

DOI: <https://doi.org/10.24412/2076-4812-2026-1376-29-36>

Иммунопатогенез аутоиммунной офтальмопатии и таргетная медикаментозная терапия



Короленко Г.Г.,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической эндокринологии
Института повышения квалификации врачей и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета

Данилова Л.И.,

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической эндокринологии
Института повышения квалификации врачей и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета

Korolenko G.G., Danilova L.I.

Institute for Advanced Training and Retraining of Personnel of Healthcare of the Belarusian State Medical University, Minsk

Immunopathogenesis of autoimmune ophthalmopathy and targeted pharmacotherapy

Резюме. Аутоиммунная офтальмопатия (АИО) представляет собой самостоятельное органоспецифическое аутоиммунное заболевание, вовлекающее в патологический процесс все структуры орбиты и существенно снижающее качество жизни пациентов за счет изменений внешнего вида и нарушений зрительных функций. Лечение АИО является одной из сложнейших клинических задач и часто сопряжено с неудовлетворительными результатами. Высокие дозы глюкокортикоидов являются терапией первой линии при активной АИО средней и тяжелой степени и демонстрируют выраженный противовоспалительный эффект. Однако их эффективность часто является преходящей, с высокой частотой рецидивов и побочными эффектами, ограничивающими долгосрочное применение. Иммуносупрессивная терапия второй линии бывает неэффективна у пациентов, у которых хронический воспалительный процесс уже вызвал фиброзные изменения в орбитах. В статье рассматриваются современные представления о патогенезе АИО и таргетной медикаментозной терапии, направленной на ключевые звенья патологического процесса с целью раннего предупреждения фиброобразования орбитальных тканей при АИО.

Ключевые слова: аутоиммунная офтальмопатия, иммунопатогенез, таргетная медикаментозная терапия.

Для цитирования: Короленко Г.Г., Данилова Л.И. Иммунопатогенез аутоиммунной офтальмопатии и таргетная медикаментозная терапия // Медицинские новости. – 2026. – №1. – С. 29–36.

Summary. Autoimmune ophthalmopathy (AIO) is an independent organ-specific autoimmune disease that affects all orbital structures and significantly reduces patients' quality of life due to changes in appearance and visual dysfunction. Treating AIO remains one of the most challenging clinical tasks and is often associated with unsatisfactory outcomes. High-dose glucocorticoids are considered first-line therapy for moderate to severe active AIO due to their potent anti-inflammatory effects. However, their efficacy is frequently transient, with a high rate of relapse and adverse effects that limit long-term use. Second-line immunosuppressive therapy may be ineffective in patients with chronic inflammation that has already led to fibrotic changes in the orbit. This article reviews current concepts of AIO pathogenesis and targeted pharmacotherapy aimed at key mechanisms of the disease process, with the goal of preventing early fibrotic transformation of orbital tissues in AIO.

Keywords: autoimmune ophthalmopathy, immunopathogenesis, targeted pharmacotherapy.

For citation: Korolenko G.G., Danilova L.I. Immunopathogenesis of autoimmune ophthalmopathy and targeted pharmacotherapy // *Meditsinskie novosti*. – 2026. – N1. – P. 29–36.

Аутоиммунная офтальмопатия (АИО) представляет собой самостоятельное органоспецифическое аутоиммунное заболевание, вовлекающее в патологический процесс все структуры орбиты и существенно снижающее качество жизни пациентов за счет изменений внешнего вида (экзофтальм, отек периорбитальных мягких

тканей, косоглазие, неравномерность глазных щелей) и нарушений зрительных функций (диплопия, снижение остроты зрения, язвы роговицы) [7]. АИО характеризуется в разной степени выраженным экзофтальмом и ограничением подвижности глазных яблок, пери- и ретробульбарным отеком. При осложненных формах возможны изменения

роговицы вплоть до развития язвенного дефекта, часто возникает внутриглазная гипертензия. Нередким осложнением является оптическая нейропатия. При тяжелых формах существует прямая угроза потери зрения и инвалидизации. Косметический дефект, наблюдаемый даже при легких формах заболевания, способен вызвать тяжелую психосо-

* Начало – в №12 2025 г., продолжение – в №2 2026 г.

циальную дезадаптацию у пациента. В исследовании С. Ferlov-Schwensen и соавт. было показано, что у пациентов с болезнью Грейвса (БГ) с АИО повышен риск самоубийства по сравнению с пациентами с БГ без АИО [17].

АИО встречается у 25–50% пациентов с БГ, при этом частота варьирует в зависимости от этнической принадлежности [10]. Однако, согласно литературным данным, при применении высококачественных методов визуализации признаки субклинического поражения глаз обнаруживаются у большинства пациентов с БГ [23].

Лечение АИО является одной из сложнейших клинических задач и часто сопряжено с неудовлетворительными результатами. Основным методом лечения активной АИО средней и тяжелой степени остаются высокие дозы глюкокортикоидов, обладающие выраженным противовоспалительным действием. Применение пульс-терапии метилпреднизолоном (МП) демонстрирует положительное влияние на снижение воспаления и улучшение показателей клинической активности в уменьшении воспаления и улучшении показателей клинической активности на ранней, активной воспалительной фазе АИО. Однако, на поздних стадиях АИО, характеризующихся фиброзными изменениями орбитальных тканей, эффективность глюкокортикоидов существенно снижается, что подчеркивает необходимость применения таргетной терапии, направленной на различные звенья патогенеза АИО [32].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития АИО, а также ее частая ассоциация с аутоиммунной патологией щитовидной железы (ЩЖ) до сих пор остаются недостаточно изученными. К настоящему времени выдвинуто множество гипотез о первичном антигене, запускающем патологический процесс как изолированно в орбите, так и при сочетании АИО с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ. Дальнейшее изучение патогенетических основ АИО остается приоритетным направлением, способным существенно повлиять на стратегии терапии и прогноз заболевания. Углубленное понимание молекулярных механизмов заболевания расширит потенциальные методы лечения пациентов с АИО и устранил необходимость

в реконструктивной хирургической терапии [7, 32, 39, 40].

Общеизвестно, что АИО может предшествовать, следовать или совпадать с появлением признаков тиротоксикоза* на фоне БГ. В 7–8% случаев АИО может возникать при эутироидном/гипотироидном хроническом аутоиммунном тиреоидите Хашимото (АИТ) [5]. Описаны случаи появления признаков АИО спустя несколько месяцев после перенесенного подострого тиреоидита [22], а также возникновение БГ и АИО после тонко-игольной аспирационной биопсии узлов ЩЖ [38]. Вместе с тем нередко случаи появления признаков АИО у пациентов при отсутствии патологии ЩЖ – эутироидная болезнь Грейвса [76].

