

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК [616.379-008.64-06+616.44]-053.2

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-4-332-343>

Поступила в редакцию 01.04.2025

Received 01.04.2025

**Н. В. Волкова^{1,2}, Е. А. Аксёнова³, А. В. Солнцева^{1,4}, В. М. Жарич³,
В. В. Александрович³, М. Г. Синявская³**

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь²2-я городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь³Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь⁴Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *MICA* И *CTLA-4* С РИСКом Аутоиммунных Заболеваний Щитовидной Железы У ДЕТЕЙ С Сахарным Диабетом 1-го Типа

Аннотация. *CTLA-4* и *MICA* являются общими генами-кандидатами сахарного диабета (СД) 1-го типа и аутоиммунных тиреоидных заболеваний (АИТЗ). Результаты исследований связи полиморфных вариантов СТ60 (+6230G>A) (rs3087243) гена *CTLA-4* и STR в 5-м экзоне гена *MICA* с восприимчивостью к аутоиммунным эндокринопатиям значительно варьируются в разных странах. Представляло интерес генотипирование детей с изолированным СД 1-го типа и в сочетании с АИТЗ (аутоиммунным полигланулярным синдромом 3а типа – АПС 3а типа) для установления генетических маркеров риска тиреопатий у детей с СД 1-го типа в Беларуси.

В работе определены частоты аллелей и генотипов rs3087243 гена *CTLA-4* и STR в 5-м экзоне гена *MICA* у детей с АПС 3а типа ($n = 52$), СД 1-го типа ($n = 95$) и в контрольной группе ($n = 40$).

У детей с АПС 3а типа значительно чаще регистрировали генотип GG по rs3087243 гена *CTLA-4*, чем у пациентов с СД 1-го типа (GG vs AA/AG: ОШ = 5,06 (1,12–22,97)) и в группе контроля (GG vs AA/AG: ОШ = 5,30 (1,04–27,12)). Установлено, что генотип A5.1/5.1 по STR в 5-м экзоне гена *MICA* связан с повышенной вероятностью сочетанного развития СД 1-го типа и АИТЗ (ОШ = 3,65 (1,10–12,05), $F_{дв} = 0,05$, $p = 0,037$). Выявлена ассоциация аллеля *MICA*-A9 с предрасположенностью к АПС 3а типа у девочек с СД 1-го типа (ОШ = 2,60 (1,17–5,74)), в особенности сопровождающегося наиболее тяжелыми формами тиреоидной патологии: манифестным гипотиреозом (ОШ = 6,42 (1,70–24,24)) и гипертрофией щитовидной железы (ОШ = 7,78 (1,81–33,38)).

Полученные данные позволяют выделить генотип GG по rs3087243 гена *CTLA-4* как фактор риска АПС 3а типа у детей с СД 1-го типа; носительство аллеля *MICA*-A9 – как фактор риска АИТЗ с манифестным гипотиреозом и зобом у девочек с СД 1-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный полигланулярный синдром 3а типа, генетический полиморфизм, дети, *MICA*, *CTLA-4*

Для цитирования: Ассоциация полиморфизмов генов *MICA* и *CTLA-4* с риском аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Н. В. Волкова, Е. А. Аксёнова, А. В. Солнцева [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 4. – С. 332–343. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-4-332-343>

**Natalya V. Volkova^{1,2}, Elena A. Aksenova³, Angelika V. Solntseva^{1,4}, Victor M. Zharich³,
Valeria V. Aleksandrovich³, Maryna G. Siniauskaya³**

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus²2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus³Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus⁴Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovlyany v., Minsk region, Republic of Belarus

ASSOCIATION OF *MICA* AND *CTLA-4* GENE POLYMORPHISMS WITH THE RISK OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASES IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

Abstract. *CTLA-4* and *MICA* are common candidate genes for type 1 diabetes (T1D) and autoimmune thyroid diseases (AITD). The data concerning the association of CT60 (+6230G>A) (rs3087243) polymorphism within the *CTLA-4* gene and the short tandem repeats (STR) in exon 5 of the *MICA* gene with autoimmune endocrinopathies are distinct in different populations. This work was aimed to reveal the alleles and genotypes associated with a predisposition to AITD in children with T1D in Belarus.

We investigated the allele and genotype frequencies of *CTLA-4* rs3087243 and the STR in exon 5 of *MICA* in children diagnosed with autoimmune polyglandular syndrome (APS) type 3a ($n = 52$), T1D ($n = 95$) and control group ($n = 40$).

A comparative analysis of the genotype distribution of *CTLA-4* rs3087243 polymorphism showed that children with APS type 3a were significantly more likely to have the GG genotype compared with patients with T1D (OR = 5.06 (1.12–22.97)) and the control group (OR = 5.30 (1.04–27.12)). It was found that *MICA*-A5.1/5.1 genotype is associated with an increased risk of the combined development of T1D and AITD (OR = 3.65 (1.10–12.05)). We revealed the association of the *MICA*-A9 allele with a predisposition to APS type 3a in girls with T1D (OR = 2.60 (1.17–5.74)), especially with the most severe thyroid pathology: overt hypothyroidism (OR = 6.42 (1.70–24.24)) and thyroid hypertrophy (OR = 7.78 (1.81–33.38)).

The obtained data identify the GG genotype at rs3087243 (*CTLA-4*) as a risk factor for APS type 3a in children with T1D; and the *MICA*-A9 allele – for AITD with overt hypothyroidism and goiter in girls with T1D.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, autoimmune polyglandular syndrome type 3a, genetic polymorphism, children, *MICA*, *CTLA-4*

For citation: Volkova N. V., Aksenova E. A., Solntseva A. V., Zharich V. M., Aleksandrovich V. V., Siniauskaya M. G. Association of *MICA* and *CTLA-4* gene polymorphisms with the risk of autoimmune thyroid diseases in children with type 1 diabetes. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya medytsynskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 4, pp. 332–343 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-4-332-343>

Введение. Неклассические молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса МНС (MHC class I chain-related proteins) кодируются в области МНС класса I хромосомы 6p21.3. Известно, что из семи генов, обозначенных как *MICA–MIGC*, только *MICA* и *MICB* являются функциональными [1].

Белки *MICA* имеют ограниченное распространение в здоровых тканях. Их экспрессия усиливается в стрессовых условиях, таких как аутоиммунные заболевания, повреждение ДНК, ишемическое и реперфузионное повреждение, вирусные инфекции [1]. *MICA* выполняют функцию лигандов для активирующего лектиноподобного рецептора NKG2D на натуральных киллерах (NK) и CD8+ Т-лимфоцитах. Передача сигналов NKG2D индуцирует естественную цитотоксичность NK-клеток и уничтожение клеток-мишеней [1].

