

УДК 617.7

Роль цитокінів - інтерлейкінів 1- β та 10 у розвитку ендокринної офтальмопатії при хворобі Грейвса

Ю. В. Булдігіна, Г. А. Замотаєва, Г. М. Терехова, Н. М. Степура, В. М. Клочкова, Т. В. Федько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Київ (Україна)

E-mail:

Ендокринна офтальмопатія (ЕО) – захворювання, яке характеризується прогресуючим аутоїмунним запаленням в екстраокулярних м'язах та ретробульбарній клітковині і супроводжується інфільтрацією, набряком, проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, м'язів та сполучної тканини що призводить до погіршення якості життя, обмеження працездатності та, навіть, до атрофії ока. Доведено, що цитокіни приймають активну участь у розвитку аутоїмунної офтальмопатії при хворобі Грейвса. Так, було виявлено гіперекспресію Іл-1 β , Іл-2, Іл-4, Іл-5, Іл-6, Іл-8, Іл-10, FNO, які підвищуються у кілька разів при активній стадії офтальмопатії, але залишаються дискусійними питання щодо специфічності цитокінів при ЕО.

Мета: визначити вміст прозапальних цитокінів (Іл-1 β) та протизапальних цитокінів (Іл-10) при хворобі Грейвса, що ускладнена ЕО.

Матеріал і методи. Було обстежено 43 пацієнта з хворобою Грейвса, серед яких було 33 жінки і 10 чоловіків віком від 18 до 71 років. Пацієнти були розділені на дві групи, в залежності від наявності ЕО (24 особи з ЕО та 19 – без ЕО). Тривалість хвороби складала $2,2 \pm 0,4$ роки в групі пацієнтів з ХГ та ЕО проти $3,98 \pm 0,74$ роки в групі пацієнтів з ХГ без АО ($p < 0,05$). Всі хворі тривало лікувались анти тиреоїдними препаратами (мерказоліл, тирозол) і знаходились в стані медикаментозної компенсації на момент обстеження. За шкалою CAS, активність ЕО у всіх хворих з ХГ і АО складала більше 3-х балів (активна стадія ЕО). Проведено обстеження, яке включало: визначення об'єму щитоподібної залози (ЩЗ) за допомогою УЗД, визначення в крові ТТГ, Т4 і Т3 – вільних, антитіл до тиреопероксидази (АТПО), антитіл до рецептора ТТГ (АТ рТТГ), інтерлейкінів (Іл-1 β та Іл-10) у сироватці крові.

Результати. Рівень прозапальних цитокінів – Іл-1 β вірогідно ($p < 0,05$) збільшується у пацієнтів з хворобою Грейвса в порівнянні з контрольною групою здорових осіб. У пацієнтів з активною стадією ЕО на тлі хвороби Грейвса, рівень концентрації Іл-1 β вірогідно перевищує рівні групи пацієнтів без ЕО ($45,48 \pm 16,19$ пг/мл проти $10,44 \pm 5,17$ пг/мл; $P < 0,05$), що може вказувати на специфічність даного цитокіну, як маркера активності запального аутоїмунного процесу в орбітах. Концентрація протизапального цитокіна Іл-10 вірогідно збільшена у всіх пацієнтів з хворобою Грейвса, при цьому не відмічено різниці в рівні Іл-10 між групами пацієнтів з ЕО і без неї ($23,76 \pm 7,72$ пг/мл в групі з ЕО, $22,21 \pm 2,82$ пг/мл в групі без ЕО; $p > 0,05$).

Ключові слова:

хвороба Грейвса, ендокринна офтальмопатія, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-10

Актуальність. Ендокринна офтальмопатія (ЕО) – захворювання, яке характеризується прогресуючим аутоїмунним запаленням в екстраокулярних м'язах та ретробульбарній клітковині і супроводжується інфільтрацією, набряком, проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, м'язів та сполучної тканини, що призводить до погіршення якості життя, обмеження працездатності та, навіть, до атрофії ока.

