метод Бонферонни для корректировки p -значений. Прогностическая модель создана с использованием многомерной классификации методом дерева решений.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинические проявления эндокринной офтальмопатии с учетом половых и возрастных особенностей, активности и тяжести заболевания.

У большинства пациентов (78,8%) с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) наблюдалась гиперфункция щитовидной железы (ЩЖ) (рисунок 15). Это указывает на возможную связь между повышенной функцией щитовидной железы и развитием ЭОП. Однако, у 15,4% пациентов ЭОП была диагностирована при нормальной функции щитовидной железы, что говорит о многофакторности заболевания и необходимости дальнейших исследований.

Частота ЭОП у женщин в два раза выше, чем у мужчин. У женщин пик заболеваемости приходится на репродуктивный возраст и период менопаузы. Это может указывать на влияние гормональных изменений на развитие и течение ЭОП и требует дальнейшего изучения роли гормонов в развитии этого заболевания.

Среди женщин с гиперфункцией ЩЖ чаще всего ЭОП встречалась в возрасте 25-35 лет (28%, n=30). У мужчин с гипертиреозом заболеваемость ЭОП возрастала в возрасте 47-57 лет (32%).

У женщин также наблюдался второй пик заболеваемости ЭОП в перименопаузальном периоде (25%, n=27).

При нормальной функции щитовидной железы (эутиреозе) у женщин ЭОП чаще выявлялась в возрасте 47-57 лет (41%), а у мужчин – в возрасте 58-73 лет (46%).

В 27,6% случаев ЭОП развивалась до появления нарушений функции щитовидной железы. Это означает, что ЭОП может быть ранним признаком проблем с эндокринной системой и требует пересмотра теорий о причинах и механизмах развития ЭОП. Этот факт может быть полезен для ранней диагностики и профилактики заболеваний щитовидной железы.

В 31,6% случаев ЭОП развилось на фоне уже имеющейся дисфункции ЩЖ. Это подтверждает известные данные о взаимосвязи этих двух состояний и может служить основой для более интенсивного мониторинга пациентов с известными нарушениями функции ЩЖ в целях раннего выявления и лечения ЭОП (рисунок 16).

У 12,3% пациентов симптомы ЭОП проявились через 6-10 месяцев после первичной диагностики заболевания ЩЖ, что предполагает наличие "окна" для диагностики и профилактики.

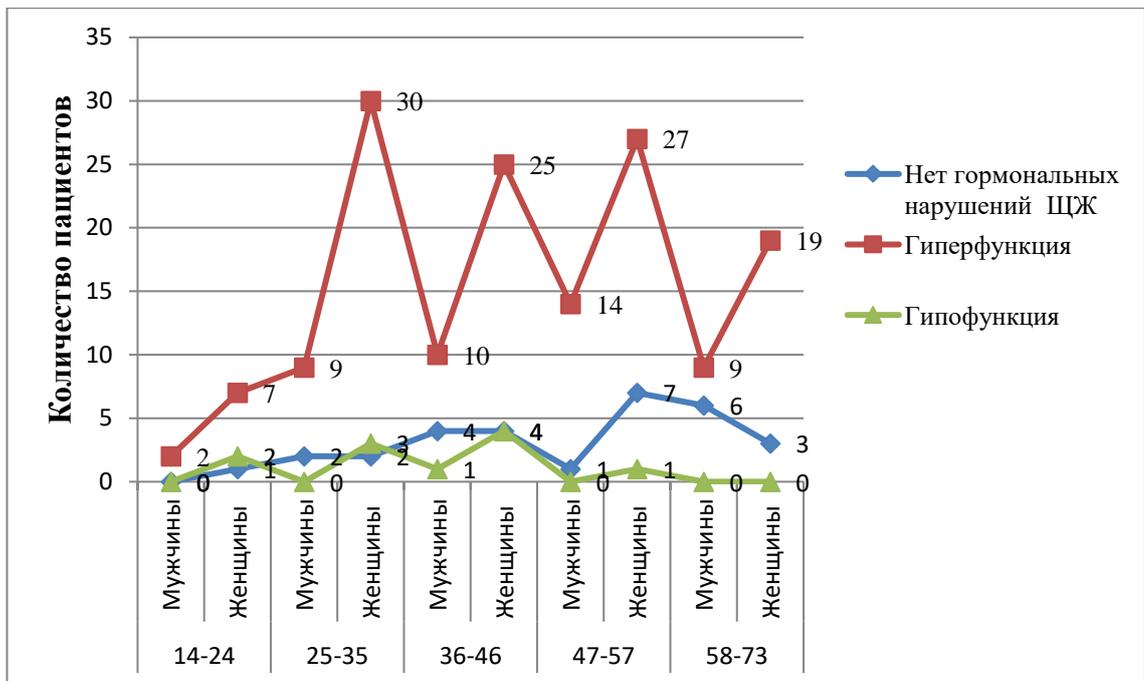
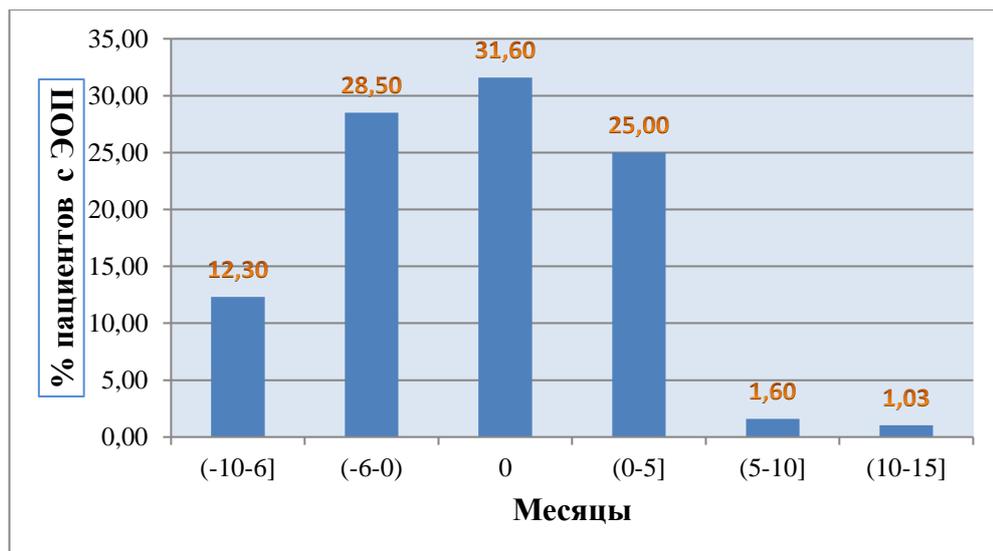


Рисунок 16 - Распределение ЭОП по возрастным группам

По клинической картине ЭОП, в основном, у большинства пациентов основными жалобами были на сухость, слезотечение (95,3%), отек периорбитальных тканей (90 %). Выраженный экзофтальм отмечен у 60% пациентов ($20,7 \pm 3,4$ мм), максимальные показатели экзофтальмометрии (26-34 мм) определены у 5,6 % пациентов. Ретракцией верхних век страдали 56,5 % пациентов, а постоянным или периодическим двоением страдали 26 % пациентов с ЭОП (рисунок 17).



0: одновременное начало тиреотоксикоза и ЭОП; 0-15 мес: ЭОП предшествует дисфункции ЩЖ; 0-(-10) мес: ЭОП развивается после дисфункции ЩЖ

Рисунок 17 - Хронология манифестации дисфункции ЩЖ и ЭОП

Заболевание обычно протекало с двусторонним поражением орбит и придаточных аппаратов глазных яблок (87%), однако у 13 % пациентов были односторонние симптомы ЭОП.

В таблице 6 представлены офтальмологические показатели у пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) в рамках нашего исследования. Исследована выборка из 193 пациентов, включая мужчин и женщин, с целью оценки различий в офтальмологических характеристиках между полами и общим состоянием ЭОП.

Односторонняя ЭОП наблюдалась у 13 (6,7%) пациентов, включая 4 мужчин и 9 женщин. Значение $p=0.16$ указывает на отсутствие статистически значимой разницы между полами в распределении односторонней ЭОП.

Среднее внутриглазное давление составило $18,5 \pm 6$ мм рт. ст., с различиями между мужчинами ($17 \pm 4,8$ мм рт. ст.) и женщинами; $p=0,05$ указывает на возможные половые различия. Средние значения экзофтальма для правого ($20,7 \pm 3,4$ мм) и левого глаза ($20,1 \pm 3,6$ мм) показали статистически значимые различия между полами ($p < 0,001$), что может свидетельствовать о более выраженном экзофтальме у мужчин. Диплопия отсутствовала у 142 пациентов, однако у 44 (22,7%) случаев была постоянной, чаще у мужчин (41,4%) по сравнению с женщинами (15,6%), подчеркивая половые различия этого симптома. Ретракция верхнего века обнаружена у 108 (56,5%) пациентов, с более высоким процентом среди женщин; $p=0,002$ указывает на статистически значимые различия.

Таблица 6 - Офтальмологические показатели пациентов с ЭОП (n=193)

Характеристики	Количество пациентов n=193	Мужчины	Женщины	p
Односторонняя ЭОП	13 (6,7%)	4	9	0.16
Внутриглазное давление/ мм.рт. Ст		$18,5 \pm 6$	$17 \pm 4,8$	$0,05^*$
Экзофтальмометрия				
OD	$20,7 \pm 3,4$ мм	$22,74 \pm 3,7$ мм.	$19,8 \pm 2,9$ мм	$<0,001^*$
OS	$20,1 \pm 3,6$ мм	$21,93 \pm 4,08$ мм.	$19,3 \pm 3$ мм	$<0,001^*$
Диплопия				
нет	142	32 (55,2%)	110 (81,5%)	$<0,001^*$
Периодическая	6 (3,1%)	2 (3,4%)	4 (3%)	0,4
Постоянная	44 (22,7%)	23 (41,4%)	21 (15,6%)	0,7
Ретракция верхнего века	108 (56,5 %)	38	70	$0,002^*$
Примечание - Источник * $p \leq 0,05$				

Результаты оценки форм эндокринной офтальмопатии (таблица 7), показали, что липогенная форма ЭОП, характеризующаяся отложением жировой ткани в орбите, встречалась у 33,60% пациентов.

Преобладание этой формы было более выражено у женщин (36,3%), по сравнению с мужчинами (27,6%), что подтверждается значением $p < 0,001$ и значением хи-квадрат ($\chi^2=16,75$), указывающим на статистическую значимость различий между полами.

Смешанная форма ЭОП, представляющая собой комбинацию воспалительных и фиброзных изменений, была идентифицирована у 34,10% пациентов.

Частота встречаемости среди женщин (37%) оказалась выше, чем среди мужчин (27,6%), с $p < 0,001$ и, что также свидетельствует о значимом половом различии.

Миогенная форма ЭОП, связанная с поражением глазных мышц, наблюдалась у 22,70% пациентов. Здесь уже наблюдается преобладание среди мужчин (39,7%) в сравнении с женщинами (15,6%), однако различие не является статистически значимым, что подтверждается p -значением 0,07.

Тиреотоксический спазм верхнего века был отмечен у 9,60% пациентов, при этом в таблице не представлены данные по половому распределению для этого показателя.

Таблица 7 - Результаты оценки различных форм эндокринной офтальмопатии

Характеристики	Количество пациентов n=193	Мужчины	Женщины	p
Липогенная	33,6%	16 (27,6 %)	49 (36,3%)	<0,001*
Смешанная	34,1%	16 (27,6 %)	50 (37 %)	<0,001*
Миогенная	22,7%	28 (39,7 %)	16 (15,6 %)	0,07
Тиреотоксический спазм мышцы в/века	9,6%			
Примечание - Источник * $p \leq 0,05$				

В таблице 8 представлены офтальмологические характеристики пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включая размер глазной щели, наличие симптома Грефе, несмыкание век, патологию роговицы и активность ЭОП по шкале CAS.

Средний размер глазной щели составлял $9,72 \pm 2,3$ мм среди всей группы пациентов, при этом у мужчин он был чуть меньше - $9,16 \pm 2,0$ мм. Разница в размерах глазной щели между полами не была статистически значима ($p=0.1$).

Положительный симптом Грефе, который характеризуется задержкой в движении верхнего века при взгляде вниз, наблюдался у 137 (71,7%) пациентов. Различие между мужчинами и женщинами было статистически значимым ($p < 0,001$), с хи-квадратом ($X^2=32,2$), что указывает на более высокую частоту симптома Грефе у женщин.

У 72 глаз было зафиксировано несмыкание век на расстоянии ≤ 3 мм, и у 10 глаз - на расстоянии ≤ 7 мм. Различие в несмыкании век ≤ 3 мм между мужчинами и женщинами было статистически значимо ($p=0,004$), в то время как для несмыкания век ≤ 7 мм значимости не обнаружено ($p=0,5$).

Односторонняя патология роговицы встречалась у 10 (5,2%) пациентов, двусторонняя - у 18 (9,3%). Различие в распределении односторонней патологии роговицы между мужчинами и женщинами не было значимым ($p=0,5$), как и различие в распределении двусторонней патологии ($p=0,3$).

Активная форма ЭОП была зафиксирована у 108 (55,96%) пациентов, причем среди мужчин эта форма была более распространена (74,1%), в то время как среди женщин - у 48,1%. Различие в активности ЭОП между полами было статистически значимым ($p=0,03$), что подтверждается значением хи-квадрата ($X^2=4,48$). Неактивная форма ЭОП встречалась у 85 (44,04%) пациентов, с большим процентом среди женщин (52%) по сравнению с мужчинами (25,9%), что также имеет статистическую значимость ($p<0,0001$; $X^2=35,58$).

Эти результаты подчеркивают гендерные различия в проявлениях и активности ЭОП, что может иметь важные клинические последствия для подходов к лечению и менеджменту состояния. Статистическая значимость в распределении некоторых офтальмологических характеристик между полами указывает на необходимость учета этих различий при разработке лечебных стратегий.

Таблица 8 - Гендерные различия офтальмологических характеристик пациентов с эндокринной офтальмопатии

Характеристики	Количество пациентов n=193	Мужчины	Женщины	p
Глазная щель		9,72±2,3 мм	9,16±2,0 мм	0.1
Положительный симптом Грефе	137 (71,7%)	35	102	<0,001*
Несмыкание век				
≤3 мм	72 глаза	24	48	0,004*
≤7 мм	10 глаз	6 глаз	4 глаза	0,5
Патология роговицы				
Односторонняя n (%)	10 (5,2 %)	6	4	0,5
Двусторонняя n (%)	18 (9,3 %)	11	7	0,3
Активность по CAS: (шкала клинической активности; Clinical activity score)				
Активная форма n (%)	108 (55,96 %)	43 (74,1%)	65 (48,1%)	0,03*
Не активная форма n (%)	85 (44,04 %)	15 (25,9 %)	70 (52%)	<0,0001*
Примечание – Источник * $p<0,05$				

В таблице 9 приведено сравнение офтальмологических характеристик, связанных с тяжестью эндокринной офтальмопатии (ЭОП) согласно классификации European Group of Graves' Orbitopathy (EUGOGO) и по классификации Бровкина.

Легкая форма ЭОП была обнаружена у 33% пациентов, с более высокой частотой среди женщин (40,7%) по сравнению с мужчинами (15,5%). Различия между полами статистически значимы ($p < 0,0001$).

Умеренная форма ЭОП встречалась у 60% пациентов, преимущественно у мужчин (72,9%) по сравнению с женщинами (54,9%), с p -значением 0,005.

Форма ЭОП, угрожающая потерей зрения, была зафиксирована у 7% пациентов, с немного большей распространенностью у мужчин (13,6%) против 3,8% у женщин, однако различие не достигло статистической значимости ($p = 0,4$).

Тиреотоксический экзофтальм по классификации Бровкина встречался у 8,3% пациентов, вновь с большей распространенностью среди женщин (9,6%) по сравнению с мужчинами (5,2%), с p -значением 0,01.

Таблица 9 – Оценка тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) согласно классификации European Group of Graves' orbitopathy (EUGOGO) и по классификации Бровкина

Характеристики	Количество пациентов n=193	Мужчины	Женщины	p
Тяжесть по EUGOGO: Легкая n (%)	64 (33%)	9 (15,5%)	55 (40,7%)	<0,0001*
Тяжесть по EUGOGO: Умеренная n (%)	116 (60%)	43 (72,9%)	73 (54,9%)	0,005*
Тяжесть по EUGOGO: Угрожающая потерей зрения n (%)	13 (7%)	8 (13,6%)	5 (3,8%)	0,4
Классификация ЭОП по Бровкину: Тиреотоксический экзофтальм n (%)	16 (8,3%)	3 (5,2%)	13 (9,6%)	0,01*
Примечание – Источник * $p \leq 0,05$				

Анализ данных по стадиям отечности экзофтальма, наличию эндокринной миопатии и проведению декомпрессии орбиты (таблица 10) дает важное представление о клинической картине эндокринной офтальмопатии (ЭОП) и её различиях у мужчин и женщин.

Отечный экзофтальм на стадии компенсации, который представляет начальную фазу отека и наименьшую степень тяжести, значительно больше женщин (28,1%) по сравнению с мужчинами (12,1%) испытывали эту стадию, что подтверждается очень низким p -значением ($< 0,0001$), указывая на статистически значимое различие. Аналогичная ситуация наблюдается и в стадии субкомпенсации, где у женщин (48,1%) отмечается более высокая распространенность по сравнению с мужчинами (39,7%). В стадии декомпенсации, характеризующейся наиболее тяжелой формой экзофтальма, различия между полами не являются статистически значимыми ($p = 0,33$), хотя численно мужчин с декомпенсацией экзофтальма больше. Эндокринная

миопатия характеризующееся нарушением функции глазных мышц, встречалось у 18,9% мужчин и у 4,4% женщин. Различия между полами не достигли статистической значимости ($p=0,31$), тем не менее, высокий процент миопатии среди мужчин может указывать на более тяжелое течение заболевания или различия в ответе на терапию. Декомпрессия орбиты было проведено у 25,4% мужчин и 10% женщин. Хотя p -значение не указано, расхождение между процентами позволяет предположить о потенциальной значимости этих различий.

При рассмотрении общего количества пациентов, стадии компенсации и субкомпенсации экзофтальма встречались одинаково часто (по 45,6%), в то время как декомпенсация и эндокринная миопатия были менее распространены (14% и 8,3% соответственно). Это подчеркивает распространенность умеренных стадий ЭОП среди пациентов и указывает на важность ранней диагностики и вмешательства для предотвращения перехода в более тяжелые стадии.

Таблица 10 - Анализ пациентов по стадиям отечности экзофтальма, наличию эндокринной миопатии и декомпрессии орбиты

Характеристики	Мужчины	Женщины	p	Всего
Отечный экзофтальм в стадии Компенсация n (%)	7 (12,1%)	38 (28,1%)	<0,0001*	88 (45,6%)
Отечный экзофтальм в стадии Субкомпенсация n (%)	23 (39,7%)	65 (48,1%)	<0,0001*	88 (45,6%)
Отечный экзофтальм в стадии Декомпенсация n (%)	16 (27,6%)	11 (8,3%)	0,33	27 (14%)
Эндокринная миопатия n (%)	10 (18,9%)	6 (4,4%)	0,31	16 (8,3%)
Декомпрессия орбиты n (%)	15 (25,4%)	13 (10%)	-	28 (14,5%)
Примечание – Источник * $p \leq 0,05$				

Таблица 11 демонстрирует сравнение средних значений офтальмологических показателей у пациентов с активной (CAS >3) и неактивной (CAS <3) формами эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Анализ основан на данных 214 глаз с активной формой и 170 глаз с неактивной формой.

Острота зрения у пациентов с активной формой ЭОП была ниже (0,7 [медианный диапазон 0,6; 1]), чем у пациентов с неактивной формой (1 [0,7; 1]). Различия статистически значимы ($p=0,01$), что может свидетельствовать о негативном влиянии воспалительной активности на зрительную функцию.

Внутриглазное давление было выше у пациентов с активной формой ЭОП (19 [медианный диапазон 15; 21] мм рт. ст.) по сравнению с неактивной формой (16±3 мм рт. ст.), с $p=0,01$, что также указывает на возможное влияние воспаления на гидродинамику глаза.

Экзофтальм (выступление глазного яблока) оказался более выраженным у пациентов с активной формой (21,4 [медианный диапазон 17,2; 20] мм) по сравнению с неактивной (18,8 [18,6; 24] мм), с $p=0,01$, подчеркивая влияние воспаления на орбитальные ткани.

Глазная щель у пациентов с активной формой ЭОП была шире (9,2 [медианный диапазон 8; 11] мм) в сравнении с неактивной (8,8 [7,6; 10] мм), с $p=0,03$, что может отражать воспалительный отек вокруг глаз и его влияние на веки.

Поражение роговицы наблюдалось у 39 глаз пациентов с активной формой и 7 глаз с неактивной формой, однако p -значение указано как 2,35, что, предположительно, является ошибкой ввода, так как значение p обычно не превышает 1. Хи-квадрат показывает значимость различий.

Увеличение глазодвигательных мышц отмечено в большем количестве глаз у пациентов с активной формой (n-глаз: 148 против n-глаз: 95 при неактивной форме), что указывает на ассоциацию между мышечным вовлечением и активностью ЭОП.

Ограничение подвижности является более частым при активной форме ЭОП (124 глаза) по сравнению с неактивной (70 глаз), что может быть связано с воспалением и последующим фиброзом глазодвигательных мышц.

Таблица 11 - Средние значения офтальмологических показателей у пациентов с ЭОП с активной и неактивной формой

Характеристики	Активная (CAS >3) n=214	неактивная (CAS <3) n=170	p
Острота зрения	0,7 [0,6; 1]	1[0,7; 1]	$p = 0,01^*$
Внутриглазное давление (мм. рт. ст.)	19 [15; 21]	16±3	$p = 0,01^*$
Экзофтальм (мм)	21,4 [17,2; 20]	18,8 [18,6; 24]	$p = 0,01^*$
Глазная щель (мм)	9,2 [8; 11]	8,8 [7,6; 10]	$p = 0,03^*$
Поражение роговицы	39 (глаз)	7 (глаз)	$p = 2,35$
Увеличение глазодвигательных мышц	n- глаз:148	n- глаз: 95	$p = 0,007^*$
верхняя прямая	1	0	
латеральная прямая	6	0	
нижняя прямая	48	35	
медиальная прямая	15	16	
медиальная и нижняя прямая	29	19	
мышца, поднимающая в/веко	16	8	
верхняя и медиальная прямая	10	11	
увеличение всех прямых мышц	23	4	
увеличение слезной железы	15	2	
ограничение подвижности	124 (глаза)	70 (глаз)	$p = 4,24$
Примечание - Источник * $p \leq 0,05$			

Из этих данных следует, что активная форма ЭОП ассоциирована с более выраженными офтальмологическими нарушениями по сравнению с неактивной

формой, что подтверждает важность своевременной диагностики и адекватного лечения для предотвращения долгосрочных осложнений, в том числе потери зрения. Статистическая значимость большинства показателей ($p \leq 0,05$) подчеркивает необходимость активного подхода к лечению и мониторингу пациентов с высокими значениями CAS.

Таким образом, анализируя офтальмологические показатели у 193 пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), разделенных на активную и неактивную формы заболевания по шкале клинической активности (CAS), а также оцениваются их тяжесть по классификации European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) и по классификации Бровкина полученных в ходе проведения ретроспективного исследования была определена значимость гендерно-специфических различий в клиническом течении ЭОП, которые могут способствовать оптимизации терапевтических стратегий для мужчин и женщин, страдающих этим заболеванием.

Так, например, в рамках исследования офтальмологических характеристик у пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) обнаружено, что односторонняя форма заболевания была диагностирована у 6,7% участников. Преобладание данной формы у женщин над мужчинами, хоть и не достигло статистической значимости ($p=0.16$), может указывать на гендерно-специфические аспекты иммунологической реактивности или аутоиммунного процесса, связанные с ЭОП.