Согласно современным представлениям, рецептор тиротропного гормона (ТТГ) – TSHR считается основной мишенью для иммунологической атаки в патогенезе АИО, что подтверждается рядом экспериментальных и клинических исследований [47]. Показано, что существует корреляция между активностью и тяжестью АИО и уровнем антител к TSHR [76]. В то же время у многих пациентов с БГ клинически значимое поражение орбиты не развивается. Некоторый уровень экспрессии TSHR выявляется в других структурах организма [1]. При этом установлено, что TSHR экспрессируется в тканях орбиты в норме, однако иммунореактивный ответ наблюдается исключительно при АИО [73].

Выявленные различия в клинической картине позволяют предположить, что для развития АИО необходимо сочетание нескольких условий. Начальным звеном патогенеза АИО может быть генерация аутоантител в орбите, однако ее наличие оказывается недостаточным для запуска заболевания у некоторых пациентов. Не исключается воздействие других иммунологических агентов, природа которых остается предметом активного научного поиска [73]. Дополнительные факторы могут включать генетическую предрасположенность, факторы окружающей среды, такие как табачный дым или инфекция [75].

Антитела к TSHR гетерогенны и обладают как стимулирующим, так и блокирующим потенциалом. Их определяют методом, основанным на конкурентном ингибировании связывания меченого ТТГ с TSHR – методом TBI (TSH-binding inhibition – ингибирование связывания

ТТГ). Антитела, обнаруженные этим методом, обозначаются как TBII (TSH-binding inhibitory immunoglobulins – иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ) [62]. Доступные сегодня коммерческие наборы для определения антител к TSHR (TSHR-Ab), или TBII, выявляют все виды антител – и блокирующие, и стимулирующие. В зависимости от вида используемых меченых антител для анализа (человеческие, свиные и т.д.), метки молекулы ТТГ, а также фазы, на которой они крепятся (твердая, жидкая), выделяют наборы 1-го, 2-го и 3-го поколения [14]. Коммерческие наборы 3-го поколения обладают наибольшей чувствительностью и специфичностью для определения TBII. Согласно современным представлениям, TSHR-Ab является независимым фактором риска развития АИО и может предсказать тяжесть и исход этого заболевания [14]. В то же время TSHR-Ab иногда не обнаруживаются у пациентов с тяжелой АИО [67]. Нередким является сочетание тиреоидита Хашимото в состоянии гипотироза, АИО и высоких значений антител к TSHR.

С клинической точки зрения интерес представляют стимулирующие антитела к TSHR – TSAb (TSHR Stimulating Ab), которые определяются с помощью клеточного биоанализа. Сообщалось о положительной корреляции между уровнями TSAb и клинической активностью АИО [19]. Клеточные биоанализы, измеряющие стимулирующие TSAb, показали более высокую чувствительность и специфичность, чем обычно используемые иммуноанализы [61]. При применении чувствительных биоанализов стимулирующие TSAb выявляются у большинства пациентов с БГ, однако у пациентов с АИО их концентрация оказывается втрое выше и тесно связана с активностью и тяжестью заболевания [43].

Традиционно считалось, что началом иммунопатогенеза АИО, как и любого другого аутоиммунного заболевания, является активация В- и Т-лимфоцитов, запускающая каскад аутоиммунных реакций. Под действием пусковых механизмов вирусной или бактериальной инфекции, токсинов, курения, радиации, стресса у генетически предрасположенных лиц в мягких тканях орбиты экспрессируются аутоантигены, в том числе TSHR. Т-лимфоциты распознают антигены через свои по-

* здесь и далее термин «тиреоидит» и его производные употребляются в изложении авторов.

верхностные рецепторы, В-лимфоциты продуцируют антитела против этих антигенов. Т-клетки более разнообразны, чем В-клетки, дифференцируясь во множество различных типов эффекторных клеток, включая цитотоксические Т-клетки CD8⁺ (CD – кластер дифференцировки, определяемый как группа белковых молекул на поверхности клеток) и хелперные Т-клетки CD4⁺ со множеством подтипов Th1, Th2, Th17 [9]. В сегодняшнем понимании патогенеза АИО лимфоциты рассматриваются как критически важные для инициирования и поддержания воспаления и ремоделирования тканей клеточные элементы в силу их взаимодействия с тканями орбиты. Хотя прогресс в изучении аутоиммунных процессов очевиден, точные механизмы взаимодействия между вовлеченными клетками остаются недостаточно изученными. Регуляция каждого компонента этой сложной клеточной сети оказывает существенное влияние на формирование эффективных терапевтических стратегий для пациентов с АИО.

На протяжении длительного времени для модуляции продукции антител В-лимфоцитами используется ритуксимаб (РТ), представляющий собой химерное моноклональное антитело, специфичное к антигену CD20⁺, экспрессируемому на поверхности В-клеток. Вызывая быстрое истощение В-клеток от стадии пре-В-клеток до зрелых В-клеток и В-клеток памяти, а также короткоживущих плазматических клеток в периферических и лимфоидных органах, считается, что РТ ингибирует действия В-клеток и снижает синтез патогенных аутоантител [60]. Согласно полученным результатам, РТ рассматривается только как терапия второй линии при активной умеренной и тяжелой форме АИО, преимущественно в случаях с ограниченной продолжительностью активной фазы заболевания. Основное действие данного препарата направлено на снижение воспалительных изменений в мягких тканях орбиты, однако его эффективность в отношении коррекции диплопии и уменьшения степени проптоза остается ограниченной [7, 8].

Метотрексат – еще один иммунодепрессант, снижающий активацию Т- и В-лимфоцитов, антагонист фолиевой кислоты. В 2019 году K.L. Yong и соавт. представили ретроспективный анализ клинических данных 72 пациентов с тяжелой АИО, осложненной компрессионной оптической нейропатией.

В исследовании оценивалась эффективность терапии, проводимой в виде монотерапии МП или в сочетании МП с метотрексатом [81]. Результаты показали, что комбинированная терапия оказалась намного эффективней, чем монотерапия МП [81].

Циклоспорин, являющийся ингибитором кальциневрина, препятствует секреции IL-2 из Т-лимфоцитов. Несмотря на отсутствие убедительных данных об эффективности циклоспорина в качестве монотерапии при АИО, его применение в сочетании с пероральным преднизолоном при умеренной и тяжелой степени заболевания демонстрирует более выраженный терапевтический эффект и снижение частоты рецидивов. В исследовании G. Kahaly и соавт. [27] протокол лечения включал 5 мг/кг циклоспорина в течение 12 месяцев в сочетании со 100 мг перорального преднизона в уменьшающихся дозах в течение 3 месяцев. В работе M.F. Prummel и соавт. [54] комбинированная терапия применялась к пациентам с недостаточным клиническим ответом на монотерапию, при этом применялись более высокие дозы циклоспорина (7,5 мг/кг) и перорального преднизона (60 мг) ежедневно. Наиболее часто наблюдаемые побочные эффекты лечения включали дозозависимую гепато- и нефротоксичность, что существенно ограничивает широкое использование циклоспорина в клинической практике.