В останнє десятиріччя активно вивчається роль цитокінів у патогенезі аутоїмунних захворювань загалом і ЕО, зокрема. Цитокіни відносяться до групи ендогенних пептидів з молекулярною масою 5-30 кД і продукуються широким спектром імунних клітин, а також ендотеліальними клітинами, фібробластами та ін. [1].

Інтерлейкін 1 β (Іл-1 β) відноситься до групи цитокінів із прозапальними властивостями, ефекти яких, в першу чергу пов'язані зі збільшенням синтезу білків гострої фази, пірогенних субстанцій, простагландинів, колагену та здатністю впливати на ендотелій судин [2, 3].

Іл-1 продукується багатьма клітинами організму, але переважно, активованими макрофагами і нейтрофілами, стимульованими В-клітинами і фібробластами. Родина ІЛ-1 включає 11 споріднених молекул, із яких найбільш значимі – ІЛ-1 α і ІЛ-1 β , які кодуються різними генами, але мають подібну структуру та біо-

логічну активність і зв'язують ті самі рецептори. Іл-1 α активує головним чином Т-лімфоцити, діє аутокрінним та паракрінним шляхом, в той час як Іл-1 β є багатофункціональним цитокіном з широким спектром активності [2].

У відповідь на запальні сигнали Іл-1 β швидко генерується і вивільняється багатьма різними типами імунних і неімунних клітин. Іл-1 β синтезується у формі білка-попередника і є активним виключно у секреторній формі. Навпаки, Іл-1 α конститутивно експресується в багатьох типах імунних клітин, здебільшого перебуває в якості внутрішньоклітинного попередника або у зв'язаній з мембраною формі [4].

Біологічна активність Іл-1 β має плейотропний характер, він приймає участь у регуляції запальної реакції та імунної відповіді. Іл-1 β стимулює антиген-презентуючу функцію макрофагів, дендритних клітин, активує специфічну субпопуляцію імунних клітин (ILC3 – innate lymphoid cells) та позаклітинні матриксні ферменти, приймає участь у формуванні постінфекційного імунітету, пригнічує синтез протеоглікану і колагену, стимулює диференціювання остеокластів із моноклеарних клітин-попередників, що викликають кісткову резорбцію. Як і інші «прозапальні» медіатори, Іл-1 β приймають участь у формуванні «загальних» симптомів запальних хвороб, таких як лихоманка, втрата апетиту, соціальна дезадаптація та ін. [5, 6, 7, 8, 9].

Захворювання, за яких відбувається гіперпродукція Іл-1 β , характеризуються розвитком тяжких запальних процесів. До них, зокрема, відносяться вроджені аутоімунні захворювання, подагра, хвороба Стілла, синдром Шніцлера, хвороба Бехчета, нейтрофільні дерматози, ревматоїдний артрит та ін. [2].

Іл-10 відносяться до групи протизапальних цитокінів, які є інгібіторами запалення та цитокинового каскаду [10].

Іл-10 продукується головним чином моноцитами і, в меншій мірі, лімфоцитами, включаючи Т-хелпери 2-го типу, тучними та регуляторними клітинами і деякими субпопуляціями активованих Т- і В-лімфоцитів.

Інтерлейкін-10 – це плейотропний цитокін, який грає важливу роль в регуляції функцій лімфоїдних і мієлоїдних клітин. Завдяки своїй здатності блокувати синтез цитокінів і деякі клітинні функції макрофагів, він є потужним супресором ефекторних функцій макрофагів, Т-клітин і NK-клітин. Крім того, Іл-10 бере участь в проліферації і диференціювання В-клітин, тучних клітин і тимоцитів [11].

Також Іл-10 гальмує проліферативну відповідь Т-клітин на антигени і мітогени, пригнічують здатність моноцитів презентувати антигени Т-клітинам та продукувати цитокіни (Іл-1, Іл-6, Іл-8, Іл-12, ФНП α , GM-CSF, G-CSF) [13]. Причинами активації продукції Іл-10 та зміщення балансу в сторону Т-хелперів-2 можуть бути: дія ендотоксину, викид катехоламінів та глюкокортикоїдів, як відповідної реакції на стрес, що

індукований бактеріальними чи хімічними факторами. Таким чином, Іл-10 розглядають, як потенційний ключовий фактор у гальмуванні запальних процесів та ініціації регенераційних процесів.