Среднее внутриглазное давление оказалось выше у мужчин. Такое увеличение может быть ассоциировано с воспалительными изменениями в орбите или влиянием тиреоидных гормонов на глазные ткани, что требует дополнительного изучения, особенно учитывая пограничную значимость ($p=0.05$) этих результатов и потенциальный риск развития глаукомы.

По результатам экзофтальмометрии, мужчины имели более высокий уровень протрузии глазного яблока как для правого (OD), так и для левого (OS) глаз. Статистическая значимость этих данных ($p < 0.001$) подтверждает более тяжелое течение ЭОП у мужчин и может свидетельствовать о различиях в тканевых реакциях или объеме отека орбитальных тканей между полами.

Относительно диплопии, наличие постоянного двоения значительно чаще регистрировалось у мужчин (41,4%). Этот результат свидетельствует о более значительном вовлечении глазодвигательных мышц и возможном увеличении орбитальных тканей, что может приводить к сдавлению мышц и нервов, отвечающих за координацию движения глаз. Следовательно, это указывает на необходимость более агрессивного и раннего лечения ЭОП у мужчин для предотвращения длительного и более тяжелого течения заболевания.

Ретракция верхнего века и липогенная форма ЭОП, которые чаще встречались у женщин ($p < 0.001$ и $p = 0.002$ соответственно), могут указывать на влияние гормональных и метаболических факторов, характерных для женского организма, на развитие и характер ЭОП.

Согласно классификации EUGOGO, большая часть пациентов продемонстрировала умеренную тяжесть ЭОП. Однако мужчины в этой выборке

чаще страдали более тяжелыми формами ЭОП ($p=0.005$), что может отражать различия в степени воспалительной реакции, тканевом ответе на аутоиммунное воздействие или факторы окружающей среды, такие как курение, которое известно своим влиянием на течение ЭОП.

По классификации Бровкина (2006 г.), тиреотоксический экзофтальм наблюдался у 8,3% пациентов, при этом у женщин этот симптом встречался чаще ($p=0.01$) [177]. Это подчеркивает необходимость учитывать тиреотоксикоз как важный фактор в патогенезе ЭОП и потенциально влияющий на выбор лечения и прогноз.

При анализе активности ЭОП по CAS обнаружено, что у пациентов с активной формой заболевания хуже сохранена острота зрения и выше внутриглазное давление, что подтверждает ассоциацию активности заболевания с этиопатогенетическими факторами, влияющими на офтальмологические параметры. Увеличенный экзофтальм, расширенная глазная щель, поражение роговицы, увеличение глазодвигательных мышц и ограничение подвижности глаз также связаны с активной формой ЭОП (все $p \leq 0.05$), что подчеркивает важность активного лечения и мониторинга пациентов с высокими значениями CAS для минимизации риска прогрессирования и осложнений.

Таким образом, наблюдаются значимые половые различия в проявлениях ЭОП. Женщины чаще страдают от ретракции верхнего века и липогенной формы ЭОП, что может быть связано с гормональными и метаболическими факторами, специфичными для женского организма.

Большинство пациентов демонстрируют умеренную степень ЭОП. Однако мужчины более склонны к тяжелым формам заболевания, что подчеркивает необходимость более агрессивной диагностики и лечения в этой группе.

Частота тиреотоксического экзофтальма выше у женщин, что требует внимательного учета тиреоидного статуса при оценке и лечении ЭОП.

Активная форма ЭОП ассоциирована с рядом осложнений, включая снижение остроты зрения, повышение внутриглазного давления, увеличение экзофтальма, расширение глазной щели, поражение роговицы и ограничение подвижности глаз. Это подтверждает важность активного мониторинга и лечения для улучшения прогноза и качества жизни пациентов.

Необходим индивидуализированный подход к каждому пациенту с ЭОП, с учетом пола, степени тяжести заболевания и активности по CAS. Это поможет в разработке наиболее эффективной стратегии лечения для каждого конкретного случая.

Ранняя диагностика и адекватное лечение имеют критическое значение для предотвращения прогрессирования ЭОП и развития осложнений, особенно у пациентов с высоким CAS и у мужчин с тяжелыми формами заболевания.

3.2 Уровни IL-17 и IL-38 в сыворотке, слезе и ретробульбарной клетчатке в зависимости от активности и тяжести эндокринной офтальмопатии

Далее в ходе проведения исследования нами представлены результаты иммунологического и иммуногистохимического анализа участников, разделенных на три группы: активная эндокринная офтальмопатия (ЭОП), неактивная ЭОП и контрольная группа. Исследование нацелено на выявление иммунологических маркеров, связанных с активностью и прогрессированием ЭОП.

Анализ исходных характеристик трех групп (таблица 12) показал, что средний возраст участников с активной формой ЭОП составил 41 год, что моложе по сравнению с неактивной формой ЭОП (46 лет), но старше контрольной группы (38 лет). Различия в возрасте между группами не были статистически значимы ($p=0.25$), что указывает на возможное отсутствие возрастной предвзятости между группами.

В активной группе ЭОП преобладали мужчины (67,4%), тогда как в группе с неактивной формой ЭОП больше было женщин (74%). В контрольной группе распределение по полу было схоже с активной группой ЭОП. Различия в распределении по полу достигли статистической значимости ($p=0.01$), что может отражать различную предрасположенность к активной форме ЭОП у разных полов.

Среднее время от начала появления симптомов ЭОП до включения в исследование составило 25 месяцев для активной группы и 20 месяцев для неактивной группы, с пограничной значимостью ($p=0.05$). Это может указывать на более длительное время до постановки диагноза или начала лечения у пациентов с активной формой ЭОП.

Среди пациентов с активной ЭОП значительное количество составили курящие (79,1%), в то время как в группе с неактивной формой и контрольной группах курящих было в меньшинстве (30% и 12% соответственно). Статистическая значимость ($p=0.01$) подчеркивает курение как возможный фактор риска для активности ЭОП.

Эти результаты подкрепляют предположение о том, что иммунологические процессы, ассоциированные с ЭОП, могут различаться в зависимости от пола и поведенческих факторов, таких как курение. Особенно важно, что пол и курение могут влиять на активность заболевания, что должно учитываться при разработке стратегий ведения пациентов с ЭОП.

Таблица 12 - Характеристика исследовательских групп

Характеристики, mean±SD	Группы			p
	Активная ЭОП (n-43)	Неактивная ЭОП (n-27)	Контроль (n-17)	
1	2	3	4	5
Возраст (лет)	41±4,1	46±1,5	40±5,4	0,25
Пол, n (%)				

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5
Мужской	29 (67,4)	7 (26)	12 (70,6)	0.01*
Женский	14 (32,6)	20 (74)	5 (29,4)	< 0.01*
Время появления симптомов ЭОП, (месяцы)	25±15,8	20±11,7	-	< 0.05*
Курение, n (%)				
Некурящие	9 (20,9)	19 (70)	6 (35)	< 0.01*
Курящие	34 (79,1)	8 (30)	11 (65)	< 0.01*

Применение антитиреоидных препаратов (таблица 13) было более распространено среди пациентов с активной ЭОП (56%) по сравнению с неактивной ЭОП (31%), с статистической значимостью ($p=0.03$). Это может свидетельствовать о том, что в активной фазе ЭОП чаще требуется коррекция гипертиреоидного состояния.

Лечение L-тироксидом также чаще встречалось у пациентов с активной ЭОП (67%) против неактивной ЭОП (37%), со статической значимостью ($p=0.04$). Это подчеркивает роль тиреоидной функции в активности ЭОП и возможную необходимость поддерживающей гормональной терапии для стабилизации гормонального фона.

Уровни тиреотропного гормона (ТТГ) были слегка выше у пациентов с активной ЭОП ($1,18 \pm 3,11$ мкМЕ/мл) по сравнению с неактивной ЭОП ($0,79 \pm 1,51$ мкМЕ/мл), однако различие было на грани статистической значимости ($p=0.05$). Это может отражать динамику изменения уровня ТТГ в контексте активности заболевания.

Концентрация трийодтиронина (Т3) и свободного тироксина (Т4) не показала статистически значимых различий между активной и неактивной группами ЭОП ($p=0.32$ и $p=0.71$ соответственно), что указывает на стабильность этих параметров независимо от стадии заболевания.

Уровни антител к тиреотропному гормону (ТТГ), анализируемые как маркер аутоиммунного процесса при ЭОП, также не показали значимых различий ($p=0.86$), что может свидетельствовать о сложности связи антител с активностью ЭОП.

Клиническая активность ЭОП, оцененная по шкале от 0 до 6, была значительно выше у группы с активной ЭОП ($4,14 \pm 1,54$) по сравнению с неактивной ЭОП ($0,5 \pm 0,3$), с высокой статистической значимостью ($p=0.001$). Это подтверждает надежность шкалы CAS в качестве инструмента для оценки активности ЭОП и показывает необходимость тщательного клинического мониторинга для таких пациентов.

Таблица 13 - Анализ данных о применении антитиреоидных препаратов в исследуемых группах

Характеристики, mean±SD	Группы			p
	Активная ЭОП (n-43)	Неактивная ЭОП (n-27)	Контроль (n-17)	
Антитиреоидные препараты, n (%)	29(67,4)	10 (37)	-	0.04*
Лечение L-тироксином n (%)	18 (32,6)	17 (63)		0.04*
Тиреотропный гормон (мкМЕ/мл)	1,18 ± 3,11	0,79 ± 1,51	-	0.05*
Трийодтиронин (нг/мл)	1,97 ± 2,01	2,16 ± 2,01		0.32
Свободный тироксин (нг/дл)	1,71 ± 1,31	1,68 ± 0,97	-	0.71
Антитела к рецептору тиреотропного гормона (МЕ/л)	12,71 ± 12,51	10,97 ± 14,71	-	0.86
Оценка клинической активности (диапазон 0–6)	4,14 ± 1,54	0.5±0,3	-	0.001*

Глазные проявления (таблица 14) в группе с активной ЭОП были значительно более выражены. Проптоз в активной группе ЭОП значительно меньшее количество пациентов имели проптоз менее 17 мм по сравнению с неактивной группой (7% против 85.1%, $p=0.01$). Это свидетельствует о более тяжелой степени заболевания у пациентов с активной ЭОП.

В свою очередь диплопия была зафиксирована у 51% пациентов в активной группе против только 4% в неактивной группе ($p=0.01$), что может указывать на более выраженное вовлечение глазодвигательных мышц в воспалительный процесс.

Увеличение экстраокулярных мышц наблюдалось у 60% пациентов с активной ЭОП и только у 11.1% с неактивной ЭОП ($p=0.01$), что также подчеркивает различие в степени воспаления и вовлеченности глазных мышц между активной и неактивной формами заболевания.

Ретракция верхних век присутствовала у 48% пациентов с активной ЭОП по сравнению с 8% у неактивной группы ($p=0.01$), что может быть следствием фиброза и воспаления в тканях век.

Компрессионная оптическая нейропатия была выявлена у 12% пациентов с активной формой и у 4% с неактивной формой ЭОП, однако различие не достигло статистической значимости ($p=0.67$), что может указывать на необходимость большей выборки для подтверждения этой тенденции.

Таблица 14- Анализ данных глазных проявлений в исследуемых группах

Характеристики, mean+SD	Группы			p
	Активная ЭОП (n-43)	Неактивная ЭОП (n-27)	Контроль (n-17)	
Проптоз (мм)				
<17	3 (7)	23 (85.1)	-	0.01*
17–18	5 (11,6)	4 (14.9)	-	0.84
19–22	24 (55,8)	-	-	
>22	11 (25,6)	-	-	
Диплопия	22 (51)	1 (4)	-	0.01*
Увеличение экстраокулярных мышц	26 (60)	3 (11.1)	-	0.01*
Ретракция верхних век	20(48)	2 (8)	-	0.01*
Компрессионная оптическая нейропатия	5 (12)	1(4)	-	0.67

Таким образом, исходные характеристики исследовательских групп показали, что средний возраст пациентов с активной ЭОП меньше, чем у группы с неактивной формой, однако различие не достигает статистической значимости ($p=0.25$), что может указывать на независимость активности заболевания от возраста пациентов. Статистически значимые различия в распределении пола ($p=0.01$) подчеркивают разную предрасположенность к активным и неактивным формам ЭОП у мужчин и женщин.

Время появления симптомов ЭОП у активной группы больше, чем у неактивной ($p=0.05$), что может свидетельствовать о продолжительности иммунного ответа до достижения активной фазы заболевания. Сильная ассоциация курения с активной ЭОП ($p=0.01$) соответствует предыдущим исследованиям, подчеркивающим влияние курения на иммунный ответ и течение ЭОП.

Более высокая частота использования антитиреоидных препаратов и L-тироксина в активной группе ЭОП ($p = 0.04$) подчеркивает связь с активностью аутоиммунного процесса при ЭОП. Уровни ТТГ выше в активной группе ($p=0.05$), что может отражать вариабельность в терапевтическом управлении гипотиреоза или компенсаторные изменения в ответ на тиреоидную дисфункцию.

В свою очередь, значительно более высокие уровни проптоза и частота диплопии в активной группе ($p=0.01$ для обоих) указывают на серьезность воспалительного процесса и его влияние на орбитальные структуры и глазодвигательные мышцы, что соответствует результатам других исследований, указывающих на эти признаки как на маркеры тяжести ЭОП. Компрессионная оптическая нейропатия встречалась нечасто и не показала статистической значимости ($p=0.67$), что может указывать на её редкость или на различия в методах диагностики.

Данные по концентрации цитокинов в образцах сыворотки крови, нестимулированной слезы и тканях орбиты представлены в таблице 15.

В сыворотке крови концентрация IL-17 в контрольной группе ($0,21 \pm 0,14$ пг/мл) и у пациентов с неактивной ЭОП ($3,93 \pm 0,94$ пг/мл) была ниже по сравнению с участниками с активной группы ($13,77 \pm 5,65$ пг/мл) ($p = 0,01$). А концентрация IL-38, наоборот, в сыворотке была достоверно выше у участников контрольной группы $48,31 \pm 12,4$ пг/мл, а также у пациентов с неактивной формой $17,45 \pm 7,92$ пг/мл по сравнению с третьей группой с активной ЭОП $8,97 \pm 6,31$ пг/мл ($p = 0,01$).

В нестимулированной слезе глаз пациентов с активной ЭОП концентрация IL-17 равнялась $37,21 \pm 8,84$ ($4,5; 41,71$) пг/мл. Она была статистически значимо выше по сравнению с концентрацией этого цитокина в группах с неактивной формой и контрольной группе с показателями $20,52 \pm 5,21$ ($3,22; 28,54$) пг/мл и $8,45 \pm 1,9$ ($0,42-9,8$) пг/мл соответственно ($p = 0,01$). Напротив, уровень IL-38, определяемый в нестимулированной слезе, был выше у пациентов контрольной ($32,64 \pm 8,14$ пг/мл) и неактивной ЭОП ($24,13 \pm 7,55$ пг/мл) групп, в отличие от концентрации IL-38 у пациентов с активной ЭОП ($12,55 \pm 6,32$ пг/мл), $p = 0,01$.

В ткани орбиты уровень IL-17 также был достоверно выше в группе пациентов с активной формой ЭОП с показателем, равным $24,34 \pm 6,87$ пг/мл по сравнению с контрольной группой ($3,55 \pm 0,98$ пг/мл) и больные с неактивной формой ТАО ($16,81 \pm 6,97$ пг/мл), что расценивали как статистически значимую разницу ($p = 0,001$). Однако, концентрация IL-38 была статистически значимо повышена у участников контрольной группы ($51,79 \pm 8,81$ пг/мл) в отличие от уровня IL-38 у пациентов с активной формой ТАО $9,23 \pm 6,78$ пг./мл, $p = 0,001$.

Таблица 15 - Сравнительная концентрация цитокинов из образцов сыворотки крови, не стимулированной слезы и в орбитальной ткани пациентов

Уровни IL-17/ IL-38 (pg/ml)	Группы			P-value
	Активная ЭОП (n-43)	Неактивная ЭОП (n-27)	Контроль (n-17)	
В нестимулированной слезе				
IL-17, mean±SD (IQR)	37,21±8.84 (4,5; 41,71)	20,52± 5.21 (3,22; 28,54)	8,45±1.9 (0,42–9,8)	0.01*
IL-38 , mean±SD (IQR)	12,55±6.32 (1,7; 56,19)	24,13±7.55 (1,8; 44,32)	32,64±8.14 (0,9; 130,11)	0.01*
В сыворотке крови				
IL-17, mean±SD (IQR)	13,77±5.65 (2,9; 17,5)	3,93±0.94 (1,2; 6,8)	0,21±0.14 (0,09–0,67)	0.01*
IL-38, mean±SD (IQR)	8,97±6.31 (0,8; 33,11)	17,45±7.92 (2,4; 48,15)	48,31±12.4 (0,6; 142,64)	0.01*
В орбитальной клетчатке				
IL-17, mean±SD (IQR)	24,34±6.87 (5,78;27,5)	16,81±6.97 (3,97; 19,52)	3,55±0.98 (0,04–4,22)	0.001*
IL-38, mean±SD (IQR)	9,23 ±6.78 (2,8; 39,19)	20,18±5.23 (0,9; 52,13)	51,79±8.81 (3,4; 149,14)	0.001*
Примечание - * Критерий Крускала-Уоллиса с последующим пост-критерием множественных сравнений Данна				

Согласно результатам оценки корреляционной связи, была определена прямая статистически значимая высокая корреляционная связь между оценкой клинической активности (CAS) и уровня IL-17 в сыворотке крови ($r=0.885$; $p=0.001$) (рисунок 17), а между оценкой клинической активности (CAS) и уровня IL-38 в сыворотке крови была наоборот определена отрицательная корреляционная связь, без статистической значимости ($r=-0.326$; $p=0.112$) (рисунок 18).

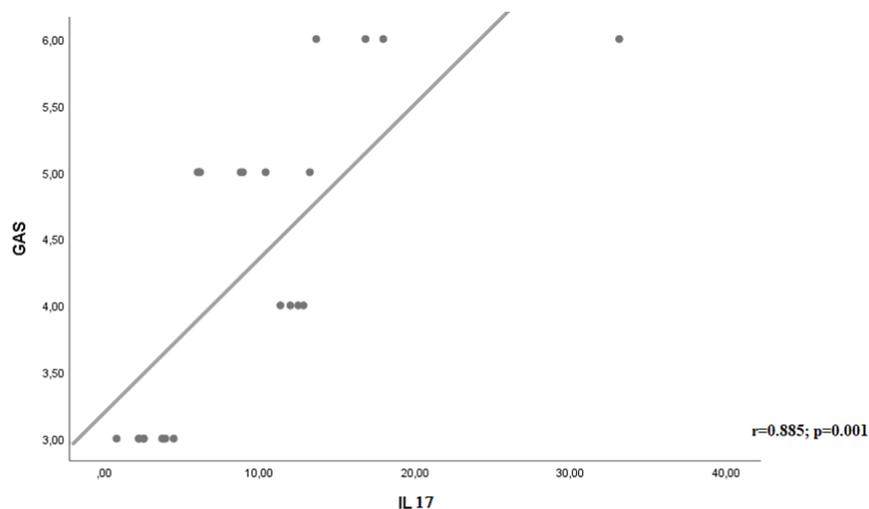


Рисунок 18 - Сывороточные уровни IL-17 у пациентов с активной формой ЭОП и их корреляция с CAS

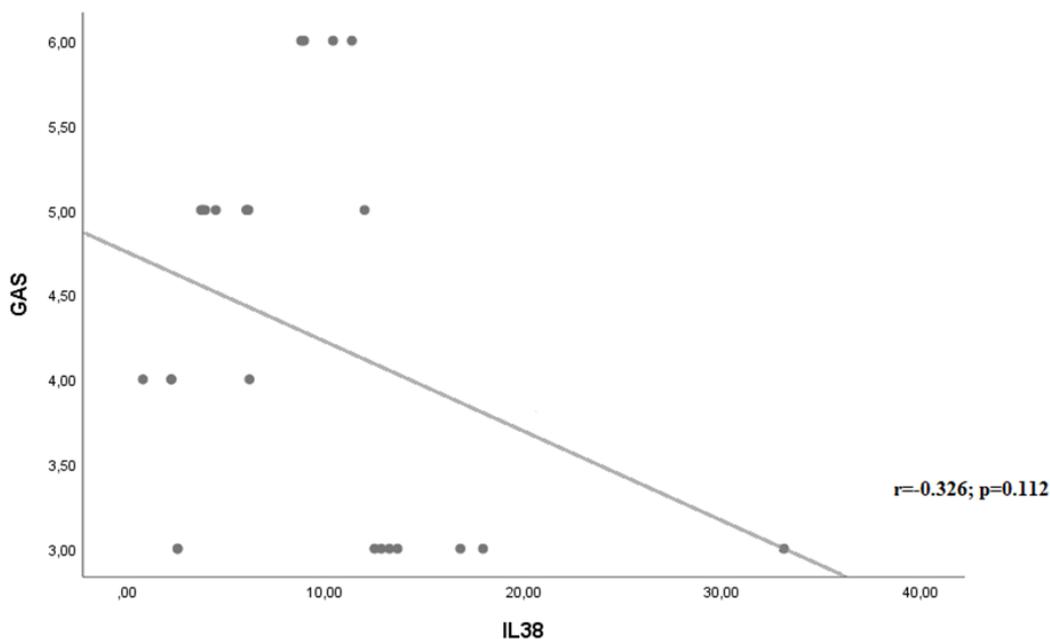


Рисунок 19 - Сывороточные уровни IL-38 у пациентов с активной формой ЭОП и их корреляция с CAS

Также, результаты анализа показывают на наличие статистически значимой прямой корреляционной связи и между клинической активностью ГО (CAS) и уровня IL-17 в нестимулированной слезе глаз пациентов с активной формой ($r=0.587$; $p=0.002$) (рисунок 20).

Однако, между оценкой клинической активности (CAS) и уровнем IL-38 в нестимулированной слезе была обнаружена обратная корреляционная связь со статистически значимой разницей ($r= -0.397$; $p=0.05$) (рисунок 21).

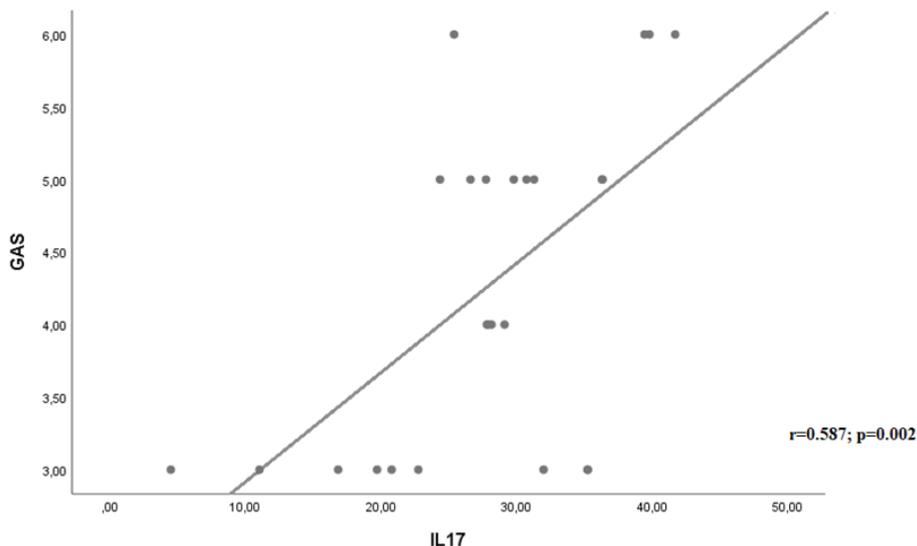


Рисунок 20 - Уровни IL-17 в нестимулированной слезе пациентов с активной формой ЭОП и их корреляция с CAS

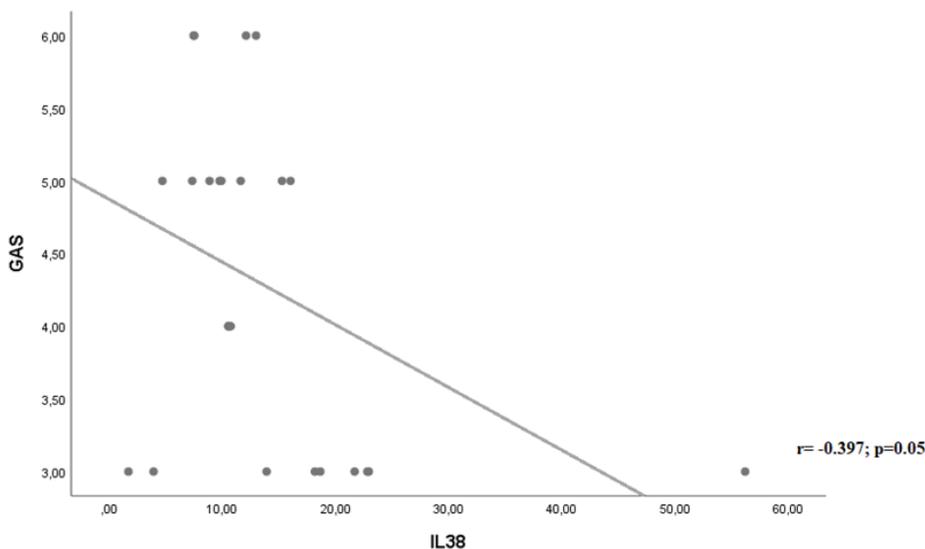


Рисунок 21 - Уровни IL-38 в нестимулированной слезе пациентов с активной формой ЭОП и их корреляция с CAS

Таким образом, уровень IL-17 был значительно повышен у пациентов с активной ЭОП по сравнению с неактивной ЭОП и контрольной группой во всех трех типах образцов: сыворотке крови, нестимулированной слезе и

орбитальной ткани. Это указывает на прямую вовлеченность ИЛ-17 в патогенез активной ЭОП, подкрепленную высокой корреляцией с клинической активностью заболевания ($r=0.885$; $p=0.001$).

