

Ассоциация полиморфных маркеров генов-кандидатов с риском манифестации эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса

Н.А. ПЕТУНИНА¹, Н.С. МАРТИРОСЯН¹, Л.В. ТРУХИНА¹, С.В. СААКЯН², О.Г. ПАНТЕЛЕЕВА², А.М. БУРДЕННЫЙ³, В.В. НОСИКОВ³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования – анализ ассоциации полиморфных маркеров генов *CTLA4*, *TNF*, *IL10* и *IL16* с риском манифестации эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у пациентов с болезнью Грейвса (БГ).

Материалы и методы. В исследование типа случай-контроль включено 248 пациентов с БГ. Методом полимеразной цепной реакции изучено распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров *A60G (rs3087243)* гена *CTLA4*, *G(-308)A (rs1800629)* гена *TNF*, *G(-1082)A (rs1800896)* гена *IL10*, *T3249C (rs4778641)* гена *IL16* среди 141 пациента с болезнью Грейвса и ЭОП и 107 пациентов с БГ, не имеющих ЭОП.

Результаты и обсуждение. У пациентов с БГ и ЭОП достоверно повышены частоты встречаемости аллелей *A* и генотипов *AA* и снижена доля аллелей *G* и генотипа *GG* полиморфных маркеров *rs3087243* гена *CTLA4* и *rs1800896* гена *IL10*, а также генотипа *GG* полиморфного маркера *rs1800629* гена *TNF*. Полиморфизм гена *CTLA4* также ассоциировался с активностью и тяжестью ЭОП. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфного маркера гена *IL16* не показал достоверных различий.

Заключение. Риск манифестации и течение ЭОП у пациентов с БГ могут быть обусловлены не только средовыми, но и генетическими факторами риска.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, эндокринная офтальмопатия, полиморфные маркеры генов.

Association between polymorphic markers in candidate genes and the risk of manifestation of endocrine ophthalmopathy in patients with Graves' disease

N.A. PETUNINA¹, N.S. MARTIROSIAN¹, L.V. TRUKHINA¹, S.V. SAAKYAN², O.G. PANTELEEVA², A.M. BURDENNYI³, V.V. NOSIKOV³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

³N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Aim. To analyze the association between the polymorphic markers in *CTLA4*, *TNF*, *IL10* and *IL16* genes and the risk of manifestation of endocrine ophthalmopathy (EO) in patients with Graves' disease (GD).

Materials and methods. Case-control study included 248 patients with GD. Using polymerase chain reaction we studied the distribution of alleles and genotypes of polymorphic markers such as *A60G (rs3087243)* in *CTLA4* gene, *G(-308)A (rs1800629)* in *TNF* gene, *G(-1082)A (rs1800896)* in *IL10* gene, *T3249C (rs4778641)* in *IL16* gene among 141 patients with Graves' disease and EO and 107 patients with GD without EO.

Results and discussion. The frequencies of *A* alleles and the *AA* genotypes were significantly increased and the frequencies of *G* alleles and the *GG* genotype polymorphic markers *rs3087243* of *CTLA4* gene and *rs1800896* of *IL10* gene, as well as the *GG* genotype polymorphic marker *rs1800629* of *TNF* gene were reduced in patients with GD and EO. The polymorphism in *CTLA4* gene was also associated with the activity and the severity of EO. The comparative analysis of the allele and genotype frequency distribution of polymorphic markers of *IL16* gene did not show the significant difference.

Conclusion. The risk of manifestation and the development of EO in patients with Graves' disease can be caused by not only environmental, but also genetic risk factors.

Keywords: Graves' disease, endocrine ophthalmopathy, polymorphic genetic markers.