Азатиоприн, обладающий антипролиферативными свойствами, также использовался в качестве средства стероидсберегающей терапии. В крупном рандомизированном исследовании CIRTED было показано, что использование азатиоприна в сочетании с глюкокортикоидами способствует улучшению клинических показателей в течение 48 недель у пациентов с активной умеренной и тяжелой формой АИО [56]. Побочные эффекты, такие как угнетение функции костного мозга и гепатотоксичность, хорошо известны в связи с широким применением азатиоприна при различных аутоиммунных заболеваниях, что в определенной степени ограничивает его активное использование в терапии АИО.

Согласно Клиническим практическим рекомендациям 2021 года Европейской группы по изучению орбитопатии Грейвса (EUGOGO), применение вышеуказанных препаратов является обоснованным в сочетании с терапией

МП в качестве стероидсберегающей терапии для достижения стабильных результатов в случаях рефрактерного течения АИО [7].

Особое внимание в современных исследованиях уделяется изучению иммунологических механизмов, в частности роли различных субпопуляций Т-лимфоцитов, в развитии и прогрессировании АИО. На ранней стадии АИО клетки Т-хелперов 1 типа (Th1) доминируют в иммунных реакциях в орбитах. Клетки Т-хелперы 17 типа (Th17), характеризующиеся продукцией интерлейкина IL-17A, IL-17F и IL-22, являются жизненно важными эффекторными клетками в защите хозяина от определенных патогенов, а также могут вызывать воспаление тканей и аутоиммунитет [35]. Th17 коррелируют со многими аутоиммунными заболеваниями человека, включая БГ, и могут играть ключевую роль в патогенезе АИО. При АИО и БГ доля Th17 и уровень продуцируемого ими цитокина IL-17A значительно увеличены, что может свидетельствовать об их патогенетической роли как при АИО, так и при БГ. Это обстоятельство подчеркивает потенциал данного цитокина в качестве терапевтической мишени при АИО [51]. Предположительно, IL-17A является одним из тех гуморальных факторов, которые участвуют в активации орбитальных фибробластов (ОФ) и их пролиферации, тогда как инактивация пути IL-17 снижает фиброз во многих тканях. Комплексное исследование IL-17 может существенно расширить понимание патогенеза АИО и способствовать разработке новых методов лечения данного аутоиммунного заболевания [32].

Согласно современным представлениям, ОФ являются центральным звеном в иммунопатогенезе АИО и представляют собой гетерогенную популяцию клеток, обладающих различными фенотипами. ОФ CD34⁺ – предполагаемые производные циркулирующих фиброцитов CD34⁺ костного мозга и клеток, участвующих в заживлении ран, образовании рубцов и фиброзе. Многочисленные фиброциты CD34⁺ были обнаружены в тканях орбиты при АИО, тогда как в здоровых орбитах они отсутствовали. Эти данные свидетельствуют о том, что фиброциты инфильтрируют орбитальные ткани при АИО, опосредуя воспаление и фиброз. Кроме того, они обладают значительной антигенпрезентирующей способностью [12].

ОФ CD34+ определяются в орбите при АИО и экспрессируют множественные аутоантигены ЦЖ, включая TSHR, тироглобулин, тиропероксидазу и симпортер йодида натрия [18]. Активированные ОФ выделяют хемоаттрактант семейства C-C RANTES (англ. Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted), что приводит к дальнейшему привлечению большего количества лимфоцитов в орбиты и неконтролируемым воспалительным реакциям [16].

Описан еще один механизм инициации каскада иммунных реакций активированными ОФ [47]. Они могут напрямую активировать иммунный ответ посредством экспрессии CD40+. Лиганд CD40+ (CD40L), обнаруженный на CD4+ Т-клетках, создает мостик CD40-CD40L, который активирует ОФ для высвобождения цитокинов и иммунных медиаторов. Фиброциты и ОФ CD34+ экспрессируют и выделяют несколько важных цитокинов. К ним относятся интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 и IL-23, среди которых особое место занимает IL-6. Согласно современным представлениям, IL-6 и его рецептор формируют критический иммунологический узел, регулирующий иммунный ответ [47].

IL-6 является мощным провоспалительным цитокином, участвующим в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, рассеянный склероз и системная красная волчанка. При АИО IL-6 усиливает экспрессию TSHR в ОФ [26]. Кроме того, у пациентов с АИО были обнаружены более высокие уровни IL-6 в слезной жидкости по сравнению с контрольной группой, что демонстрировало положительную корреляцию с показателями активности заболевания по шкале CAS [79]. Таким образом, ингибирование пути IL-6 рассматривается как перспективное направление в лечении активной АИО.

Тоцилизумаб (ТЦЗ) представляет собой моноклональное антитело к рецептору IL-6. В рандомизированном контролируемом исследовании J.V. Perez-Moreiras и соавт. была оценена эффективность ТЦЗ у пациентов со стероидрезистентной активной АИО средней и тяжелой степени тяжести [52]. В исследование были включены 32 пациента, рандомизированные в группу ТЦЗ (8 мг/кг внутривенно один раз в 4 недели 4 раза) или плацебо. Снижение активности заболевания по шкале CAS наблюдалось у 93,3% и 86,7% пациентов, получавших ТЦЗ, на

16-й и 40-й неделях соответственно, по сравнению с 59% в группе плацебо на обоих этапах наблюдения. Основные клинические преимущества заключались в улучшении состояния мягких тканей, однако существенного влияния на выраженность проптоза и диплопии зафиксировано не было. Тем не менее, выраженный противовоспалительный эффект ТЦЗ при активной АИО делает его перспективным терапевтическим агентом. В мета-анализе, включавшем 12 исследований с участием 219 пациентов, получавших ТЦЗ по поводу стероидрезистентной АИО средней и тяжелой степени, было продемонстрировано достоверное снижение уровня CAS (в среднем на 4,6 балла), проптоза (в среднем на 2,04 мм), уровня антител к TSHR (в среднем на 10,62 МЕ/л), а также умеренное уменьшение выраженности диплопии [65].

В настоящее время продолжается рандомизированное двойное слепое исследование фазы IIb (ClinicalTrials.gov: NCT04876534), направленное на сравнение эффективности ТЦЗ и пульс-терапии МП в качестве стартовой терапии активной АИО средней и тяжелой степени. Параллельно проводится проспективное наблюдательное исследование (ClinicalTrials.gov: NCT06367517), целью которого является оценка долгосрочной эффективности и безопасности применения ТЦЗ у пациентов с активной, умеренной и тяжелой стероидрезистентной АИО [32].

Сатрализумаб, являющийся антагонистом рецептора IL-6, изучается в рамках двухмногоцентровых двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований III фазы (ClinicalTrials.gov: NCT05987423, NCT06106828), направленных на оценку его эффективности, безопасности и фармакокинетических характеристик при умеренной и тяжелой форме АИО.