Уровень ИЛ-38, напротив, показал обратную динамику: более низкие значения в образцах от пациентов с активной ЭОП по сравнению с неактивной и контрольной группами. Отрицательная корреляция между уровнем ИЛ-38 и клинической активностью ЭОП ($r=-0.326$; $p=0.112$) не достигла статистической значимости, что может указывать на более сложные или косвенные механизмы воздействия этого цитокина на течение ЭОП.

Прямая корреляция между уровнем ИЛ-17 в нестимулированной слезе и клинической активностью ЭОП ($r=0.587$; $p=0.002$) подчеркивает потенциальную роль слезной жидкости как отражающей местную иммунную реакцию в органе зрения. В то же время, обратная корреляция между ИЛ-38 в слезе и клинической активностью ($r=-0.397$; $p=0.05$) может свидетельствовать о защитном или регуляторном эффекте этого цитокина в контексте воспалительного процесса при ЭОП.

Наши результаты демонстрируют важность балансировки уровней ИЛ-38 и ИЛ-17 в сыворотке крови и нестимулированных слезах, связанных с развитием заболевания.

При анализе концентрации ИЛ-17А и ИЛ-38 по тяжести ЭОП, классифицированной по EUGOGO, были обнаружены статистически значимые различия между группами ($p=0.02$ и $p=0.03$) (таблица 16). Средние уровни ИЛ17А в крови увеличивались пропорционально тяжести ЭОП, при этом самые высокие показатели ИЛ-38 были у пациентов с умеренной тяжестью ЭОП, а самые низкие значения были у пациентов со степенью угрожающей потери зрения ($6,2\pm 0,6$ (пг/л)). Также была выявлена прямая корреляционная связь с тяжестью ($r=0.3$, $p=0.01$) (рисунок 22). Однако данные по ИЛ-38 не показали корреляционной связи с тяжестью ($p>0.05$), хотя были обнаружены статистические значимые различия.

Таблица 16 - Сравнительный анализ концентрации цитокинов в образцах сыворотки крови у пациентов с разными степенями тяжести ЭОП

Цитокины (пг/л)	Легкая (n=29)	Умеренной тяжести (n=29)	Угрожающая потерей зрения (n=12)	p-value
ИЛ17	6,4±0,6	8,9±0,9	15,1±7,2	0.02*
ИЛ38	7,8±1,3	10,11±1,4	6,2±0,6	0.03*

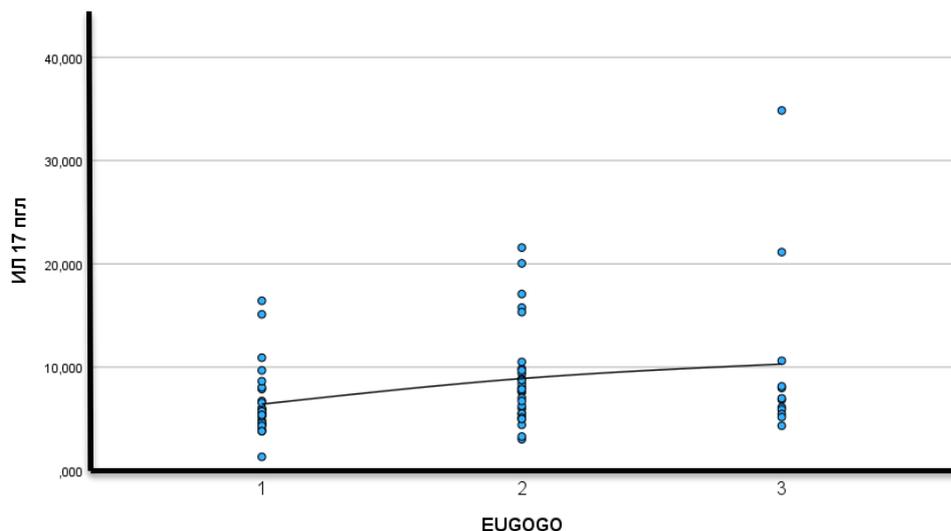
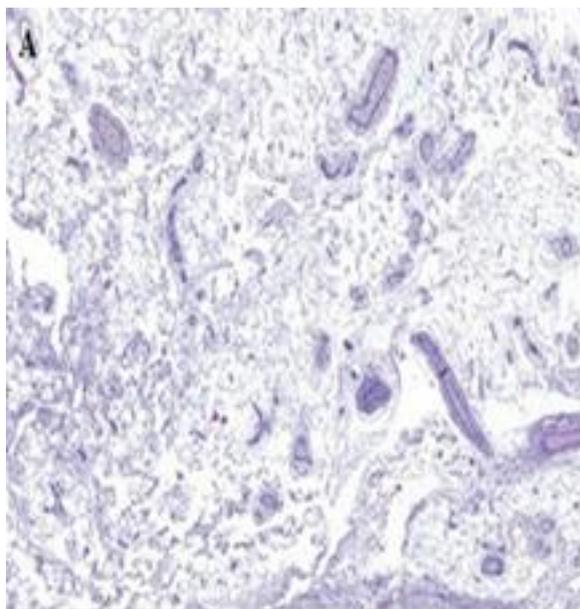


Рисунок 22 - Корреляция сывороточной концентрации ИЛ-17 (пг/л) с тяжестью ЭОП по классификации EUGOGO ($r=0.3/ p=0.01$)

Мы обнаружили связь между уровнем клинической активности и тяжестью ЭОП через увеличение концентрации ИЛ-17 и снижение уровня ИЛ-38 в образцах. У пациентов с активной ЭОП концентрация ИЛ-17 оказалась выше в слезах ($p = 0,01$), крови ($p = 0,01$) и жировой ткани ($p = 0,001$) по сравнению с неактивными пациентами. Уровни цитокинов различались в зависимости от тяжести заболевания. ИЛ-17 преобладал ($p=0,02$) с положительной корреляцией ($r=0,3/ p=0,01$), в то время как ИЛ-38 был минимален у пациентов с тяжелой формой заболевания ($p=0,03$), но без корреляции.

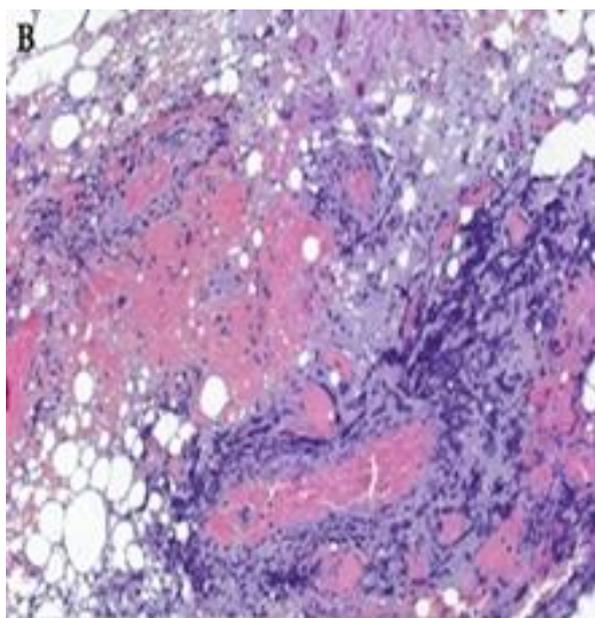
3.3 Гистологическая и иммуногистохимическая оценка в исследуемых группах

Результаты гистологических и гистохимических исследований полученных образцов орбитальной жировой ткани исследуемых групп представлены на рисунке 23 (А-Ф).



A)

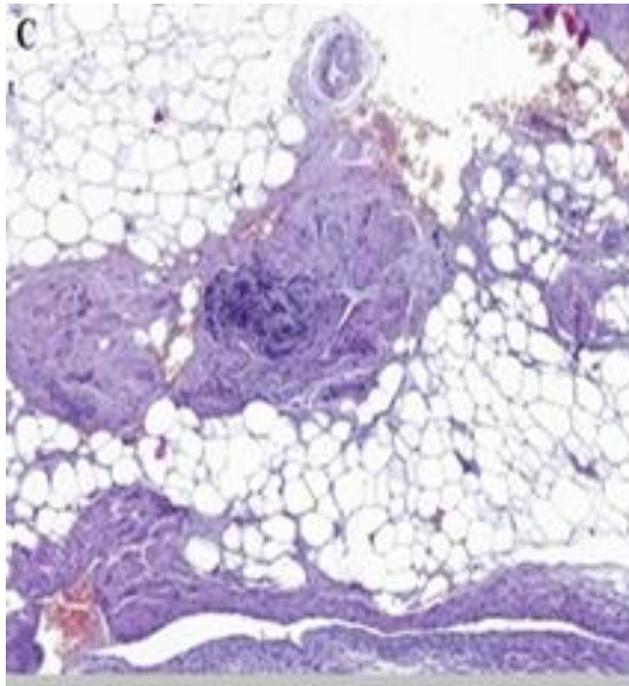
A- контрольная группа, жировая ткань обычного гистологического строения, увеличение x 100



B)

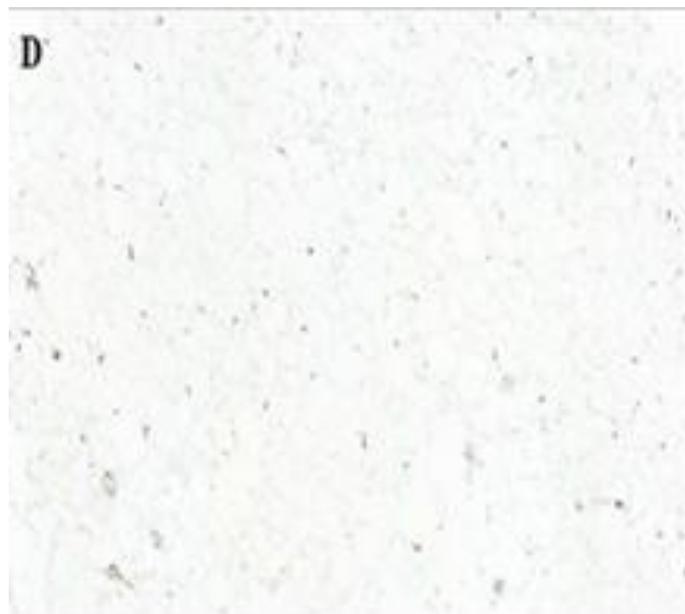
B - активная форма ЭОП, очаговая инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками, выраженный склероз, сосудистое полнокровие, увеличение x 200

Рисунок 23 - Гистологическая и гистохимическая картина полученных образцов орбитальной жировой клетчатки в исследуемых группах, лист 1



C)

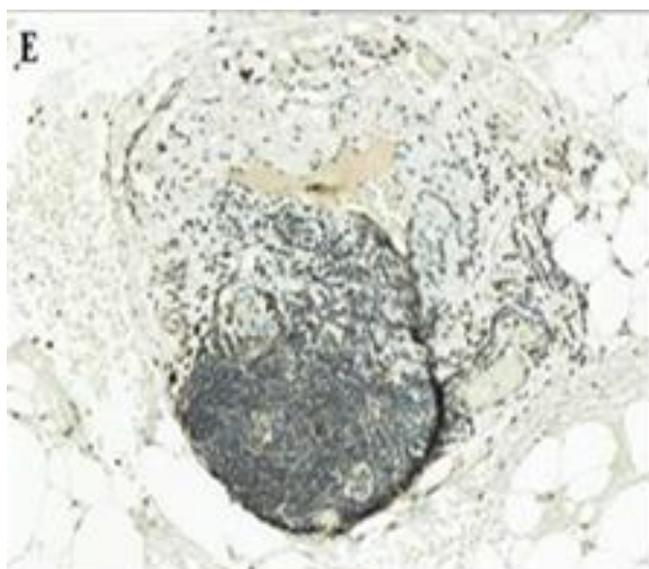
C - неактивная форма ЭОП, очаговая инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками, периваскулярный склероз нарастает в 100 раз



D)

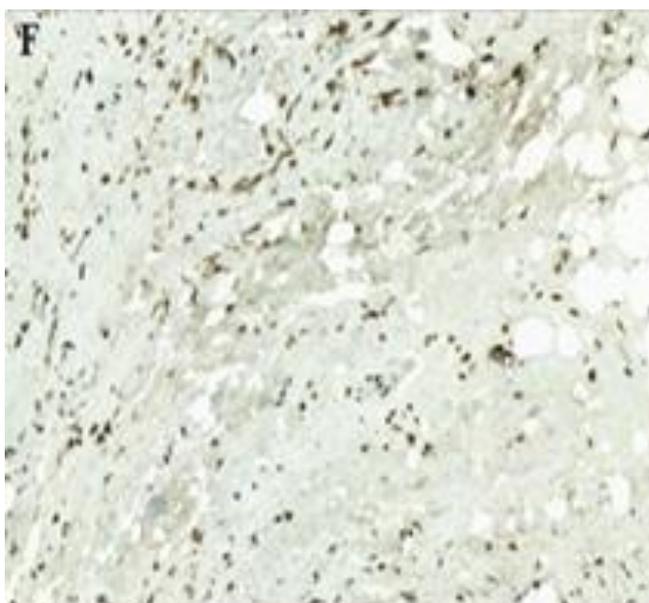
D- контрольная группа, иммуногистохимическое исследование с IL-17, экспрессия отсутствует, увеличение x 100

Рисунок 23, лист 2



Е)

Е - активная форма ЭОП, иммуногистохимическое исследование, экспрессия IL-17, увеличение x 200



Ф)

Ф - неактивная форма ЭОП, иммуногистохимическое исследование, экспрессия IL-17, увеличение x 100

Рисунок 23, лист 3

Микроскопическое исследование гистологического материала из контрольной группы показало наличие жировой ткани обычной гистологической структуры. Согласно иммуногистохимическому исследованию в этой группе, образцы не показали экспрессию IL-17.

А в группе пациентов с активным ЭОП, гистологическое исследование образцов орбитальной клетчатки показало наличие очаговой инфильтрации лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками, тяжелым склерозом. Кроме того, иммуногистохимическое исследование орбитальной жировой ткани из этой группы с антителами против IL-17 показало положительную экспрессию лимфоидными клетками во всех случаях.

Образцы орбитального жира, полученные у пациентов с неактивной формой ЭОП, продемонстрировали очаговую инфильтрацию лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками и периваскулярным склерозом.

Оценка корреляционной связи между оценкой клинической активности (CAS) и уровня IL-17 в орбитальной клетчатке у пациентов с активной формой ЭОП выявила умеренную корреляционную связь, однако без статистически значимой разницы ($r=0.3$; $p=0.145$) (рисунок 24). Определение корреляционной связи между оценкой клинической активности (CAS) и уровня IL-38 в орбитальной клетчатке у пациентов с активной формой ЭОП соответствовало обратной корреляционной связи, где увеличение клинической активности (CAS) заболевания приводило к снижению концентрации IL-38 со статистически достоверной значимостью ($r=-0.433$; $p=0.030$) (рисунок 25).

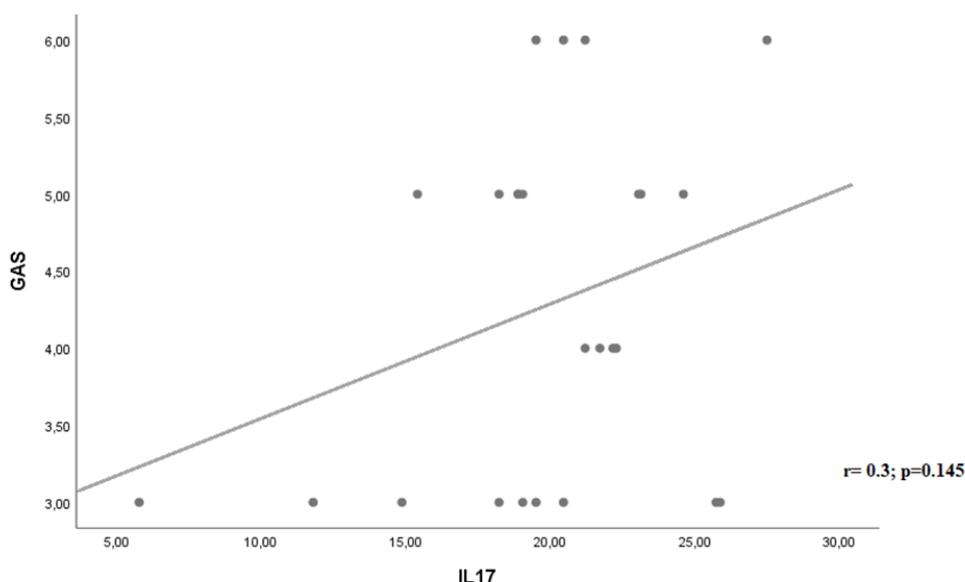


Рисунок 24 - Уровни IL-17 в соединительной ткани орбиты пациентов активной формой ЭОП и их корреляция с CAS

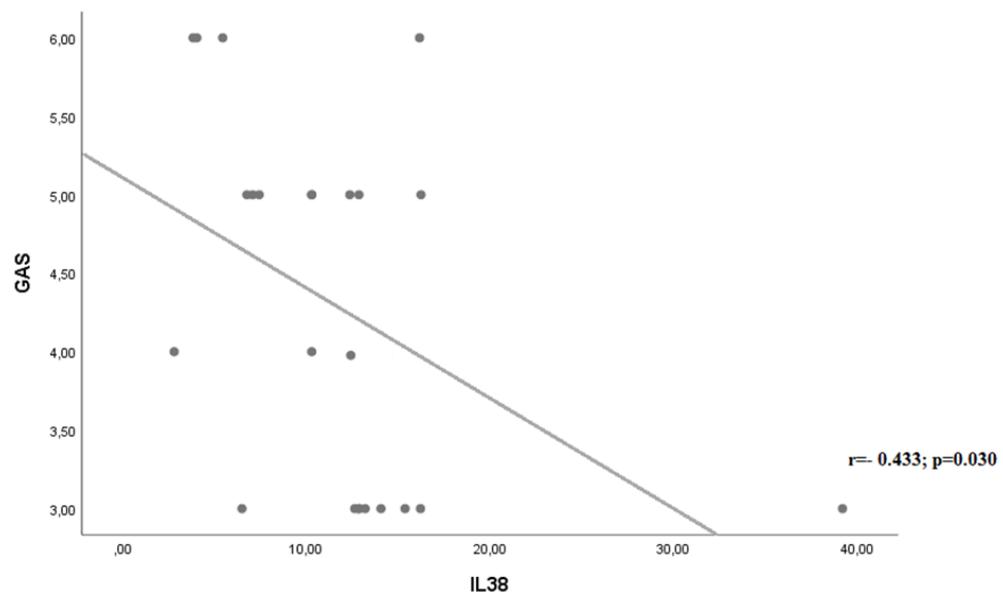


Рисунок 25 - Уровни IL-38 в соединительной ткани орбиты пациентов активной формой ЭОП и их корреляция с CAS

Таким образом, в данном разделе мы фокусировались на анализе и интерпретации данных, полученных в ходе гистологического и иммуногистохимического исследования орбитальной жировой клетчатки у пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП).

Гистологический анализ контрольной группы выявил жировую ткань стандартного строения, что свидетельствует о нормальной морфологии без признаков патологических изменений. В то же время, образцы от пациентов с активной формой ЭОП демонстрируют значительную очаговую инфильтрацию клетками иммунной системы, такими как лимфоциты, гистиоциты и плазматические клетки, а также выраженный склероз и сосудистое полнокровие. Эти изменения коррелируют с воспалительным процессом, характерным для активной фазы ЭОП, и подтверждаются иммуногистохимическими данными.

Иммуногистохимическое окрашивание с антителами против IL-17 показало отсутствие экспрессии в контрольной группе, тогда как в группе с активным ЭОП наблюдалась положительная экспрессия. Это подтверждает предыдущие исследования, указывающие на важную роль IL-17 в модуляции воспалительных процессов и его потенциальное влияние на развитие и прогрессирование ЭОП.

Оценка клинической активности ЭОП по шкале CAS показала умеренную корреляцию с уровнями IL-17 в орбитальной клетчатке, хотя эта корреляция не достигла статистической значимости. Это может указывать на сложный характер взаимоотношений между экспрессией отдельных цитокинов и клиническими проявлениями ЭОП. Тем не менее, наблюдаемая тенденция требует дополнительного изучения с использованием более крупных выборок для определения степени влияния IL-17 на активность ЭОП.

В отношении IL-38 была обнаружена обратная корреляция: повышение клинической активности ЭОП связано со снижением уровней IL-38. Этот результат является статистически значимым и подчеркивает потенциальную роль IL-38 как противовоспалительного агента в контексте ЭОП. Эти данные согласуются с представлениями о том, что IL-38 может оказывать тормозящее действие на воспалительный ответ в орбитальной клетчатке.

Результаты текущего исследования в значительной степени согласуются с ранее опубликованными данными, подчеркивая роль иммунной инфильтрации и цитокинов в патогенезе ЭОП. Положительная экспрессия IL-17 в активной фазе ЭОП и обратная корреляция IL-38 с активностью заболевания поддерживают гипотезу о центральной роли этих молекул в регуляции воспаления при ЭОП.

Общий анализ данных подтверждает значимость гистологических и иммуногистохимических параметров в оценке активности ЭОП. Наличие инфильтрации иммунных клеток и экспрессии IL-17 в активной форме ЭОП, а также обратная корреляция уровней IL-38 с клинической активностью, предоставляют ценную информацию для понимания механизмов болезни и разработки новых терапевтических подходов.

3.4 Влияние полиморфизмов генов IL-17 и IL-38 на развитие эндокринной офтальмопатии и их связь с активностью и тяжестью заболевания

Далее мы изучили ассоциацию предрасположенности трех генетических полиморфизмов rs9463772 C/T (IL-17F); rs3811058 C/T и rs7570267 A/G (IL-38) к ЭОП, среди пациентов заболеваниями ЩЖ с и без патологии орбиты.

Таблица 17 представляет результаты исследования, направленного на изучение ассоциации предрасположенности к развитию офтальмопатии Грейвса (ЭОП) среди пациентов с заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) и без патологии орбиты. Исследование также оценивало связь с тремя генетическими полиморфизмами: rs9463772 C/T (IL-17F), rs3811058 C/T и rs7570267 A/G (IL-38).

В группе пациентов с ЭОП (n = 132), 66% (87 человек) составляли женщины, а 34% (45 человек) - мужчины. В группе пациентов без ЭОП (n = 153), 76% (116 человек) были женщины, и 24% (37 человек) - мужчины.