БГ – болезнь Грейвса
ДИ – доверительный интервал
ОШ – отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
рТТГ – рецептор тиреотропного гормона
ЭОП – эндокринная офтальмопатия

CTLA4 – поверхностный рецептор цитотоксических Т-лимфоцитов
IFN- γ – интерферон γ
IL – интерлейкин
TGF- β – трансформирующий фактор роста β
TNF – фактор некроза опухоли

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) является аутоиммунным заболеванием, поражающим мягкие ткани орбиты и тесно ассоциированным с болезнью Грейвса (БГ). Как и другие аутоиммунные патологии, ЭОП счи-

тается многофакторным заболеванием с определенным вкладом генетических факторов и факторов окружающей среды. Данная патология мало изучена, и патогенез ее не до конца ясен. Тем не менее тесная взаимосвязь

Таблица 1. Последовательности праймеров и зондов, использованных для идентификации аллелей полиморфных маркеров генов

Гены и маркеры	Прямой и обратный праймеры (5'→3')	Аллель	Зонд
<i>CTLA4</i> <i>rs3087243</i>	gagtcagctttgcaccagcca ggactgctatgtctgtgtaacgcg		
<i>TNF</i> <i>rs1800629</i>	tggaagttagaaggaacagac acacaagcatcaaggatacc	G A	FAM- cegtccccatgccc -BHQ-1 VIC- cegtctcatgccc -BHQ-2
<i>IL10</i> <i>rs1800896</i>	aggtccctactttgctcttacctacccct cccaactggctccccctaccttcta		
<i>IL16</i> <i>rs4778641</i>	caaaggctgagaacctgtgaaaacag tcttccctatctccaatccagagagg		

между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и ЭОП предполагает общий механизм развития заболеваний, ключевую роль в котором отводят антителам к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ), однако разную генетическую предрасположенность. Поскольку ЭОП – это аутоиммунное заболевание, определенную роль в иммунном ответе играет соотношение про- и противовоспалительных цитокинов. Уровни синтеза цитокинов существенно зависят от уровня экспрессии соответствующих генов, а уровни экспрессии генов, в свою очередь, часто ассоциированы с полиморфными маркерами, расположенными в промоторной области соответствующих генов. Таким образом, определенные сочетания генотипов полиморфных маркеров могут предрасполагать к развитию ЭОП или, напротив, предохранять от развития этого заболевания, а также ассоциироваться с исходами лечения. Изучение генетической предрасположенности к ЭОП в основном проводилось на ряде монголоидных популяций и не может экстраполироваться на другие расы. В этих исследованиях выявлена ассоциация с полиморфными маркерами генов *CTLA4*, *HLA-DRB1*, *TNF* и ряда других [1–3]. По всей видимости, ЭОП относится к полигенным заболеваниям с многофакторным типом наследования. Необходимость продолжения исследований на больших русских происхождения не вызывает сомнений, так как известно, что вклад различных генов в формирование предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям существенно различается в разных популяциях.

Целью настоящего исследования является изучение ассоциации полиморфных маркеров генов *CTLA4*, *TNF*, *IL10* и *IL16* с риском манифестации ЭОП у пациентов с болезнью Грейвса.

Сведения об авторах:

Петунина Нина Александровна – д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(495)530-32-16

Трухина Любовь Валентиновна – к.м.н., доц. каф. эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(495)530-313

Саакян Светлана Владимировна – д.м.н., проф., руководитель отд. офтальмоонкологии и радиологии МНИИ ГБ им. Гельмгольца; тел.: +7(495)608-41-44

Пантелеева Ольга Геннадьевна – д.м.н., в.н.с. отд. офтальмоонкологии и радиологии МНИИ ГБ им. Гельмгольца; тел.: +7(495)624-57-29

Бурденный Алексей Михайлович – к.б.н., н.с. ИБХФ РАН; тел.: +7(967)132-01-58

Носиков Валерий Вячеславович – д.б.н., зав. лаб. постгеномных молекулярно-генетических исследований ИБХФ РАН; тел.: +7(495)315-03-29