Сарилумаб – другое моноклональное антитело к IL-6, обладающее более сильной связывающей способностью, чем ТЦЗ, продемонстрировал потенциальную клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности при умеренной и тяжелой АИО в ретроспективных наблюдательных исследованиях [32, 48].

Перспективными являются исследования, посвященные моноклональному антителу LASN01, нацеленному на рецептор интерлейкина-11 (IL-11R). Первоначально разработанный для

лечения идиопатического легочного фиброза [11], данный препарат продемонстрировал потенциал в модуляции фибротических процессов. В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование II фазы, направленное на оценку эффективности и безопасности препарата при АИО (идентификаторы ClinicalTrials.gov: NCT06226545) [32].

Популяция орбитальных фибробластов (ОФ), представленных в орбите при АИО, включает в себя подгруппы, выделенные на основании наличия или отсутствия Thy-1, который является гликопротеином клеточной поверхности CD90+ [63]. Относительно недифференцированные фибробласты могут принимать определенный фенотип в соответствии с факторами микроокружения, которым они подвергаются. ОФ Thy-1⁺ дифференцируются в миофибробласты при их активации трансформирующим фактором роста β – TGF- β (transforming growth factor β) [36], тогда как фибробласты Thy-1⁻ дифференцируются в зрелые адипоциты при воздействии агонистов γ -рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором – PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma) [24]. Фибробласты могут подвергаться дифференцировке в адипоциты и миофибробласты в зависимости от окружающей их среды [47]. Популяция ОФ типа Thy-1⁻ дифференцируется в зрелые жировые клетки, способствуя избыточному адипогенезу в орбите. Thy-1⁺ фибробласты под воздействием TGF- β дифференцируются в миофибробласты с высоким содержанием актина, коллагена типа 1 и фибронектина. Предполагается, что экспрессия функционально активного TSHR на поверхности преадипоцита, как агониста PPAR- γ , приводит к стимуляции адипогенеза в орбите [70]. В свою очередь, стимуляция адипогенеза приводит к разрастанию жировой ткани в ретробульбарной клетчатке. С другой стороны, пролиферация фибробластов ведет к рубцеванию и атрофии экстраокулярных мышц (ЭОМ) с утратой глазодвигательной активности. Таким образом, ОФ играют ключевую роль не только в раннем воспалительном процессе орбиты, но и выступают основным субстратом тканевого ремоделирования с развитием фиброза ЭОМ.

Ряд антипролиферативных препаратов оказывает комплексное воздействие как на ОФ, так и на ключевые звенья

иммунного ответа – Т- и В-лимфоциты. Микофеноловая кислота (микофенолат), являясь селективным иммунодепрессантом, ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, которая блокирует синтез ДНК и оказывает цитостатическое действие на дифференцировку и генерацию В- и Т-клеток, а также синтез иммунных маркеров на поверхности иммунных клеток [3]. Микофенолат ингибирует пролиферацию Т- и В-клеток, а также образование антител и молекул адгезии, тем самым модулируя воспаление тканей. Наиболее выраженный эффект препарата наблюдается в фазе активной клеточной пролиферации, характерной для раннего этапа развития АИО, что делает его особенно эффективным в дебюте заболевания [41]. Кроме того, микофенолат продемонстрировал антифибротические свойства, ингибируя пролиферацию и функции фибробластов [58]. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании (MINGO) было включено 164 пациента с активной умеренной и тяжелой АИО. Участники были рандомизированы для получения пульс-терапии МП в суммарной дозе 4,5 г в течение 12 недель или комбинации МП в течение 12 недель и микофенолата натрия 720 мг ежедневно в течение 24 недель [30]. Группа, в которой проводилась комбинированная терапия, продемонстрировала более высокую частоту ответа на 24-й неделе (71% против 53%) и устойчивую частоту ответа на 36-й неделе (67% против 43%). На основании этих данных Европейская группа по изучению орбитопатии Грейвса (EUGOGO) рекомендует применение МП в виде пульс-терапии в сочетании с низкими дозами микофенолата в качестве безопасной и доступной терапии первой линии при активной АИО [6].

Под воздействием факторов воспаления увеличивается продукция фибробластами гликозаминогликанов, которые интенсивно накапливаются, поскольку ОФ не выделяют гиалуронидазу [9]. Это приводит к прогрессивному отеку ретробульбарных тканей, способствуя развитию клинических проявлений АИО, таких как проптоз и ограничение подвижности глазного яблока.

Помимо TSHR, который считается основной мишенью стимулирующих аутоантител при АИО, все больше данных указывают на участие рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) в патогенезе заболевания. IGF-1R представляет собой повсеместно

экспрессируемый гетеротетрамерный белок, участвующий в регуляции пролиферации и метаболической функции многих типов клеток. Это тирозинкиназный рецептор, состоящий из двух субъединиц. Потенциальные функциональные связи между сигнальными путями TSHR и IGF-1R были впервые описаны почти два десятилетия назад. T.Korn и соавт. предположили, что антитела к TSHR могут взаимодействовать с рецепторами, в состав которых входит тирозинкиназа, включая IGF-1R [35]. В дальнейшем D. Tramontano и соавт., используя клональную линию фолликулярных клеток щитовидной железы крысы (FRTL-5), продемонстрировали, что IGF-1 способен усиливать действие ТТГ *in vitro* [68]. Несмотря на широкую экспрессию, уровень IGF-1R значительно повышается в ОФ и тиреоцитах у пациентов с АИО и БГ [64], что подчеркивает его возможную роль в патогенетических механизмах и делает его перспективной терапевтической мишенью [64].

TSHR и IGF-1R образуют функциональный сигнальный комплекс, причем сигнал, инициированный через тот или другой рецептор, зависит от активности IGF-1R. Данное обстоятельство предполагает механизм, включающий перекрестное взаимодействие двух рецепторов и, возможно, трансактивацию IGF-1R через активацию TSHR [69]. Кроме того, некоторые исследователи обнаружили анти-IGF-1R аутоантитела у пациентов с АИО [46]. Остается неопределенным, играют ли функциональные активизирующие аутоантитела, направленные на эпитопы на IGF-1R, важную роль в развитии заболевания. Центральное участие IGF-1R в опосредовании сигнализации, спровоцированной аутоантителами к TSHR, стало основой для терапевтического воздействия на IGF-1R. Два многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследования тепротумаба – моноклонального антитела, направленного против IGF-1R – были проведены в исследовательских центрах Северной Америки и Европы [29]. Оба исследования показали, что препарат может эффективно снижать как активность, так и тяжесть АИО [29]. Важно отметить, что такие резистентные проявления АИО, как проптоз и диплопия были существенно скорректированы на фоне терапии тепротумабом.

