

## Оригинальные работы

## Роль полиморфизмов Gly482Ser гена PPARGC 1A и Ala203Pro гена PPARGC 1B в развитии эндокринной офтальмопатии

Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Серкин М.А., Серкина М.В.,  
Харинцева С.В., Страмбовская Н.Н., Просяник В.И.

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, Россия

**Цель.** Изучить связь полиморфизмов Gly482Ser гена PPARGC 1A и Ala203Pro гена PPARGC 1B с развитием эндокринной офтальмопатии (ЭОП).

**Материалы и методы.** Обследовано 88 человек: 52 пациента с ЭОП, 36 здоровых лиц. Определяли полиморфизмы Gly482Ser гена PPARGC 1A и Ala203Pro гена PPARGC 1B методом полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** При ЭОП обнаружены отличия в распространенности аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов по сравнению с контролем. Распространенность генотипов и аллелей у пациентов с ЭОП: Gly/Gly – 38,5%, Gly/Ser – 34,6%, Ser/Ser – 26,9%, Gly-аллеля – 55,8%, Ser-аллеля – 44,2% гена PPARGC 1A; Ala/Ala – 19,2%, Ala/Pro – 55,8%, Pro/Pro – 25%, Ala-аллеля – 47,1%, Pro-аллеля – 52,9% гена PPARGC 1B. Распространенность генотипов и аллелей у лиц контрольной группы: Gly/Gly – 38,9%, Gly/Ser – 44,4%, Ser/Ser – 16,7%, Gly-аллеля – 61,1%, Ser-аллеля – 38,9% гена PPARGC 1A; Ala/Ala – 25%, Ala/Pro – 58,3%, Pro/Pro – 16,7%, Ala-аллеля – 54,2%, Pro-аллеля – 45,8% гена PPARGC 1B.

**Выводы.** При ЭОП чаще встречаются генотипы Ser482Ser PPARGC 1A, Pro203Pro PPARGC 1B и аллели Ser полиморфизма Gly482Ser PPARGC 1A, Pro полиморфизма Ala203Pro PPARGC 1B, а также реже встречаются генотипы Gly482Ser PPARGC 1A, Ala203Ala PPARGC 1B и аллели Gly полиморфизма Gly482Ser PPARGC 1A, Ala полиморфизма Ala203Pro PPARGC 1B. Полиморфизмы и аллели Gly482Ser гена PPARGC 1A и Ala203Pro гена PPARGC 1B не модифицируют риск развития ЭОП.

**Ключевые слова:** эндокринная офтальмопатия, коактиватор пролифератора-активатора пероксисом, PPARGC 1A, PPARGC 1B, Gly482Ser, Ala203Pro.

## Polymorphism of Gly482Ser PPARGC 1A and Ala203Pro PPARGC 1B in the pathogenesis of Graves' orbitopathy

Serkin D.M., Serebryakova O.V., Serkin M.A., Serkina M.V.,  
Kharintzeva S.V., Strambovskaia N.N., Prosyanyk V.I.

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

**Aim.** To examine the association of polymorphisms Gly482Ser PPARGC 1A and Ala203Pro PPARGC 1B with the development of thyroid eye disease (TEO).

**Materials and methods.** A total of 88 people: 52 patients with TEO, 36 – healthy individuals. Identified polymorphisms Gly482Ser PPARGC 1A and Ala203Pro PPARGC 1B by PCR.

**Results.** When TEO detected differences in the frequency of allele and genotype SNPs investigated compared with the control. The prevalence of genotypes and alleles in patients with TEO (Gly/Gly – 38.5%, Gly/Ser – 34.6%, Ser/Ser – 26.9%, Gly-allele – 55.8%, Ser-allele – 44.2% gene PPARGC 1A; Ala/Ala – 19.2%, Ala/Pro – 55.8%, Pro/Pro – 25%, Ala-allele – 47.1%, Pro-allele – 52.9% gene PPARGC 1B). The prevalence of genotypes and alleles in the control group (Gly/Gly – 38.9%, Gly/Ser – 44.4%, Ser/Ser – 16.7%, Gly-allele – 61.1%, Ser-allele – 38.9% of the gene PPARGC 1A; Ala/Ala – 25%, Ala/Pro – 58.3%, Pro/Pro – 16.7%, Ala-allele – 54.2%, Pro-allele – 45.8% of the gene PPARGC 1B).