Материалы и методы

Нами разработаны методы идентификации аллелей полиморфных маркеров следующих генов-кандидатов: полиморфного маркера *A60G* (*rs3087243*) гена *CTLA4*, кодирующего поверхностный рецептор цитотоксических Т-лимфоцитов, полиморфного маркера *G(-308)A* (*rs1800629*) гена *TNF*, кодирующего фактор некроза опухоли, полиморфного маркера *G(-1082)A* (*rs1800896*) гена *IL10*, кодирующего интерлейкин 10 (IL10), и *T3249C* (*rs4778641*) гена *IL16*. Эти маркеры отобраны и использованы для изучения ассоциации генов-кандидатов с ЭОП у пациентов с БГ. Диагноз ЭОП верифицировали в соответствии с рекомендациями Европейской группы по изучению эндокринной офтальмопатии (EUGOGO), активность заболевания определялась по шкале клинической активности CAS (Clinical Activity Score), а тяжесть офтальмопатии – согласно классификации EUGOGO. Выборка этнически однородна, численность групп достаточна для получения достоверных данных. У всех пациентов получены образцы цельной крови. Выделение геномной ДНК из венозной крови обследуемых осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции после инкубации образцов крови с протеиназой К в 0,1% растворе додецилсульфата натрия. Термостабильная ДНК-полимераза получена от фирмы «Диалат» (Москва, Россия), протеиназа К – от фирмы «Диа-М» (Москва, Россия). Фрагменты геномной ДНК, содержащие полиморфные участки генов-кандидатов, амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере ABI 7500 Fast (Applied Biosystems). Последовательности праймеров и зондов представлены в табл. 1.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21 и программ статистического анализа Microsoft Excel 2010. Установление соответствия выборок равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 .

Результаты

В исследование включено 248 человек, из них 183 женщины и 65 мужчин, которые разделены на две группы:

Контактная информация:

Мартиросян Нарине Степановна – к.м.н., ассистент каф. эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; тел.: +7(926)275-05-25; e-mail: narinarine@list.ru

пациенты с БГ и сопутствующей ЭОП (БГ+ЭОП) и пациенты с БГ, не имеющие в анамнезе офтальмопатии (БГ-ЭОП). Общая характеристика пациентов приведена в табл. 2, группы не различались по возрасту, полу, возрасту манифестации БГ, однако среди пациентов с ЭОП преобладала доля курящих: 42,6% против 28,1% ($p=0,034$). Кроме того, пациенты с ЭОП чаще получали радикальное лечение тиреотоксикоза.

Проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *A60G* (*rs3087243*) гена *CTLA4* и *G(-308)A* (*rs1800629*) гена *TNF*, *G(-1082)A* (*rs1800896*) гена *IL10*, *T3249C* (*rs4778641*) гена *IL16* в группах индивидов с БГ+ЭОП и БГ-ЭОП. Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Полиморфный маркер гена *CTLA4*

Ген, кодирующий антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (*CTLA4*), расположен на хромосоме 2q33. Изучалась роль в развитии ЭОП нескольких полиморфных маркеров гена *CTLA4* – *A49G*, *C-318T*, *+1822CT*, *A60G*. В нашем исследовании мы использовали малоизученный полиморфный маркер *A60G* гена *CTLA4*, который ассоциирован с риском развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Полиморфный маркер *A60G* (*rs3087243*) представляет собой однонуклеотидный полиморфизм (остатки гуанина или аденозина) в положении 11411 в 3'-нетранслируемой области. Мы проанализировали ассоциацию данного полиморфного маркера с риском манифестации ЭОП у пациентов с БГ.

Частота аллеля *A* полиморфного маркера *rs3087243* гена *CTLA4* оказалась выше в группе пациентов с ЭОП, частота аллеля *G* – выше в группе пациентов с БГ без ЭОП ($p=0,0001$). Генотип *AA* достоверно чаще встречался в группе БГ+ЭОП, генотип *GG* – в группе БГ-ЭОП ($p=0,0005$). Таким образом, наши данные показали, что аллель *A* [отношение шансов (ОШ) = 2,11; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,44–3,09] и генотип *AA* (ОШ=3,99; 95% ДИ 1,58–10,05) ассоциированы с повышенным риском развития ЭОП в русской популяции. При этом аллель *G* (ОШ=0,47; 95% ДИ 0,32–0,69) и генотип *GG* (ОШ=0,43; 95% ДИ 0,25–0,72), напротив, ассоциированы с пониженным риском развития ЭОП. Таким образом, полиморфный маркер *A60G* (*rs3087243*) гена *CTLA4* ассоциирован с риском развития офтальмопатии у пациентов русского происхождения с БГ.