Доведено, що цитокіни приймають активну участь у розвитку аутоімунної офтальмопатії при хворобі Грейвса. Так, було виявлено гіперекспресію Іл-1 β , Іл-2, Іл-4, Іл-5, Іл-6, Іл-8, Іл-10, FNO, які підвищуються у кілька разів при активній стадії офтальмопатії [12]. Точиться певна дискусія щодо специфічності цитокінів при ЕО. Так, багато авторів вважають, що жоден з відомих натеper інтерлейкінів не є специфічним для ЕО [13]. Однак існують повідомлення про патогенетичну роль цитокінів - Іл-6, які підсилюють експресію рецептора ТТГ в орбітальних фібробластах та синтез специфічних антитіл В-лімфоцитами, концентрація яких корелює з активністю ЕО [14].

Нещодавно продемонстровано, що Іл-17 в активній стадії ЕО приймає участь в патологічній активації орбітальних фібробластів (CD90) – преадипоцитів і, таким чином, сприяє адипогенезу в орбітах [15]. Також виявлено прямі кореляційні зв'язки між концентрацією Іл-17 та рівнями антитіл до рецептора ТТГ, які є лабораторними маркерами активності аутоімунного процесу при ЕО [15]. Також було з'ясовано, що Іл-4 викликає проліферацію фібробластів і сприяє продукції гіалуронової кислоти в пізню стадію ЕО, що забезпечує розвиток фіброзу у ретро-бульбарній клітковині [16]. Існують повідомлення про збільшення рівнів протизапальних цитокінів - Іл-4 та Іл-10 в активній фазі ЕО та при більш тяжкому перебігу захворювання [12]. Таким чином, подальші дослідження ролі цитокінів у виникненні та прогресуванні ЕО є актуальними та мають практичну значимість у призмі пошуку лабораторних маркерів запалення при цій патології.

Підсумовуючи вищезазначене можна стверджувати, що вивчення цитокіно-опосередкованих шляхів розвитку ендокринної офтальмопатії за хвороби Грейвса є актуальним завданням, оскільки дозволить розробити в подальшому ефективні терапевтичні стратегії лікування.

Мета дослідження: визначити вміст прозапальних цитокінів (Іл-1 β) та протизапальних цитокінів (Іл-10) при хворобі Грейвса, що ускладнена ендокринною офтальмопатією.

Матеріал і методи

Для досягнення поставленої мети обстежено 43 пацієнта з хворобою Грейвса, серед яких було 33 жінки і 10 чоловіків віком від 18 до 71 років. Пацієнти були розділені на дві групи, в залежності від наявності АО (24 особи з АО та 19 – без АО). Групу пацієнтів з хворобою Грейвса та АО склали 24 особи (18 жінок і 6 чоловіків), віком від 18 до 71 року (середній вік – 46,69 $\pm$ 3,12 років). До групи пацієнтів з хворобою Грейвса без АО увійшло 19 пацієнтів (15 жінок і 4 чоловіків), віком від 27 до 67 років (середній вік 46,89 $\pm$ 2,67 років).

Всім хворим проводилось обстеження, яке включало визначення структурного стану щитоподібної залози (ЩЗ) за даними УЗД, гормональне обстеження (ТТГ, Т4-вільний (Т4-в), Т3-вільний (Т3-в)) та визначення антитиреоїдних антитіл (АТПО і АТ рТТГ). Визначення ТТГ, Т4-в, Т3-в та АТПО сироватці крові здійснювали в лабораторії відділення радіонуклідної діагностики та терапії радіо-фармацевтичними препаратами ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobas фірми 411 Roshe Diagnostics GmbH, ФРН.

Референтні значення для ТТГ складалі 0,27-4,20 мкОд/мл, для Т4в. – 0,93-1,71 нг/дл, для Т3в. – 2,02-4,43 пг/мл, АТПО – <34 Од/мл.