MICA является наиболее полиморфным неклассическим геном МНС класса I. В настоящее время известно 585 аллелей, кодирующих 278 вариантов белка [2]. Полиморфизмы в гене *MICA* могут влиять на экспрессию белка, его высвобождение в кровотоки и сродство к рецептору NKG2D [3]. Стандартизированная номенклатура международной иммуногенетической базы данных IMGT (ImMunoGeneTics information) гена *MICA* основана на полиморфизмах в области 2–4-го экзона, которые кодируют три внеклеточных домена белка *MICA* – $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$. Согласно ей, каждому аллелю гена *MICA* присвоен порядковый трехзначный номер, например *MICA**007 [3, 4]. Во многих исследованиях используется еще одна классификация полиморфизмов гена *MICA*, основанная на длине трансмембранного домена, кодируемого в 5-м экзоне. Экзон 5 может содержать переменное количество тринуклеотидных повторов GCT (от 4 до 10). Соответствующие аллели обозначены как A4–A10 и называются микросателлитными, или аллелями STR (англ. *short tandem repeats* – короткие тандемные повторы). Каждый микросателлитный аллель с определенной длиной трансмембранного домена объединяет ряд аллелей по номенклатуре IMGT [3, 4].

MICA является геном-кандидатом ряда аутоиммунных заболеваний. Так, установлена ассоциация аллеля A6 с болезнью Бехчета [5]; A4 – с анкилозирующим спондилитом [6]; A9 – с псориазом и псориатическим артритом [7]; A5.1 – с системной красной волчанкой (СКВ) [6], целиакией [8], алопецией [9].

По данным исследований, проведенных в разных странах, различные аллели STR гена *MICA* отмечены как потенциальные факторы риска развития СД 1-го типа. Так, в ряде европейских стран наличие аллеля A5 связывали с предрасположенностью к заболеванию [10, 11], в то время как в Индии данный аллель чаще выявлялся в контрольной группе, чем у пациентов с СД 1-го типа [8]. Есть сообщения об ассоциации с СД 1-го типа аллеля A5.1 в Индии и Швеции [8, 11], *MICA*-A9 – в Китае [12].

Сведения о взаимосвязи полиморфизмов гена *MICA* с аутоиммунными тиреоидными заболеваниями (АИТЗ) также достаточно разнородны. В Корее W. K. Cho с соавт. (2012) выявлена более высокая частота аллеля *MICA**010 (относится к *MICA*-A5) у детей с аутоиммунными тиреопатиями, чем у здоровых сверстников. Следует отметить, что у корейцев, в отличие от европейцев, доминирующим аллелем является *MICA**010. В то же время аллель A5 показал защитный эффект в отношении аутоиммунной офтальмопатии [13].

В исследовании, выполненном в Германии, выявлена ассоциация аллеля A9 и генотипа A5.1/9 с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), а генотипа A5.1/5.1 – с болезнью Грейвса [14]. В другой работе немецких ученых обнаружена более высокая частота аллеля 5.1 и генотипа A5.1/5.1 у пациентов с полигландулярными аутоиммунными поражениями (сочетание СД 1-го типа с АИТ или болезнью Грейвса) по сравнению с группой контроля и лицами с одиночными заболеваниями (СД 1-го типа, АИТ, болезнь Грейвса) [15].

Ген *CTLA-4* (антиген-4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами) расположен на хромосоме 2q33. CTLA-4 имеет важное значение для работы Т-регуляторных клеток и является одной из ключевых молекул, обеспечивающих формирование периферической толерантности. Белок представляет собой гомолог костимулирующей Т-клеточной молекулы CD28, которая при взаимодействии с молекулами CD80 и CD86 (B7) на антиген-презентирующей клетке участвует в представлении антигена и активации Т-лимфоцитов. CTLA-4 также является рецептором к молекулам B7, но, в отличие от CD28, не инициирует активационный сигнал [16].

СТ60 (rs3087243) гена *CTLA-4* является одним из полиморфизмов, ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями, патогенез которых опосредован Т-клетками. Предполагается, что замена +6230G>A влияет на экспрессию растворимой изоформы CTLA-4 (sCTLA-4) [17]. Группой польских ученых установлена ассоциация аллеля G с повышенным уровнем растворимой изоформы CTLA-4 (sCTLA-4) при болезни Грейвса, особенно в случаях тяжелого течения заболевания [18]. Вероятно, конкурентное связывание sCTLA-4 с молекулами B7 нарушает взаимодействие с полноразмерной формой CTLA-4, блокируя тем самым ее сигнал. В свою очередь, это может повлиять на баланс супрессивной и эффекторной активности Т-регуляторных клеток, который тесно связан с патогенезом аутоиммунных заболеваний [19].

Вовлеченность rs3087243 гена *CTLA-4* в формирование предрасположенности к СД 1-го типа в настоящее время остается спорной. В мета-анализе K. Wang с соавт. сообщалось, что полиморфизм СТ60 гена *CTLA-4* в европеоидных, ближневосточных и индийских популяциях связан с риском СД 1-го типа [20]. Однако такая закономерность не выявлена в Германии [21].

Доказана ассоциация rs3087243 гена *CTLA-4* с болезнью Грейвса в европейской и азиатской популяциях [22]. В то же время результаты мета-анализа продемонстрировали связь указанного полиморфизма с риском развития тиреоидита Хашимото только у азиатов, при этом данная ассоциация выявлена только у взрослых [23].

В литературе есть данные о влиянии полиморфизма СТ60 гена *CTLA-4* на вероятность сочетанного развития СД 1-го типа и АИТЗ. В исследовании, проведенном в Германии, показано увеличение риска АПС 3-го типа у носителей генотипа GG по сравнению с группой контроля [21].

Таким образом, результаты исследования ассоциации полиморфных вариантов rs3087243 гена *CTLA-4* и STR гена *MICA* с восприимчивостью к аутоиммунным эндокринопатиям значительно варьируются в разных странах и возрастных группах.

Цель работы – сравнительный анализ частот аллелей и генотипов rs3087243 гена *CTLA-4* и STR гена *MICA* в группах детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа и сахарным диабетом 1-го типа между собой и в сравнении с контрольной группой в Беларуси.

Материалы и методы исследования. Для проведения поперечного исследования «случай–контроль» на базе 2-й городской детской клинической больницы г. Минска были сформированы две группы пациентов: 52 ребенка с АПС 3а типа (сочетание СД 1-го типа и АИТ ($n = 50$) или болезни Грейвса ($n = 2$)) – основная группа; 95 детей с изолированным СД 1-го типа – группа сравнения. В основную группу были включены 35 девочек и 17 мальчиков в возрасте 12,3 (10,2–15,4) года; в группу сравнения – 40 девочек и 55 мальчиков в возрасте 11,6 (9,3–14,3) года. Контрольную группу составили условно здоровые дети, не имеющие нарушений углеводного обмена и заболеваний щитовидной железы ($n = 40$, 19 девочек и 21 мальчик в возрасте 12,9 (11,0–14,3) года). Критерием манифестного гипотиреоза являлось повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) более 10 мкМЕ/мл или потребность в заместительной дозе левотироксина ≥ 1 мкг/кг/сут, необходимой для достижения целевых показателей ТТГ. Оценка объема щитовидной железы проведена по результатам ультразвукового исследования с учетом физического развития пациентов [24].