Полиморфный маркер гена *TNF*

Фактор некроза опухоли является полифункциональным провоспалительным цитокином. В промоторной области гена *TNF* обнаружено несколько полиморфных участков, из них наибольший интерес представляет полиморфизм *G/A* в положении -238, так как он расположен в области связывания транскрипционного фактора AP-2. В нашем исследовании мы использовали полиморфный маркер *G(-308)A* (*rs1800629*) гена *TNF*, который находится в частичном неравновесии по сцеплению с маркером *G(-238)A* (*rs361525*) гена *TNF* в европеоидных популяциях. Анализ распределения частот аллелей и генотипов исследуемого полиморфного маркера гена *TNF* не выявил различий в частоте аллелей *G* и *A* у пациентов с ЭОП или без ЭОП. В то же время выявлены статистически достоверные различия в распределении частот генотипов. Генотип *GG* чаще встречается в группе пациентов с БГ+ЭОП, указывая на повышенный риск манифестации ЭОП с ОШ=1,92 (95% ДИ 1,13–3,24). Генотип *GA*

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

Характеристика	БГ+ЭОП (n=141)	БГ-ЭОП (n=107)	<i>P</i>
Возраст, годы	47,6±13,9	43,9±14,2	0,083
Пол, <i>n</i> (%):			
мужской	39 (27,7)	26 (24,3)	0,327
женский	102 (72,3)	81 (75,7)	
Возраст на момент манифестации БГ, годы	43,2±14,5	41,9±13,9	0,549
Курение, %	42,6	28,1	0,034
Терапия, <i>n</i> (%):			
медикаментозная	80 (57,1)	87 (81,3)	<0,001
радийодтерапия	12 (8,6)	–	
Хирургия, <i>n</i> (%)	47 (33,6)	20 (18,7)	

чаще встречается у пациентов с БГ без офтальмопатии (ОШ=0,45; 95% ДИ 0,27–0,78). Таким образом, показана ассоциация полиморфного маркера *G(-308)A* гена *TNF* с риском развития офтальмопатии у пациентов русского происхождения с БГ. Кроме того, генотип *GG* чаще встречался у пациентов с ЭОП, имеющих двоение, с частотой 75,7% vs 64,8% ($p=0,05$).

Полиморфный маркер гена *IL10*

IL10 описан как противовоспалительный цитокин, он подавляет синтез провоспалительных цитокинов Т-клетками, снижает активность макрофагов, подавляет экспрессию антиген-презентирующих молекул и пролиферацию Т-клеток. В рамках настоящего исследования изучался полиморфный маркер *G(-1082)A*. Ген *IL10* расположен на хромосоме 1q31-32. Полиморфный маркер *G(-1082)A* (*rs1800896*) представляет собой однонуклеотидный полиморфизм (остатки гуанина или аденозина) в положении -1082 в промоторной области гена.

При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *G(-1082)A* (*rs1800896*) гена *IL10* получены статистически достоверные отличия. Показано, что в группе БГ+ЭОП аллель *A* и генотип *AA* были преобладающими, оказывая предрасполагающее влияние на риск развития ЭОП у пациентов с БГ (ОШ=4,45; 95% ДИ 2,93–6,75 и ОШ=6,34; 95% ДИ 3,63–11,08 соответственно). В то время как аллель *G* и генотип *GG* играли протективную роль и указывали на пониженный риск манифестации ЭОП (ОШ=0,22; 95% ДИ 0,15–0,34 и ОШ=0,09; 95% ДИ 0,03–0,33 соответственно). Таким образом, полиморфный маркер *G(-1082)A* (*rs1800896*) гена *IL10* ассоциирован с развитием ЭОП у пациентов русского происхождения с БГ.

Полиморфный маркер гена *IL16*

IL16 является провоспалительным цитокином, представляет собой хемоаттрактант, модулятор Т-клеточной активации. Несомненное участие *IL-16* в регуляции иммунного ответа способствовало тому, что кодирующий его ген рассматривали в качестве гена-кандидата при изучении генетической предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям. В рамках настоящего исследования мы изучали ассоциацию с ЭОП у пациентов с БГ полиморфного маркера *T3249C* (*rs4778641*) гена *IL16*, расположенного на 15-й хромосоме.