Дослідження АТ рТТГ виконували за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Siemens Architect 2000 (Німеччина) в комерційній лабораторії «Діла». Референтні значення для АТ рТТГ складалі для позитивного результату > 0,55 Од/л, для негативного < 0,55 Од/л.

Концентрацію цитокінів визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем виробництва ЗАО «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія) згідно інструкції. (Принцип методу полягає в наступному: один тип антитіл іммобілізуються на внутрішніх поверхнях вічок планшетів для мікротитрування, другий тип моноклональних антитіл до незалежного епітопу молекули: Іл-10 або Іл-1β знаходяться в наборі у виді кон'югату з біотином. Індикаторним компонентом є кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином, що має високу спорідненість з біотином. Після інкубації та промивок у вічка вносили кон'югат пероксидази зі стрептавідином, знову інкубували, промивали і додавали субстрат) Вимірювання активності зв'язаної пероксидази проводили на автоматичному фотометрі для мікропланшетів „Stat Fax 303+” (США).

Інтерлейкін-1β (Іл-1β) – чутливість: 1,0 пг/мл, діапазон вимірів: 0-250 пг/мл, інтерлейкін-10 (Іл-10) – чутливість: 1 пг/мл, діапазон вимірів: 0-500 пг/мл/ Референтні значення Іл-1β: 0-11 пг/мл (для 95% донорів). Наші попередні дані: контроль Іл-1β – (М±m) – 4,43±0,62 (21 особа); дані літератури – 3,36±1,01 (n=107). Референтні значення Іл-10: 0-9 пг/мл. Показники контрольної групи – 5,32±1,23 пг/мл.

УЗД ЩЗ проводилось за допомогою апаратів «Toshiba» SSA-580A та «Ultima» РА ГРИС. 941217.01343 ИЗ за стандартною методикою в положенні лежачи із закинутою назад головою. Розрахунок об'єму ЩЗ виконували за методом Brunn. Верхня межа нормального об'єму ЩЗ за цим методом становить 13 мм.куб.

Порівняння вмісту АТПО, АТ рТТГ, Іл-β, Іл-10 в групах пацієнтів з ХГ проведено з аналогічними показниками контрольної групи, яка складалась із 20 здорових жінок, віком від 36 до 42 років (середній вік – 40,1±1,80)

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стюдента. Середні значення представлені, як М±m. Відмінності вважали вірогідними за p<0,05.

Результати

В дослідження включено хворих з хворобою Грейвса (43 пацієнта), які були розділені на дві групи, в залежності від наявності ЕО. Тривалість хвороби складала 2,2±0,4 роки в групі пацієнтів з ХГ та ЕО проти 3,98±0,74 роки в групі пацієнтів з ХГ без ЕО (p<0,05). Всі хворі тривало лікувались антитиреоїдними препаратами (мерказоліл, тирозол) і знаходились в стані медикаментозної компенсації на момент дослідження. За шкалою CAS, активність ЕО у всіх хворих з ХГ і АО складала більше 3-х балів (активна стадія ЕО). Результати клінічного, інструментального та лабораторного обстеження хворих обох груп представлено в таблиці 1.

Як видно з представленої таблиці, рівні ТТГ та тиреоїдних гормонів (Т4-в, Т3-в) не відрізнялись серед хворих двох груп. Розміри ЩЗ пацієнтів обох груп значно перевищували нормальні референтні значення і не відрізнялись при порівнянні між групами.

Дослідження концентрації прозапальних цитокінів Іл-1β продемонструвало, що у пацієнтів обох груп цей показник вірогідно перевищував результати контрольної групи (p<0,05). Встановлено, що рівень концентрації Іл-1β був вірогідно вищим у пацієнтів з ЕО в порівнянні з групою пацієнтів без ЕО (45,48±16,19 проти 23,76±7,72; p<0,05). Результати представлені в таблиці 2.