Сбор биологического материала осуществляли после получения письменного информированного согласия и одобрения проведения исследований этическим комитетом. Материалом исследования являлась геномная ДНК, выделенная методом фенол-хлороформной экстракции из сухих пятен нативной венозной крови, нанесенных на фильтровальную бумагу, и буккального эпителия (для контрольной группы).

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси». Для генотипирования однонуклеотидного полиморфизма rs3087243 гена *CTLA-4* использована технология TaqMap (праймеры и зонды разработаны авторами), анализ результатов проведен в программном обеспечении BioRad CFXManager™. Микросателлитный повтор в 5-м экзоне гена *MICA* исследован методом ПЦР с праймерами, предложенным M. Gupta с коллегами [25]. Дифференциация продуктов амплификации проведена на генетическом анализаторе ABI PRISM® Genetic Analyzer 3500 (Applied Biosystems, США), обработка результатов выполнена в программе GeneMapper® Software, version 5.1.

Анализ результатов исследования проводили с использованием MS EXCEL и статистического пакета STATSOFT STATISTICA 10.0 для Windows. Для сравнительного анализа распределения частот аллелей генотипов в группах пациентов вычисляли χ^2 , при количестве наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йетса ($\chi^2_{\text{Й}}$), при 5 и менее – точный критерий Фишера (Фдв). Для количественной оценки ассоциаций использовали показатель отношения шансов (ОШ) и рассчитывали 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 представлены частоты аллелей по микросателлитным повторам в 5-м экзоне гена *MICA*. Всего было выявлено 6 типов аллелей в исследуемых группах: А4 (179 н. о.), А5 (182 н. о.), А5.1 (183 н. о.), А6 (185 н. о.), А8 (191 н. о.) и А9 (194 н. о.). Самым распространенным во всех группах был аллель А5.1, что согласуется с показателями европейских популяций [3].

Таблица 1. Распределение частот аллелей по микросателлитным повторам (STR-локусу) в 5-м экзоне гена *MICA* в исследуемых группах, n (%)

Table 1. Distribution of allele frequencies at STR-locus in exon 5 of the *MICA* gene in the studied groups, n (%)

Аллель	АПС 3а типа	СД 1-го типа	Контроль	Стат. значимость различий
А4	10 (9,6)	21 (11,1)	12 (16,3)	$\chi^2_{1-2} = 0,15, p = 0,701$ $\chi^2_{1-3} = 1,25, p = 0,264$ $\chi^2_{2-3} = 0,82, p = 0,366$
А5	7 (6,7)	22 (11,6)	10 (12,5)	$\chi^2_{1-2} = 1,78, p = 0,183$ $\chi^2_{1-3} = 1,79, p = 0,180$ $\chi^2_{2-3} = 0,05, p = 0,831$
А5.1	48 (46,2)	83 (43,7)	32 (40,0)	$\chi^2_{1-2} = 0,17, p = 0,684$ $\chi^2_{1-3} = 0,70, p = 0,404$ $\chi^2_{2-3} = 0,31, p = 0,576$
А6	13 (12,5)	31 (16,3)	10 (12,5)	$\chi^2_{1-2} = 0,77, p = 0,381$ $\chi^2_{1-3} = 0,01, p = 0,919$ $\chi^2_{2-3} = 0,0, p = 1,00$
А9	26 (25,0)	33 (17,4)	15 (18,8)	$\chi^2_{1-2} = 2,44, p = 0,113$ $\chi^2_{1-3} = 1,02, p = 0,313$ $\chi^2_{2-3} = 0,07, p = 0,786$

В результате сравнительного анализа частоты аллелей между исследуемыми группами статистически значимых различий не установлено.

На рис. 1 представлено распределение частот генотипов по STR-локусу гена *MICA*. Те генотипы, которые встречались с частотой < 5 % в каждой из трех групп, были сгруппированы вместе. Выявлена значительно более высокая распространенность генотипа А5.1/А5.1 у детей с АПС 3а типа (28,8 %) по сравнению с группой контроля (10,0 %) (ОШ = 3,65 (1,10–12,05), Фдв = 0,05,

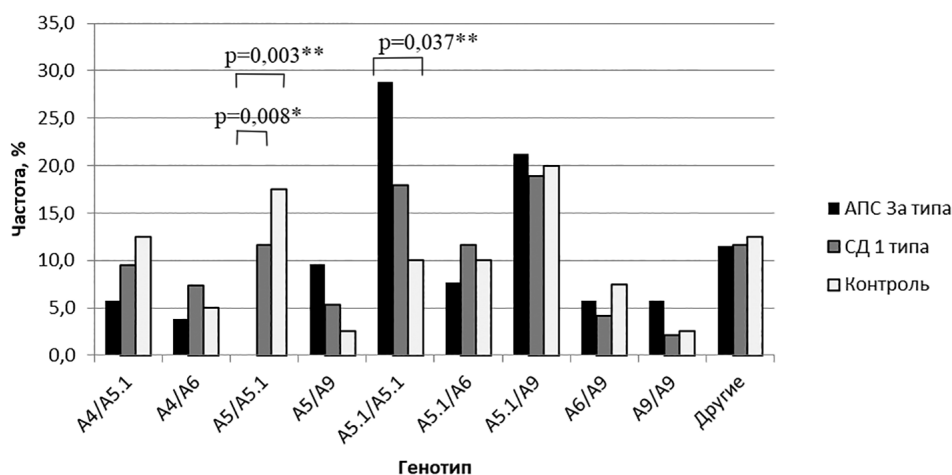


Рис. 1. Распределение частот генотипов по STR-локусу в 5-м экзоне гена *MICA* в исследуемых группах. Различия между пациентами: * – с АПС 3а типа и СД 1-го типа; ** – с АПС 3а типа и контролем

Fig. 1. Distribution of genotype frequencies at STR-locus in exon 5 of the *MICA* gene in the studied groups. Differences between patients: * – with APS type 3a and T1D; ** – with APS type 3a and controls

$p = 0,037$). В то же время не обнаружено значимых различий в частоте данного генотипа между группами АПС 3а типа и СД 1-го типа ($p = 0,124$) и СД 1-го типа и группой контроля ($p = 0,306$). Полученные данные свидетельствуют, что генотип A5.1/A5.1 является маркером риска сочетанного развития СД 1-го типа и АИТЗ, но не может быть использован как предиктор аутоиммунных тиреопатий у пациентов с СД 1-го типа. Отмечена сопоставимая частота указанного генотипа в основной группе у девочек (25,7 %) и мальчиков (35,3 %).

Наши результаты согласуются с данными двух немецких исследований, в одном из которых выявлена ассоциация генотипа A5.1/A5.1 с болезнью Грейвса [14], а в другом – с полигlandулярными аутоиммунными поражениями (сочетание СД 1-го типа с АИТ или болезнью Грейвса) по сравнению с группой контроля и лицами с одиночными заболеваниями (СД 1-го типа, АИТ, болезнь Грейвса) [15].