Изучение распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *T3249C* (*rs4778641*) гена *IL16*

не выявило статистически достоверных различий в группах БГ+ЭОП и БГ-ЭОП. Таким образом, не показана ассоциация полиморфного маркера *T3249C* (*rs4778641*) гена *IL16* с риском развития офтальмопатии у пациентов русского происхождения с БГ.

При оценке роли генетических маркеров в клинической манифестации ЭОП выявлена ассоциация полиморфного маркера *A60G* гена *CTLA4* с тяжестью и активностью ЭОП. Пациенты с тяжелой ЭОП чаще имели генотип *GG* (50,0% vs 27,4%), а пациенты с легкой и среднетяжелой ЭОП – генотип *AA* (21,4% vs 8,3%; $p=0,026$). Кроме того, пациенты с исходно активной ЭОП чаще имели генотип *GG* (36,7% vs 27,2%), а с неактивной ЭОП – генотип *AA* (25,9% vs 10,0%; $p=0,05$). Полиморфный маркер *A60G* гена *CTLA4* также ассоциировался с уровнем антител к рТТГ, пациенты с ЭОП и персистенцией антител к рТТГ выше 10 мЕд/л чаще имели генотип *GG* (45,2% vs 21,3%), в то время как пациенты с персистенцией антител менее 10 мЕд/л – генотип *AA* (28,8% vs 7,1%; $p=0,003$).

Обсуждение

Результаты исследований по изучению роли генетических маркеров в манифестации ЭОП немногочисленны и противоречивы. Это может быть обусловлено как различиями в дизайне и критериях включения в исследование, так и разной этнической принадлежностью. Кроме того, для многофакторных заболеваний, к которым относятся и БГ, и ЭОП, характерна реализация генетической предрасположенности к заболеванию при наличии определенных комбинаций генотипов и аллелей и пусковых средовых факторов. Ассоциация с ЭОП обнаружена для полиморфных маркеров ряда генов, кодирующих интерлейкины, трансформирующий фактор роста β (TGF- β), фактор некроза опухоли (TNF), интерферон γ (IFN- γ), *CTLA4* и др. [1–10]. Поскольку инфильтрация ретробульбарных тканей Т-клетками играет ключевую роль в патогенезе ЭОП, ген *CTLA4* может рассматриваться в качестве гена-кандидата, предрасполагающего к развитию ЭОП. Ген *CTLA4* располагается на хромосоме 2q33 и кодирует поверхностный рецептор цитотоксических Т-лимфоцитов, являющийся негативным регулятором активации Т-клеток. *CTLA4* является ко-рецептором на клеточной поверхности, связывающим лиганд В7, который активирует CD28 – важнейший компонент стимуляции Т-лимфоцитов. Наиболее часто в исследованиях используются однонуклеотидные полиморфные маркеры *A49G* и *C(-318)T* этого гена. Полиморфизму *A/G* в экзоне 1 соответствует аминокислотный полиморфизм *Ala/Thr*, который расположен в сигнальном пептиде молекулы *CTLA4*, а полиморфизм *C(-318)T* расположен в промоторной области. Полиморфизм *Ala/Thr* является единственным полиморфизмом, изменяющим первичную аминокислотную последовательность рецептора *CTLA4*. Полиморфный маркер *C(-318)T* ассоциирован с уровнем активности промотора и, следовательно, с разными уровнями экспрессии гена *CTLA4*, что в определенных случаях может приводить к снижению уровня активации Т-клеток. Таким образом, определенные генотипы этого полиморфного маркера можно рассматривать как предохраняющие по отношению к развитию аутоиммунных заболеваний. Британские ученые показали, что наличие и тяжесть ЭОП могут быть ассоциированы с генотипом *CTLA4* [11]. Исследование в Китае показало, что аллель *T* полиморфного маркера *C(-318)T* гена *CTLA4* ассоциирован с повышенным риском развития ЭОП, в то время как аллель *G* полиморфного маркера *A49G* ассоциирован