Концентрація Іл-10 у пацієнтів обох груп також вірогідно перевищувала значення цього показника в контрольній групі (23,76±7,72 – пацієнти з ЕО; 22,21±2,82 – пацієнти без ЕО проти 5,32±1,23 в контрольній групі). При порівнянні рівня концентрації Іл-10 між групами, не було виявлено вірогідної різниці. Результати надані в таблиці 2.

Таблиця 1. Клінічні та лабораторні показники пацієнтів з хворобою Грейвса в залежності від наявності ЕО

Показники	ХГ з ЕО (n=24)	ХГ без ЕО (n=19)
Стать, Ж/Ч	18/6	15/4
Вік, роки	46,69±3,12	46,89±2,67
Тривалість захворювання, роки	2,2±0,4	3,98±0,74*
ТТГ, мОд	2,74±1,51	0,76±0,39
Т4-вільний, пг/мл	17,31±3,96	22,12±3,37
Т3-вільний, пг/мл	4,48±1,01	6,53±1,93
Об'єм ЩЗ, мм.куб	31,33±4,85	29,04±0,39

* – p<0,05 вірогідність різниці показників між групами хворих за t-критерієм Стюдента

Таблиця 2. Вміст Іл-1 β , Іл-10, АТПО і АТ рТТГ в крові пацієнтів з хворобою Грейвса, в залежності від наявності ЕО

Групи хворих	Іл-1 β , пг/мл	β Іл-10, пг/мл	АТПО, Од/мл	АТ рТТГ, Од/мл
Група ХГ з ЕО	45,48 $\pm$ 16,19	23,76 $\pm$ 7,72	289 $\pm$ 32,82	7,32 $\pm$ 1,68
Група ХГ без ЕО	10,44 $\pm$ 5,17	22,21 $\pm$ 2,82	319 $\pm$ 41,98	3,76 $\pm$ 0,2
Контрольна група	4,43 $\pm$ 0,62	5,32 $\pm$ 1,23	15,81 $\pm$ 3,11	0,46 $\pm$ 0,01
p1	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
p2	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Примітка. p1 – вірогідність різниці показників в порівнянні з групою контролю за t-критерієм Стюдента;
p2 – вірогідність різниці показників між групами пацієнтів (з/без ЕО) за t-критерієм Стюдента

Також, очікувано не було виявлено вірогідної різниці в значеннях АТПО. Значення АТ рТТГ перевищували референтні значення в обох групах хворих, а при порівнянні результатів між групами було виявлено вірогідне збільшення цього показника у пацієнтів з ЕО (7,32 $\pm$ 1,68 Од/мл проти 3,76 $\pm$ 0,2 Од/мл; p=0,04). Отримані результати очікувані і збігаються з даними літературних джерел, оскільки рівень АТ рТТГ є діагностичним маркером активності аутоімунного процесу при ЕО.

Обговорення

Таким чином, отримані нами дані вказують на вірогідне підвищення концентрації прозапальних цитокінів Іл-1 β та АТ рТТГ у пацієнтів з хворобою Грейвса і ЕО, в порівнянні з пацієнтами без ЕО (45,48 $\pm$ 16,19 пг/мл проти 10,44 $\pm$ 5,17 пг/мл; p<0,05). Це може свідчити про специфічність цього показника, як діагностичного маркера при аутоімунному процесі в орбітах.

Результати нашого дослідження співпадають з даними інших авторів, які вказують на активацію орбітальних фібробластів при ЕО, що здатні секретувати прозапальні цитокіни - Іл-1 β , Іл-1 α , Іл-6, Іл-8 для «підтримання» запалення в орбітах [17].

Відомо, що Іл-10 є цитокіном, який не тільки пригнічує клітинний імунітет, але й стимулює гуморальну реакцію. Наше дослідження продемонструвало вірогідне збільшення його концентрації в обох групах пацієнтів з хворобою Грейвса, що очікувано супроводжувалось високими рівнями АТ рТТГ. Але різниця між групами пацієнтів в залежності від наявності ЕО була відсутня (23,76 $\pm$ 7,72 пг/мл в групі з ЕО; 22,21 $\pm$ 2,82 пг/мл в групі без ЕО). Таким чином, була відсутня очікувана відповідь – збільшення концентрації протизапального цитокіна Іл-10 на підвищення рівня прозапального Іл-1 β в групі пацієнтів з ЕО.