**Conclusion.** At TEO more common genotypes Ser482Ser PPARGC 1A, Pro203Pro PPARGC 1B and Ser allele polymorphism Gly482Ser PPARGC 1A, Pro polymorphism Ala203Pro PPARGC 1B, as well as less common genotypes Gly482Ser PPARGC 1A, Ala203Ala PPARGC 1B and Gly allele polymorphism Gly482Ser PPARGC 1A, Ala polymorphism Ala203Pro PPARGC 1B. Polymorphisms and allele Gly482Ser PPARGC 1A gene and gene Ala203Pro PPARGC 1B do not modify the risk of TEO.

**Key words:** thyroid eye disease, endocrine ophthalmopathy, Graves' ophthalmopathy, peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator, PPARGC 1A, PPARGC 1B, Gly482Ser, Ala203Pro.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — самостоятельное заболевание, которое характеризуется иммуномедиаторным воспалением преимущественно в экстраокулярных мышцах, ретробульбарной клетчатке, слезных железах, с поражением всех структур орбиты [1, 2]. Возникновение ЭОП тесно ассоциировано с аутоиммунным процессом в щитовидной железе, тиреоидная дисфункция оказывает значимое влияние на возникновение, течение и исходы ЭОП [1, 3]. Аутоиммунный процесс в орбите приводит к поражению глазодвигательных мышц с их утолщением, возможным нарушением функции, к увеличению в объеме орбитальной клетчатки, что приводит к основным клиническим проявлениям ЭОП: экзофтальму, диплопии, фиксации глазного яблока [3, 4]. Для подтверждения диагноза ЭОП применяются различные инструментальные методы исследования структур орбит (компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография), для этого заболевания характерно обнаружение утолщения и повышения рентгеновской плотности глазодвигательных мышц, увеличение рентгеновской плотности ретробульбарной клетчатки, изменение размеров и структуры слезной железы, возможно обнаружение сдавления зрительного нерва [5–8].

В общей популяции распространенность ЭОП достигает 16 женщин и 2,9 мужчин на 100 000 населения, по данным других литературных источников, составляет 0,8–1,2% [1–3]. Среди всей популяции в мире распространенность тиреотоксикоза достигает 2%, при этом у большинства (40–60%) развивается ЭОП [1, 3]. Глазные симптомы могут появляться как до клинического проявления тиреотоксикоза, так и сопутствовать ему или возникать спустя многие годы [1]. В структуре заболеваемости ЭОП преобладают легкое и умеренно-тяжелое течение заболевания, на долю тяжелых форм, угрожающих потерей зрения, приходится лишь 3–5% всех случаев [9, 10].

В современных представлениях о патогенезе ЭОП важная роль отводится активации процесса адипогенеза в пределах глазницы [2, 11, 12]. Происходит процесс дифференцировки орбитальных фибробластов и преадипоцитов на фоне иммунной стимуляции в зрелые адипоциты, что приводит к увеличению объема орбитальной клетчатки [13, 14]. В ретробульбарной ткани, взятой у пациентов с ЭОП, обнаружена повышенная в 44 раза экспрессия гена PPAR $\gamma$  по сравнению с ретробульбарной клетчаткой практически здоровых лиц [12]. Участие PPAR $\gamma$  в механизме развития ЭОП подтверждается и клиническими наблюдениями [15]. В наших работах было продемонстрировано наличие ассоциации некоторых полиморфизмов гена PPARC с развитием ЭОП [16–18].

Также имеются данные об участии белка теплового шока 90 кДа в развитии ЭОП, участвующего в функционировании суперсемейства стероидных рецепторов, к которым относится и PPAR $\gamma$  [18–20].