с БГ [12]. Изучение ассоциации полиморфных маркеров гена *CTLA4* с риском развития ЭОП стало предметом нескольких исследований в различных популяциях, в некоторых [11–13], но не во всех исследованиях обнаружена ассоциация с ЭОП [14, 15]. На сегодняшний день наиболее выраженная ассоциация с ЭОП обнаружена для полиморфного маркера *G(-238)A* гена *TNF* [2]. Ген *TNF* кодирует фактор некроза опухоли, ключевой воспалительный цитокин, принимающий участие в патогенезе ЭОП. Роль продукта гена *TNF* в развитии ЭОП остается неясной. Выявлена ассоциация полиморфного маркера *G(-238)A* (*rs361525*) гена *TNF* с риском развития ЭОП в польской и иранской популяции, а также полиморфных маркеров *T(-1031)A* и *C(-863)A* в японской популяции и *C(-863)A* – в китайской [2, 3, 16]. В различных исследованиях изучались полиморфные маркеры генов других цитокинов, вовлеченных в патогенез ЭОП: *IL3*, *IL4*, *IL5*, *IL1A*, *IL1B*, *IL10*, *IL1R*, *IL12* и *IL16*, *IL8*, *IL23R*, *IFN* [4–9]. Ассоциации с риском манифестации ЭОП у пациентов с БГ получены для полиморфных маркеров генов *IL1A*, *IL1B* и *IL10*. Изучалась также ассоциация полиморфных маркеров генов, кодирующих молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), рецептора глюкокортикоидов, молекулы В7, рецептора CD103, Toll-like рецептора и ряда других, однако достоверной ассоциации этих генов с ЭОП не обнаружено. Таким образом, до настоящего времени не удалось надежно идентифицировать основные гены, связанные с предрасположенностью к развитию ЭОП. Кроме того, не идентифицированы гены, ассоциированные с риском неблагоприятного течения и ответа на терапию ЭОП.