Аналогічні результати були отримані іншими авторами, які прийшли до висновку, що експресія мРНК Іл-10 може бути збільшена при аутоімунних захворюваннях щитовидної залози - як при ХГ так і при хворобі Хашимото, при цьому їх дія може бути спрямована на стимуляцію проліферації В-клітин та синтез антитіл, а не на пригнічення вивільнення прозапального цитокіну [18].

Література

1. **Gianoukakis A. G.** Cytokines, Graves' diseases and thyroid associated ophtalmopathy / A. G. Gianoukakis, N. Khadavi, T. J. Smith // *Thyroid*. – 2008. – Vol. 18, № 9. – P. 953-958.
2. **Guo H.** Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics / H. Guo, J. B. Callaway, J. P. Ting // *Nat. Med.*. – 2015. – Vol. 21, № 7. – P. 677-687.
3. Насонов Е. Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека / Е. Л. Насонов, М. С. Елисеев // *Научно-практическая ревматология*. – 2016. – Т. 54, № 1. – С. 60-77.
4. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus / C. M. Larsen, M. Faulenbach, A. Vaag [et al.] // *New Engl. J. Med.*. – 2007. – Vol. 356, № 15. – P. 1517-1526.
5. Насонов Е. Л. Интерлейкин 1 и его роль в патологии человека / Е. Л. Насонов // *Терапевтический архив*. – 1987. – № 12. – С. 112-117.
6. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень / А. Е. Ильина, М. Л. Станислав, Л. Н. Денисов, Е. Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология*. – 2011. – Т. 49, № 5. – С. 62-71.
7. **Dinarello S. A.** Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans / S. A. Dinarello, J. W. van der Meer // *Semin. Immunol.*. – 2013. – Vol. 25, № 6. – P. 469-484.
8. Gabay G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases / G. Gabay, C. Lamacchia, G. Palmer // *Nat. Rev. Rheumatol.*. – 2014. – Vol. 6, № 4. – P. 232-241.
9. Interleukin-1 as common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils and perspectives / G. Lopalco, L. Cantarini, A. Vitale [et al.] // *Mediators Inflamm.*. – 2015; 2015: 194864. Published online 2015 Feb 16. doi: 10.1155/2015/194864 PMID: PMC4345261
10. **Asadullah K.** Interleukin-10 therapy – review of new approach / K. Asadullah, W. Sterry, H. D. Volk // *Pharmacological reviews*. – 2003. – Vol. 55, № 2. – P. 241-269.
11. Ляшенко А. А. К вопросу о систематизации цитокинов / А. А. Ляшенко, В. Ю. Уваров // *Успехи совр. биологии*. – 2001. – Т. 121, № 6. – С. 589-603.
12. Роль некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в течении эндокринной офтальмопатии / В. В. Харинцев, О. В. Серебрякова, Д. М. Серкин [и др.] // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2016. – № 2. – С. 33-40.
13. Genetic associations of interleukin-related genes with Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis / K. H. Wong, S. S. Rong, K. K. Chong [et al.] // *Sci. Rep.*. – 2015. – Vol. 5. – P. 16672.

14. 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 / M. Slowik, D. Urbaniak-Kujda, A. Bohdanowicz-Pawlak [et al.] // *Endocr. Res.* – 2012. – Vol. 37, № 2. – P. 89-95.
15. Regulation of orbital fibrosis and adipogenesis by pathogenic Th17 cells in Graves' orbitopathy / S. Fang, Y. Huang, S. Zhong [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 102, № 11. – P. 4273-4283.
16. Monokine induced by interferon γ (IFN γ) (CXCL9) and IFN γ inducible T-cell α -chemoattractant (CXCL11) involvement in Graves' disease and ophthalmopathy: modulation by peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists / Antonelli A., Ferrari S., Fallahi P. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 5. – P. 1803-1809.
17. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms / J. J. Khong, A. A. McNab, P. R. Eb-eling [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 100, № 1. – P. 142–150.
18. IL-10 expression in thyroid glands: protective or harmful role against thyroid autoimmunity? / J. R. de la Vega, J. C. Vilaplana, A. Biro [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1998. – Vol. 113, № 1. – P. 126–135.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 08.04.2021