До недавнего времени экспериментальная модель АИО отсутствовала.

Однако в работе S. Moshkelgosha и соавт. была предложена модель, основанная на иммунизации самок мышей линии BALB/c плазмидой, кодирующей А-субъединицу человеческого TSHR. Эта процедура приводила к ремоделированию орбитальной ткани, воспроизводя ключевые патогенетические черты АИО. У иммунизированных животных выявлялись аутоантитела к TSHR и IGF-1R, при этом преобладали антитела, блокирующие TSHR. Повышенные уровни ТТГ указывали на развитие гипотиреоза. Морфологически орбитальная патология характеризовалась интерстициальным воспалением экстраокулярных мышц с отложением гликозаминогликанов. Магнитно-резонансная томография выявляла гипертрофию орбитальных мышц и экзофтальм. Визуально наблюдались признаки хемоза, включая расширение и полнокровие сосудов орбиты. В контрольной группе, получавшей плазмиды без гена А-субъединицы TSHR, подобных изменений не отмечалось. Полученные данные подтверждают, что TSHR является ключевым патогенным антигеном в развитии АИО [49].

Еще одним фармакологическим агентом, воздействующим на IGF-1R, является линситиниб. Это пероральный низкомолекулярный ингибитором киназы IGF-1R и рецептора инсулина. В модели АИО на мышах линситиниб демонстрировал выраженную эффективность в предотвращении развития и прогрессирования заболевания. Его действие сопровождалось снижением инфильтрации орбитальной ткани макрофагами и Т-лимфоцитами, подавлением воспалительного процесса и адипогенеза [21]. В условиях *in vitro* линситиниб индуцировал апоптоз и ингибировал пролиферацию клеток, экспрессирующих IGF-1R и TSHR, что подтверждает его направленное действие на ключевые патогенетические мишени АИО [42]. Клиническая эффективность и безопасность линситиниба были оценены в многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с участием 90 пациентов с активной АИО средней и тяжелой степени. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие линситиниб (75 мг/150 мг два раза в день), или плацебо в течение 24 недель. Линситиниб в дозе 150 мг два раза в день достиг значимой частоты ответа по показателю проптоза у 52% пациентов на 24-й неделе терапии [40]. Совокупность факторов – перораль-

ная форма введения, убедительные доклинические и клинические данные, а также благоприятный профиль безопасности – позволяет рассматривать линситиниб как перспективный терапевтический агент для лечения АИО.

Еще одним способом воздействия на IGF-1R является рапамицин, представляющий собой ингибитор комплекса mTOR1 (mammalian target of rapamycin). Препарат рапамицина, или сиролимус, применяется в клинической практике в области трансплантационной медицины. Благодаря своим иммуносупрессивным и антипролиферативным свойствам, его эффективность продемонстрирована при ряде заболеваний, характеризующихся патологической клеточной пролиферацией (например, туберозный склероз, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, лимфангиолеймиоматоз). Учитывая, что mTOR1 является ключевым элементом сигнального каскада фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), опосредующего нисходящую передачу сигналов от IGF-1R, сиролимус рассматривается как потенциальный терапевтический агент при АИО. Экспериментальное исследование *in vitro* показало, что сиролимус значительно уменьшает фиброз в ОФ у пациентов с АИО [57]. У пациентов с активной формой АИО наблюдалась гиперактивация сигнального пути mTOR в CD4⁺ цитотоксических Т-лимфоцитах, тогда как воздействие рапамицина приводило к снижению их численности и цитотоксической активности. Эти данные указывают на участие mTOR1-зависимых механизмов в патогенезе АИО и подчеркивают потенциал сиролимуса как модулятора иммунного ответа в данной патологии [82].

С учетом патогенетической общности АИО и БГ, особый интерес представляет терапевтическое воздействие на TSHR, который в настоящее время признан ключевой мишенью обоих заболеваний. Высокоаффинное моноклональное антитело K1-70, блокирующее TSHR, было выделено из лимфоцитов пациента с гипотирозом и антителами к TSHR. В рамках клинического исследования фазы 1 K1-70 продемонстрировал способность снижать активность заболевания, оцениваемую по шкале CAS, а также уменьшать выраженность проптоза у пациентов с АИО [15].

Другое ингибирующее антитело к TSHR (GenSci098) получило одобрение Управления по санитарному надзору

за качеством пищевых продуктов и медикаментов США на проведение клинических испытаний [66]. Помимо биологических агентов, разработаны низкомолекулярные антагонисты TSHR, включая SYD5115, ANTAG и S37a, которые продемонстрировали способность блокировать повышенную активность TSHR *in vitro* [31]. Все эти препараты обладают способностью ингибировать патологическую активацию рецептора, что делает их потенциально применимыми как в лечении БГ, так и АИО. Универсальность терапевтического действия на оба заболевания, обусловленная общей патогенетической мишенью, представляет собой ключевое преимущество данных препаратов.

Одним из перспективных терапевтических направлений в лечении аутоиммунных заболеваний, включая АИО, является ингибирование неонатального фрагмента кристаллизующегося рецептора (FcRn). FcRn играет ключевую роль в рециркуляции иммуноглобулинов класса G (IgG), предотвращая их лизосомальную деградацию и тем самым продлевая период их полураспада до 20–23 дней. Это способствует поддержанию высоких концентраций циркулирующих IgG, включая патогенные аутоантитела [55]. Блокада FcRn становится привлекательной стратегией для снижения циркулирующих уровней патогенных аутоантител, а ингибиторы FcRn показали положительную клиническую эффективность при различных аутоиммунных, гематологических и неврологических заболеваниях. Следует отметить, что отдельные ингибиторы FcRn получили одобрение регулирующих органов для лечения иммунной тромбоцитопении, пурпуры и генерализованной миастении [2]. В контексте АИО, применение батоклимаба – ингибитора FcRn – в виде еженедельных подкожных инъекций в дозе 680 мг на протяжении 12 недель привело к снижению титра антител к TSHR на 60% [28]. Клинически это сопровождалось снижением активности заболевания по шкале CAS, снижением выраженности проптоза и уменьшением объема орбитальных мышц, что подтверждает терапевтический потенциал FcRn-таргетной стратегии в лечении АИО.

В настоящее время продолжают дискуссии относительно степени сходства иммунных реакций, лежащих в основе БГ и АИО, а также их локализации в тканях ЩЖ и орбиты соответственно.

Одним из ключевых вопросов патогенеза остается вопрос и о том, почему именно в орбите происходит патологический процесс, аналогичный процессу в ЩЖ. Согласно одной из гипотез, орбитальная клетчатка и ЩЖ обладают общими дремирующими лимфатическими путями, что может способствовать миграции антигенпрезентирующих клеток, в частности дендритных клеток, из ЩЖ в орбиту. Такая миграция может приводить к сенсбилизации орбитальных тканей к тироидным антигенам и запуску локального аутоиммунного воспаления. Этот механизм представляет собой потенциальное объяснение того, почему орбита становится вторичной мишенью при тироид-ассоциированных аутоиммунных заболеваниях [13].