Анализ пола пациентов показывает, что в обеих группах преобладали женщины, но в группе с ЭОП доля мужчин была немного выше.

В группе пациентов с ЭОП, 56% (74 человека) курили. В группе пациентов без ЭОП, 43.5% (67 человек) были курильщиками. Эти данные указывают на более высокий процент курящих среди пациентов с ЭОП, что может свидетельствовать о связи между курением и развитием ЭОП.

Уровни гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т3, и Т4) и антител (анти-рТТГ и анти-ТПО) не показали статистически значимых различий между группами пациентов с ЭОП и без ЭОП, что может свидетельствовать о том, что

гормональный фон щитовидной железы не является основным дифференцирующим фактором в контексте данного исследования.

Таблица 17 - Гормональные характеристики групп

Показатель	Пациенты с ЭОП n - 132	Пациенты без ЭОП n - 153	P- value
Пол			
Женщины	87 (66%)	115 (76%)	-
Мужчины	45 (34%)	37 (24%)	-
Курильщики	74 (56%)	67 (43,5%)	-
Уровень гормонов			
ТТГ (мЕД/л)	1,3±0,95	1,6±1,2	0.8
Т3 (пмоль/л)	6,4±2,01	5,9±1,3	0.83
Т4 (пмоль/л)	19±3,7	22±4,5	0.6
Анти-рТТГ (МЕ/л)	17±6	9,3±7	0.4
Анти-ТПО (МЕ/мл)	96±13	77±8	0.2
Примечание - *ТТГ-тиреотропный гормон, Т3-, Т4, Анти-рТТГ- антитела к рецептору тиреотропного гормона, Анти-ТПО- антитела к тиреотропной пероксидазе			

Распространенность мутированного генотипа Т/Т rs9463772/*IL17F* в контрольной группе составила 3,3%, гетерозиготный С/Т = 28,1%, нормальный гомозиготный аллель Т/Т составила 68,7%. В исследуемой группе частота данных генотипов показали 2%; 24%; и 74%, соответственно. По этим данным, статистических различий между группами не были выявлены (p=0,3).

При анализе генетических изменений в гене IL-38, было обнаружено что, полиморфизм rs3811058 не влияет на развитие ЭОП, так как различия между группами не были статистически значимы (p=0,9) (таблица 18). Помимо этого, ни в основной, ни в контрольной группах не был обнаружен гетерозиготный аллель С/Т rs3811058 гена IL-38.

В результате анализа rs7570267 (IL38) полиморфизма выявлено, что носительство мутированной аллели А/А в гене rs7570267 (IL38) в группе с ЭОП составляет 46%, гетерозиготный аллель А/Г-40 %. Статистически значимых различий между группами не выявлено (p=0,7).

Таблица 18 - Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов IL-17 и IL-38 у пациентов с патологией ЩЖ с и без ЭОП

Полиморфизм/ген		Позиция	Хр	Пациенты с ЭОП (n=132)	Пациенты без ЭОП (n=153)	p-value	OR (95% CI)
1	2	3	4	5	6	7	8
rs9463772 / IL17F		52111791	6				
Генотип	СС			98 (74.24%)	105 (68.63%)	0.3	1.1 (0.8;1,5)
	СТ			32 (24.24%)	43 (28.1%)		
	ТТ			2 (1.52%)	5 (3.27%)		

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5	6	7	8
Рецессивная модель	СС+СТ			130(98.5 %)	148 (96.73%)	0.3	0.5 (0.08; 2.4)
	ТТ			2 (1.52%)	5 (3.27%)		
Аллель	C*			228 (86.36%)	253 (82.68%)	0.2	0.7 (0.4; 1.2)
	T			36 (13.64%)	53 (17.32%)		
rs3811058 / IL1F10		113831945	2				
Генотип	СС			61 (46.21%)	71 (46.41%)	0.9	0.99 (0.6; 1.5)
	ТТ			71 (53.79%)	82 (53.59%)		
Аллель	C			122 (46.21%)	142 (46.41%)	0.9	1 (0.7; 1.4)
	T*			142 (53.79%)	164 (53.59%)		
rs7570267 / IL1F10		113828578	2				
Генотип	AA			61 (46.21%)	74 (48.37%)	0.7	0,9 (0.7; 1,2)
	AG			53 (40.15%)	61 (39.87%)		
	GG			18 (13.64%)	18 (11.76%)		
Рецессивная модель	AA			61 (46.21%)	74 (48.37%)	0.7	0.9 (0.5; 1.5)
	GG+AG			71 (53.8 %)	79 (51.63%)		
Аллель	A			175 (66.29%)	209 (68.3%)	0.6	0.9 (0.6; 1.3)
	G*			89 (33.71%)	97 (31.7%)		
Примечание - * аллель рассматривается как референтный аллель							

Проведено исследование с целью оценки влияния генетических вариаций в цитокинах IL-17 и IL-38 на риск развития эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у лиц европеоидной национальности (таблица 19) где были включены 98 лиц европеоидной национальности, разделенные на две группы: без ЭОП (n=57) и с ЭОП (n=41). Изучались генотипы полиморфизмов rs9463772 /IL17F и rs3811058/IL38, rs7570267/IL38.

Частоты генотипа СС (Полиморфизм rs9463772/IL17F) были схожи в обеих группах, не показав статистической значимости (p>0.05). Генотип ТТ встречался только в группе без ЭОП, однако из-за малого размера выборки невозможно сделать однозначные выводы.

Определена статистическая значимость ($p=0.02$) с повышенным отношением шансов для (Полиморфизм rs3811058 /IL38) генотипа CC у лиц с ЭОП (OR 2,7, 95% CI (1,2;6,4)), указывая на повышенную возможность (2,7 раза) развития ЭОП. Генотип TT был более распространен у пациентов без ЭОП, что может предполагать его ассоциацию с защитным механизмом от ЭОП у европейцев с заболеванием ИЦЖ. Также, частоты C-аллеля в группе с ЭОП были значительно выше, чем в когорте без ЭОП (68% против 44%; OR=2,8, 95% CI (1,5–5,0), $p = 0,001$).

Также нами не было обнаружено значимых ассоциаций (Полиморфизм rs7570267 /IL38) между генотипами и ЭОП ($p>0.05$), что указывает на отсутствие влияния этого полиморфизма на риск развития ЭОП в данной популяции.

Результаты исследования предполагают, что генетические варианты IL-38, особенно rs3811058, могут иметь значение в патогенезе ЭОП у лиц европеоидной национальности. Отмечена потенциальная защитная роль генотипа TT.

Таблица 19 - Анализ ассоциаций полиморфизма в генах IL-17, IL-38 у пациентов с Европеоидной национальностью

Полиморфизм/ген		Пациенты с ЭОП (n=41)	Пациенты без ЭОП (n=57)	p-value	OR(95% CI)
rs9463772 /IL17F					
Генотип	CC	33 (80.49%)	38 (66.67%)	0.5	1.2 (0.7; 2.0)
	CT	8 (19.51%)	17 (29.82%)		
	TT	0	2 (3.51%)		
Рецессивная модель	CC +CT	41 (100 %)	55 (69.5 %)	0.2	-----
	TT	0	2 (3.51%)		
Аллель	C*	74 (90.24%)	93 (81.58%)	0.09	0.5 (0.2; 1.1)
	T	8 (9.76%)	21 (18.42%)		
rs3811058 /IL1F10					
Генотип	CC	28 (68.29%)	25 (43.86%)	0.02	2.7 (1.2; 6.4)
	TT*	13 (31.71%)	32 (56.14%)		
Аллель	C	56 (68.29%)	50 (43.86%)	0.001	2.8 (1.5; 5.0)
	T	26 (31.71%)	64 (56.14%)		
rs7570267 /IL1F10					
Генотип	AA	18 (43.9%)	21 (36.84%)	0.7	1.0 (0.7; 1.7)
	AG	16 (39.02%)	26 (45.61%)		
	GG	7 (17.07 %)	10 (17.54%)		
Рецессивная модель	AA	18 (43.9%)	21 (36.84%)	0.5	1.3 (0.5; 3.0)
	GG +	23 (56.1%)	36 (63.16%)		
	AG				
Аллель	A	52 (63.41%)	68 (59.65%)	0.6	1.2 (0.7; 2.1)
	G*	30 (36.59%)	46 (40.35%)		
Примечание - * аллель рассматривается как референтный аллель					

Исследование по выявлению ассоциаций между полиморфизмами в генах IL-17 и IL-38 и наличием эндокринной офтальмопатии (ЭОП) среди пациентов азиатской национальности (таблица 20), где были включены 187 пациентов азиатской национальности, разделенные на две группы: без ЭОП (n=91) и с ЭОП (n=96). Анализировались генотипы rs9463772 /IL17F и rs3811058 / IL38, rs7570267 / IL38.

Не наблюдалось статистически значимых различий (Полиморфизм rs9463772 /IL17F) в частотах генотипов СС, СТ и ТТ между группами пациентов с ЭОП и без ЭОП (p>0.05). Отношение шансов (OR) для всех генотипов остается близким к единице, что указывает на отсутствие ассоциации этого полиморфизма с развитием ЭОП у данной популяции.

Аналогично, для этого полиморфизма (rs3811058 /IL38) не было найдено значимой ассоциации с ЭОП (p>0.05). Отношение шансов между различными генотипами (СС и ТТ) также не показывает явной ассоциации с ЭОП.

В соответствии с остальными результатами, различия (Полиморфизм rs7570267 /IL38) в частотах генотипов АА, АG и GГ между группами не достигли статистической значимости (p>0.05). Отношение шансов не указывает на наличие связи между этим полиморфизмом и ЭОП.

Результаты исследования предполагают отсутствие сильной ассоциации между исследуемыми полиморфизмами в генах IL-17 и IL-38 и предрасположенностью к ЭОП у пациентов азиатской национальности.

Таблица 20 - Анализ ассоциаций полиморфизма в генах IL-17, IL-38 у пациентов с Азиатской национальностью

Полиморфизм/ген		Пациенты с ЭОП (n=91)	Пациенты без ЭОП (n=96)	p-value	OR (95% CI)	
rs9463772 /IL17F						
	1	2	3	4	5	6
Генотип	СС	65 (71.43%)	67 (69.79%)	0.8	1.0 (0.7; 1.5)	
	СТ	24 (26.37%)	26 (27.08%)			
	ТТ	2 (2.2%)	3 (3.13%)			
Рецессивная модель	СС+СТ	89 (97,8%)	93 (96.87%)	0.7	0.7 (0.1; 4.2)	
	ТТ	2 (2.2 %)	3 (3.13 %)			
Аллель	C*	154 (85%)	160 (83.33%)	0.7	0.9 (0.5; 1.6)	
	T	28 (15%)	32 (16.67%)			
rs3811058 / IL1F10						
Генотип	СС	50 (54.95%)	58 (60.42%)	0.4	0.7 (0.4; 1.4)	
	ТТ	41 (45.05%)	38 (39.58%)			
Аллель	C	100 (54.95%)	116 (60.42%)	0.3	0.7 (0.5; 1.2)	
	T*	82 (45.05%)	76 (39.58%)			
rs7570267 / IL1F10						
Генотип	АА	43 (47.25%)	53 (55.21%)	0.3	0.8(0.6;1.2)	
	АG	38 (41.76 %)	35 (36.46%)			
	GГ	10 (10.99%)	8 (8.33%)			
Рецессивная модель	АА	43 (47.25%)	53 (55.21 %)	0.2	0.7 (0.4; 1.2)	
	GГ+ АG	48 (52.75%)	43 (44.79%)			

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6
Аллель	A	124 (68.13%)	141 (73.44%)	0.3	0.7 (0.4; 1.2)
	G*	58 (31.87%)	51 (26.56%)		
Примечание - * аллель рассматривается как референтный аллель					

Также, мы изучили ассоциаций полиморфизмов в генах IL-17 и IL-38 с активными и неактивными формами эндокринной офтальмопатии (ЭОП), чтобы выявить потенциальные генетические маркеры активности заболевания (таблица 21) с участием 84 пациентов с активной формой ЭОП и 48 пациентов с неактивной формой где, анализировались частоты генотипов rs9463772 /IL17F и rs3811058 / IL38, rs7570267 / IL38.

Показало, что частоты (Полиморфизм rs9463772/IL17F) генотипа CC были схожи в обеих группах (71% против 79%), и не наблюдалось статистически значимых различий ($p > 0,05$). Отношение шансов (OR) было близко к единице, что указывает на отсутствие ассоциации этого генотипа с активностью ЭОП.

Различия в частотах (Полиморфизм rs3811058/IL1F10) генотипов CC и TT между группами с активной и неактивной ЭОП также не достигли статистической значимости ($p > 0,05$), с OR, указывающим на отсутствие значимой связи.

Исследование rs7570267 в гене IL1F10 показало значительные различия (OR=0,47, 95%CI (0,2; 0,8), $p = 0,002$) в активности аутоиммунного процесса между группами. Однако различия в частотах аллелей для изучаемых полиморфизмов и частота генотипа AA по сравнению с GG+AG для рецессивной модели не достигли статистической значимости ($p = 0,1$).

Наличие статистически значимой ассоциации полиморфизма rs7570267/IL1F10 с активной формой ЭОП поднимает вопрос о роли этого варианта в патогенезе или прогрессировании ЭОП. Важно отметить, что генотип AG может быть связан с меньшей вероятностью развития активной формы ЭОП.

Таким образом, генетический полиморфизм rs7570267/IL38 может быть ассоциирован с активностью ЭОП, что предполагает его потенциальное значение для прогнозирования течения заболевания.

Таблица 21 - Анализ ассоциаций полиморфизма в генах IL-17, IL-38 у пациентов с ЭОП активной и неактивной формами

Полиморфизм/ген	Пациенты активной ЭОП (n=84)	Пациенты неактивной ЭОП (n=48)	p-value	OR (CI 95%)	
rs9463772 /IL17F					
1	2	3	4	5	
Генотип	CC	60 (71.43%)	38 (79.17%)	0.3	1.2 (0.7; 1,9)
	CT	23 (27.38%)	9 (18.75%)		

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4	5	6
	ТТ	1 (1.19%)	1 (2.08%)		
Рецессивная модель	СС+СТ	83 (98.8%)	47 (97.9%)	0.7	0.5 (0.09; 9.2)
	ТТ	1 (1.19%)	1 (2.08%)		
Аллель	C*	143 (85.12%)	85 (88.54%)	0.4	1.4 (0.6; 2.9)
	T	25 (14.88%)	11 (11.46%)		
rs3811058 / IL1F10					
Генотип	СС	43 (51.19%)	20 (41.67%)	0.3	0.7 (0.3; 1.5)
	ТТ	41 (48.81%)	28 (58.33%)		
Аллель	C	86 (51.19%)	40 (41.67%)	0.1	1.5 (0.8; 2.4)
	T*	82 (48.81%)	56 (58.33%)		
rs7570267 / IL1F10					
Генотип	АА	36 (42.86%)	14 (29.17%)	0.002	0.47 (0.2; 0.8)
	АG	12 (14.29%)	22 (45.83%)		
	GG	36 (42.86%)	12 (25%)		
Рецессивная модель	АА	36 (42.86%)	14 (29.17%)	0.1	1.8 (0.8; 3.8)
	GG+ AG	48 (57.14%)	34 (70.83%)		
Аллель	A	84 (50%)	50 (52.08%)	0.7	0.9 (0.6; 1.5)
	G*	84 (50%)	46 (47.92%)		
Примечание - * аллель рассматривается как референтный аллель					

Помимо этого, мы проанализировали различия в генотипах, кодирующих эти цитокины, у пациентов в зависимости от тяжести офтальмопатии по классификации EUGOGO (таблица 22). При сравнении полиморфизма rs9463772 в гене *IL17F* не было обнаружено связи с тяжестью ЭОП ($p=0,2$), также как и для гена rs3811058 в *IL1F10* ($p=0,6$). Для полиморфизма rs7570267 в гене *IL1F10* была выявлена статистически значимая разница в распределении генотипов ($p=0,008$). Однако рецессивная модель не показала значимой связи с тяжестью ЭОП ($p=0,4$). Статистических различий в частотах аллелей между группами не обнаружено ($p=0,7$).

Таблица 22 - Анализ ассоциаций полиморфизма в генах IL-17, IL-38 у пациентов с разными степенями тяжести ЭОП

Полиморфизм/ген	Тяжесть ЭОП по EUGOGO			p-value	χ^2	
	Легкая (n=52)	Умеренная (n=61)	Угрожающая потерей зрения(n=19)			
rs9463772 /IL17F						
1	2	3	4	5	6	7
Генотип	СС	39 (75%)	43 (70.5 %)	16 (84.2%)	0.2	5.3
	СТ	12 (23.1%)	18 (29.5 %)	2 (10.5%)		
	ТТ	1 (1.9 %)	0	1(5.3%)		

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4	5	6	7
Рецессивная модель	CC+CT	51 (98.1%)	61 (100%)	18 (94.7%)	0.2	2.8
	TT	1 (1.9%)	0	1 (5.3%)		
Аллель	C*	90 (86.54%)	104 (85.25%)	34 (89.47%)	0.8	0.4
	T	14 (13.46%)	18 (14.75%)	4 (10.53%)		
rs3811058 /IL1F10						
Генотип	CC	23 (44.2 %)	29 (47.5 %)	11 (57.9%)	0.6	1.0
	TT	29 (55.8 %)	32 (52.5 %)	8 (42.1%)		
Аллель	C	46 (44.23%)	58 (47.54%)	22 (57.89%)	0.3	2.1
	T*	58 (55.77%)	64 (52.46%)	16 (42.11%)		
rs7570267 /IL1F10						
Генотип	AA	16 (30.8%)	26 (42.6%)	8 (42.1%)	0.008*	13.9
	AG	22 (42.3%)	11 (18%)	1 (5.3%)		
	GG	14 (26.9%)	24 (39.3 %)	10 (52.6%)		
Рецессивная модель	AA	16 (30.8%)	26 (42.6 %)	8 (42.1%)	0.4	1.84
	GG+ AG	36 (69.2%)	35 (57.4%)	11 (57.9%)		
Аллель	A	54 (51.92%)	63 (51.64%)	17 (44.74%)	0.7	0.6
	G*	50 (48.08%)	59 (48.36%)	21 (55.26%)		
Примечание - * аллель рассматривается как референтный аллель						

Таким образом, исследование генетических ассоциаций полиморфизмов в генах IL-17 и IL-38 у пациентов с различными формами эндокринной офтальмопатии (ЭОП) и сопоставление этих ассоциаций с данными о пациентах без ЭОП разной национальной принадлежности определило, что в анализе уровней гормонов щитовидной железы и антител между пациентами с ЭОП и без ЭОП статистически значимых различий обнаружено не было. Это указывает на отсутствие прямой связи между этими гормональными показателями и наличием ЭОП.

Анализ генетических ассоциаций показал различную картину в зависимости от этнической принадлежности и активности заболевания. Пациенты европеоидной национальности продемонстрировали статистически значимую связь ($p=0.02$) с повышенным риском ЭОП при генотипе CC и потенциальную защитную роль генотипа TT (полиморфизм rs3811058 /IL1F10). Роль аллели T также была отмечена, где выявлено статистически значимое различие ($p=0.001$), указывающее на увеличение риска ЭОП в 2,8 раза (1,5; 5,0) для этой этнической группы.

В свою очередь у пациентов азиатской национальности не было найдено статистически значимых ассоциаций для полиморфизмов IL-17 и IL-38, что предполагает отсутствие сильной связи между этими полиморфизмами и ЭОП в данной этнической группе.

Полиморфизм rs7570267/IL1F10 продемонстрировал статистическую значимость ($p=0.002$) и относительный шанс развития активности ЭОП составил - 0.47 (0.2; 0.8).

При анализе носительства полиморфизма цитокинов в зависимости от тяжести ЭОП только ген *rs7570267/IL1F10* показал значимое различие, со сниженным риском тяжести ЭОП при наличии генотипа AG.

Результаты исследования в целом согласуются с некоторыми предыдущими данными, которые также не обнаружили явной связи между гормональными показателями и ЭОП. Однако в отношении генетических ассоциаций результаты разнятся, что может быть обусловлено этническими и генетическими различиями в изучаемых популяциях.

Нахождение статистически значимых ассоциаций в определенных подгруппах пациентов подчеркивает потенциальную важность этих полиморфизмов в патогенезе ЭОП.

3.5 Разработка прогностической модели клинического течения эндокринной офтальмопатии на основе её генетических и иммунологических особенностей.

Данная модель, разработанная на основании генетических и иммунологических маркеров, ассоциируемая с клиническими особенностями эндокринной офтальмопатии (ЭОП), является необходимым алгоритмом диагностики и прогнозирования клинического варианта эндокринной офтальмопатии в каждом конкретном случае. В процессе работы над исследованием мы включили множество предполагаемых факторов, которые могли бы оказать влияние на развитие активности и тяжести данного заболевания. К числу таких факторов относятся:

1. Информация из анамнеза: мы проанализировали жалобы пациентов, их возраст, национальность, пол, привычки, связанные с курением, а также длительность существующих патологий щитовидной железы и их дисфункции.

2. Клинические данные: особое внимание было уделено основным офтальмологическим показателям, характеризующим состояние здоровья пациентов.

3. Результаты генетических исследований: среди исследуемых генетических маркеров были выделены такие, как *rs9463772 (IL17F)*, *rs3811058 (IL38)* и *rs7570267 (IL38)*.

4. Результаты иммунологических исследований: мы проанализировали серологические уровни интерлейкинов, конкретно ИЛ-17 и ИЛ-38, чтобы понять их корреляцию с клиническими проявлениями заболевания.

Все перечисленные переменные были выявлены как потенциальные предикторы активности болезни и были включены в алгоритм регрессии, основанный на методе дерева решений CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detector). Используя этот метод, мы смогли автоматически сгруппировать все полученные данные и провести их сравнение с использованием статистического теста Хи-квадрат. Важно отметить, что только те признаки, которые показали достоверные статистические различия с уровнем значимости ($p < 0,05$), были визуализированы в виде схемы, организованной в иерархической и последовательной структуре (рисунок 26).