Известно, что аллоформа A5.1 белка *MICA* имеет усеченный трансмембранный участок вследствие дополнительной вставки гуанина, а также сдвига рамки считывания и раннего образования стоп-кодона [3]. Возможным механизмом, объясняющим связь гомозиготного носительства аллеля A5.1 с аутоиммунными заболеваниями, является то, что его продукт первоначально синтезируется в виде растворимого белка (sMICA) и секретируется путем экзоцитоза, в то время как белки *MICA* других аллелей высвобождаются в результате протеолитического высвобождения металлопротеиназами [26]. Носительство аллеля A5.1 приводит к увеличению сывороточного содержания растворимой формы *MICA* [3]. S. T. Cox с соавт. установили, что некоторые растворимые лиганды NKG2D (sMICB, sULBP1) при взаимодействии с рецептором NKG2D способны снижать цитотоксичность НК-клеток по механизму обратной связи [27]. Несмотря на предположение, что образцы плазмы, содержащие sMICA, аналогичным образом снижают функцию НК-клеток, получен противоположный результат. Выявлено значительное увеличение продукции интерферона- γ (IFN- γ) и экспрессии CD107a и NKG2D на НК-клетках после взаимодействия с плазмой с большей концентрацией sMICA, что свидетельствовало об усилении цитотоксичности НК-клеток и их способности индуцировать воспаление. Эти результаты можно объяснить различием свойств изученных лигандов NKG2D и особенностями их взаимодействия с NKG2D. Растворимые MICB и ULBP1 обладают высоким сродством к NKG2D и передают сильный подавляющий сигнал НК-клеткам. Напротив, слабое сродство sMICA к NKG2D обуславливает снижение суммарного подавляющего сигнала, поступающего в НК-клетку, что позволяет ей активироваться [28].

Кроме того, трансмембранный участок играет роль в физиологической локализации белка *MICA* в клетках: полноразмерные молекулы имеют базолатеральное расположение, в то время

как аллоформа A5.1 – апикальное. Предполагается, что изменение положения белка MICA впоследствии может привести к нарушению нормальной активации NK-клеток и изменению иммунного ответа. По-видимому, этот эффект возникает только в том случае, если аллель *MICA* A5.1 находится в гомозиготной форме, поскольку он является наиболее распространенным в европейских странах [3, 14].

В нашем исследовании генотип A5/A5.1 выявлен у 17,5 % детей группы контроля, у 11,6 % пациентов с СД 1-го типа ($p > 0,05$) и не обнаружен у детей с АПС 3а типа. Отмечены статистически значимые различия между частотой данного генотипа у пациентов с АПС 3а типа и СД 1-го типа ($F_{дв} = 0,04$, $p = 0,008$) и контролем ($F_{дв} = 0,11$, $p = 0,002$). На основании этих данных можно предположить, что генотип A5/A5.1 может обладать протективным эффектом по отношению к риску формирования АПС 3а типа. Указанные различия по сравнению с основной группой выявлены только у девочек: в группе СД 1-го типа частота генотипа A5/A5.1 составила 20,0 % ($F_{дв} = 0,10$, $p = 0,006$), в группе контроля – 26,3 % ($F_{дв} = 0,19$, $p = 0,004$).

В литературе нет данных о защитном действии генотипа A5/A5.1 для АПС 3а типа, однако в работе, выполненной в Германии, зарегистрирована тенденция к более низкой распространенности данного генотипа среди пациентов с АИТ3 (АИТ и болезнью Грейвса) – 6,4 % (в группе контроля – 12,1 % (ОШ = 0,50 (0,24–1,03), $p = 0,057$) [14].

У девочек с АПС 3а типа выявлена значительно более высокая частота аллеля A9 (31,4 %), чем в группе сравнения (15,0 %) (ОШ = 2,60 (1,17–5,74), $p = 0,017$) (табл. 2).

Таблица 2. Распределение частот аллелей по STR-локусу в 5-м экзоне гена *MICA* у девочек исследуемых групп, n (%)

Table 2. Distribution of allele frequencies at STR-locus in exon 5 of the *MICA* gene in girls in the studied groups, n (%)

Аллель	АПС 3а типа	СД 1-го типа	Контроль	Стат. значимость различий
A4	7 (10,0)	8 (10,0)	3 (7,9)	$\chi^2_{1-2} = 0,0, p = 1,0$ $\chi^2_{1-3} = 0,13, p = 0,719$ $\chi^2_{2-3} = 0,14, p = 0,713$
A5	4 (5,7)	15 (18,8)	7 (18,4)	$F_{дв1-2} = 0,04, p = 0,025$ $F_{дв1-3} = 0,04, p = 0,049$ $\chi^2_{2-3} = 0,04, p = 0,834$
A5.1	30 (42,9)	30 (37,5)	17 (44,7)	$\chi^2_{1-2} = 0,45, p = 0,504$ $\chi^2_{1-3} = 0,04, p = 0,851$ $\chi^2_{2-3} = 0,56, p = 0,453$
A6	7 (10,0)	15 (18,8)	5 (13,2)	$\chi^2_{1-2} = 1,64, p = 0,201$ $F_{дв1-3} = 0,00, p = 0,750$ $F_{дв2-3} = 0,00, p = 0,601$
A9	22 (31,4)	12 (15,0)	6 (15,8)	$\chi^2_{1-2} = 5,75, p = 0,017$ $\chi^2_{1-3} = 2,38, p = 0,123$ $\chi^2_{2-3} = 0,03, p = 0,871$

Установлены достоверные различия распространенности носительства аллеля *MICA*-A9 у пациенток с сочетанием СД 1-го типа и АИТ с манифестным гипотиреозом (73,3 %) по сравнению со сверстницами с изолированным СД 1-го типа (30,0 %, ОШ = 6,42 (1,70–24,24), $F_{дв} = 0,15$, $p = 0,005$) и группой контроля (31,6 %, ОШ = 5,96 (1,33–26,66), $F_{дв} = 0,17$, $p = 0,037$) (рис. 2).

Отмечена более высокая доля носительства аллеля *MICA*-A9 у девочек с АПС 3а типа с гипертрофией щитовидной железы (76,9 %), чем в группах сравнения (ОШ = 7,78 (1,81–33,38), $F_{дв} = 0,17$, $p = 0,004$) и контроля (ОШ = 7,22 (1,44–36,23), $F_{дв} = 0,20$, $p = 0,029$) (рис. 3).

Таким образом, у девочек с СД 1-го типа установлена ассоциация аллеля A9 гена *MICA* с наиболее тяжелыми формами АИТ3, сопровождающиеся развитием манифестного гипотиреоза и формированием зоба.