Отсутствие эффективных методов лечения стимулирует активный поиск новых патогенетических механизмов и терапевтических мишеней. Одним из таких направлений является изучение роли ангиогенных факторов в развитии заболевания. В частности, было установлено, что у пациентов с АИО повышен уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что может способствовать усилению воспаления, васкуляризации орбитальных тканей и прогрессированию патологического процесса [80]. У пациентов с АИО наблюдается повышение уровней mPDK рецептора VEGF 2 и VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D в орбитальных тканях [77]. В орбитальных адипоцитах таких пациентов повышен фактор-1α, индуцируемый гипоксией [71]. Активация индуцируемого гипоксией фактора-1α была обнаружена у курящих пациентов с АИО [20].

Повышение маркеров окислительно-го стресса при АИО стало основанием для выдвижения гипотезы о целесообразности применения антиоксидантной терапии [59].

Анализ взаимосвязи между применением статинов и течением АИО дал неожиданные результаты. Эффекты статинов общеизвестны и включают снижение уровня холестерина, уменьшение активности воспаления и степени фиброза [50]. Недавний систематический обзор подтвердил положительное влияние назначения статинов на течение АИО [44]. Полагают, что мишенью статинов является Yes-ассоциированный протеин 1 (Yes-associated protein 1 – YAP), функционирующий как внутриядерный транскрипционный фактор, регулирующий пролиферацию, регенерацию и

апоптоз клеток [32, 74]. Антифибротические свойства статинов, связанные с ингибированием YAP, ранее были продемонстрированы в исследованиях тканей сердца и легких [78].

Углубленное исследование патогенеза АИО выявило еще ряд звеньев, воздействие на которые может замедлить процессы необратимого фиброобразования. Костный морфогенетический белок 7 (Bone Morphogenetic Protein 7 – BMP7) является членом суперсемейства TGF-β, которое, противодействуя профибротической активности TGF-β и ингибируя эпителиально-мезенхимальный переход, тем самым подавляет образование миофибробластов [33]. Недавние исследования С. Aluganti Narasimhulu и соавт. выявили противовоспалительные эффекты BMP7, способствующие дифференцировке макрофагов и выработке противовоспалительных цитокинов при многих заболеваниях [4].

Сфингозин-1-фосфат (Sphingosine 1-phosphate – S1P) представляет собой биоактивный липид, широко встречающийся в различных тканях. S1P имеет двойную функцию: действует как внутриклеточный вторичный мессенджер, регулирующий гомеостаз кальция или апоптоз, а также как внеклеточный лиганд для пяти рецепторов S1P (S1PR1-5) [72]. В экспериментальной модели БГ у мышей применение финголимода – неселективного агониста рецепторов S1P, обладающего антагонистической активностью по отношению к S1P, – приводило к подавлению гипертрофии и уменьшению инфильтрации Т-лимфоцитов и уменьшению отложения гиалуроновой кислоты в орбите [53].

Хроническое персистирующее воспаление признано ключевым триггером фиброза. МикроРНК (miRNA) – это эндогенная, одноцепочечная, короткая некодирующая РНК, действующая как посттранскрипционный регулятор, ингибирующий трансляцию, и вызывая деградацию мРНК целевого гена [45]. Высокопроизводительное секвенирование выявило роль некодирующей РНК в развитии АИО путем влияния на клеточную дифференцировку, иммунитет и адипогенез [25]. Среди микроРНК miR-146a была широко изучена при АИО [83]. Повышенный при нескольких аутоиммунных заболеваниях, miR-146a действует как негативный регулятор, подавляя воспаление и фиброз, сдерживая активацию иммунных клеток, что подтверждает потенциал miR-146a

как биомаркера и мишени, имеющей клиническую ценность. Более глубокое понимание сигнального пути, связанного с miR-146a, и его функций будет способствовать ранней диагностике и лечению заболеваний.

Заключение

Несмотря на достигнутые успехи в терапии активной формы АИО, лечение данного аутоиммунного заболевания остается сложной задачей и требует междисциплинарного подхода с участием специалистов в области эндокринологии, офтальмологии, радиационной онкологии и хирургии. Эффективное управление АИО возможно лишь при глубоком понимании ее патогенетических механизмов. В настоящее время внутривенная терапия ИП является методом выбора при активной умеренной или тяжелой АИО. Растущие знания о патогенезе заболевания способствовали внедрению в клиническую практику иммунодепрессантов различных фармакологических групп. Моноклональные антитела и антицитокиновые препараты широко изучались в многочисленных клинических испытаниях и продемонстрировали перспективные результаты, однако высокая стоимость таких методов лечения существенно ограничивает их использование в клинической практике. Внедрение новых терапевтических подходов, безусловно, будет способствовать оптимизации лечения, однако ключевым остается принцип ранней диагностики и своевременного вмешательства, направленного на претотворение прогрессирования фибротических изменений в тканях орбиты.

ЛИТЕРАТУРА

- Agretti P., Chiovato L., De Marco G., et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2002. – Vol.147, N6. – P.733–739. doi:10.1530/eje.0.1470733
- Alfaidi N., Karmastaji S., Matic A., et al. // *CNS Drugs.* – 2024. – Vol.38, N6. – P.425–441. doi: 10.1007/s40263-024-01090-3
- Allison A.C., Eugui E.M. // *Immunopharmacology.* – 2000. – Vol.47, N2–3. – P.85–118. doi: 10.1016/s0162-3109(00)00188-0.
- Aluganti Narasimhulu C., Singla D.K. // *Cells.* – 2020. – Vol.9, N2. – P. 280. Published 2020 Jan 23. doi:10.3390/cells9020280
- Bartalena L., Faturechi V. // *J Endocrinol Invest.* – 2014. – Vol.37. – P.691–700
- Bartalena L., Kahaly G.J., Baldeschi L., et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2021. – Vol.185. – G43–67. doi: 10.1530/EJE-21-0479
- Bartalena L., Tanda M.L. // *J Intern Med.* – 2022. – Vol.292, N5. – P.692–716. doi: 10.1111/joim.13524
- Burch H.B., Perros P., Bednarczuk T., et al. // *Thyroid.* – 2022. – Vol.32. – P.1439–1470. doi: 10.1089/thy.2022.0251
- Carballo M.C.S., de Sa B.P.C., Rocha D.R.T.W., et al. // *Open J of Endocrine and Metabolic Diseases.* – 2017. – Vol.7. – P.77–87. doi: 10.4236/ojemd.2017.71008
- Chin Y.H., Ng C.H., Lee M.H., et al. // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2020. – Vol.93, N4. – P.363–374. doi: 10.1111/cen.14296