Роль цитокинов - интерлейкинов 1- β и 10 в развитии эндокринной офтальмопатии при болезни Грейвса

Булдыгина Ю.В., Замотаева Г.А., Терехова Г.Н., Степура Н.Н., Клочкова В.Н., Федько Т.В.

ДУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»; Киев (Украина)

Введение. Эндокринная офтальмопатия (ЭО) – заболевание, которое характеризуется прогрессирующим аутоиммунным воспалением в экстраокулярных мышцах и ретробульбарной клетчатке, сопровождающееся инфильтрацией, отёком, пролиферацией ретробульбарной жировой клетчатки, мышц и соединительной ткани, что приводит к снижению качества жизни, ограничению трудоспособности и, даже, к атрофии глаза. Доказано, что цитокины принимают активное участие в развитии аутоиммунной офтальмопатии при болезни Грейвса (БГ). Так, было выявлено гиперэкспрессию Ил-1 β , Ил-2, Ил-4, Ил-5, Ил-6, Ил-8, Ил-10, фактора некроза опухолей (ФНО), которые возрастают в несколько раз при активной стадии ЭО, однако остаются дискуссионными вопросы касательно специфичности цитокинов при ЭО.

Цель: оценить содержание провоспалительных цитокинов (Ил-1 β) и противовоспалительных цитокинов (Ил-10) при болезни Грейвса (БГ), которая осложнена ЭО. **Материалы и методы.** Были обследованы 43 пациента с БГ, среди которых было 33 женщины и 10 мужчин в возрасте от 18 до 71 года. Пациенты были разделены на две группы, в зависимости от наличия ЭО (24 больных с ЭО и 19 – без ЭО). Длительность болезни составляла 2,2 $\pm$ 0,4 года в группе пациентов с БГ и ЭО против 3,98 $\pm$ 0,74 в группе пациентов с БГ без ЭО ($P < 0,05$). Все больные получали длительную те-

рапию антигипертиреозными препаратами (мерказолил, тирозол) и находились в состоянии медикаментозной компенсации на момент обследования. По шкале CAS, активность ЭО у всех больных с БГ и ЭО составила больше 3-х баллов (активная стадия ЭО). Всем пациентам проведено обследование, которое включало: определение объёма щитовидной железы с помощью ультразвукового исследования, определение в крови ТТГ, Т4 и Т3 – свободных, антител к тиреопероксидазе (АТПО), антител к рецептору ТТГ (АТ рТТГ), интерлейкинов (Ил-1 β и 10).

Результаты. Уровень провоспалительных цитокинов – Ил-1 β достоверно ($p < 0,05$) возрастает у пациентов с болезнью Грейвса в сравнении с контрольной группой здоровых лиц. У пациентов с активной стадией ЭО при болезни Грейвса, уровень концентрации Ил-1 β достоверно превышает данный показатель в группе пациентов без ЭО (45,48 $\pm$ 16,19 пг/мл против 10,44 $\pm$ 5,17 пг/мл; $p < 0,05$), что может указывать на специфичность данного цитокина как маркера активности воспалительного аутоиммунного процесса в орбитах. Концентрация противовоспалительного цитокина Ил-10 достоверно увеличена у всех пациентов с болезнью Грейвса, при этом не отмечено различий в уровнях Ил-10 между группами пациентов с ЭО и без неё (23,76 $\pm$ 7,72 пг/мл в группе с ЭО/22,21 $\pm$ 2,82 пг/мл в группе без ЭО; $p > 0,05$).

Ключевые слова: болезнь Грейвса, эндокринная офтальмопатия, интерлейкин-1 β , интерлейкин-10