В литературе есть сообщение о более высокой частоте аллеля A9 гена *MICA* у пациентов с АИТ по сравнению с контрольной группой (исследования проведены в Германии) [14]. В Японии

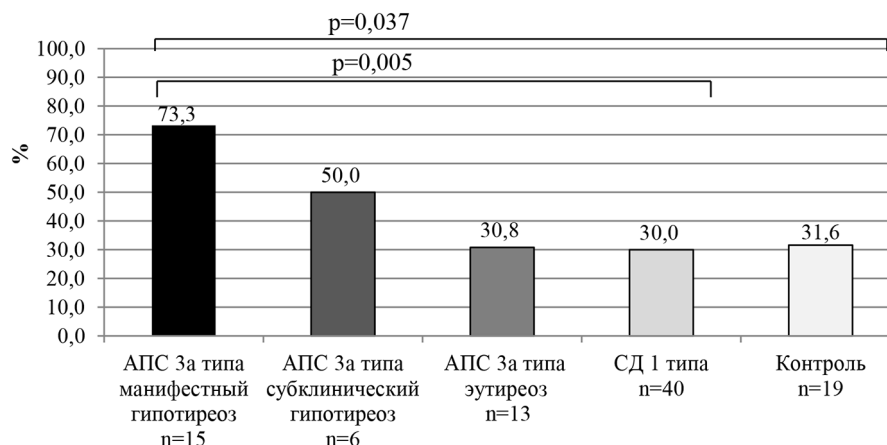


Рис. 2. Распространенность носительства аллеля *MICA-A9* у девочек с АПС 3а типа с разным тиреоидным статусом, с СД 1-го типа и в группе контроля

Fig. 2. Prevalence of *MICA-A9* allele in girls with APS type 3a and different thyroid status, T1D and in the control group

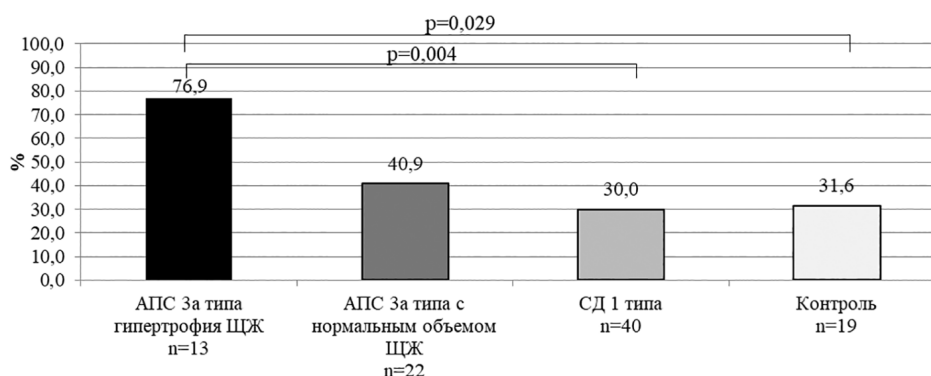


Рис. 3. Распространенность носительства аллеля *MICA-A9* у девочек с АПС 3а типа в зависимости от наличия гипертрофии щитовидной железы, СД 1-го типа и в группе контроля

Fig. 3. Prevalence of *MICA-A9* allele in girls with APS type 3a, depending on the presence of thyroid hypertrophy, T1D, and in the control group

при изучении связи полиморфизмов гена *MICA* с предрасположенностью к СКВ установлено, что инкубация протеина *MICA-A9* с НК-клетками приводит к более выраженному снижению экспрессии на них *NKG2D* и цитотоксичности по сравнению с *A5*. В то же время зарегистрировано, что аллоформа *A9* белка *MICA* значительно сильнее индуцировала продукцию НК клетками *IFN-γ* [27]. В настоящее время доказана роль *IFN-γ* в патогенезе АИТЗ. Высвобождаясь из лимфоцитов, *IFN-γ* индуцирует экспрессию молекул *HLA II* класса на тироцитах, увеличивает выработку цитокинов внутри щитовидной железы, усиливает взаимодействие между хемокинами и их рецепторами и костимулирующими молекулами. Более того, *IFN-γ* ингибирует апоптоз активированных Т-лимфоцитов, способствуя таким образом распространению аутоиммунного воспаления в щитовидной железе [29]. Установлено, что уровни *IFN-γ* коррелируют с активностью заболевания при болезни Грейвса [30] и выраженностью гипотиреоза при АИТ [31].

При сравнении частот генотипов полиморфных вариантов rs3087243 гена *CTLA-4* в исследуемых группах отмечены статистически значимые различия в рецессивной модели наследования: у детей с АПС 3а типа достоверно чаще регистрировался генотип GG, чем у пациентов с СД 1-го типа (ОШ = 5,06 (1,12–22,97)) и в группе контроля (ОШ = 5,30 (1,04–27,12)) (табл. 3). В мультипликативной модели также выявлены отличия между пациентами с АПС 3а типа и лицами с СД 1-го типа (аллель G: 5,13 (1,51–17,38), $p = 0,002$) и контролем (аллель G: 6,53 (1,79–23,80), $p = 0,003$).

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов CT60 (rs3087243) гена *CTLA-4* у пациентов исследуемых группTable 3. Genotype and allele frequencies at CT60 (rs3087243) locus of the *CTLA-4* gene in patients in the studied groups

Группа	Частота генотипов, n (%)			Частота аллелей, n (%)		Рецессивная модель (GG vs AA+AG)		Мультипликативная модель (G vs A)	
	AA	AG	GG	A	G	ОШ (95 % ДИ) АПС 3а типа vs сравнимая группа	Стат. значимость различий	ОШ (95 % ДИ) АПС 3а типа vs сравнимая группа	Стат. значимость различий
АПС 3а типа	1 (1,9)	1 (1,9)	50 (96,2)	3 (2,9)	101 (97,1)	–	–	–	–
СД 1-го типа	10 (10,5)	6 (6,3)	79 (83,2)	26 (13,7)	164 (86,3)	5,06 (1,12–22,97)	$F_{\text{ДВ}} = 0,04, p = 0,033$	5,34 (1,57–18,09)	$F_{\text{ДВ}} = 0,03, p = 0,002$
Контроль	6 (15,0)	1 (2,5)	33 (82,5)	13 (16,3)	67 (83,7)	5,30 (1,04–27,12)	$F_{\text{ДВ}} = 0,05, p = 0,038$	6,53 (1,79–23,80)	$F_{\text{ДВ}} = 0,06, p = 0,003$

Полученные результаты схожи с данными немецких исследователей J. Houcken с соавт. [21] и демонстрируют ассоциацию полиморфизма CT60 гена *CTLA-4* с риском сочетанного развития СД 1-го типа и АИТЗ и формирования АПС 3а типа у детей с СД 1-го типа. Отмечено, что только гомозиготный генотип GG, по-видимому, оказывает достаточно выраженное влияние на функцию белка CTLA-4, способствуя развитию аутоиммунного процесса. Таким образом, можно сделать вывод о рецессивном наследовании предрасположенности к АПС 3а типа у данного полиморфизма.