- Cook S.A., Schafer S. // *Annu Rev Med.* – 2020. – Vol.71. – P.263–276. doi:10.1146/annurev-med-041818-011649
- Douglas R.S., Affifyan N.F., Hwang C.J., et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol.95, N1. – P.430–438. doi:10.1210/jc.2009-1614
- Drexhage H.A. // *Endocrinology.* – 2006. – Vol.147, N1. – P.9–12. doi:10.1210/en.2005-1305
- Eckstein A.K., Plicht M., Lax H., et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol.91, N9. – P.3464–3470. doi: 10.1210/jc.2005-2813. Epub 2006 Jul 11. PMID: 16835285.
- Evans M., Sanders J., Tagami T., et al. // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2010. – Vol.73, N3. – P.404–412. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03831.x
- Fang S., Huang Y., Zhong S., et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2016. – Vol.57, N14. – P.6123–6133. doi:10.1167/iov.16-20199
- Ferlov-Schwensen C., Brix T.H., Hegedüs L. // *Thyroid.* – 2017. – Vol.27. – P.1475–1480. https://doi.org/10.1089/thy.2017.0365
- Fernando R., Lu Y., Atkins S.J., et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol.99, N7. – E1236–E1244. doi:10.1210/jc.2013-4271
- Gerding M.N., van der Meer J.W., Broenink M., et al. // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2000. – Vol.52, N3. – P.267–271. doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.00959.x
- Görtz G.E., Horstmann M., Aniol B., et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol.101, N12. P.4834–4842.
- Gulbins A., Horstmann M., Daser A., et al. // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2023. – Vol.14, N12. – P.11473. Published 2023 Jun 26. doi: 10.3389/fendo.2023.1211473
- Hallengren B., Planck T., Åsman P., et al. // *Eur Thyroid J.* – 2015. – Vol.4, N3. – P.197–200. doi:10.1159/000435915
- Hiromatsu Y., Eguchi H., Tani J., et al. // *Intern Med.* – 2014. – Vol.53, N5. – P. 353–360. doi:10.2169/internalmedicine.53.1518
- Hong K.M., Belperio J.A., Keane M.P., et al. // *J Biol Chem.* – 2007. – Vol.282, N31. – P. 22910–22920.
- Hu Z.J., He J.F., Li K.J., et al. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2017. – Vol.21, N8. – P.1803–1809. PMID: 28485799
- Jyonouchi S.C., Vallyasevi R.W., Harteneck D.A., et al. // *Thyroid.* – 2001. – Vol.11, N10. – P.929–934. doi: 10.1089/105072501753210984
- Kahaly G., Schrezenmeier J., Krause U., et al. // *Eur J Clin Invest.* – 1986. – Vol.16, N5. – P.415–422. doi: 10.1111/j.1365-2362.1986.tb01016.x
- Kahaly G.J., Dolman P.J., Wolf J., et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2023. – Vol.108, N12. – P.3122–3134. doi:10.1210/clinem/dgad381
- Kahaly G.J., Douglas R.S., Holt R.J., et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2021. – Vol.9, N6. – P.360–372. doi:10.1016/S2213-8587(21)00056-5
- Kahaly G.J., Riedl M., König J., et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol.6, N4. – P.287–298. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30020-2
- Kahaly G.J., Steiner L., van der Lee M.M.C., et al. // *Thyroid.* – 2023. – Vol.33, N6. – P.732–742. doi:10.1089/thy.2022.0694
- Kang Y.J., Yoon J.S. // *Taiwan J Ophthalmol.* – 2025. – doi: 10.4103/tjo.tjo-d-25-00057
- Kim B.Y., Choi S.H., Kim J.Y., et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2022. – Vol.63, N6–7. doi:10.1167/iov.63.6.7
- Kohn L.D., Alvarez F., Marrocci C., et al. // *Ann N Y Acad Sci.* – 1986. – Vol.475. – P.157–173. doi:10.1111/j.1749-6632.1986.tb20865.x
- Korn T., Bettelli E., Oukka M., et al. // *Annu Rev Immunol.* – 2009. – Vol.27. – P.485–517. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132710
- Koumas L., Smith T.J., Feldon S., et al. // *Am J Pathol.* – 2003. – Vol.163, N4. – P.1291–1300. doi:10.1016/S0002-9440(10)63488-8
- Krause G., Eckstein A., Schüle R. et al. // *Eur Thyroid J.* – 2020. – Vol.9 (Suppl.1). – P.66–77. doi:10.1159/000511871
- Lanzolla G., Marrocci C., Marinò M. // *J Endocrinol Invest.* – 2020. – Vol.43, N7. – P.1033–1034. doi: 10.1007/s40618-020-01199-4
- Lee A.C.H., Kahaly G.J. // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2023. – Vol.37. – P.101620. doi: 10.1016/j.beem.2022.101620
- Lee A.C.H., Kahaly G.J. // *Front Immunol.* – 2025. – Vol.16. – P.1571427. doi: 10.3389/fimmu.2025.1571427
- Li X., Li S., Fan W., et al. // *Int Ophthalmol.* – 2023. – Vol.43, N4. – P.1437–1449. doi: 10.1007/s10792-022-02537-6
- Luffy M., Ganz A.L., Wagner S., et al. // *Front Immunol.* – 2024. – Vol.15. – P.1488220. doi: 10.3389/fimmu.2024.1488220
- Lytton S.D., Ponto K.A., Kanitz M., et al. // *J Clin*