Функционирование рецептора PPAR $\gamma$  связано с действием его коактиваторов, кодируемых генами PPARGC 1A и PPARGC 1B. В связи с этим представляет большой клинический и теоретический интерес значение вклада точечных мутаций генов PPARGC 1A и PPARGC 1B в развитие ЭОП. Для молекулярно-генетического исследования были выбраны следующие точечные мутации: PPARGC 1A (Ala203Pro) и PPARGC 1B (Gly482Ser).

## Цель

Целью настоящей работы явилось установление роли вклада полиморфизмов Ala203Pro PPARGC 1A и Gly482Ser PPARGC 1B в развитие ЭОП.

## Материал и методы

Исследование проводилось среди лиц европейской расы, коренных жителей Забайкалья. Было обследовано 52 больных ЭОП в возрасте 48 [33; 55] лет. Мужчин было 10 (19,2%). Контрольная группа представлена 36 здоровыми лицами, сопоставимыми по полу и возрасту. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия”, протокол №16 от 26.11.2010; у всех лиц, включенных в исследование, было получено добровольное информированное согласие.

## Критерии включения в исследование

В исследование включались пациенты с ЭОП в любую фазу заболевания и любой степени тяжести, вне зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний щитовидной железы, в возрасте 15–71 лет. Диагноз ЭОП устанавливался на основании клинической картины, подтверждался при проведении КТ орбит (утолщение и/или увеличение рентгеновской плотности глазодвигательных мышц, изменение плотности ретробульбарной клетчатки, уменьшение расстояния между межскуловой линией и задним полюсом глазного яблока) и был подтвержден осмотром офтальмолога.

Критерии исключения из исследования:

- родственники включенных в обследование лиц;
- беременность.

Молекулярно-генетическое тестирование ДНК выполнялось методом полимеразной цепной реакции в крови и включало исследование полиморфизмов генов PPARGC 1A (Gly482Ser) и PPARGC 1B (Ala203Pro).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 6,1. Генотипы и аллели анализировались при помощи критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Вычислялись отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) развития ЭОП при наличии различных аллелей и генотипов.

Для определения частот аллельных вариантов генов применялись закон Харди–Вайнберга и формула Харди–Вайнберга.

## Результаты

Распространенность генотипов мутации PPARGC 1A (Gly482Ser) в контрольной группе: нормальная гомозигота (Gly/Gly) – 38,9%, гетерозигота (Gly/Ser) – 44,4%, мутантная гомозигота (Ser/Ser) – 16,7% (табл. 1).

В исследуемой группе распространенность генотипов мутации PPARGC 1A (Gly482Ser) представлена следующим образом: нормальная гомозигота (Gly/Gly) – 38,5%, гетерозигота (Gly/Ser) – 34,6%, мутантная гомозигота (Ser/Ser) – 26,9%, что статистически значимо отличалось от контрольной группы ( $\chi^2 = 13,48$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,001$ ) (табл. 1). В группе пациентов с ЭОП чаще встречался нормальный гомозиготный генотип Gly/Gly, а в контрольной группе – гетерозиготный генотип Gly/Ser. Распространенность нормального гомозиготного генотипа Gly/Gly оказалась сопоставимой в обеих исследуемых группах (табл. 1).

Частота аллеля Gly в контрольной группе составила 61,1%, частота аллеля Ser – 38,9% (табл. 1).

Частота аллеля Gly в изучаемой группе составила 55,8%, частота аллеля Ala – 44,2%, что статистически значимо отличалось от контрольной группы ( $\chi^2 = 16,02$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. 1). Среди обследованных пациентов с ЭОП по сравнению с контролем реже встречался нормальный аллель Gly и чаще – мутантный аллель Ser (табл. 1).

У носителей аллеля Gly ОР развития заболевания составил 0,91 (95% ДИ, 0,72–1,17), ОШ = 0,8 (95% ДИ, 0,44–1,48) (табл. 1).

ОР развития ЭОП в группе носительства патологического аллеля Ser оказался в 1,09 раза выше (95% ДИ, 0,85–1,4), чем среди лиц с нормальным аллельным вариантом, ОШ = 1,25 (95% ДИ, 0,68–2,3) (табл. 1).