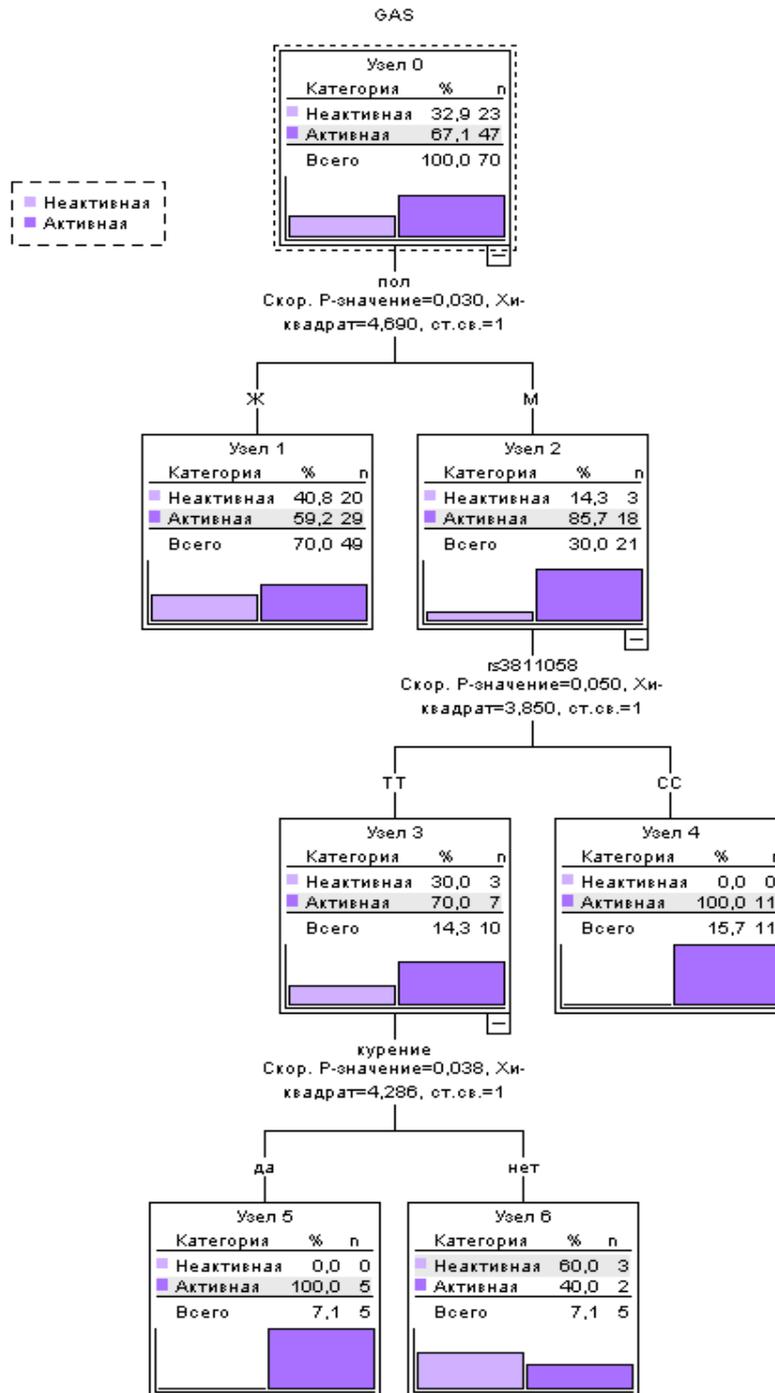


Рисунок 26 - Прогностическая модель активности ЭОП

Разработанная прогностическая модель была нацелена на оценку активности эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Исследование проводилось на группе из 70 пациентов, внутри которой были выделены две подгруппы: 47 человек с подтвержденным активным аутоиммунным процессом, характеризующим активную форму ЭОП, и 23 пациента, у которых аутоиммунный процесс находился в неактивной фазе, что соответствовало

неактивной форме заболевания. В результате анализа данных, полученных от этих пациентов, были выявлены значимые предикторы, позволяющие с определенной вероятностью прогнозировать развитие активной формы эндокринной офтальмопатии.

После проведения статистического анализа, комбинация трех факторов – пола пациента, наличия определенной генетической вариации, а именно гена, кодирующего интерлейкин-38 (ИЛ-38), представленного rs9811058, и статуса курения (является ли пациент курильщиком или нет) – оказалась наиболее значимой при определении вероятности развития активной формы ЭОП. Эти три фактора показали наибольшую прогностическую ценность по сравнению с другими исследованными переменными.

Для более детального анализа взаимосвязи между этими факторами и активностью ЭОП было построено дерево решений. Первым этапом разделения пациентов в дереве решений был пол ($p=0.03$), что указывает на статистически значимую разницу в частоте активной и неактивной форм ЭОП между мужчинами и женщинами. В обеих половых группах, тем не менее, преобладали пациенты с активной ЭОП. Однако, соотношение пациентов с активной и неактивной формой заболевания различалось: среди мужчин активная ЭОП наблюдалась в 85.7% случаев, в то время как среди женщин этот показатель составлял 59.2%. Таким образом, активная форма ЭОП была более распространена среди мужчин, чем среди женщин.

В то же время, доля женщин с неактивной формой ЭОП была примерно в три раза выше, чем доля мужчин с неактивной формой заболевания (40.8% против 14.3%). Это свидетельствует о том, что женщины, в сравнении с мужчинами, имели большую вероятность находиться в стадии ремиссии или иметь менее агрессивное течение ЭОП.

Далее, внутри группы мужчин была проведена дополнительная стратификация в зависимости от наличия или отсутствия генетической вариации rs9811058 ($p=0.05$). Было установлено, что у мужчин с ЭОП, несущих генотип СС по данной генетической вариации, активный процесс заболевания наблюдался в 100% случаев. В то же время, у мужчин с генотипом ТТ активная форма ЭОП встречалась в 70% случаев ($p=0.05$). Полученные результаты указывают на то, что наличие генотипа СС по rs9811058 ассоциировано с более высоким риском развития активной ЭОП у мужчин.

Среди мужчин с генотипом ТТ, статус курения оказывал дополнительное влияние на активность заболевания. Было обнаружено, что курение повышало вероятность развития активной ЭОП до 100%. Иными словами, если мужчина с генотипом ТТ курит, то вероятность развития у него активной формы ЭОП практически максимальна. В то же время, отсутствие курения обеспечивало определенную защиту от активного процесса: в 60% случаев у некурящих мужчин с генотипом ТТ наблюдалась неактивная форма ЭОП. Это подчеркивает важность отказа от курения для снижения риска развития активной ЭОП, особенно у мужчин, генетически предрасположенных к данному заболеванию.

В результате, полученная чувствительность нашей модели составила 95,7%, а достоверность достигла 80% (рисунок 27).

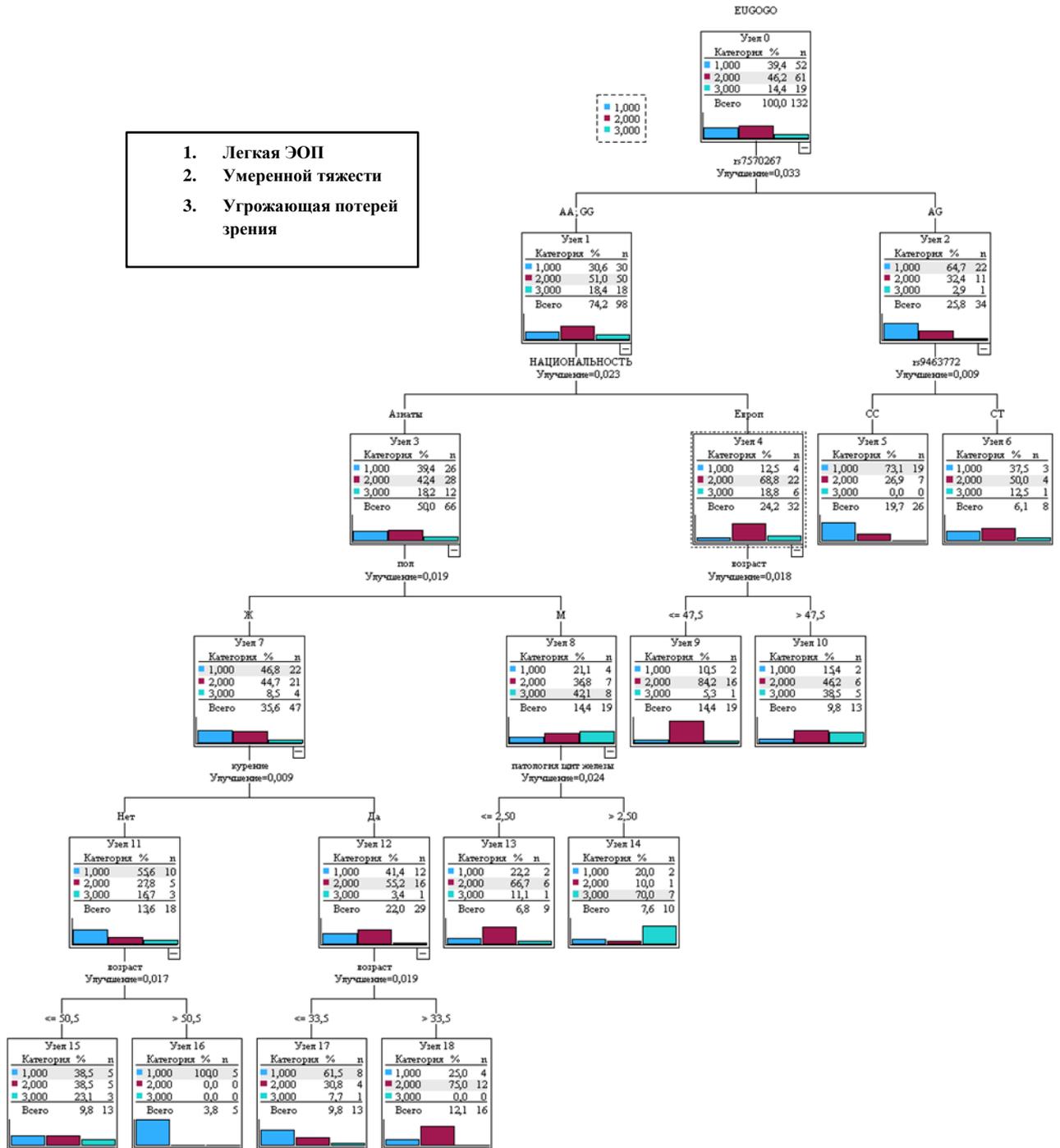


Рисунок 27 - Прогностическая модель тяжести ЭОП

Прогностическая модель, разработанная на основе анализа данных 132 пациентов, страдающих эндокринной офтальмопатией (ЭОП), позволила выявить характерное распределение степеней тяжести данного заболевания (рисунок 126). Полученные результаты показали, что среди исследуемой

группы пациентов преобладали случаи легкой и умеренной степени тяжести ЭОП. В частности, легкая степень ЭОП была зафиксирована у 39,4% пациентов, умеренная степень тяжести ЭОП оказалась наиболее распространенной, составляя 46,2% от общего числа пациентов. Тяжелая степень ЭОП, представляющая наибольшую угрозу для зрительных функций, наблюдалась у 14,4% пациентов, что подчеркивает необходимость своевременной диагностики и лечения для предотвращения неблагоприятных исходов.

Для более детального изучения влияния факторов на течение ЭОП был проведен анализ дерева решений, который позволил оценить связь между полиморфизмом rs7570267 гена IL38 и степенью тяжести заболевания. Статистический анализ выявил значимую ассоциацию между данным полиморфизмом и тяжестью ЭОП ($p=0,03$):

1. У пациентов с гетерозиготным генотипом AG по полиморфизму rs7570267 гена IL38 наблюдалось значительное снижение частоты тяжелых форм ЭОП. В частности, тяжелые формы ЭОП были выявлены лишь примерно у 3% носителей гетерозиготного генотипа AG, что почти в 6 раз меньше, чем у пациентов с гомозиготными вариантами. При этом легкая форма ЭОП у носителей генотипа AG встречалась значительно чаще, составляя 64,7% случаев, что почти вдвое превышает показатель для общей выборки. Умеренная тяжесть ЭОП у данной категории пациентов встречалась реже, составляя 32%. Полученные данные указывают на потенциальную роль гетерозиготного варианта AG в смягчении течения ЭОП и снижении риска развития тяжелых форм заболевания.

1.1 Далее, для более глубокого анализа факторов, влияющих на течение ЭОП у пациентов с гетерозиготным генотипом AG в гене rs7570267, выборка была распределена по полиморфизму rs9463772 кодирующего ИЛ-17 ($p=0,09$). Было установлено, что генотип CC данного гена ассоциирован с более благоприятным течением ЭОП. В частности, у пациентов с генотипом CC в 73% случаев наблюдалась легкая форма ЭОП, а в 27% – умеренная. Тяжелые формы ЭОП у носителей AG с генотипом CC по rs9463772 не встречались.

Напротив, наличие генотипа CT по полиморфизму rs9463772 существенно изменяет течение ЭОП у носителей генотипа AG. Генотип CT статистически значимо повышает риск развития умеренной степени тяжести ЭОП, увеличивая ее частоту до 50%. Одновременно наблюдается снижение вероятности легкой формы ЭОП вдвое. Более того, генотип CT ассоциирован с появлением тяжелых форм ЭОП, вероятность которых возрастает до 12,5% ($p=0,009$). Таким образом, полиморфизм rs9463772 гена ИЛ-17 оказывает существенное влияние на течение ЭОП у носителей генотипа AG по rs7570267, определяя вероятность развития различных степеней тяжести заболевания.

2. В частности, было установлено, что у пациентов, являющихся носителями гомозиготных вариантов гена IL38 (AA или GG), распределение степеней тяжести ЭОП существенно отличается от общей выборки. У носителей гомозиготных вариантов легкая степень ЭОП наблюдалась в 30,6%

случаев, что несколько ниже, чем в общей группе пациентов. Умеренная степень тяжести ЭОП у данной категории пациентов составляла 51%, что несколько выше, чем в общей выборке. Тяжелая степень ЭОП была зафиксирована у 18,4% носителей гомозиготных вариантов, что также превышает показатель для общей группы пациентов.

2.1 Рассматривая гомозиготные варианты (AA/GG) гена rs7570267, пациенты данной группы были разделены по этнической принадлежности на две основные категории: азиатов и европеоидов ($p=0,02$). Анализ результатов, полученных для европеоидной группы, показал, что заболевание в основном протекало с умеренной степенью тяжести. В частности, умеренная тяжесть ЭОП была зафиксирована у 70% пациентов европеоидной группы. Тяжелая форма ЭОП, представляющая угрозу для потери зрения, встречалась у 18% пациентов. Легкое течение заболевания было выявлено лишь в 12% случаев.

Дальнейшее разветвление европеоидной группы было проведено по возрастному признаку ($p=0,01$). Было установлено, что в европеоидной этнической группе умеренная тяжесть ЭОП выявляется в 84% случаев в возрасте до 47,5 лет, а легкое течение – в 10%. Наоборот, с возрастанием возраста от 47,5 лет повышаются риски тяжелого течения заболевания до 38,5%, а вероятность умеренной тяжести снижается почти в два раза. Легкое течение ЭОП повышается на 5%. Полученные результаты указывают на то, что возраст может являться важным фактором, влияющим на течение ЭОП у пациентов европеоидной этнической принадлежности и гомозиготными генотипами (AA/GG) гена rs7570267.

2.2 Пациенты с азиатской этнической принадлежностью с гомозиготными вариациями (AA/GG) гена rs7570267 распределились в зависимости от тяжести ЭОП следующим образом: легкая степень (39,4%), умеренная (42,4%), угрожающая потерей зрения (18,2%). При сравнении с европеоидной группой (12%) можно отметить, что легкое течение в 3 раза больше у азиатов. Таким образом, можно предположить, что данный генетический статус в сочетании с азиатской этнической принадлежностью может повысить вероятность легкого течения ЭОП на 39%.

Затем пациенты-азиаты с ЭОП были разделены на две группы по половому признаку. У женщин в основном преобладают легкая (46,8%) и умеренная (44,7%) тяжести, в то время как у мужчин данной группы чаще встречается тяжелая степень ЭОП (42,1%, которое преобладает в 5 раз больше, чем у женщин-азиаток (8,5%)). На втором месте у мужчин-азиатов умеренная тяжесть (36,8%), и, что интересно, легкое течение у пациентов данной группы встречается лишь в 21% случаях. На основании этих данных можно сделать вывод, что ЭОП протекает тяжелее у пациентов мужского пола с азиатской этнической группы и гомозиготными генотипами (AA/GG) гена rs7570267.

Следующее разделение группы у мужчин азиатов было проведено в зависимости от длительности заболевания щитовидной железой ($p=0,02$). Установлено, что длительность заболевания щитовидной железой более 2,5 лет повышает риски тяжелой степени ЭОП на 70%, в то время как при

продолжительности до 2,5 лет данная степень встречается только в 3,4%. Таким образом, можно сказать, что длительность патологии щитовидной железы является одним из влияющих факторов на тяжесть ЭОП. В группе до 2,5 года, напротив, ЭОП протекала в умеренной степени тяжести (66,7%), по сравнению со второй группой, где данный показатель составил всего лишь 10%. А легкие степени почти встречались в одинаковом количестве в обеих группах по длительности заболевания щитовидной железы у мужчин азиатов.

У азиаток наблюдается статистически значимая связь между тяжестью эндокринной офтальмопатии (ЭОП) и статусом курения. Эта зависимость была выявлена на основе статистического анализа с уровнем значимости $p=0,09$, что указывает на определенную тенденцию. Детальный анализ показал, что у курящих женщин азиатского происхождения умеренная тяжесть эндокринной офтальмопатии встречалась значительно чаще, чем у тех, кто никогда не курил. В частности, умеренная форма ЭОП была диагностирована у 55,2% курящих пациенток. В противоположность этому, у некурящих азиаток преобладала легкая форма заболевания. Легкая форма ЭОП была зарегистрирована у 55,6% некурящих, что существенно выше, чем доля курящих с аналогичной степенью тяжести (41,4%). Примечательно, что, вопреки общемировой тенденции, согласно которой курение часто ассоциируется с более тяжелым течением эндокринной офтальмопатии, тяжелая форма заболевания несколько чаще наблюдалась у некурящих азиатских женщин в данной выборке. Процент некурящих с тяжелой формой ЭОП составил 16,7%, в то время как среди курящих тяжелая ЭОП была выявлена лишь в 3,4% случаев. Эта неожиданная находка может быть обусловлена специфическими генетическими особенностями данной выборки и этнической принадлежностью пациенток, что требует дальнейших исследований для подтверждения и более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе данной взаимосвязи. Таким образом, наблюдаемые различия могут быть связаны не только с курением, но и с уникальными характеристиками изучаемой группы населения.

Группа с курящими азиатками разделилась на 2 подгруппы по возрастному признаку. Было выявлено, что курение может способствовать развитию ЭОП в молодом возрасте. Например, у женщин со статусом курильщика до 33,5 лет ЭОП развивается в основном в 61,5% случаев в легкой степени, в то время как в группе, где женщины после 33,5 лет, данная тяжесть составила 25%. Умеренная тяжесть в первой группе составила 30,8%, что в 2,5 раза меньше, чем в группе старше 33,5 лет, где она составила 75%. В другой группе, где были некурящие женщины, выборка разделилась на 2 ветви в зависимости от возраста: до и после 50,5 лет. В группе после данного возрастного показателя выявлена 100% вероятность легкого течения ЭОП. Во второй группе до 50,5 лет у пациентов легкая и умеренная тяжести были в одинаковом количестве (38,5%), а тяжелое течение составило 23,1%. Таким образом, гомозиготные вариации (AA/GG) гена rs7570267, статус курения и возраст являются важными факторами, влияющими на течение ЭОП у азиатских женщин.

Исходя из вышеперечисленных данных, можно сказать, что гетерозиготный вариант (AG) гена rs7570267 оказывает защитное действие против умеренной и тяжелой ЭОП, подчеркивая важность генетики в исходах заболевания. Напротив, гомозиготные варианты этого гена в совокупности с указанными факторами риска ассоциированы с более тяжелым течением ЭОП.

Следовательно, результаты исследования подтверждают значимость факторов, таких как полиморфизм в генах rs7570267 (IL38) и rs9463772 (IL-17), курение, пол, возрастные особенности, этническая принадлежность и длительность болезни Грейвса, на течение ЭОП, особенно в развитии тяжелых форм.

Предложенная модель позволяет идентифицировать пациентов с болезнью Грейвса, подверженных высокому риску развития тяжелой ЭОП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндокринная офтальмопатия - иммуноопосредованное заболевание, при котором аутоиммунная реакция поражает ткани глазных орбит. Это вызывает экзофтальм, отек, покраснение, болезненность глаз, ограничение подвижности и, как следствие, ухудшение качества жизни. Развитие болезни обусловлено взаимодействием генетических факторов и особенностей иммунной системы с внешними факторами, такими как стресс, курение и инфекции. Диагностика и лечение требуют индивидуального подхода из-за сложности этого взаимодействия.

Несмотря на значительные исследования, точный патогенез ЭОП до сих пор не был полностью выяснен. Патогенез относится к механизмам развития заболевания, и в случае ЭОП он остается предметом научных споров и исследований. Это означает, что ученые все еще пытаются полностью понять, как именно иммунная система взаимодействует с глазными тканями, вызывая воспаление и другие симптомы заболевания. Эта неопределенность затрудняет разработку эффективных методов лечения и профилактики.

Сывороточные Th1/Th2/Th17-ассоциированные цитокины и хемокины, ключевые регуляторы иммунного ответа, вероятно, отражают активность и участвуют в патогенезе эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Th17 клетки, продуцируя IL-17, могут стимулировать фибробластные и антигенпрезентирующие клетки к секреции IL-1, IL-6, IL-8 и TNF, способствуя развитию ЭОП. Взаимодействие IL-17 с иммунными клетками усиливает выработку провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов, усиливая миграцию иммунных клеток в орбиту и формируя воспалительную среду, которая усугубляет воспаление в орбитальных тканях и прогрессирование ЭОП. Экспериментальное повышение IL-38 подавляет выработку IL-17, подчеркивая роль IL-17 в воспалительных реакциях. Подавление IL-17 высокими уровнями IL-38 может представлять собой часть сложного механизма регуляции иммунного ответа.

Многочисленные исследования определили курение как основной фактор риска развития офтальмопатии, указывая на его сильную связь с повышенным риском и прогрессированием заболевания. Курение влияет на иммунную систему и усиливает воспаление, что делает его значимым фактором в развитии тяжелого течения ЭОП. Наше исследование также выявило явную связь между курением (активным и пассивным) и активной формой офтальмопатии, подтверждая, что курение является ключевым предиктором в развитии заболевания. Эти данные подчеркивают негативное влияние курения на течение ЭОП и указывают на необходимость строгих рекомендаций по отказу от курения как части комплексного лечения и профилактики.

Современные исследования офтальмопатии акцентируются на роли про- и противовоспалительных цитокинов, а также полиморфизме генов, кодирующих эти цитокины. Изучение этих цитокинов, ключевых медиаторов иммунного

ответа, позволяет понять механизмы развития и прогрессирования эндокринной офтальмопатии (ЭОП).

Цель исследования: установить иммунологические и генетические особенности эндокринной офтальмопатии и разработать прогностическую модель клинического течения.

Для достижения указанной цели, был выполнен ряд задач, изложенных ниже.

В рамках реализации **первой** задачи исследования были проанализированы клинические особенности ЭОП с учетом половозрастных особенностей, стадии активности и тяжести заболевания. Нами были определены гендерно-специфические различия в течении ЭОП, выявив более тяжелое течение у мужчин и особенности, связанные с гормональными и метаболическими факторами у женщин. Эти данные подчеркивает необходимость индивидуализированного подхода в лечении, основанного на статистически значимых данных, и является значительным вкладом в улучшение клинической практики и лечения.

В результате выполнения **второй** поставленной задачи, касающейся иммунологического исследования, была выявлена достоверная связь между дисбалансом уровней IL-38 и IL-17 в сыворотке крови и слезах пациентов и развитием эндокринной офтальмопатии ($p=0,01$). Обнаруженный дисбаланс характеризуется следующей закономерностью: наблюдается повышенный уровень IL-17, который является провоспалительным цитокином, и одновременно пониженный уровень IL-38, являющегося потенциальным супрессором воспаления. Важно отметить, что этот дисбаланс цитокинов напрямую коррелирует с клинической активностью ЭОП ($p=0,01$), то есть с выраженностью симптомов и стадией развития заболевания. В частности, было установлено, что концентрация IL-17 значительно выше в нестимулированной слезе, сыворотке крови и орбитальной жировой ткани пациентов, находящихся в активной фазе ЭОП. Кроме того, выявлено, что уровень IL-17 в крови пациентов прямо пропорционален активности и тяжести заболевания, то есть чем выше уровень IL-17 в крови, тем более активно протекает ЭОП и тем тяжелее её проявления. Полученные данные однозначно подтверждают важную роль IL-17 как потенциального медиатора воспаления при активной эндокринной офтальмопатии. Эти результаты также указывают на значимость ИЛ-17 и ИЛ-38 как биомаркеров, которые могут быть использованы для объективной оценки активности заболевания и мониторинга эффективности проводимой терапии.

В свою очередь, уровень IL-38 у пациентов с активной ЭОП был ниже по сравнению с контрольной и неактивной группами. Также, самые минимальные концентрации ИЛ-38 в крови были определены у пациентов с легкой тяжестью ЭОП, нежели с умеренной и степенью, угрожающей потерей зрения ($p=0,03$). Это может указывать на то, что сниженный уровень IL-38 связан с более высокой активностью заболевания. Учитывая потенциальную роль IL-38 в регуляции воспалительных процессов, эти результаты могут иметь важное

значение для понимания патогенеза ЭОП и разработки новых подходов к лечению.