- Endocrinol Metab. – 2010. – Vol.95, N5. – P.2123–2131. doi: 10.1210/jc.2009-2470
44. Malboosbaf R., Maghsoomi Z., Emami Z., et al. // Endocrine. – 2024. – Vol.85, N1. – P.11–17. doi:10.1007/s12020-023-03680-5
45. Mehta A., Baltimore D. // Nat Rev Immunol. – 2016. – Vol.16, N5. – P.279–294. doi:10.1038/nri.2016.40
46. Minich W.B., Dehina N., Welsink T., et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – Vol.98, N2. – P.752–760. doi:10.1210/jc.2012-1771
47. Moledina M., Damato E.M., Lee V. et al. // Eye (Lond). – 2024. – Vol.38, N8. – P.1425–1437. https://doi.org/10.1038/s41433-024-02967-9
48. Moreira Navarrete V., Toyos Sáenz de Miera F.J., Garrido Hermosilla A.M., et al. // Ann Rheum Dis. – 2022. – Vol.81. – P.1764–1765. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.4039
49. Moshkelgosha S., So P.W., Deasy N., et al. // Endocrinology. – 2013. – Vol.154, N9. – P.3008–3015. doi:10.1210/en.2013-1576
50. Oesterle A., Liao J.K. // Curr Vasc Pharmacol. – 2019. – Vol.17, N3. – P.222–232. doi:10.2174/1570161116666180817155058
51. Peng D., Xu B., Wang Y., et al. // PLoS One. – 2013. – Vol.8, N7. – e68446. doi:10.1371/journal.pone.0068446
52. Perez-Moreiras J.V., Gomez-Reino J.J., Maneiro J.R., et al. // Am J Ophthalmol. – 2018. – Vol.195. – P.181–190. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.038
53. Plöhn S., Hose M., Schlüter A., et al. // Thyroid. – 2019. – Vol.29, N9. – P.1286–1301. doi:10.1089/thy.2018.0754
54. Prummel M.F., Mourits M.P., Berghout A., et al. // N Engl J Med. – 1989. – Vol.321, N20. – P.1353–1359. doi: 10.1056/NEJM198911163212002
55. Pyzik M., Kozicky L.K., Gandhi A.K., Blumberg R.S. // Nat Rev Immunol. – 2023. – Vol.23, N7. – P.415–432. doi:10.1038/s41577-022-00821-1
56. Rajendram R., Taylor P.N., Wilson V.J., et al. // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2018. – Vol.6, N4. – P.299–309. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30021-4
57. Roos J.C.P., Eglitis V., Murthy R., et al. // Ophthalmic Plast Reconstr Surg. – 2021. – Vol.37. – P.366–371. doi: 10.1097/IOP.0000000000001876
58. Roos N., Poulalhon N., Farge D. // J Pharmacol Exp Ther. – 2007. – Vol.321, N2. – P.583–589. doi: 10.1124/jpet.106.117051
59. Rotondo Dottore G., Ionni I., Menconi F., et al. // J Endocrinol Invest. – 2018. – Vol.41, N2. – P.193–201. doi:10.1007/s40618-017-0718-7
60. Salvi M., Covelli D. // Eye (Lond). – 2019. – Vol.33, N2. – P.230–234. doi: 10.1038/s41433-018-0285-y
61. Sarić Matutinović M., Diana T., Nedeljković Beleslin B., et al. // J Endocrinol Invest. – 2022. – Vol.45, N1. – P. 189–197. doi:10.1007/s40618-021-01652-y
62. Smith B.R., Hall R. // Methods Enzymol. – 1981. – Vol.74. – P.405–420. doi:10.1016/0076-6879(81)74029-1
63. Smith T.J., Koumas L., Gagnon A., et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol.87, N1. – P.385–392. doi:10.1210/jcem.87.1.8164
64. Smith T.J., Tsai C.C., Shih M.J., et al. // Thyroid. – 2008. – Vol.18, N9. – P.983–988. doi:10.1089/thy.2007.0404
65. Sun A., Wang X., Qu J., Wu Y. // J Clin Endocrinol Metab. – 2025. – Vol.110, N3. – e886–e896. doi:10.1210/clinem/dgae711
66. Sun G. // ETA. – 2024. – Vol.101. – [Short Call Abstract 602]. Mode of access: https://www.eta2024.com/files/download/SHC-602.pdf date of access: 31/10/2025
67. Tabasum A., Khan I., Taylor P., et al. // Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. – 2016. – P.160008. doi:10.1530/EDM-16-0008
68. Tramontano D., Cushing G.W., Moses A.C., Ingbar S.H. // Endocrinology. – 1986. – Vol.119, N2. – P.940–942. doi:10.1210/endo-119-2-940
69. Tsui S., Naik V., Hoa N., et al. // J Immunol. – 2008. – Vol.181, N6. – P.4397–4405. doi:10.4049/jimmunol.181.6.4397
70. Valyasevi R.W., Harteneck D.A., Dutton C.M., et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol.87, N5. – N2352–2358.
71. Van Regemorter E., Joris V., Van Regemorter V., et al. // Thyroid. – 2021. – Vol.31, N4. – P.627–637. doi:10.1089/thy.2020.0238
72. Vestri A., Pierucci F., Frati A., et al. // Front Pharmacol. – 2017. – Vol.8. – P.296. doi:10.3389/fphar.2017.00296
73. Wang L., Chen L. // Front Immunol. – 2025. – Vol.16. – P.1647602. doi:10.3389/fimmu.2025.1647602
74. Wei Y., Hui V.L.Z., Chen Y., et al. // MedComm. – 2023. – Vol.4, N4. – e340. doi:10.1002/mcco.2.340
75. Wiersinga W.M., Eckstein A.K., Žarković M. // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2025. – Vol.13, N7. – P.600–614. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00066-X
76. Wiersinga W.M., Kahaly G.J. (eds): Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach – Questions and Answers. – Basel, Karger. – 2017. – P.291–300. doi: 10.1159/000475967
77. Wong L.L., Lee N.G., Amarnani D., et al. // Ophthalmology. – 2016. – Vol.123, N9. – P.2028–2036. doi:10.1016/j.ophtha.2016.05.052
78. Wu P., Liu Z., Zhao T., et al. // Biochem Biophys Res Commun. – 2019. – Vol.512, N4. – P.736–741. doi:10.1016/j.bbrc.2019.03.158
79. Xu N., Cui Y., Fu D., Sun F. // J Endocrinol Invest. – 2020. – Vol.43, N7. – P.901–910. doi: 10.1007/s40618-019-01174-8
80. Ye X., Liu J., Wang Y. // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2014. – Vol.252, N10. – P.1639–1644. doi:10.1007/s00417-014-2662-y
81. Yong K.L., Chng C.L., Ming Sie N., et al. // Ophthalmic Plast Reconstr Surg. – 2019. – Vol.35, N4. – P.369–373. doi: 10.1097/IOP.0000000000001279. PMID: 30624412
82. Zhang M., Chong K.K., Chen Z.Y., et al. // JCI Insight. – 2023. – Vol.8, N3. – e160377. doi:10.1172/jci.insight.160377
83. Zheng J., Duan H., You S., et al. // Front Immunol. – 2022. – Vol.13. – P.952954. doi:10.3389/fimmu.2022.952954

Поступила 10.09.2025 г.

Белпочта продолжает подписку на I полугодие 2026 года!



Теперь можно, не выходя из дома, подписаться на бумажную версию журнала «Медицинские новости» и на сайте www.mednovosti.by в разделе «Подписка»

Индекс	Наименование издания	Периодичность	Стоимость подписки, рублей		
			1 мес	3 мес	6 мес
74954	«Медицинские новости» для индивидуальных подписчиков	1 раз в месяц	18,77	56,31	112,62
749542	«Медицинские новости» для предприятий и организаций	1 раз в месяц	51,12 (с НДС)	153,36 (с НДС)	306,72 (с НДС)

Возможна подписка на журнал «Медицинские новости» и через магазин «БелСоюзПечать». Постоянно открыта подписка на электронную версию журнала «Медицинские новости» в формате pdf. Подробная информация – на сайте www.mednovosti.by в разделе «Подписка» и «Электронная подписка».