Заключение

Полученные нами результаты показали, что у пациентов с БГ в анамнезе и ЭОП достоверно повышены частоты встречаемости аллелей *A* и генотипов *AA* и снижена доля аллелей *G* и генотипа *GG* полиморфных маркеров *rs3087243* гена *CTLA4* и *rs1800896* гена *IL10*, а также генотипа *GG* полиморфного маркера *rs1800629* гена *TNF*, что может свидетельствовать о предрасполагающем влиянии генотипа риска *AA* и аллеля *A* полиморфного маркера *rs3087243* гена *CTLA4*, генотипа риска *AA* и аллеля *A* *rs1800896* гена *IL10*, а также генотипа *GG* полиморфного маркера *rs1800629* гена *TNF* на риск развития ЭОП у пациентов русского происхождения с БГ. Таким образом, полиморфные маркеры *rs3087243* гена *CTLA4*, *rs1800896* гена *IL10* и *rs1800629* гена *TNF* ассоциированы с риском развития ЭОП у пациентов русского происхождения с БГ, что согласуется с результатами других исследований [1, 2, 5, 9, 10]. При этом показана ассоциация полиморфного маркера *rs3087243* гена *CTLA4* со степенью активности и тяжести ЭОП, уровнем антител к рТТГ, а также ассоциация *rs3087243* гена *CTLA4* и *rs1800629* гена *TNF* с благоприятным течением ЭОП с неактивной формой, не требовавшей иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, риск манифестации и течение ЭОП у пациентов с БГ могут быть обусловлены не только средовыми, но и генетическими факторами риска, так же как и течение ЭОП.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование проведено при финансовой поддержке гранта РФФИ (проект №14-04-31758). Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов в связи с написанием данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhu W, Liu N, Zhao Y, Jia H, Cui B, Ning G. Association analysis of polymorphisms in IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, and IL-13 with Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:751-755. doi: 10.1155/2014/537969
2. Niyazoglu M, Baykara O, Koc A, Aydoğdu P, Onaran I, Dellal FD, Tasan E, Sultuybek GK. Association of PARP-1, NF-κB, NF-κBIA and IL-6, IL-1β and TNF-α with Graves Disease and Graves Ophthalmopathy. *Gene*. 2014 Sep 1;547(2):226-232. doi: 10.1016/j.humimm.2004.02.033
3. Liu N, Li X, Liu C, Zhao Y, Cui B, Ning G. The association of interleukin-1alpha and interleukin-1beta polymorphisms with the risk of Graves' disease in a case-control study and meta-analysis. *Hum Immunol*. 2010;71:39740. doi: 10.1038/eye.2009.244
4. Du P, Ma X, Wang C. Associations of CTLA4 Gene Polymorphisms with Graves' Ophthalmopathy: A Meta-Analysis. *Int J Genomics*. 2014;2014:537969. doi: 10.1167/iogs.09-4965
5. Bednarczuk T, Hiromatsu Y, Seki N, Ploski R, Fukutani T, Kurylowicz A, Jazdzewski K, Chojnowski K, Itoh K, Nauman J. Association of tumor necrosis factor and human leukocyte antigen DRB1 alleles with Graves' ophthalmopathy. *Hum Immunol*. 2004;65:632-639. doi: 10.1186/1423-0127-19-97
6. 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 Jun;24(6):1058-1063. doi: 10.3109/13816810.2010.515648
7. Liu YH, Chen RH, Wu HH, Liao WL, Chen WC, Tsai Y, Tsai CH, Wan L, Tsai FJ. Association of interleukin-1 beta (IL1B) polymorphisms with Graves' ophthalmopathy in Taiwan Chinese patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Dec;51(12):6238-6246. doi: 10.1007/BF03346682
8. Liu YH, Chen CC, Liao LL, Wan L, Tsai CH, Tsai FJ. Association of IL12B polymorphisms with susceptibility to Graves ophthalmopathy in a Taiwan Chinese population. *J Biomed Sci*. 2012 Nov 19;19:97. doi: 10.1016/j.gene.2014.06.038
9. Khalilzadeh O, Anvari M, Esteghamati A, Momen-Heravi F, Rashidi A, Amiri HM, Tahvildari M, Mahmoudi M, Amirzargar A. Genetic susceptibility to Graves' ophthalmopathy: The role of polymorphisms in anti-inflammatory cytokine genes. *Ophthalmic Genet*. 2010;31:215-220. doi: 10.1016/j.humimm.2010.01.023
10. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Серкин М.А., Харинцева С.В., Страмбовская Н.Н., Дагбаева С.Д. Роль полиморфизмов PRO12ALA и C1431T PPARγ в развитии эндокринной офтальмопатии. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2013;9(3):51-55 [Serkin DM, Serebryakova OV, Serkin MA, Kharintseva SV, Strambovskaya NN, Dagbaeva SD. The role of PRO12ALA and C1431T PPARγ polymorphisms in the development of endocrine ophthalmopathy. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tiroidologiya*. 2013;9(3):51-55 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket20139351-55
11. Vaidya B, Imrie H, Perros P, Dickinson J, McCarthy M.I, Kendall-Taylor P, Pearce SH. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphism confers susceptibility to thyroid associated orbitopathy. *Lancet*. 1999;354:743-744. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01465-8
12. Zhang Q, Yang YM, Lv XY. Association of Graves' disease and Graves' ophthalmopathy with the polymorphisms in promoter and exon 1 of cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 gene. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2006 Nov;7(11):887-891. doi: 10.1631/jzus.2006.B0887
13. Esteghamati A, Khalilzadeh O, Mobarra Z, Anvari M, Tahvildari M, Amiri HM, Rashidi A, Solgi G, Parivar K, Nikbin B, Amirzargar A. Association of CTLA-4 gene polymorphism with Graves' disease and ophthalmopathy in Iranian patients. *Eur J Intern Med*. 2009 Jul;20(4):424-428. doi: 10.1631/jzus.2006.B0887
14. Han S, Zhang S, Zhang W, Li R, Li Y, Wang Z, Xie Y, Mao Y. CTLA4 polymorphisms and ophthalmopathy in Graves' disease patients: association study and meta-analysis. *Hum Immunol*. 2006;67:618626. doi: 10.1016/j.humimm.2006.05.003
15. Zaletel K, Krhin B, Gaberscek S, Pirnat E, Hojker S. The influence of the exon 1 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene on thyroid antibody production in patients with newly diagnosed Graves' disease. *Thyroid*. 2002;12:373-376. doi: 10.1089/105072502760043431
16. Yan SL, Wang YX. The relevance of tumor necrosis factor alpha gene-863C/A polymorphism with thyroid-associated ophthalmopathy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2005;41:786-790. doi: 10.3760/j:issn:0412-4081.2005.09.005

Поступила 10.04.2018