Для дальнейшего обоснования значимой роли интерлейкина-17 (ИЛ-17) и интерлейкина-38 (ИЛ-38) в развитии патогенетических механизмов эндокринной офтальмопатии (ЭОП), что являлось **третьей** задачей настоящего исследования, был предпринят иммуногистохимический анализ образцов орбитальной жировой ткани. Эти образцы были получены от пациентов, страдающих ЭОП, а также от пациентов с пролапсом орбитальной клетчатки, которые послужили контрольной группой.

Проведенное гистологическое исследование позволило выявить существенные различия в клеточном составе тканей, взятых из обеих групп. В контрольной группе, представленной образцами с пролапсом орбитальной клетчатки, наблюдалась типичная картина нормальной жировой ткани. Характерной чертой являлось наличие однородных адипоцитов, равномерно распределенных в ткани. В отличие от этого, в группе пациентов с ЭОП были обнаружены выраженные фиброзированные очаги. Эти очаги характеризовались наличием иммунной инфильтрации, указывающей на активный воспалительный процесс, а также признаками неoadипогенеза – формирования новых жировых клеток.

Анализ экспрессии ИЛ-17 и ИЛ-38 также продемонстрировал значительные различия между группами. В контрольной группе визуализация ИЛ-17 была ограничена: он обнаруживался лишь в отдельных, немногочисленных участках межклеточного пространства. В то же время, в группе пациентов с ЭОП наблюдалась значительная гиперэкспрессия ИЛ-17, особенно выраженная в очагах фиброза, что свидетельствует о его вовлеченности в процесс формирования фиброзной ткани.

Распределение ИЛ-38 также отличалось в обеих группах. В контрольных образцах ИЛ-38 был распределен относительно равномерно по всей ткани. Однако в группе ЭОП он локализовался преимущественно в фиброзированных очагах, подобно ИЛ-17. Полученные данные позволяют сделать вывод о важной и, возможно, ключевой роли ИЛ-17 и ИЛ-38 в развитии аутоиммунного процесса, лежащего в основе патогенеза эндокринной офтальмопатии.

Результаты **четвертого** генетического исследования выявили значимую связь между определенными генетическими вариантами и риском развития и тяжестью эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у пациентов европеоидной этнической группы. В частности, исследование сосредоточилось на полиморфизмах в гене IL38, а именно rs3811058 и rs7570267. Анализ показал, что у пациентов европеоидной этнической группы наличие генотипа CC в полиморфизме rs3811058 (IL38) значительно ассоциировано с повышенной вероятностью развития эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Статистический анализ показал отношение шансов (OR) равное 2.7, с уровнем значимости $p=0.02$, что подтверждает эту ассоциацию. Интересно, что генотип TT в том же полиморфизме rs3811058 (IL38), по-видимому, обладает потенциальным защитным эффектом против развития ЭОП у пациентов с болезнью Грейвса,

что также подтверждается статистической значимостью ($p=0.02$). Кроме того, исследование выявило связь между генетическими вариациями в гене rs7570267 (IL38) и характеристиками течения эндокринной офтальмопатии, такими как активность и тяжесть заболевания. Было установлено, что различия в генотипах rs7570267 (IL38) значимо связаны с активностью и тяжестью ЭОП ($p<0.05$). В частности, генотип AG в данном полиморфизме может оказывать защитное действие против развития тяжелого течения ЭОП ($p=0,05$). Полученные данные в совокупности указывают на то, что генетическая предрасположенность, обусловленная вариациями в гене IL38, оказывает существенное влияние на развитие и прогрессирование эндокринной офтальмопатии. Это подчеркивает важную роль генетических факторов в определении риска и клинического течения этого аутоиммунного заболевания.

В рамках реализации **пятой** задачи научно-исследовательской работы были разработаны прогностические модели, направленные на прогнозирование активности и степени тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП). В процессе разработки моделей использовались иммунологические данные и данные генетического анализа пациентов.

Прогностическая модель ЭОП выявила значимые факторы риска развития активной фазы: мужской пол \rightarrow TT генотип rs3811058/IL-38 (70%) \rightarrow курение (100%). Интересно отметить, что наличие CC генотипа по однонуклеотидному полиморфизму rs3811058 ассоциируется с практически 100% вероятностью развития активной формы заболевания.

Помимо модели активности ЭОП, модель прогнозирования тяжести выявила следующие ассоциации: гетерозигота rs7570267 связана с более легкой формой ЭОП ($p=0,03$), однако генотип CT IL-17 rs9463772 у носителей rs7570267 повышает вероятность умеренной тяжести на 50% ($p=0,009$), указывая на комбинированный генетический эффект.

У европеоидной этнической группы старше 47,5 лет гомозиготный вариант IL-38 rs3811058 увеличивает вероятность тяжелой формы ЭОП на 39% ($p=0,01$), что подчеркивает взаимодействие возраста и генов. Аналогично, у азиатских мужчин с ЭОП гомозиготность по rs3811058 связана с 42% увеличением вероятности тяжелой формы ($p=0,01$). Этот риск возрастает до 70% при длительности болезни Грейвса более 2,5 лет ($p=0,02$), что подчеркивает роль этнической принадлежности и сопутствующих заболеваний.

У азиатских курящих женщин начало симптомов ЭОП наступает раньше ($p=0,009$): в среднем в 33,5 года против 50,5 лет у некурящих. Это подчеркивает курение как критический модифицируемый фактор риска, влияющий на начало и тяжесть ЭОП, особенно у азиатских женщин.

Прогностическая модель активности продемонстрировала высокую чувствительность (95,7%) и точность (80%) прогнозирования, а также специфичность по тяжести (75%), подтверждая ключевую роль цитокинов и генетических факторов в развитии активного аутоиммунного процесса и тяжелого течения ЭОП.

Таким образом, изучение и установление особенностей иммунологических и генетических характеристик ЭОП позволило разработать прогностические модели для оценки тяжести течения, изменений со стороны органа зрения у пациентов с патологией щитовидной железы. Это еще глубже дает понимание механизмов патогенеза ЭОП, способствует ранней диагностике, выявлению пациентов с риском тяжелого течения при болезни Грейвса и разработке превентивного, персонализированного и эффективного подхода лечения для предотвращения необратимых изменений в тканях глаза и орбиты.

Все поставленные задачи выполнены, цель достигнута в данном исследовании.

Выводы

1. Выявлены особенности клинических проявлений ЭОП, в частности, преобладание: гипертиреозной патологии щитовидной железы (78,8%), лиц женского пола (70%), чаще в возрасте 25-57 лет (60%), с признаками синдрома сухого глаза (95%), отеком периорбитальных тканей (90%), увеличением глазодвигательных мышц (63%), выраженным экзофтальмом и умеренной тяжестью (60%), ретракцией век (57%), активной формой (56%), повышением ВГД (52%), ограничением подвижности глазных яблок (51%).

2. Уровень ИЛ-17 в крови, слезе и клетчатке у пациентов с активной ЭОП был значительно выше ($13,77 \pm 5,65$, $37,21 \pm 8,84$ и $24,34 \pm 6,87$ соответственно) по сравнению с неактивной ЭОП ($3,93 \pm 0,94$, $20,52 \pm 5,21$ и $16,81 \pm 6,97$ соответственно) ($p=0,01$). В отличие от этого, уровень ИЛ-38 в сыворотке, слезе и клетчатке при активной ЭОП был значительно ниже ($8,97 \pm 6,31$, $12,55 \pm 6,32$ и $9,23 \pm 6,78$ соответственно) по сравнению с неактивной формой ЭОП ($17,45 \pm 7,92$, $24,13 \pm 7,55$ и $20,18 \pm 5,23$ соответственно) ($p=0,01$).

Содержание ИЛ-17 повышалось в зависимости от тяжести ЭОП: от $6,4 \pm 0,6$ (легкая степень) до $8,9 \pm 0,9$ (умеренная), достигая максимума при тяжелой степени ($15,1 \pm 7,2$), что в 2,5 раза выше, чем ИЛ-38 ($6,2 \pm 0,6$).

3. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование орбитальной жировой ткани подтверждает увеличение ИЛ-17 и уменьшение ИЛ-38 у пациентов с ЭОП ($p \leq 0,05$). При этом отмечается умеренная корреляция ИЛ-17 ($r = 0,3$, $p=0,14$) и ИЛ-38 ($r = -0,433$, $p = 0,030$) с клинической активностью ЭОП, что указывает на их ключевую роль в модуляции воспалительного ответа как основного звена патогенеза ЭОП.

4. Генетические вариации в гене rs7570267 (IL38) статистически значимо связаны с активностью (OR =0.47, $p=0,002$) и тяжестью ($X^2=13,9$ $p=0,008$) эндокринной офтальмопатии, что подтверждает влияние генетических факторов на клинические проявления офтальмопатии.

5. Разработаны прогностические модели клинического течения по активности и тяжести ЭОП, на основе дерева решений с учетом иммунологических, генетических и клинических параметров. Чувствительность модели активности составляет 95,7%, модели тяжести – 75%, общая точность прогнозирования – 80%.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Bartley G.B. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans. Am Ophthalmol Soc* 1994; 92: 477—588.
2. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1552-1565. doi: 10.1056/NEJMra1510030. PMID: 27797318.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы /И. И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. –2015. – № 1 – С. 61-74.
4. Pan Y, Wang M, Chen X, Chen Y, Ai S, Wang M, Su W, Liang D. Elevated IL-38 inhibits IL-23R expression and IL-17A production in thyroid-associated ophthalmopathy. *Int Immunopharmacol*. 2021 Feb;91:107300. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107300. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33383445.
5. Negi S, Tandel N, Sharma P, Kumar R, Tyagi RK. Aceclofenac and methotrexate combination therapy could influence Th1/Th17 axis to modulate rheumatoid-arthritis-induced inflammation. *Drug Discov Today*. 2023 Aug;28(8):103671. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103671. Epub 2023 Jun 16. PMID: 37330038.
6. Е.С. Таскина, С.В. Харинцева, Морфофункциональная характеристика и иммунологическая регуляция функции орбитальных, *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(4). In Press. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10147> фибробластов при эндокринной офтальмопатии.
7. Tout I, Noack M, Miossec P. Differential effects of interleukin-17A and 17F on cell interactions between immune cells and stromal cells from synovium or skin. *Sci Rep*. 2023 Nov 6;13(1):19223. doi: 10.1038/s41598-023-45653-8. PMID: 37932356; PMCID: PMC10628108.
8. Jiang M, Zhao J, Wang P, Yan S, Wang Y. Research progress in Th17 cells and the relevant cytokines in Graves' ophthalmopathy. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022 Dec 28;47(12):1748-1753. English, Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.220205. PMID: 36748387; PMCID: PMC10930278.
9. Lu Y, Xing C, Zhang C, Lv X, Liu G, Chen F, Hou Z, Zhang D. Promotion of IL-17/NF- κ B signaling in autoimmune thyroid diseases. *Exp Ther Med*. 2022 Dec 6;25(1):51. doi: 10.3892/etm.2022.11750. PMID: 36588813; PMCID: PMC9780515.
10. Таскина, Елизавета Сергеевна. Некоторые патогенетические факторы развития фиброза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки у пациентов с эндокринной офтальмопатией: диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.03.03 / Таскина Елизавета Сергеевна; [Место защиты: ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. — Чита, 2019. — 144 с. : ил..

11. Sijie Fang, Yazhuo Huang, Sisi Zhong, Yangyang Li, Yidan Zhang, Yinwei Li, Jing Sun, Xingtong Liu, Yang Wang, Shuo Zhang, Tianle Xu, Xiaodong Sun, Ping Gu, Dan Li, Huifang Zhou, Bin Li, Xianqun Fan, Regulation of Orbital Fibrosis and Adipogenesis by Pathogenic Th17 Cells in Graves Orbitopathy, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 102, Issue 11, 1 November 2017, Pages 4273–4283, <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01349>.
12. Schrijver B, Kooiman MA, Kasteleijn E, van Holten-Neelen C, Virakul S, Paridaens D, Peeters RP, van Hagen PM, Dalm VASH, Dik WA. Basic Fibroblast Growth Factor Induces Adipogenesis in Orbital Fibroblasts: Implications for the Pathogenesis of Graves' Orbitopathy. *Thyroid*. 2019 Mar;29(3):395-404. doi: 10.1089/thy.2018.0544. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30724135.
13. Wu Y, Zhang J, Deng W, Mo C, Liang Y, Huang K, Xu F, Tang F. Comparison of orbital fibroblasts from Graves' ophthalmopathy and healthy control. *Heliyon*. 2024 Mar 24;10(7):e28397. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e28397. PMID: 38571651; PMCID: PMC10987992.
14. Mora, J.; Schlemmer, A.; Wittig, I.; Richter, F.; Putyrski, M.; Frank, A.-C.; Han, Y.; Jung, M.; Ernst, A.; Weigert, A.; et al. Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses. *J. Mol. Cell Boil*. 2016, 8, 426–438. [CrossRef].
15. Yuan, X.L.; Li, Y.; Pan, X.H.; Zhou, M.; Gao, Q.Y. Production of recombinant human interleukin-38 and its inhibitory effect on the expression of proinflammatory cytokines in THP-1 cells. *Mol. Boil*. 2016, 50, 405–411. [CrossRef].
16. Van de Veerdonk, F.L.; Stoeckman, A.K.; Wu, G.; Boeckermann, A.N.; Azam, T.; Netea, M.G.; Dinarello, C.A. IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, 1–5. [CrossRef].
17. Boutet MA, Najm A, Bart G, Brion R, Touchais S, Trichet V, Layrolle P, Gabay C, Palmer G, Blanchard F, Le Goff B. IL-38 overexpression induces anti-inflammatory effects in mice arthritis models and in human macrophages in vitro. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1304-1312. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210630. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28288964.
18. Cai T, Wang G, Yang Y, Mu K, Zhang J, Jiang Y, Zhang JA. Association Between Polymorphisms of IL-23/IL-17 Pathway and Clinical Phenotypes of Autoimmune Thyroid Diseases. *Iran J Immunol*. 2022 Jun;19(2):139-149. doi: 10.22034/iji.2022.93744.2255. PMID: 35767887.
19. Monnet, D.; Kadi, A.; Izac, B.; Lebrun, N.; Letourneur, F.; Zinovieva, E.; Said-Nahal, R.; Chiocchia, G.; Breban, M. Association between the IL-1 family gene cluster and spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2012, 71, 885–890. [CrossRef].
20. Rahman, P.; Sun, S.; Peddle, L.; Snelgrove, T.; Melay, W.; Greenwood, C.; Gladman, D. Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006, 54, 2321–2325. [CrossRef].
21. Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, Burgos-Vargas R, Chou CT, Doan T, Dowling A, Fialho RN, Gergely P, Gladman DD, Inman R, Kauppi M,

Kaarela K, Laiho K, Maksymowych W, Pointon JJ, Rahman P, Reveille JD, Sorrentino R, Tuomilehto J, Vargas-Alarcon G, Wordsworth BP, Xu H, Brown MA; International Genetics of Ankylosing Spondylitis. Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Sep;67(9):1305-9. doi: 10.1136/ard.2007.081364. Epub 2007 Dec 6. PMID: 18063673.

22. Xu H, Pan Y, Li W, Fu H, Zhang J, Shen H, Han X. Association between IL17A and IL17F polymorphisms and risk of Henoch-Schonlein purpura in Chinese children. *Rheumatol Int.* 2016 Jun;36(6):829-35. doi: 10.1007/s00296-016-3465-8. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27021337.

23. Yamamoto-Furusho JK, Santiago-Hernández JJ, Pérez-Hernández N, Ramírez-Fuentes S, Fragoso JM, Vargas-Alarcón G. Interleukin 1 β (IL-1B) and IL-1 antagonist receptor (IL-1RN) gene polymorphisms are associated with the genetic susceptibility and steroid dependence in patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Jul;45(6):531-5. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181faec51. PMID: 20975573.

24. Gao, Y.; Tang, J.; Chen, W.; Li, Q.; Nie, J.; Lin, F.; Tsun, A. Inflammation negatively regulates FOXP3 and regulatory T-cell function via DBC1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2015, 112, E3246–E3254. [CrossRef] [PubMed].

25. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016;5(1):9-26. doi: <https://doi.org/10.1159/000443828>.

26. Марковская Н.В.; Скляр Х.А.; Семенова Е.С. Распространенность заболеваний щитовидной железы. Вестник научных конференций. ООО Консалтинговая компания Юком. 2019;11–3:49–50. [Markovskaya N.V.; Sklyar H.A.; Semenova E.S. Prevalence of thyroid diseases. *Bull Sci Conference. LLC Consulting Company Yukom.* 2019;11–3:49–50. (In Russ.)].

27. Мартиросян, А.С., Петунина, А.А., Трухина, А.В., Саакян, А.В., & Пантелева, А.Г. (2015). Тактика ведения пациентов с эндокринной офтальмопатией и болезнью Грейвса: результаты опроса врачей-эндокринологов и офтальмологов России. *Журнал «Медицинский совет»* -2015 г. №7. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-7-44-47>.

28. М.Ж. Еспенбетова, Ж.К. Заманбекова, Ж.С. Уватаева, Г.С. Сарсебаева, А.Т. Шайхина, Г.К. Сембаева, О.В. Таратутина СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НАСЕЛЕНИЯ РАЙОНОВ, ПРИЛЕГАЮЩИХ К БЫВШЕМУ СЕМИПАЛАТИНСКОМУ ИСПЫТАТЕЛЬНОМУ ЯДЕРНОМУ ПОЛИГОНУ. *Наука и здравоохранение*, №5, 2014.

29. Еспенбетова М.Ж., Ахметова В.Т., Заманбекова Ж.К., Жуманбаева Ж.М., Крыкпаева А.С., Жаканбаева А.С., Амренова К.Ш. Частота выявляемости аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в Восточно-Казахстанской области, Астана медициналық журналы №1(103), 2020, МРНТИ 76.33.43+76.03.55 срп-123-131.

30. Szczapa-Jagustyn J, Gotz-Więckowska A, Kocięcki J. An update on thyroid-associated ophthalmopathy in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Oct 1;29(10):1115-1122. doi: 10.1515/jpem-2016-0122. PMID: 27682712.
31. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Sviridenko N.Yu., Troshina E.A., Fadeev V.V., Belovalova I.M., Sheremeta M.S., Rummyantsev P.L., Petunina N.A., Grineva E.N., Strongin L.G., Neroyev V.V., Katargina L.A., Saakian S.V., Panteleeva O.G., Valsky V.V., Brovkina A.F., Atarshikov D.S., Bessmertnaya E.G., Lipatov D.V., Astakhov Yu.S., Saydasheva E.I., Zolotarev A.V., Dogadova L.I. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of endocrine ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid pathology. *Problems of Endocrinology.* 2015;61(1):61-74. (In Russ.).
32. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol.* 2020;11:615993. 10.3389/fendo.2020.615993.
33. Taskina, Elizaveta & Charinzeva, Svetlana & Charinzev, Vladimir & Serkin, Dmitriy. (2017). New opportunities in endocrine ophthalmopathy diagnostics (review). *Clinical and experimental thyroidology.* 13. 20-28. 10.14341/ket2017320-28.
34. Chin YH, Ng CH, Lee MH, Koh JWH, Kiew J, Yang SP, Sundar G, Khoo CM. Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: A meta-analysis and systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020 Oct;93(4):363-374. doi: 10.1111/cen.14296. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32691849.
35. Abraham-Nordling M, Byström K, Törning O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, Nyström HF, Jansson S, Jörneskog G, Karlsson FA, Nyström E, Ohrling H, Orn T, Hallengren B, Wallin G. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011 Dec;165(6):899-905. doi: 10.1530/EJE-11-0548. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21908653.
36. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, Salvi M, Lazarus JH, Eckstein A, Pitz S, Boboridis K, Anagnostis P, Ayvaz G, Boschi A, Brix TH, Currò N, Konuk O, Marinò M, Mitchell AL, Stankovic B, Törüner FB, von Arx G, Zarković M, Wiersinga WM. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Apr 20;12(1):72. doi: 10.1186/s13023-017-0625-1. PMID: 28427469; PMCID: PMC5397790.
37. Banga JP, Moshkelgosha S, Berchner-Pfannschmidt U, Eckstein A. Modeling Graves' orbitopathy in experimental Graves' disease. *Horm Metab Res.* 2015;47(10):797-803. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555956>.
38. Lin J. D., Yang S. F., Wang Y. H., et al. Associations of melatonin receptor gene polymorphisms with Graves' disease. *PLoS One.* 2017;12(9) doi: 10.1371/journal.pone.0185529.e0185529 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
39. Khong J. J., McNab A. A., Ebeling P. R., Craig J. E., Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms.

British Journal of Ophthalmology. 2016;100(1):142–150. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307399. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

40. Bahn RS. Current Insights into the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res.* 2015;47(10):773-778. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555762>.

41. Krieger CC, Neumann S, Place RF, et al. Bidirectional TSH and IGF-1 receptor cross talk mediates stimulation of hyaluronan secretion by Graves' disease immunoglobins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1071-1077.

42. Kurebayashi Y, Nagai S, Ikejiri A, Koyasu S. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of the development and function of Th17 cells. *Genes Cells.* 2013 Apr;18(4):247-65. doi: 10.1111/gtc.12039. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23383714; PMCID: PMC3657121.

43. Li H, Fitchett C, Kozdon K, et al. Independent adipogenic and contractile properties of fibroblasts in Graves' orbitopathy: an in vitro model for the evaluation of treatments. *PLoS One.* 2014; 9(4):e95586. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095586>.

44. Kozdon K, Fitchett C, Rose GE, et al. Mesenchymal stem cell-like properties of orbital fibroblasts in Graves' orbitopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(10):5743-5750. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.15-16580>.

45. Dik WA, Virakul S, van Steensel L. Current perspectives on the role of orbital fibroblasts in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Exp Eye Res.* 2016;142:83-91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.02.007>.

46. Shu DY, Lovicu FJ. Myofibroblast transdifferentiation: The dark force in ocular wound healing and fibrosis. *Prog Retin Eye Res.* 2017; 60:44-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.08.001>.

47. Galgoczi E, Molnar Z, Katko M, Ujhelyi B, Steiber Z, Nagy EV. Cyclosporin A inhibits PDGF-BB induced hyaluronan synthesis in orbital fibroblasts. *Chem Biol Interact.* 2024 Jun 1;396:111045. doi: 10.1016/j.cbi.2024.111045. Epub 2024 May 9. PMID: 38729283.

48. Place RF, Krieger CC, Neumann S, Gershengorn MC. Inhibiting thyrotropin/insulin-like growth factor 1 receptor crosstalk to treat Graves' ophthalmopathy: studies in orbital fibroblasts in vitro. *Br J Pharmacol.* 2017 Feb;174(4):328-340. doi: 10.1111/bph.13693. Epub 2017 Jan 27. PMID: 27987211; PMCID: PMC5289943.

49. Smith TJ. TSHR-IGF-IR complex drives orbital fibroblast misbehavior in thyroid eye disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2024 Oct 1;31(5):177-183. doi: 10.1097/MED.0000000000000878. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39082947.

50. Douglas RS, Afifiyan NF, Hwang CJ, et al. Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):430-438. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1614>.

51. Wu T, Mester T, Gupta S, et al. Thyrotropin and CD40L stimulate interleukin-12 expression in fibrocytes: implications for pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid.* 2016;26(12): 1768-1777. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0243>.

52. Proctor ES, Smith TJ. Bone marrow fibrocytes: villain or white knight in thyroid-associated ophthalmopathy? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2022 Oct 1;29(5):441-448. doi: 10.1097/MED.0000000000000765. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35950703.

53. Tsai CC, Wu SB, Kau HC, Wei YH. Essential role of connective tissue growth factor (CTGF) in transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)-induced myofibroblast transdifferentiation from Graves' orbital fibroblasts. *Sci Rep.* 2018 May 8;8(1):7276. doi: 10.1038/s41598-018-25370-3. PMID: 29739987; PMCID: PMC5940888.

54. Qi X, Luo B, Deng M, Cao J, Hou S, Xie Z, Tong B, Xiong W. Botox-A improve the thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) orbital fibroblast activation through inhibiting the TGF- β /Smad signaling. *Exp Eye Res.* 2022 Apr;217:108971. doi: 10.1016/j.exer.2022.108971. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35108585.