Выводы

1. Установлено, что генотип A5.1/5.1 по STR в 5-м экзоне гена *MICA* связан с повышенной вероятностью сочетанного развития СД 1-го типа и АИТЗ (ОШ = 3,65 (1,10–12,05), $F_{\text{ДВ}} = 0,05, p = 0,037$). Отсутствие статистически значимых различий в частоте данного генотипа между основной группой и группой сравнения не позволяет выделить его как маркер риска развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа.

2. Выявлена ассоциация аллеля *MICA*-A9 с предрасположенностью к формированию АПС 3а типа у девочек с СД 1-го типа (ОШ = 2,60 (1,17–5,74), $p = 0,017$). Отмечена связь носительства данного аллеля с риском развития у пациенток с СД 1-го типа наиболее тяжелых форм АИТЗ, сопровождающихся манифестным гипотиреозом (ОШ = 6,42 (1,70–24,24), $p = 0,005$) и гипертрофии щитовидной железы (ОШ = 7,78 (1,81–33,38), $p = 0,004$).

3. Показана ассоциация полиморфизма CT60 (rs3087243) гена *CTLA-4* с предрасположенностью к АПС 3а типа с реализацией рецессивной модели наследования: у детей с полигландулярной патологией значительно чаще регистрировали генотип GG по rs3087243 гена *CTLA-4*, чем у пациентов с СД 1-го типа (ОШ = 5,06 (1,12–22,97), $p = 0,033$) и лиц контрольной группы (ОШ = 5,30 (1,04–27,12), $p = 0,038$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена по договору № 2018-28-006 от 23.03.2018 на выполнение НИОК(Т)Р вне рамок государственных программ, государственных (отраслевых) научно-технических программ за счет средств республиканского централизованного инновационного фонда. Авторы выражают благодарность сотрудникам лабораторий нехромосомной наследственности и молекулярных основ стабильности генома Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, принявшим участие в исследовании.

Acknowledgements. The work was performed under contract No. 2018-28-006 dated 03.23.2018 for the performance of researches outside the state programs, state (sectoral) scientific and technical programs at the expense of the republican centralized innovation fund. The authors express their gratitude to the staff of the Laboratory of Non-chromosomal heredity and the Laboratory of Molecular Basis of Genome Stability of the Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, who participated in the study.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Baranwal, A. K. Major Histocompatibility Complex class I chain-related A (MICA) molecules: Relevance in solid organ transplantation / A. K. Baranwal, N. K. Mehra // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8. – Art. 182. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00182>
2. IPD-IMGT/HLA Database. – URL: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/about/statistics/> (date of access: 10.02.2025).
3. Association between MICA polymorphisms, s-MICA levels, and pancreatic cancer risk in a population-based case-control study / G. Onyeaghala, J. Lane, N. Pankratz [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, N 6. – P. e0217868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217868>
4. Frigoul, A. MICA: Standardized IMGT allele nomenclature, polymorphisms and diseases / A. Frigoul, M.-P. Lefranc // *Recent Research Developments in Human Genetics*. – 2005. – Vol. 3. – P. 95–145.
5. Association between functional MICA-TM and Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis / J. Zhang, D. Liao, L. Yang, S. Hou // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – Art. 21033. <https://doi.org/10.1038/srep21033>
6. Meta-analysis of the association between functional MICA-TM polymorphisms and systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / Y. H. Lee, S.-C. Bae, J.-H. Kim, G. G. Song // *Zeitschrift für Rheumatologie*. – 2015. – Vol. 74, N 2. – P. 146–152. <https://doi.org/10.1007/s00393-014-1409-9>
7. Song, G. G. Associations between the major histocompatibility complex class I chain-related gene A transmembrane (MICA-TM) polymorphism and susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis / G. G. Song, J. H. Kim, Y. H. Lee // *Rheumatology International*. – 2014. – Vol. 34, N 1. – P. 117–123. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2849-2>
8. Major histocompatibility complex class I chain related gene-A microsatellite polymorphism shows secondary association with type 1 diabetes and celiac disease in North Indians / N. Kumar, G. Sharma, G. Kaur [et al.] // *Tissue Antigens*. – 2012. – Vol. 80, N 4. – P. 356–362. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2012.01931.x>
9. Englander, H. Alopecia areata: a review of the genetic variants and immunodeficiency disorders associated with alopecia areata / H. Englander, B. Paiewonsky, L. Castelo-Soccio // *Skin Appendage Disorders*. – 2023. – Vol. 9, N 5. – P. 325–332. <https://doi.org/10.1159/000530432>
10. MICA marks additional risk factors for Type 1 diabetes on extended HLA haplotypes: an association and meta-analysis / B. Z. Alizadeh, P. Eerligh, A. R. van der Slik [et al.] // *Molecular Immunology*. – 2007. – Vol. 44, N 11. – P. 2806–2812. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2007.01.032>
11. MHC class I chain-related gene alleles 5 and 5.1 are transmitted more frequently to type 1 diabetes offspring in HBDI families / L. N. Zake, M. Ghaderi, Y. S. Park [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2002. – Vol. 958. – P. 309–311. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02993.x>
12. Polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene and type 1 diabetes / Y. J. Lee, F. Y. Huang, C. H. Wang [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2000. – Vol. 13, N 5. – P. 489–496. <https://doi.org/10.1515/jpem.2000.13.5.489>
13. Association of MICA alleles with autoimmune thyroid disease in Korean children / W. K. Cho, M. H. Jung, S. H. Park [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol. 2012. – Art. 235680. <https://doi.org/10.1155/2012/235680>
14. Polymorphisms of MICA microsatellites in thyroidal autoimmunity / M. Ide, M. Dittmar, M. Wurm [et al.] // *Medizinische Klinik (Munich)*. – 2007. – Vol. 102, N 1. – P. 11–15. <https://doi.org/10.1007/s00063-007-1001-z>
15. Early onset of polyglandular failure is associated with HLA-DRB1*03 / M. Dittmar, M. Ide, M. Wurm, G. J. Kahaly // *European Journal of Endocrinology*. – 2008. – Vol. 159, N 1. – P. 55–60. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0082>
16. Current understanding of CTLA-4: from mechanism to autoimmune diseases / M. M. Hossen, Y. Ma, Z. Yin [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1198365. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1198365>
17. CD28/CTLA-4/ICOS haplotypes confers susceptibility to Graves' disease and modulates clinical phenotype of disease / E. Pawlak-Adamska, I. Frydecka, M. Bolanowski [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 55, N 1. – P. 186–199. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1096-1>
18. Soluble CTLA-4 receptor an immunological marker of Graves' disease and severity of ophthalmopathy is associated with CTLA-4 Jo31 and CT60 gene polymorphisms / J. Daroszewski, E. Pawlak, L. Karabon [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2009. – Vol. 161, N 5. – P. 787–793. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0600>
19. sCD163, sCD28, sCD80, and sCTLA-4 as soluble marker candidates for detecting immunosenescence / A. Aprilia, K. Handono, H. Sujuti [et al.] // *Immunity and Ageing*. – 2024. – Vol. 21, N 1. – Art. 9. <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00405-0>
20. CTLA-4 +49 G/A polymorphism confers autoimmune disease risk: an updated meta-analysis / K. Wang, Q. Zhu, Y. Lu [et al.] // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. – 2017. – Vol. 21, N 4. – P. 222–227. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.0335>
21. PTPN22 and CTLA-4 polymorphisms are associated with polyglandular autoimmunity / J. Houcken, C. Degenhart, K. Bender [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2018. – Vol. 103, N 5. – P. 1977–1984. <https://doi.org/10.1210/je.2017-02577>
22. Association between rs3087243 and rs231775 polymorphism within the cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene and graves' disease: a case/control study combined with meta-analyses / Y. Tu [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, N 6. – P. 110614–110624. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22702>
23. Associations between three CTLA-4 polymorphisms and Hashimoto's thyroiditis risk: An updated meta-analysis with trial sequential analysis / Y. Hu, K. Xu, L. Jiang [et al.] // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. – 2018. – Vol. 22, N 4. – P. 224–236. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2017.0243>