У лиц с гомозиготным Gly/Gly генотипом ОР развития ЭОП составил 0,99 (95% ДИ, 0,69–1,42), ОШ = 0,98 (95% ДИ, 0,41–2,35) по сравнению с носителями Ser-аллеля (табл. 1).

ОР формирования ЭОП в группе гетерозиготного генотипа Gly/Ser составил 0,84 (95% ДИ, 0,58–1,22) в сравнении с лицами с гомозиготными вариантами генотипа, ОШ = 0,66 (95% ДИ, 0,28–1,58) (табл. 1).

Лица, являющиеся мутантными гомозиготами Ser/Ser, имели ОР возникновения ЭОП, равный 1,25 (95% ДИ, 0,88–1,79), в сравнении с носителями Gly/Gly и Gly/Ser, ОШ = 1,84 (95% ДИ, 0,63–5,37) (табл. 1).

Статистически значимое изменение риска развития ЭОП при исследовании полиморфизмов PPARGC 1A Gly482Ser нами обнаружено не было (табл. 1).

Распространенность генотипов мутации PPARGC 1B (Ala203Pro) в контрольной группе: нормальная гомозигота (Ala/Ala) – 25%, гетерозигота (Ala/Pro) – 58,3%, мутантная гомозигота (Pro/Pro) – 16,7% (табл. 2).

В исследуемой группе распространенность генотипов мутации PPARGC 1B (Ala203Pro) представлена следующим образом: нормальная гомозигота (Ala/Ala) – 19,2%, гетерозигота (Ala/Pro) – 55,8%, мутантная гомозигота (Pro/Pro) – 25%, что статистически значимо отличалось от контрольной группы ( $\chi^2 = 11,32$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,003$ ).

В группе пациентов с ЭОП чаще, чем в контрольной группе, встречался мутантный гомозиготный генотип Pro/Pro и реже – нормальный гомози-

**Таблица 1.** Распространенность генотипов и аллелей мутации PPARGC 1A (Gly482Ser) в исследуемой и контрольной группах, относительный риск и отношение шансов

| Генотип или аллель | Пациенты с ЭОП ( $n = 52$ ) | Контроль ( $n = 36$ ) | ОР (95% ДИ)      | ОШ (95% ДИ)      | $\chi^2$ | $p$    |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------|------------------|----------|--------|
| Gly/Gly            | 20 (38,5%)                  | 14 (38,9%)            | 0,99 (0,69–1,42) | 0,98 (0,41–2,35) | 13,48    | 0,001  |
| Gly/Ser            | 18 (34,6%)                  | 16 (44,4%)            | 0,84 (0,58–1,22) | 0,66 (0,28–1,58) |          |        |
| Ser/Ser            | 14 (26,9%)                  | 6 (16,7%)             | 1,25 (0,88–1,79) | 1,84 (0,63–5,37) |          |        |
| Аллель Gly         | 58 (55,8%)                  | 44 (61,1%)            | 0,91 (0,72–1,17) | 0,8 (0,44–1,48)  | 16,02    | <0,001 |
| Аллель Ser         | 46 (44,2%)                  | 28 (38,9%)            | 1,09 (0,85–1,4)  | 1,25 (0,68–2,3)  |          |        |

*Примечание.*  $n$  – количество обследованных, ОР – относительный риск, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал,  $\chi^2$  – хи-квадрат,  $p$  – уровень значимости различий между группами.

готный генотип Ala/Ala. Превалирующим в структуре обоих исследуемых групп оказался гетерозиготный генотип Ala/Pro, встречающийся приблизительно в половине случаев.

Частота аллеля Ala в контрольной группе составила 54,2%, частота аллеля Pro – 45,8%. Частота аллеля Ala в изучаемой группе составила 47,1%, частота аллеля Pro – 52,9%, что статистически значимо отличалось от контрольной группы ( $\chi^2 = 17,23$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,001$ ). Среди обследованных пациентов с ЭОП по сравнению с контролем реже встречался нормальный аллель Ala и чаще – мутантный аллель Pro.