55. Krieger CC, Gershengorn MC. A modified ELISA accurately measures secretion of high molecular weight hyaluronan (HA) by Graves' disease orbital cells. *Endocrinology.* 2014;155(2):627-634. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1890>.

56. Slowik M, Urbaniak-Kujda D, Bohdanowicz-Pawlak A, et al. CD8+CD28-lymphocytes in peripheral blood and serum concentrations of soluble interleukin 6 receptor are increased in patients with Graves' orbitopathy and correlate with disease activity. *Endocr Res.* 2012;37(2):89-95. doi: <https://doi.org/10.3109/07435800.2011.635622>.

57. van Steensel L, Paridaens D, van Meurs M, et al. Orbit-infiltrating mast cells, monocytes, and macrophages produce PDGF isoforms that orchestrate orbital fibroblast activation in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):E400-408. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2697>.

58. Łacheta D, Miśkiewicz P, Głuszko A, Nowicka G, Struga M, Kantor I, Poślednik KB, Mirza S, Szczepański MJ. Immunological Aspects of Graves' Ophthalmopathy. *Biomed Res Int.* 2019 Nov 12;2019:7453260. doi: 10.1155/2019/7453260. PMID: 31781640; PMCID: PMC6875285.

59. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд. // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 58. – №6. – С. 24-32. [Petunina NA, Trukhina LV, Martirosyan NS. Endocrine ophthalmopathy: state-of-the-art approaches. *Problems of endocrinology.* 2013; 58(6):24-32. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201258624-32>.

60. Fanale D, Amodeo V, Caruso S. The interplay between metabolism, PPAR signaling pathway, and cancer. *PPAR Res.* 2017;2017:1830626. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/1830626>.

61. Eckstein AK, Lösch C, Glowacka D, Schott M, Mann K, Esser J, Morgenthaler NG. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol.* 2009 Aug;93(8):1052-6. doi: 10.1136/bjo.2007.137265. Epub 2009 Feb 15. PMID: 19221109.

62. Харинцев В.В., Серебрякова О.В., Серкин Д.М., и др. Роль некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в течении эндокринной

офтальмопатии. // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – №2. – С. 33-40. [Kharintsev VV, Serebryakova OV, Serkin DM, et al. The role of some proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the development of endocrine ophthalmopathy. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2016;(2):33-40. (In Russ.)].

63. Wang R, Song D, Zhong Y, Li H. Potential role of IGF-1R in the interaction between orbital fibroblasts and B lymphocytes: an implication for B lymphocyte depletion in the active inflammatory phase of thyroid-associated ophthalmopathy. *BMC Immunol*. 2024 May 11;25(1):31. doi: 10.1186/s12865-024-00613-3. PMID: 38734625; PMCID: PMC11088061.

64. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodríguez Alvarez FM, Castillo Laguarda JM, Del Estad Cabello A, Gessa Sorroche M, España Gregori E, Sales-Sanz M; Tocilizumab in Graves Orbitopathy Study Group. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2018 Nov;195:181-190. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.038. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30081019.

65. Han R, Smith TJ. T helper type 1 and type 2 cytokines exert divergent influence on the induction of prostaglandin E2 and hyaluronan synthesis by interleukin-1beta in orbital fibroblasts: implications for the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrinology*. 2006;147(1):13-19. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2005-1018>.

66. Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P, et al. Monokine induced by interferon gamma (IFNgamma) (CXCL9) and IFNgamma inducible T-cell alpha-chemoattractant (CXCL11) involvement in Graves' disease and ophthalmopathy: modulation by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1803-1809. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2450>.

67. Zhang J, Qiao Q, Liu M, et al. IL-17 promotes scar formation by inducing macrophage infiltration. *Am J Pathol*. 2018;188(7): 1693-1702. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.04.005>.

68. Chung SA, Jeon BK, Choi YH, Back KO, Lee JB, Kook KH. Pirfenidone attenuates the IL-1 β -induced hyaluronic acid increase in orbital fibroblasts from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Apr 9;55(4):2276-83. doi: 10.1167/iovs.13-13759. PMID: 24627146.

69. Cherng S, Young J, Ma H. Alpha-smooth muscle actin (α -SMA). *J Am Sci*. 2008;4(4):7-9.

70. Bontzos G, Papadaki E, Mazonakis M, Maris TG, Tsakalis NG, Drakonaki EE, Detorakis ET. Extraocular Muscle Volumetry for Assessment of Thyroid Eye Disease. *J Neuroophthalmol*. 2022 Mar 1;42(1):e274-e280. doi: 10.1097/WNO.0000000000001339. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34629402.

71. Gonçalves ACP, Gebrim EM, Monteiro ML. Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics*. 2012;67(11):1327-1334. doi: 10.6061/clinics/2012(11)18.

72. Đorić I, Žarković M, Radojičić Z, Repac N, Janićijević A, Rotim K, Tasić G, Rasulić L. The Value of Multidetector Computed Tomography of Orbits in

Globe Protrusion in Comparison to Hertel Exophthalmometry. *Acta Clin Croat.* 2017 Mar;56(1):21-27. doi: 10.20471/acc.2017.56.01.04. PMID: 29120123.

73. Lee JY, Bae K, Park KA, et al. Correlation between extraocular muscle size measured by computed tomography and the vertical angle of deviation in thyroid eye disease. *PLoS One.* 2016; 11(1):e0148167. doi: 10.1371/journal.pone.0148167.

74. Д.М. Бабаева, Е.Г. Бессмертная, Н.В. Тарбаева, Н.Н. Волеводз, Н.Ю. Свириденко, Н.Г. «Мокрышева Магнитно-резонансная томография орбит в диагностике эндокринной офтальмопатии: обзор литературы», ВЕСТНИК РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ (ВЕСТНИК РНЦРР), 2023, Т. 2023, № 2.

75. Tachibana S, Murakami T, Noguchi H, et al. Orbital magnetic resonance imaging combined with clinical activity score can improve the sensitivity of detection of disease activity and prediction of response to immunosuppressive therapy for Graves' ophthalmopathy. *Endocrine J.* 2010;57(10):853-861. doi: 10.1507/endocrj.K10E-156.

76. Fallon M, Valero O, Pazos M, Anton A. Diagnostic accuracy of imaging devices in glaucoma: A meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(4):446-461. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.01.001.

77. Park KA, Kim YD, In Woo K, et al. Optical coherence tomography measurements in compressive optic neuropathy associated with dysthyroid orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(8):1617-1624. doi: 10.1007/s00417-016-3335-9.

78. Caliskan S, Acar M, Gurdal C. Choroidal thickness in patients with Graves' ophthalmopathy. *Curr Eye Res.* 2017;42(3):484-490. doi: 10.1080/02713683.2016.1198488.

79. Wang YH, Ma J, Li H, Xu HY, Gan LY, Zhang X, Wang XQ, Zhong Y. [Peripapillary and macular vessel density in eyes with different phases of thyroid-associated ophthalmopathy]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2020 Nov 11;56(11):824-831. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112142-20191115-00574. PMID: 33152840.

80. Лихванцева В.Г., Харлап С.И., Коростелева Е.В., и др. Гемодинамические нарушения в магистральных сосудах глаза в прогрессировании оптической нейропатии и изменении офтальмотонуса при эндокринной офтальмопатии. // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131. – №4. – С. 32–37. [Likhvantseva VG, Kharlap SI, Korosteleva EV, et al. Contribution of hemodynamic disturbances in magistral vessels to optic neuropathy progression and ocular tension changes in endocrine ophthalmopathy. *Annals of ophthalmology.* 2015;131(4):32-37. (In Russ.)].

81. Walasik-Szemplinska D, Pauk-Domanska M, Sanocka U, SudolSzopinska I. Doppler imaging of orbital vessels in the assessment of the activity and severity of thyroid-associated orbitopathy. *J Ultrason.* 2015;15(63):388-397. doi: 10.15557/JoU.2015.0036.

82. Sahli E, Gunduz K. Thyroid-associated ophthalmopathy. *Turk J Ophthalmol.* 2017;47(2):94-105. doi: 10.4274/tjo.80688.

83. Yan-Ru G, Wei-Wen C, Jia-Wang L, Hui-Lan Z. [Treg/Th17 balance and immunology of schistosome infection: a review]. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi*. 2018 Oct 17;30(5):588-591. Chinese. doi: 10.16250/j.32.1374.2018001. PMID: 30567041.

84. Долгих, В. Т. Иммунология: учебное пособие для вузов / В. Т. Долгих, А. Н. Золотов. — Москва: Издательство Юрайт, 2019. — 248 с. — (Высшее образование). — ISBN 978-5-534-09294-3. — Текст: электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. — URL: <https://urait.ru/bcode/427581>.

85. Fang S, Huang Y, Zhong S, Zhang Y, Liu X, Wang Y, Gu P, Zhou H, Fan X. IL-17A Promotes RANTES Expression, But Not IL-16, in Orbital Fibroblasts Via CD40-CD40L Combination in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Nov 1;57(14):6123-6133. doi: 10.1167/iovs.16-20199. PMID: 27832278.

86. О. С. Костарева, А. Г. Габдулхаков, И. А. Коляденко, М. Б. Гарбер, С. В. Тищенко Интерлейкин-17: функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени. //Успехи биологической химии, т. 59, 2019, с. 393–418.

87. Du W, Du J, Zhou J, Shi GC, Wan HY, Tang W. [The mobilization effect of IL-25 on eosinophil progenitor cells in allergic asthma]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2019 Jul 12;42(7):515-521. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.07.012. PMID: 31365968.

88. Yuan JM, Lu DN, Wang JJ, Xu Z, Li Y, Ren MH, Li JX, Gong DY, Wang J. [Effect and mechanism of Bovis Calculus on ulcerative colitis by inhibiting IL-17/IL-17RA/Act1 signaling pathway]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2023 May;48(9):2500-2511. Chinese. doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20230117.704. PMID: 37282879.

89. Yao, Z., Fanslow, W.C., Seldin, M.F., Rousseau, A.-M., Painter, S.L., Comeau, M.R., Cohen, J.I., and Spriggs, M.K. (1995) Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity*, 3, 811–821.

90. Ruddy, M.J., Wong, G.C., Liu, X.K., Yamamoto, H., Kasayama, S., Kirkwood, K.L., and Gaffen, S.L. (2004) Functional cooperation between interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members. *J. Biol. Chem.*, 279, 2559–2567.

91. Monin L, Gaffen SL. Interleukin 17 Family Cytokines: Signaling Mechanisms, Biological Activities, and Therapeutic Implications. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Apr 2;10(4):a028522. doi: 10.1101/cshperspect.a028522. PMID: 28620097; PMCID: PMC5732092.

92. Huang X, Slavkovic S, Song E, Botta A, Mehrazma B, Lento C, Johnson PE, Sweeney G, Wilson DJ. A Unique Conformational Distortion Mechanism Drives Lipocalin 2 Binding to Bacterial Siderophores. *ACS Chem Biol*. 2020 Jan 17;15(1):234-242. doi: 10.1021/acscchembio.9b00820. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31613081.

93. Chiricozzi A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Cueto I, Li K, Tian S, Brodmerkel C, Krueger JG. Increased expression of interleukin-17 pathway genes in nonlesional skin of moderate-to-severe psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2016 Jan;174(1):136-45. doi: 10.1111/bjd.14034. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26189551; PMCID: PMC4720589.
94. Guo BX, Wang QQ, Li JH, Gan ZS, Zhang XF, Wang YZ, Du HH. Lipocalin 2 regulates intestine bacterial survival by interplaying with siderophore in a weaned piglet model of *Escherichia coli* infection. *Oncotarget*. 2017 Jun 16;8(39):65386-65396. doi: 10.18632/oncotarget.18528. PMID: 29029438; PMCID: PMC5630338.
95. Zhang C, Wang H, Hu L, Zhang Q, Chen J, Shi L, Song X, Liu J, Xue K, Wang J, Wang D, Sun X. Lipocalin-2 promotes neutrophilic inflammation in nasal polyps and its value as biomarker. *Allergol Int*. 2024 Jan;73(1):115-125. doi: 10.1016/j.alit.2023.07.004. Epub 2023 Aug 9. PMID: 37567832.
96. Yallowitz AR, Shim JH, Xu R, Greenblatt MB. An angiogenic approach to osteoanabolic therapy targeting the SHN3-SLIT3 pathway. *Bone*. 2023 Jul;172:116761. doi: 10.1016/j.bone.2023.116761. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37030497; PMCID: PMC10198948.
97. Lavocat F, Osta B, Miossec P. Increased sensitivity of rheumatoid synoviocytes to Schnurri-3 expression in TNF- α and IL-17A induced osteoblastic differentiation. *Bone*. 2016 Jun;87:89-96. doi: 10.1016/j.bone.2016.04.008. Epub 2016 Apr 9. PMID: 27072520.
98. Fang S, Huang Y, Zhong S, et al. Regulation of Orbital Fibrosis and Adipogenesis by Pathogenic Th17 Cells in Graves Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4273-4283. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01349>.
99. Fang S, Huang Y, Wang S, et al. IL-17A Exacerbates Fibrosis by Promoting the Proinflammatory and Profibrotic Function of Orbital Fibroblasts in TAO. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):2955-2965. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1882>.
100. Pawlowski P, Reszec J, Eckstein A, et al. Markers of inflammation and fibrosis in the orbital fat/connective tissue of patients with Graves' orbitopathy: clinical implications. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:412158. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/412158>.
101. Huang Y, Wu Y, Zhang S, Lu Y, Wang Y, Liu X, Zhong S, Wang Y, Li Y, Sun J, Fang S, Zhou H. Immunophenotype of Lacrimal Glands in Graves Orbitopathy: Implications for the Pathogenesis of Th1 and Th17 Immunity. *Thyroid*. 2022 Aug;32(8):949-961. doi: 10.1089/thy.2021.0671. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35469435.
102. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med*. 2012;18(7):1028-1040. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2807>.
103. Shin JH, Shin DW, Noh M. Interleukin-17A inhibits adipocyte differentiation in human mesenchymal stem cells and regulates pro-inflammatory

responses in adipocytes. *Biochem Pharmacol.* 2009;77(12):1835-1844. Doi <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.03.008>.

104. Pelaez-Garcia A, Barderas R, Batlle R, et al. A proteomic analysis reveals that Snail regulates the expression of the nuclear orphan receptor Nuclear Receptor Subfamily 2 Group F Member 6 (Nr2f6) and interleukin 17 (IL-17) to inhibit adipocyte differentiation. *Mol Cell Proteomics.* 2015;14(2):303-315. doi: <https://doi.org/10.1074/mcp.M114.045328>.

105. Ou R, Shen Y, Zeng Y, Zou L, Jiang N, Xu M. [Effects of Pim-1 inhibitor on mouse model of inflammatory bowel disease induced by TNBS]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018 May 28;43(5):481-489. Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.05.004. PMID: 29886462.

106. Fang S, Zhang S, Huang Y, Wu Y, Lu Y, Zhong S, Liu X, Wang Y, Li Y, Sun J, Gu P, Zhou H, Fan X. Evidence for Associations Between Th1/Th17 “Hybrid” Phenotype and Altered Lipometabolism in Very Severe Graves Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jun 1;105(6):dgaa124. doi: 10.1210/clinem/dgaa124. PMID: 32173759.

107. Hirota k, hashimoto m, ito y, et al. autoimmune th17 cells induced synovial stromal and innate lymphoid cell secretion of the cytokine gm-csf to initiate and augment autoimmune arthritis. *immunity.* 2018;48(6):1220-1232 e1225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.04.009>.

108. Li C, Yuan J, Zhu YF, Yang XJ, Wang Q, Xu J, He ST, Zhang JA. Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases. *Cell Physiol Biochem.* 2016;40(1-2):245-252. doi: 10.1159/000452541. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27855396.

109. Luo LH, Li DM, Wang YL, Wang K, Gao LX, Li S, Yang JG, Li CL, Feng W, Guo H. Tim3/galectin-9 alleviates the inflammation of TAO patients via suppressing Akt/NF- κ B signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Sep 30;491(4):966-972. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.07.144. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28756232.

110. Kościuszko M, Popławska-Kita A, Pawłowski P, Lipińska D, Hryniewicka J, Jankowska D, Górska M, Krętowski A, Myśliwiec J. Clinical relevance of estimating circulating interleukin-17 and interleukin-23 during methylprednisolone therapy in Graves’ orbitopathy: A preliminary study. *Adv Med Sci.* 2021 Sep;66(2):315-320. doi: 10.1016/j.advms.2021.07.002. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34256242.

111. Siomkajło M, Mizera Ł, Szymczak D, Kolačkov K, Grzegrzółka J, Bolanowski M, Daroszewski J. Effect of systemic steroid therapy in Graves’ orbitopathy on regulatory T cells and Th17/Treg ratio. *J Endocrinol Invest.* 2021 Nov;44(11):2475-2484. doi: 10.1007/s40618-021-01565-w. Epub 2021 Apr 17. PMID: 33866536.

112. Dinarello, C.A. Introduction to the interleukin-1 family of cytokines and receptors: Drivers of innate inflammation and acquired immunity. *Immunol. Rev.* 2018, 281, 5–7. [CrossRef] [PubMed].

113. Luo, Y.; Zheng, S.G. Hall of Fame among Pro-inflammatory Cytokines: Interleukin-6 Gene and Its Transcriptional Regulation Mechanisms. *Front. Immunol.* 2016, 7, 503. [CrossRef].
114. Tan, Z.; Jiang, R.; Wang, X.; Wang, Y.; Lu, L.; Liu, Q.; Ryffel, B. ROR γ mat+IL-17+ neutrophils play a critical role in hepatic ischemia-reperfusion injury. *J. Mol. Cell Biol.* 2013, 51, 43–46.
115. Pan, H.F.; Leng, R.X.; Li, X.P.; Zheng, S.G.; Ye, D.Q. Targeting T-helper 9 cells and interleukin-9 in autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013, 245, 15–22. [CrossRef].
116. Bensen, J.T.; Dawson, P.A.; Mychaleckyj, J.C.; Bowden, D.W. Bowden. Identification of a Novel Human Cytokine Gene in the Interleukin Gene Cluster on Chromosome 2q12-14. *J. Interferon Cytokine Res.* 2001, 218, 99–904.
117. Lin, H.; Ho, A.S.; Haley-Vicente, D.; Zhang, J.; Bernal-Fussell, J.; Pace, A.M.; Hansen, D.; Schweighofer, K.; Mize, N.K.; Ford, J.E. Cloning and Characterization of IL-1HY2, a Novel Interleukin-1 Family Member. *J. Boil. Chem.* 2001, 276, 20597–20602. [CrossRef].
118. Nicklin, M.J.; Barton, J.L.; Nguyen, M.; Fitzgerald, M.G.; Duff, G.W.; Kornman, K. A Sequence-Based Map of the Nine Genes of the Human Interleukin-1 Cluster. *Genom.* 2002, 79, 718–725. [CrossRef].
119. Boutet, M.A.; Bart, G.; Penhoat, M.; Amiaud, J.; Brulin, B.; Charrier, C.; Vigne, S. Distinct expression of interleukin (IL)-36alpha, beta and gamma, their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2016, 1841, 59–73.
120. Rudloff, I.; Godsell, J.; Nold-Petry, C.A.; Hoi, A.; Harris, J.; Morand, E.F.; Nold, M.F. Brief Report: Interleukin-38 Exerts Antiinflammatory Functions and Is Associated with Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2015, 67, 3219–3225. [CrossRef].
121. Chou, C.T.; Timms, A.E.; Wei, J.C.; Tsai, W.C.; Wordsworth, B.P.; Brown, M.A. Replication of association of IL1 gene complex members with ankylosing spondylitis in Taiwanese Chinese. *Ann. Rheum. Dis.* 2006, 651, 106–109. [CrossRef].
122. Guo, Z.S.; Li, C.; Lin, Z.M.; Huang, J.X.; Wei, Q.J.; Wang, X.W.; Xie, Y.Y.; Liao, Z.T.; Chao, S.Y.; Gu, J.R. Association of IL-1 gene complex members with ankylosing spondylitis in Chinese Han population. *Int. J. Immunogenet.* 2010, 37, 33–37. [CrossRef].
123. Shi L, Ye H, Huang J, Li Y, Wang X, Xu Z, Chen J, Xiao W, Chen R, Yang H. IL-38 Exerts Anti-Inflammatory and Antifibrotic Effects in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jul 13;106(8):e3125-e3142. doi: 10.1210/clinem/dgab154. PMID: 33693700.
124. Boraschi D, Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family. *Semin Immunol.* 2013 Dec 15;25(6):394-407. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.023. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24246227.

125. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013 Dec 12;39(6):1003-18. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010. PMID: 24332029; PMCID: PMC3933951.
126. Diaz-Barreiro A, Talabot-Ayer D, Huard A, Cereghetti G, Tonacini J, Maillason M, Francés-Monerris A, Mortier E, Palmer G. Full-length and N-terminally truncated recombinant interleukin-38 variants are similarly inefficient in antagonizing interleukin-36 and interleukin-1 receptors. *Cell Commun Signal*. 2025 Jan 20;23(1):34. doi: 10.1186/s12964-025-02035-z. PMID: 39833821; PMCID: PMC11744908.
127. Mutamba S, Allison A, Mahida Y, Barrow P, Foster N. Expression of IL-1Rrp2 by human myelomonocytic cells is unique to DCs and facilitates DC maturation by IL-1F8 and IL-1F9. *Eur J Immunol*. 2012 Mar;42(3):607-17. doi: 10.1002/eji.201142035. PMID: 22144259.
128. Vigne S, Palmer G, Lamacchia C, Martin P, Talabot-Ayer D, Rodriguez E, Ronchi F, Sallusto F, Dinh H, Sims JE, Gabay C. IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells. *Blood*. 2011 Nov 24;118(22):5813-23. doi: 10.1182/blood-2011-05-356873. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21860022.
129. Towne JE, Renshaw BR, Douangpanya J, Lipsky BP, Shen M, Gabel CA, Sims JE. Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ) or antagonist (IL-36Ra) activity. *J Biol Chem*. 2011 Dec 9;286(49):42594-42602. doi: 10.1074/jbc.M111.267922. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21965679; PMCID: PMC3234937.
130. Nishida A, Hidaka K, Kanda T, Imaeda H, Shioya M, Inatomi O, Bamba S, Kitoh K, Sugimoto M, Andoh A. Increased Expression of Interleukin-36, a Member of the Interleukin-1 Cytokine Family, in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Feb;22(2):303-14. doi: 10.1097/MIB.0000000000000654. PMID: 26752465.
131. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С. Вклад центральных регуляторов иммунного ответа в развитие заболеваний щитовидной железы. *Проблемы Эндокринологии*. 2019;65(6):458-465. <https://doi.org/10.14341/probl10304>.
132. Chi HH, Hua KF, Lin YC, Chu CL, Hsieh CY, Hsu YJ, Ka SM, Tsai YL, Liu FC, Chen A. IL-36 Signaling Facilitates Activation of the NLRP3 Inflammasome and IL-23/IL-17 Axis in Renal Inflammation and Fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul;28(7):2022-2037. doi: 10.1681/ASN.2016080840. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28179433; PMCID: PMC5491282.
133. Riva F, Bonavita E, Barbatì E, Muzio M, Mantovani A, Garlanda C. TIR8/SIGIRR is an Interleukin-1 Receptor/Toll Like Receptor Family Member with Regulatory Functions in Inflammation and Immunity. *Front Immunol*. 2012 Oct 29;3:322. doi: 10.3389/fimmu.2012.00322. PMID: 23112799; PMCID: PMC3482685.
134. Takeuchi Y, Seki T, Kobayashi N, Sano K, Shigemura T, Shimojo H, Matsumoto K, Agematsu K. Analysis of serum IL-38 in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov;28(6):1069-1072. doi: 10.1080/14397595.2018.1436118. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29385862.