24. Костюченко, В. А. Нормативы объема щитовидной железы при эхографическом исследовании / В. А. Костюченко, С. И. Пиманов // *Новости лучевой диагностики*. – 1998. – № 3. – С. 26–27.
25. Association between the transmembrane region polymorphism of MHC class I chain related gene-A and type 1 diabetes mellitus in Sweden / M. Gupta, L. Nikitina-Zake, M. Zarghami [et al.] // *Human Immunology*. – 2003. – Vol. 64, N 5. – P. 553–561. [https://doi.org/10.1016/s0198-8859\(03\)00035-1](https://doi.org/10.1016/s0198-8859(03)00035-1)
26. The human cytomegalovirus protein UL147A downregulates the most prevalent MICA allele: MICA*008, to evade NK cell-mediated killing / E. Seidel, L. Dassa, C. Schuler [et al.] // *PLOS Pathogens*. – 2021. – Vol. 17, N 5. – Art. e1008807. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008807>
27. Functional characterisation and analysis of the soluble NKG2D ligand repertoire detected in umbilical cord blood plasma / S. T. Cox, R. Danby, D. Hernandez [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – Art. 1282. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01282>
28. Role of the MICA polymorphism in systemic lupus erythematosus / K. Yoshida, K. Komai, K. Shiozawa [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 2011. – Vol. 63, N 10. – P. 3058–3066. <https://doi.org/10.1002/art.30501>
29. Chemokines in thyroid autoimmunity / S. M. Ferrari, S. R. Paparo, F. Ragusa [et al.] // *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2023. – Vol. 37, N 2. – Art. 101773. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101773>
30. Serum interferon levels associated with the disease activity in women with overt Graves' disease / C.-W. Cheng, W.-F. Fang, K.-T. Tang, J.-D. Lin // *Cytokine*. – 2021. – Vol. 138. – Art. 155353. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155353>
31. Expression profile of interferon-gamma (IFN- γ) mRNA as diagnostic molecular signatures of Hashimoto's thyroiditis / N. M. Rashad, R. M. Shabrawy, S. M. Shabrawy, H. M. Hassanin // *Egyptian Journal of Medical Microbiology*. – 2021. – Vol. 30, N 2. – P. 117–123.

References

1. Baranwal A. K., Mehra N. K. Major Histocompatibility Complex class I chain-related A (MICA) molecules: Relevance in solid organ transplantation. *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, art. 182. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00182>
2. *IPD-IMGT/HLA Database*. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/about/statistics/> (accessed 10.02.2025).
3. Onyeaghala G., Lane J., Pankratz N., Nelson H. H., Thyagarajan B., Walcheck B., Anderson K. E., Prizment A. E. Association between MICA polymorphisms, s-MICA levels, and pancreatic cancer risk in a population-based case-control study. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 6, p. e0217868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217868>
4. Frigoul A., Lefranc M.-P. MICA: Standardized IMGT allele nomenclature, polymorphisms and diseases. *Recent Research Developments in Human Genetics*, 2005, vol. 3, pp. 95–145.
5. Zhang J., Liao D., Yang L., Hou S. Association between functional MICA-TM and Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, art. 21033. <https://doi.org/10.1038/srep21033>
6. Lee Y. H., Bae S.-C., Kim J.-H., Song G. G. Meta-analysis of the association between functional MICA-TM polymorphisms and systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2015, vol. 74, no. 2, pp. 146–152. <https://doi.org/10.1007/s00393-014-1409-9>
7. Song G. G., Kim J. H., Lee Y. H. Associations between the major histocompatibility complex class I chain-related gene A transmembrane (MICA-TM) polymorphism and susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology International*, 2014, vol. 34, no. 1, pp. 117–123. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2849-2>
8. Kumar N., Sharma G., Kaur G., Tandon N., Bhatnagar S., Mehra N. Major histocompatibility complex class I chain related gene-A microsatellite polymorphism shows secondary association with type 1 diabetes and celiac disease in North Indians. *Tissue Antigens*, 2012, vol. 80, no. 4, pp. 356–362. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2012.01931.x>
9. Englander H., Paiewonsky B., Castelo-Soccio L. Alopecia areata: a review of the genetic variants and immunodeficiency disorders associated with alopecia areata. *Skin Appendage Disorders*, 2023, vol. 9, no. 5, pp. 325–332. <https://doi.org/10.1159/000530432>
10. Alizadeh B. Z., Eerligh P., van der Slik A. R., Shastri A., Zhernakova A., Valdigem G. [et al.]. MICA marks additional risk factors for Type 1 diabetes on extended HLA haplotypes: an association and meta-analysis. *Molecular Immunology*, 2007, vol. 44, no. 11, pp. 2806–2812. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2007.01.032>
11. Zake L. N., Ghaderi M., Park Y. S., Babu S., Eisenbarth G., Sanjeevi C. B. MHC class I chain-related gene alleles 5 and 5.1 are transmitted more frequently to type 1 diabetes offspring in HBDI families. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2002, vol. 958, pp. 309–311. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02993.x>
12. Lee Y. J., Huang F. Y., Wang C. H., Lo F. S., Tsan K. W., Hsu C. H., Huang C. Y., Chang S. C., Chang J. G. Polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene and type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2000, vol. 13, no. 5, pp. 489–496. <https://doi.org/10.1515/jpem.2000.13.5.489>
13. Cho W. K., Jung M. H., Park S. H., Baek I. C., Choi H.-B., Kim T.-G., Suh B.-K. Association of MICA alleles with autoimmune thyroid disease in Korean children. *International Journal of Endocrinology*, 2012, vol. 2012, art. 235680. <https://doi.org/10.1155/2012/235680>
14. Ide M., Dittmar M., Wurm M., Kanitz M., Kahaly G. J. Polymorphisms of MICA microsatellites in thyroidal autoimmunity. *Medizinische Klinik (Munich)*, 2007, vol. 102, no. 1, pp. 11–15. <https://doi.org/10.1007/s00063-007-1001-z>
15. Dittmar M., Ide M., Wurm M., Kahaly G. J. Early onset of polyglandular failure is associated with HLA-DRB1*03. *European Journal of Endocrinology*, 2008, vol. 159, no. 1, pp. 55–60. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0082>
16. Hossen M. M., Ma Y., Yin Z., Xia Y., Du J., Huang J. Y., Huang J. J., Zou L., Ye Z., Huang Z. Current understanding of CTLA-4: from mechanism to autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 2023, vol. 14, art. 1198365. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1198365>