ОР развития ЭОП в группе носительства нормального аллеля Ala составил 0,89 (95% ДИ, 0,7–1,14) в сравнении с лицами с мутантным аллельным вариантом, ОШ = 0,75 (95% ДИ, 0,41–1,38).

Вычисляли ОР возникновения ЭОП у лиц-носителей мутантного аллеля Pro по сравнению с носителями нормального аллеля: ОР = 1,12 (95% ДИ, 0,88–1,44), ОШ = 1,33 (95% ДИ, 0,73–2,42).

Для нормальных гомозигот Ala/Ala мутации Ala203Pro гена PPARG 1B высчитывали ОР возникновения ЭОП: ОР = 0,86 (95% ДИ, 0,54–1,38), ОШ = 0,71 (95% ДИ, 0,26–1,99).

ОР развития ЭОП в группе гетерозиготного генотипа Ala/Pro составил 0,96 (95% ДИ, 0,68–1,36) в сравнении с лицами с гомозиготными вариантами генотипа, ОШ = 0,91 (95% ДИ, 0,38–2,13).

У лиц, являющихся мутантными гомозиготами Pro/Pro, повышен риск развития ЭОП: ОР = 1,21 (95% ДИ, 0,84–1,75), ОШ = 1,67 (95% ДИ, 0,57–4,9).

## Обсуждение

Медиана возраста лиц с ЭОП в нашем исследовании составила 48 [33; 55] лет, пик заболеваемости пришелся на 44–57 лет, что достаточно точно согласуется с литературными сведениями [2, 3, 10]: пики заболеваемости ЭОП могут приходиться на 40–50 и 60–70 лет [3, 10], средний возраст больных составляет от 35 до 59 лет [2].

В нашей работе ЭОП чаще страдали женщины, как и в работах других исследователей [2–4, 10]. Считается, что женский пол характеризуется в 2,7–5,25 раза большим риском развития заболевания [1, 3].

Обнаруженные нами отличия в распространенности генотипов и аллелей полиморфизмов генов PPARGC 1A (Gly482Ser) и PPARGC 1B (Ala203Pro) у пациентов с ЭОП позволяют лишь предполагать генетическую предрасположенность развития заболевания у лиц с определенными мутациями генов PPARGC 1A и PPARGC 1B. О верности нашего предположения свидетельствуют имеющиеся данные об ассоциации с ЭОП и влиянии на риск ее развития мутаций гена PPARG и информации о регулировании его функции специфическими коактиваторами PPARGC 1A и PPARGC 1B [11, 16–18]. Против данной гипотезы выступает отсутствие обнаружения нами значимого изменения ОР и ОШ развития ЭОП у пациентов с различными исследованными генотипами и аллелями.

Возможно, полиморфизмы PPARGC 1A и PPARGC 1B моделируют чувствительность PPARG к субстратам, что приводит к стимуляции трансформации орбитальных фибробластов и способствует формированию ЭОП.

## Выводы

У лиц с ЭОП обнаружены отличия во встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов PPARGC 1A (Gly482Ser) и PPARGC 1B (Ala203Pro) по сравнению с контролем. При ЭОП чаще встречаются генотипы Ser482Ser PPARGC 1A, Pro203Pro PPARGC 1B и аллели Ser полиморфизма Gly482Ser PPARGC 1A, Pro полиморфизма Ala203Pro PPARGC 1B, а также реже встречаются генотипы Gly482Ser PPARGC 1A, Ala203Ala PPARGC 1B и аллели Gly полиморфизма Gly482Ser PPARGC 1A, Ala полиморфизма Ala203Pro PPARGC 1B.