135. Garraud T, Harel M, Boutet MA, Le Goff B, Blanchard F. The enigmatic role of IL-38 in inflammatory diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018 Feb;39:26-35. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.01.001. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29366546.
136. Li J., Liu L., Rui W., Li X., Xuan D., Zheng S., Yu Y., Zhang J., Kong N., Zhu X., et al. New Interleukins in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients: The Possible Roles of Interleukin-33 to Interleukin-38 in Disease Activities and Bone Erosions. *Dermatology.* 2017;233:37–46. doi: 10.1159/000471798.
137. Ciccia F., Accardo-Palumbo A., Alessandro R., Alessandri C., Priori R., Guggino G., Raimondo S., Carubbi F., Valesini G., Giacomelli R., et al. Interleukin-36 α axis is modulated in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 2015;181:230–238. doi: 10.1111/cei.12644.
138. Chu M., Chu I.M., Yung E.C., Lam C.W., Leung T.F., Wong G.W., Wong C.K. Aberrant Expression of Novel Cytokine IL-38 and Regulatory T Lymphocytes in Childhood Asthma. *Molecules.* 2016;21:933. doi: 10.3390/molecules21070933.
139. Zhang J., Zhao R., Chen J., Jin J., Yu Y., Tian Y., Li W., Wang W., Zhou H., Su S.B. The Effect of Interleukin 38 on Angiogenesis in a Model of Oxygen-induced Retinopathy. *Sci. Rep.* 2017;7:2756. doi: 10.1038/s41598-017-03079-z.
140. Wang H.-J., Jiang Y.-F., Wang X.-R., Zhang M.-L., Gao P.-J. Elevated serum interleukin-38 level at baseline predicts virological response in telbivudine-treated patients with chronic hepatitis B. *World J. Gastroenterol.* 2016;22:4529–4537. doi: 10.3748/wjg.v22.i18.4529.
141. Takada K., Okamoto T., Tominaga M., Teraishi K., Akamine T., Takamori S., Katsura M., Toyokawa G., Shoji F., Okamoto M., et al. Clinical implications of the novel cytokine IL-38 expressed in lung adenocarcinoma: Possible association with PD-L1 expression. *PLoS ONE.* 2017;12:e0181598. doi: 10.1371/journal.pone.0181598.
142. Zhong Y., Yu K., Wang X., Wang X., Ji Q., Zeng Q. Elevated Plasma IL-38 Concentrations in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Their Dynamics after Reperfusion Treatment. *Mediat. Inflamm.* 2015;2015:1–10. doi: 10.1155/2015/490120.
143. Palomo J., Troccaz S., Talabot-Ayer D., Rodriguez E., Palmer G. The severity of imiquimod-induced mouse skin inflammation is independent of endogenous IL-38 expression. *PLoS ONE.* 2018;13:e0194667. doi: 10.1371/journal.pone.0194667.
144. Derer A., Groetsch B., Harre U., Bohm C., Towne J., Schett G., Frey S., Hueber A.J. Blockade of IL-36 Receptor Signaling Does Not Prevent from TNF-Induced Arthritis. *PLoS ONE.* 2014;9:101954. doi: 10.1371/journal.pone.0101954.
145. Lamacchia C., Palmer G., Rodriguez E., Martin P., Vigne S., Seemayer C.A., Talabot-Ayer D., E Towne J., Gabay C. The severity of experimental arthritis is independent of IL-36 receptor signaling. *Arthritis Res. Ther.* 2013;15:R38. doi: 10.1186/ar4192.

146. Carrié A., Jun L., Bienvenu T., Vinet M.-C., McDonnell N., Couvert P., Zemni R., Cardona A., Van Buggenhout G., Frints S., et al. A new member of the IL-1 receptor family highly expressed in hippocampus and involved in X-linked mental retardation. *Nat. Genet.* 1999;23:25–31. doi: 10.1038/12623.

147. Born T.L., Smith D.E., Garka K.E., Renshaw B.R., Bertles J.S., Sims J.E. Identification and Characterization of Two Members of a Novel Class of the Interleukin-1 Receptor (IL-1R) Family: Delineation of a new class of IL-1R-related proteins based on signaling. *J. Boil. Chem.* 2000;275:29946–29954. doi: 10.1074/jbc.M004077200.

148. Pavlowsky A., Zanchi A., Pallotto M., Giustetto M., Chelly J., Sala C., Billuart P. Neuronal JNK pathway activation by IL-1 is mediated through IL1RAPL1, a protein required for development of cognitive functions. *Commun. Integr. Boil.* 2010;3:245–247. doi: 10.4161/cib.3.3.11414.

149. Pujol-Borrell R, Gimenez-Barcons M, Marin-Sanchez A, Colobran R. Genetics of Graves' disease: special focus on the role of TSHR gene. *Horm Metab Res.* 2015;47(10):753-766. doi: 10.1055/s-0035-1559646.

150. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Харинцева С.В., и др. Значение сочетаний полиморфизмов PRO12ALA И C1431T PPAR γ в формировании эндокринной офтальмопатии. // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – №2. – С. 38–43. [Serkin DM, Serebryakova OV, Kharintseva SV, et al. Znachenie sochetaniy polimorfizmov PRO12ALA I C1431T PPAR γ v formirovanii endokrinnoy oftal'mopatii. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2014;(2):38-43. (In Russ.)].

151. Wong KH, Rong SS, Chong KK, Young AL, Pang CP, Chen LJ. Genetic Associations of Interleukin-related Genes with Graves' Ophthalmopathy: a Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep.* 2015 Nov 18;5:16672. doi: 10.1038/srep16672. PMID: 26578206; PMCID: PMC4649612.

152. Petunina NA, Martirosian NS, Trukhina LV, Saakyan SV, Panteleeva OG, Burdenny AM, Nosikov VV. Association between polymorphic markers in candidate genes and the risk of manifestation of endocrine ophthalmopathy in patients with Graves' disease. *Ter Arkh.* 2018 Nov 22;90(10):35-39. doi: 10.26442/terarkh2018901035-39. PMID: 30701793.

153. Cury SS, Oliveira M, Síbio MT, Clara S, Luvizotto RAM, Conde S, Jorge EN, Nunes VDS, Nogueira CR, Mazeto GMFDS. Graves' ophthalmopathy: low-dose dexamethasone reduces retinoic acid receptor-alpha gene expression in orbital fibroblasts. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Jun;62(3):366-369. doi: 10.20945/2359-3997000000044. Epub 2018 May 17. PMID: 29791662; PMCID: PMC10118777.

154. Xuan M, Zhao SX, Yan CY, Yang J, Li Y, Song LG, Song HD, Zhang XZ. Fine mapping of thyroglobulin gene identifies two independent risk loci for Graves' disease in Chinese Han population. *Ann Transl Med.* 2019 Sep;7(18):434. doi: 10.21037/atm.2019.08.115. PMID: 31700870; PMCID: PMC6803187.

155. Yao Q, An X, Zhang J, Mu K, Li L, Song R, Sun P, Zhang JA. IRF7 Gene Variations Confer Susceptibility to Autoimmune Thyroid Diseases and Graves'

Ophthalmopathy. *Int J Endocrinol*. 2019 Jan 15;2019:7429187. doi: 10.1155/2019/7429187. PMID: 30774658; PMCID: PMC6350596.

156. Carmona F. D., Gutala R., Simeón C. P., et al. Novel identification of the IRF7 region as an anticentromere autoantibody propensity locus in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(1):114–119. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200275. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

157. Lin L. H., Ling P., Liu M. F. The potential role of interferon-regulatory factor 7 among Taiwanese patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 2011;38(9):1914–1919. doi: 10.3899/jrheum.101004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

158. Shahida B, Planck T, Åsman P, Lantz M. Study of Deiodinase Type 2 Polymorphisms in Graves' Disease and Ophthalmopathy in a Swedish Population. *Eur Thyroid J*. 2018 Nov;7(6):289-293. doi: 10.1159/000490892. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30574458; PMCID: PMC6276746.

159. Bufalo NE, Dos Santos RB, Marcello MA, Piai RP, Secolin R, Romaldini JH, Ward LS. TSHR intronic polymorphisms (rs179247 and rs12885526) and their role in the susceptibility of the Brazilian population to Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 2015 May;38(5):555-61. doi: 10.1007/s40618-014-0228-9. Epub 2014 Dec 28. PMID: 25543543.

160. Zhou F, Liang Z, Wang X, Tan G, Wei W, Zheng G, Ma X, Tian D, Li H, Yu H. The VDR gene confers a genetic predisposition to Graves' disease and Graves' ophthalmopathy in the Southwest Chinese Han population. *Gene*. 2021 Aug 15;793:145750. doi: 10.1016/j.gene.2021.145750. Epub 2021 May 30. PMID: 34077777.

161. Anvari M, Khalilzadeh O, Esteghamati A, Esfahani SA, Rashidi A, Etemadi A, Mahmoudi M, Amirzargar AA. Genetic susceptibility to Graves' ophthalmopathy: the role of polymorphisms in proinflammatory cytokine genes. *Eye (Lond)* 2010;24:1058. doi: 10.1038/eye.2009.244. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].

162. Hiromatsu Y, Fukutani T, Ichimura M, Mukai T, Kaku H, Miyake I, Yamada K. Interleukin-12B gene polymorphism does not confer susceptibility to Graves' ophthalmopathy in Japanese population. *Endocr J*. 2006;53:753. doi: 10.1507/endocrj.K06-040. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].

163. Walsh JP, Berry J, Liu S, Panicker V, Dayan CM, Brix TH, Hegedus L, Hou P, Shi B, Morahan G. The clinical presentation of autoimmune thyroid disease in men is associated with IL12B genotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:508. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03970.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].

164. Wang W, Yu ZY, Song RH, He ST, Shi LF, Zhang JA. Polymorphisms of ATG5 Gene Are Associated with Autoimmune Thyroid Diseases, Especially Thyroid Eye Disease. *J Immunol Res*. 2022 Apr 26;2022:3881417. doi: 10.1155/2022/3881417. PMID: 35518570; PMCID: PMC9064513.

165. Nakajima S, Kabata H, Kabashima K, Asano K. Anti-TSLP antibodies: Targeting a master regulator of type 2 immune responses. *Allergol Int*. 2020

Apr;69(2):197-203. doi: 10.1016/j.alit.2020.01.001. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31974038.

166. Qi Y, Zheng H, Liu N, Guo T, Zhu W, Wang S, Cui B, Ning G. Genetic association between Interleukin-17A gene polymorphisms and the pathogenesis of Graves' disease in the Han Chinese population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Feb;84(2):265-270. doi: 10.1111/cen.12725. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25597472.

167. Guo T, Huo Y, Zhu W, Xu F, Liu C, Liu N, Cao M, Cui B, Ning G. Genetic association between IL-17F gene polymorphisms and the pathogenesis of Graves' Disease in the Han Chinese population. *Gene*. 2013 Jan 10;512(2):300-4. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.021. Epub 2012 Oct 27. PMID: 23111159.

168. Tan H, Deng B, Yu H, Yang Y, Ding L, Zhang Q, Qin J, Kijlstra A, Chen R, Yang P. Genetic analysis of innate immunity in Behcet's disease identifies an association with IL-37 and IL-18RAP. *Sci Rep*. 2016 Oct 24;6:35802. doi: 10.1038/srep35802. PMID: 27775096; PMCID: PMC5075872.

169. Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу // Вестник РАМН. - 2012. - № 1. - С. 7–13.

170. Аблаев Э.Э., Безруков О.Ф., Зима Д.В. Заболевания щитовидно-паращитовидного комплекса как социальная проблема // ТМБВ. 2017. №3-1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaniya-schitovidno-paraschitovidnogo-kompleksa-kak-sotsialnaya-problema> (дата обращения: 21.09.2024).

171. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya V, Wiersinga WM; EUGOGO †. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 27;185(4):G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479. PMID: 34297684.

172. Smith TJ, Hegedüs L, Lesser I, Perros P, Dorris K, Kinrade M, Troy-Ott P, Wuerth L, Nori M. How patients experience thyroid eye disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Nov 9;14:1283374. doi: 10.3389/fendo.2023.1283374. PMID: 38027128; PMCID: PMC10665908.

173. Sharma A, Stan MN, Rootman DB. Measuring Health-Related Quality of Life in Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Aug 8;107(Suppl_1):S27-S35. doi: 10.1210/clinem/dgac230. PMID: 36346683; PMCID: PMC9359445.

174. Feng S, Yu H, Yu Y, Geng Y, Li D, Yang C et al (2018) Levels of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL17A, and TNF- α in aqueous humour of patients with diabetic retinopathy. *J Diabetes Res* 2018:8546423.

175. Drui D, Du Pasquier FL, Vignal Clermont C, Daumerie C (2018) Graves' orbitopathy: diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol* 79(6):656–664.

176. Kwon J-W, Jee D (2018) Aqueous humor cytokine levels in patients with diabetic macular edema refractory to antiVEGF treatment. *PLoS ONE* 13(9):e0203408.

177. Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С. Классификация эндокринной офтальмопатии. *Проблемы Эндокринологии*. 2006;52(5):11-15. <https://doi.org/10.14341/probl200652511-15>.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Авторское свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом: «Метод дифференциальной диагностики зутиреоидной формы эндокринной офтальмопатии» № 43185 от 16.02.2024 г.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ
ҚУӘЛІК
2024 жылғы «22» ақпан № 43185

Автордың (аралық) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке баспан куәландыратын құжатта көрсетілсе):
МУСАКУЛОВА АЙНУРА МУРАТБАЕВНА, Балмуханова Айгүл Владимировна, Аубақырова Алуа Сауытбековна, Балмуханова Алтынай Мақсатовна

Авторлық құқық объектісі: ғылыми тұжырым

Объектінің атауы: Метод дифференциальной диагностики зутиреоидной формы эндокринной офтальмопатии

Объектіні жасаған күні: 16.02.2024

Құқық тіпталудың сайты: <http://www.kazpatent.kz> облысының
"Авторлық құқық" Бөлімінің телерадио-Бөлімі: <http://copyright.kazpatent.kz>
Подлинность документа возможно проверить на сайте copyright.kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <http://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Е. Оспанов



ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Авторское свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом: «Прогностическая модель развития ЭОП» № 44256 от 01.04.2024 г.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2024 жылғы «3» сәуір № 44256

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке баспан куәландыратын құжатта көрсетілсе):
**МУСАКУЛОВА АЙНУРА МУРАТБАЕВНА, Балмуханова Алтынай Максатовна, Жулуспова Гульнур,
Сағиндықовна, Аубакирова Алуа Сауытбековна, Балмуханова Айгүл, Владимировна**

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми туынды**

Объектінің атауы: **Прогностическая модель развития ЭОП**

Объектіні жасаған күні: **01.04.2024**



Құжаттың тіпінділігін тексеру үшін: <http://www.kazpatent.kz> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінен теліптерге барыңыз: <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право»: <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Е. Оспанов

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Авторское свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом: «Способ определения активности аутоиммунного процесса при эндокринной офтальмопатии» № 43609 от 06.03.2024 г.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ
ҚУӘЛІК
2024 жылғы «12» наурыз № 43609

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын ашуландыратын құжатта көрсетілсе):
**МУСАКУЛОВА АЙНУРА МУРАТБАЕВНА, Балмуханова Алғынай Максатовна, ЖУНУСОВА ГҮЛНҮР
САГИНДЫКОВНА, Аубакирова Аяла Сауытбековна, Балмуханова Аягуль Владимировна**

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми туынды**

Объектінің атауы: **Способ определения активности аутоиммунного процесса при эндокринной офтальмопатии**

Объектіні жасаған күні: **06.03.2024**



Қуәліктің тіркелу нөмірі: <http://www.kazpatent.kz/my/certificate>
"Авторлық құқық" бағдарламасының тіркелу нөмірі: <http://www.kazpatent.kz/my/certificate>

Подлинность документа возможно проверить на сайте www.kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <http://www.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды  Е. Оспанов

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Акт внедрения №135 от 18.03. 2025г. в ТОО «Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней», «Разработка прогностической модели развития эндокринной офтальмопатии»

УТВЕРЖДЕНО:
Генеральный директор
ТОО КазНИИ глазных болезней,
д.м.н. Алдашева Н. А.
№ 135 от «18» марта 2025 г.

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы

Наименование учреждения, где внедряется работа: ТОО «Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней» г. Алматы

Наименования предложения: Разработка прогностической модели развития эндокринной офтальмопатии.

Работа внедрена в инициативном порядке, основана на результатах PhD диссертации «Иммунологические и генетические особенности эндокринной офтальмопатии».

Краткая аннотация: Введение относится к области медицины, в частности, офтальмологии и эндокринологии, способствующее прогнозированию тяжелых форм эндокринной офтальмопатии путем определения концентрации ИЛ-17 и ИЛ-38 в биологических средах и выявлению полиморфно измененных генов, кодирующих данные цитокины, у пациентов с болезнью Грейвса.

Эффект от внедрения: Технический результат заключается в ранней диагностике и прогнозировании тяжелых форм эндокринной офтальмопатии на основе иммуногенетических особенностей у пациентов с болезнью Грейвса.

Место и время внедрения: ТОО КазНИИ ГБ г. Алматы, с марта 2025 г.

Форма внедрения: В клиническую деятельность, а именно в консультативно-реабилитационное отделение Казахского научно-исследовательского института глазных болезней, для ранней диагностики и прогноза тяжелой степени эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: замечаний нет. Рекомендовано к использованию в клинико-диагностическом процессе.

Ответственные за внедрение: к.м.н. Аубакирова А.С., заведующая 3 микрохирургическим отделением КазНИИ ГБ, докторант Мусакулова А.М. (кафедра офтальмологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова).

Сроки внедрения: март-декабрь 2025 г.

Председатель комиссии:

Главный врач ТОО «КазНИИ ГБ» г. Алматы

Канафьянова Э. Г.

Члены комиссии:

Заместитель генерального директора по науке

Исполнитель, заведующая 3 микрохирургическим отделением КазНИИ ГБ

Исерганова Б. И.

Аубакирова А.С.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Акт внедрения №2 от 03.03. 2025г. в ТОО «Институт эндокринологии» г. Алматы, «Прогностическая модель развития эндокринной офтальмопатии»

«Утвержден»
Советом по внедрению

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы

Наименование учреждения, где внедряется работа: ТОО «Институт эндокринологии» г. Алматы

Наименования предложения: Прогностическая модель развития эндокринной офтальмопатии.

Работа внедрена: в инициативном порядке, основана на результатах PhD диссертации «Иммунологические и генетические особенности эндокринной офтальмопатии».

Краткая аннотация: Введение относится к области медицины, в частности, офтальмологии и эндокринологии, способствующее прогнозированию тяжелых форм эндокринной офтальмопатии путем определения концентрации ИЛ-17 и ИЛ-38 в биологических средах и выявлению полиморфно измененных генов, кодирующих данные цитокины, у пациентов с болезнью Грейвса.

Эффект от внедрения: Технический результат заключается в ранней диагностике и прогнозировании тяжелых форм эндокринной офтальмопатии на основе иммуногенетических особенностей у пациентов с болезнью Грейвса.

Место и время внедрения: ТОО «Институт эндокринологии» г. Алматы с марта 2025 г.

Форма внедрения: внедрение применения прогностической модели развития эндокринной офтальмопатии как способ ранней диагностики и прогнозирования тяжелой степени эндокринной офтальмопатии у пациентов с Болезнью Грейвса.

Эффективность внедрения: Диагностическое - применение прогностической модели позволяет выявлять пациентов с тяжелым течением, что обеспечивает своевременное начало лечения ЭОП при дисфункциях ЩЖ и предотвращает осложнения.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: замечаний нет. Рекомендовано к использованию в клиничко-диагностическом процессе.

Ответственные за внедрение: докторант Мусакулова А.М. (кафедра офтальмологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова), Исанова С. О. – врач-офтальмолог Института эндокринологии.

Сроки внедрения: март-декабрь 2025 г.

Председатель комиссии:
Главный врач ТОО «Институт
эндокринологии» г. Алматы
Члены комиссии:

Врач-эндокринолог:

Исполнитель, врач-офтальмолог



Ибраева А. Х.

Сайлау З. С.

Исанова С. О.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Акт внедрения в ГКП на ПХВ «Алматинская Многопрофильная Клиническая Больница», «Прогностическая модель развития эндокринной офтальмопатии»

«Утвержден»
Советом по внедрению

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы

Наименование учреждения, где внедряется работа: ГКП на ПХВ «Алматинская Многопрофильная Клиническая Больница»

Наименования предложения: Прогностическая модель развития эндокринной офтальмопатии.

Работа внедрена: в инициативном порядке, основана на результатах PhD диссертации «Иммунологические и генетические особенности эндокринной офтальмопатии».

Краткая аннотация: Введение относится к области медицины, в частности, офтальмологии и эндокринологии, способствующее прогнозированию тяжелых форм эндокринной офтальмопатии путем определения концентрации ИЛ-17 и ИЛ-38 в биологических средах и выявлению полиморфно измененных генов, кодирующих данные цитокины, у пациентов с болезнью Грейвса.

Эффект от внедрения: Технический результат заключается в ранней диагностике и прогнозировании тяжелых форм эндокринной офтальмопатии на основе иммуногенетических особенностей у пациентов с болезнью Грейвса.

Место и время внедрения: ГКП на ПХВ «АМКБ» отделение «Офтальмологии» с апреля 2025 г.

Форма внедрения: внедрение применения прогностической модели развития эндокринной офтальмопатии как способ ранней диагностики и прогнозирования тяжелой степени эндокринной офтальмопатии у пациентов с Болезнью Грейвса.

Эффективность внедрения: Диагностическое - применение прогностической модели позволяет выявлять пациентов с тяжелым течением, что обеспечивает своевременное начало лечения ЭОП при дисфункциях ЩЖ и предотвращает осложнения.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: замечаний нет. Рекомендовано к использованию в клиничко-диагностическом процессе.

Ответственные за внедрение: докторант Мусакулова А.М. (кафедра офтальмологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова), Магазова А. Р. – Зав. отделением офтальмологии ГКП на ПХВ «АМКБ»

Сроки внедрения: апрель-декабрь 2025 г.

Председатель комиссии:
И.О. директора ГКП на ПХВ «АМКБ»

Члены комиссии:

Врач-офтальмолог:

Исполнитель, Зав. отделением офтальмологии ГКП на ПХВ «АМКБ»



Магазова М. С.

Глеубаев Н. Т.

Магазова А. Р.

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Акт внедрения в Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, «Разработка прогностической модели развития эндокринной офтальмопатии»

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс

Наименование учреждения, где внедряется работа: Казахский национальный университет имени аль-Фараби

Наименование предложения: Разработка прогностической модели развития эндокринной офтальмопатии.

Работа внедрена: в инициативном порядке, основана на результатах PhD диссертации «Иммунологические и генетические особенности эндокринной офтальмопатии».

Краткая аннотация: Внедрение относится к области трансляционной медицины, в частности, офтальмологии и эндокринологии, способствующее углублению знаний о прогнозировании тяжелых форм эндокринной офтальмопатии по концентрации ИЛ-17 и ИЛ-38 в биологических средах и полиморфизмам генов, кодирующих данные цитокины, у пациентов с болезнью Грейвса.

Эффект от внедрения: Научно-технический эффект: углубление знаний магистрантов о ранней диагностике и прогнозе тяжелых форм эндокринной офтальмопатии на основе иммуногенетических особенностей, с применением омиксных технологий и методов сложного статистического анализа.

Место и время внедрения: Факультет медицины и здравоохранения КазНУ им. аль-Фараби, с марта 2025 г.

Форма внедрения: семинар/лекция для внедрения в учебный процесс магистрантам специальности «Медицина (Врач-исследователь)»

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: замечаний нет. Рекомендовано к использованию в учебном процессе.

Ответственные за внедрение: и.о. доцента кафедры политики и организации здравоохранения, PhD Балмуханова А. М., докторант кафедры офтальмологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Мусакулова А.М.

Сроки внедрения: март-декабрь 2025 г.

Председатель комиссии:

Директор ВШОЗ ФМИЗ КазНУ им. аль-Фараби

Члены (ответственные за внедрение):

и.о. доцента кафедры политики и организации здравоохранения

зам.директора ВШОЗ ФМИЗ по УМВР
КазНУ им. аль-Фараби



Даниярова А.Б.

Балмуханова А.М.

Бимурзаева Ф.А.