17. Pawlak-Adamska E., Frydecka I., Bolanowski M., Tomkiewicz A., Jonkisz A., Karabon L., Partyka A., Nowak O., Szalinski M., Daroszewski J. CD28/CTLA-4/ICOS haplotypes confers susceptibility to Graves' disease and modulates clinical phenotype of disease. *Endocrine*, 2017, vol. 55, no. 1, pp. 186–199. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1096-1>
18. Daroszewski J., Pawlak E., Karabon L., Frydecka I., Jonkisz A., Slowik M., Bolanowski M. Soluble CTLA-4 receptor an immunological marker of Graves' disease and severity of ophthalmopathy is associated with *CTLA-4* Jo31 and CT60 gene. *European Journal of Endocrinology*, 2009, vol. 161, no. 5, pp. 787–793. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0600>
19. Aprilia A., Handono K., Sujuti H., Sabarudin A., Winaris N. sCD163, sCD28, sCD80, and sCTLA-4 as soluble marker candidates for detecting immunosenescence. *Immunity and Ageing*, 2024, vol. 21, no. 1, art. 9. <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00405-0>
20. Wang K., Zhu Q., Lu Y., Lu H., Zhang F., Wang X., Fan Y. CTLA-4 +49 G/A polymorphism confers autoimmune disease risk: an updated meta-analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 2017, vol. 21, no. 4, pp. 222–227. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.0335>
21. Houcken J., Degenhart C., Bender K., König J., Frommer L., Kahaly G. J. PTPN22 and CTLA-4 polymorphisms are associated with polyglandular autoimmunity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2018, vol. 103, no. 5, pp. 1977–1984. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02577>
22. Tu Y., Fan G., Dai Y., Zeng T., Xiao F., Chen L., Kong W. Association between rs3087243 and rs231775 polymorphism within the cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene and Graves' disease: a case/control study combined with meta-analyses. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 66, pp. 110614–110624. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22702>
23. Hu Y., Xu K., Jiang L., Zhang L., Shi H., Cui D. Associations between three CTLA-4 polymorphisms and Hashimoto's thyroiditis risk: An updated meta-analysis with trial sequential analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 2018, vol. 22, no. 4, pp. 224–236. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2017.0243>
24. Kostyuchenko V. A., Pimanov S. I. Standards for thyroid gland volume in echographic examination. *Novosti luchevoi diagnostiki* [News of diagnostic radiology], 1998, no. 3, pp. 26–27 (in Russian).
25. Gupta M., Nikitina-Zake L., Zarghami M., Landin-Olsson M., Kockum I., Lernmark A., Sanjeevi C. B. Association between the transmembrane region polymorphism of MHC class I chain related gene-A and type 1 diabetes mellitus in Sweden. *Human Immunology*, 2003, vol. 64, no. 5, pp. 553–561. [https://doi.org/10.1016/s0198-8859\(03\)00035-1](https://doi.org/10.1016/s0198-8859(03)00035-1)
26. Seidel E., Dassa L., Schuler C., Oiknine-Djian E., Wolf D. G., Le-Trilling V. T. K., Mandelboim O. The human cytomegalovirus protein UL147A downregulates the most prevalent MICA allele: MICA*008, to evade NK cell-mediated killing. *PLOS Pathogens*, 2021, vol. 17, no. 5, art. e1008807. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008807>
27. Cox S. T., Danby R., Hernandez D., Laza-Briviesca R., Pearson H., Madrigal J. A., Saudemont A. Functional characterisation and analysis of the soluble NKG2D ligand repertoire detected in umbilical cord blood plasma. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, art. 1282. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01282>
28. Yoshida K., Komai K., Shiozawa K., Mashida A., Horiuchi T., Tanaka Y., Nose M., Hashiramoto A., Shiozawa S. Role of the MICA polymorphism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*, 2011, vol. 63, no. 10, pp. 3058–3066. <https://doi.org/10.1002/art.30501>
29. Ferrari S. M., Paparo S. R., Ragusa F., Elia G., Mazzi V., Patrizio A., Ghionzoli M., Varricchi G., Centanni M., Ulisse S., Antonelli A., Fallahi P. Chemokines in thyroid autoimmunity. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2023, vol. 37, no. 2, art. 101773. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101773>
30. Cheng C.-W., Fang W.-F., Tang K.-T., Lin J.-D. Serum interferon levels associated with the disease activity in women with overt Graves' disease. *Cytokine*, 2021, vol. 138, art. 155353. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155353>
31. Rashad N. M., Shabrawy R. M., Shabrawy S. M., Hassanin H. M. Expression profile of interferon-gamma (IFN-γ) mRNA as diagnostic molecular signatures of Hashimoto's thyroiditis. *Egyptian Journal of Medical Microbiology*, 2021, vol. 30, no. 2, pp. 117–123.

Информация об авторах

Волкова Наталья Васильевна – аспирант, Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь); врач детский эндокринолог, 2-я городская детская клиническая больница (ул. Нарочанская, 17, 220020, г. Минск, Республика Беларусь); <https://orcid.org/0009-0008-0189-7047>, E-mail: volkova_nv@tut.by

Аксёнова Елена Анатольевна – канд. биол. наук. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь).

Солнцева Анжелика Викторовна – д-р мед. наук, профессор, директор, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь); заведующий кафед-

Information about the authors

Natalya V. Volkova – Postgraduate student, Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus); pediatric endocrinologist, 2nd City Children's Clinical Hospital (17, Narochanskaya Str., 220020, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0009-0008-0189-7047>, E-mail: volkova_nv@tut.by

Elena A. Aksenova – Ph. D. (Biol.). Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Angelika V. Solntseva – D. Sc. (Med.), Professor, Director, Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunze Str., 223053, Boroveryany v., Minsk region, Republic of Belarus); Head of the Department, Belarusian State Medical Univer-

рой, Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ang_solntseva@mail.ru

Жарич Виктор Михайлович – науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь).

Александрович Валерия Вадимовна – мл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь).

Синявская Марина Георгиевна – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: m.sin@inbox.ru

sity (83, Dzerzhinski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ang_solntseva@mail.ru

Victor M. Zharich – Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Valeria V. Aleksandrovich – Junior Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Maryna G. Siniauskaya – Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: m.sin@inbox.ru