В настоящей работе нами не обнаружены генотипы, изменяющие риск развития ЭОП. Статисти-

**Таблица 2.** Распространенность генотипов и аллелей мутации PPARG 1B (Ala203Pro) в исследуемой и контрольной группах, относительный риск и отношение шансов

| Генотип или аллель | Пациенты с ЭОП ( $n = 52$ ) | Контроль ( $n = 36$ ) | ОР (95% ДИ)      | ОШ (95% ДИ)      | $\chi^2$ | $p$    |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------|------------------|----------|--------|
| Ala/Ala            | 10 (19,2%)                  | 9 (25%)               | 0,86 (0,54–1,38) | 0,71 (0,26–1,99) | 17,23    | <0,001 |
| Ala/Pro            | 29 (55,8%)                  | 21 (58,3%)            | 0,96 (0,68–1,36) | 0,91 (0,38–2,13) |          |        |
| Pro/Pro            | 13 (25%)                    | 6 (16,7%)             | 1,21 (0,84–1,75) | 1,67 (0,57–4,9)  |          |        |
| Аллель Ala         | 49 (47,1%)                  | 39 (54,2%)            | 0,89 (0,7–1,14)  | 0,75 (0,41–1,38) |          |        |
| Аллель Pro         | 55 (52,9%)                  | 33 (45,8%)            | 1,12 (0,88–1,44) | 1,33 (0,73–2,42) |          |        |

*Примечание.*  $n$  – количество обследованных, ОР – относительный риск, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал,  $\chi^2$  – хи-квадрат,  $p$  – уровень значимости различий между группами.

чески значимого влияния различных аллелей исследованных полиморфизмов PPARGC 1A (Gly482Ser) и PPARGC 1B (Ala203Pro) на риск развития ЭОП не выявлено.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ МД-4448.2013.7.

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Список литературы

- Бровкина А.Ф. *Болезни орбиты: Руководство для врачей*. 2-е изд. — М.: ООО “Медицинское информационное агентство”; 2008. [Brovkina AF. *Bolezni orbity: Rukovodstvo dlya vrachei*. 2nd ed. Moscow: “Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo”; 2008. (In Russ).]
- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд. // Проблемы эндокринологии. — 2012. — Т. 58. — №6 — С. 24–32. [Petunina NA, Trukhina LV, Martirosyan NS. Endocrine ophthalmopathy: State-of-the-art approaches. *Problemy Endokrinologii*. 2013;58(6):24–32. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201258624-32
- Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Brovkina AF. *Endokrinnyaya oftal'mopatiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ).]
- Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Просяник В.И. Клиническая характеристика эндокринной офтальмопатии в Забайкалье. // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2011. — Т. 9. — №1 — С. 168–171. [Serkin DM, Serebryakova OV, Prosyani VI. Clinical characteristic of Graves' orbitopathy in region Zabaykalye. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2011;9(1):168–171. (In Russ).]
- Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Просяник В.И., и др. Рентгенологическая характеристика эндокринной офтальмопатии в условиях Забайкалья. // Кубанский научный медицинский вестник. — 2011. — №1. — С.145–148. [Serkin DM, Serebryakova OV, Prosyani VI, et al. X-ray characteristic of graves orbitopathy in region Zabaykalye. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2011;(1):145–148. (In Russ).]
- Шеремета М.С., Свириденко Н.Ю., Ремизов О.В., и др. Клинико-рентгенологические взаимоотношения при эндокринной офтальмопатии. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2009. — Т.5. — №1 — С.53–57. [Sheremeta MS, Sviridenko NJ, Lihvanceva VG, et al. Clinicoradiologic relationships in case of Grave's orbitopathy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2009;5(1):53–57. (In Russ).] doi: 10.14341/ket20095153-57
- Яценко О.Ю. Объемно-топографические и структурные изменения мягких тканей вершины орбиты при оптической нейропатии у пациентов с отечным экзофтальмом. // Офтальмология. — 2014. — Т. 11. — №2 — С. 48–54. [Yatsenko OY. Volumetric, topographic and structural changes of orbital apex soft tissues in optic neuropathy caused by edematous exophthalmos. *Oftal'mologiya*. 2014;11(2):48–54. (In Russ).]
- Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Чепурина А.А., и др. Диагностическая ценность МСКТ орбит в определении активности эндокринной офтальмопатии. // Медицинская визуализация. — 2014. — №4 — С.14–21. [Sviridenko NY, Belovalova IM, Chepurina AA, et al. Diagnostic significance of MSCT orbits in determining the activity of Graves' orbitopathy. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2014;(4):14–21. (In Russ).]
- Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives. *Endocrine Rev*. 2000;21(2):168–199. doi: 10.1210/edrv.21.2.0393.
- Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12(10):855–860. doi: 10.1089/105072502761016476.
- Debril M-B, Renaud J-P, Fajas L, et al. The pleiotropic functions of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *J Mol Med*. 2000;79(1):30–47. doi: 10.1007/s001090000145
- Kumar S, Coenen MJ, Scherer PE, et al. Evidence for enhanced adipogenesis in the orbits of patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):930–935. doi: 10.1210/jc.2003-031427
- Sorisky A, Pardasani D, Gagnon A, et al. Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(9):3428–3431. doi: 10.1210/jcem.81.9.8784110.
- Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, et al. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (ppar $\gamma$ ), and thyrotropin receptor by ppar $\gamma$  agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2352–2358. doi: 10.1210/jcem.87.5.8472
- Starkey K, Heufelder A, Baker G, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  in thyroid eye disease: Contraindication for thiazolidinedione use? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):55–59. doi: 10.1210/jc.2002-020987
- Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Серкин М.А., и др. Роль полиморфизмов PRO12ALA и C1431T PPARG $\gamma$  в развитии эндокринной офтальмопатии. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2013. — Т.9. — №3 — С.51–55. [Serkin DM, Serebryakova OV, Serkin MA, et al. Polymorphism of PRO12ALA and C1431T PPARG $\gamma$  in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(3): 51–55. (In Russ).] doi: 10.14341/ket20139351-55.
- Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Харинцева С.В., и др. Значение сочетаний полиморфизмов PRO12ALA и C1431T PPARG $\gamma$  в формировании эндокринной офтальмопатии. // Забайкальский медицинский вестник. — 2014. — №2 — С. 38–43. [Serkin DM, Serebryakova OV, Kharintseva SV, et al. Znachenie sochetanii polimorfizmov PRO12ALA i C1431T PPARG $\gamma$  v formirovanii endokrinnoi oftal'mopatii. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2014;(2):38–43. (In Russ).]
- Серкин Д.М. Роль белков теплового шока и антител к ним, полиморфизма PPARG $\gamma$  рецептора в патогенезе эндокринной офтальмопатии: Дисс. ... канд. мед. наук. — Чита; 2013. [Serkin DM. *Rol' belkov teplovogo shoka i antitel k nim, polimorfizma PPARG $\gamma$  retseptora v patogeneze endokrinnoi oftal'mopatii* [dissertation]. Chita; 2013. (In Russ).]

19. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Харинцева С.В., Харинцев В.В. Система сывороточных белков теплового шока при эндокринной офтальмопатии. // Забайкальский медицинский вестник. — 2013. — №1 — С.57—61. [Serkin DM, Serebryakova OV, Kharintseva SV, Kharintsev VV. System of serum heat shock protein in thyroid eye disease. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2013;(1):57-61. (In Russ).]
20. Патент РФ на изобретение №2503011/ 27.12.13. Бюл. №36. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Серкин М.А., и др. Способ индивидуального назначения системной пульс-терапии глюкокортикостероидами пациентам с эндокринной офтальмопатией. [Patent RUS №2503011/ 27.12.13. Byul. №36. Serkin DM, Serebryakova OV, Serkin MA et al. *Sposob individual'nogo naznacheniya sistemoi pul's-terapii glyukokortikosteroidami patsientam s endokrinnoi oftal'mopatiei*. (In Russ).]

---

**Серкин Дмитрий Михайлович** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия”, Чита, Россия. **Серебрякова Ольга Владимировна** — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия”, Чита, Россия. **Серкин Михаил Анатольевич** — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия”, Чита, Россия. **Серкина Марина Владиславовна** — аспирант кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия”, Чита, Россия. **Харинцева Светлана Владимировна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии и оториноларингологии, ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия”, Чита, Россия. **Страмбовская Наталья Николаевна** — к.м.н., доцент, заведующая лабораторией молекулярной генетики, НИИ молекулярной медицины, ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия”, Чита, Россия. **Просяник Вера Ивановна** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия”, Чита, Россия.

Для корреспонденции: Серкин Дмитрий Михайлович — serkind@yandex.ru