

ПОЛИМОРФИЗМ А49G ГЕНА ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО Т-ЛИМФОЦИТ-СВЯЗАННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА 4 (CTLA4), СВЯЗЬ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА

Ю.П. Никитин¹, О.Д. Рымар¹, В.Н. Максимов¹, Г.И. Симонова¹, М.А. Занкина¹, С.В. Мустафина¹, Л.В. Щербачева¹, Н.Н. Черва¹, М.И. Воевода²

¹ ГУ «Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН» (директор – член-корр. РАМН Воевода М.И.);

² НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный» ОАО «РЖД» (главный врач – заслуж. врач РФ Н. Я. Демиденко), г. Новосибирск

Обследовано 105 больных с болезнью Грейвса (БГ), 101 пациент с аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотиреоз и 150 – без тиреоидной патологии. Проведен анализ ассоциаций полиморфного маркера А49G гена цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина 4 (CTLA4) с БГ и АИТ с исходом в гипотиреоз. У больных БГ гомозиготный генотип GG и аллель G встречается достоверно чаще, чем в группе здоровых ($p = 0,032$, $p = 0,016$ соответственно). Аллель G и генотип GG ассоциированы с повышенным риском наличия БГ в новосибирской популяции – ОШ = 1,6, 95% ДИ, 1,1–2,2; ОШ = 2,4, 95% ДИ, 1,2–5,0 соответственно. Выявлены гендерные различия в частоте генотипов и аллелей А49G гена CTLA4 у больных БГ. В группе больных мужчин гомозиготный генотип GG встречается достоверно чаще, чем в группе здоровых: 34 против 13%; $\chi^2 = 7,9$; $p = 0,005$), носительство аллеля G также достоверно чаще, чем в группе здоровых: 61 против 41%; $\chi^2 = 6,31$; $p = 0,012$. Обнаруженные особенности в ассоциации аллеля G и генотипа GG с повышенным риском БГ отмечены лишь у мужчин (ОШ = 2,2 и 9,1 соответственно). У женщин подобных особенностей не отмечено. У больных с аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотиреоз (как у мужчин, так и у женщин) по сравнению с контрольной группой не выявлено достоверной разницы в частотах генотипов и аллелей полиморфизма А49G изучаемого гена.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, аутоиммунный тиреоидит, полиморфные маркеры, гены-кандидаты, CTLA4, популяция Новосибирска.

Association of the T-cell Regulatory Ggene CTLA-4 with Susceptibility to Autoimmune Thyroid Disease in Population of Novosibirsk

Yu. Nikitin, O. Rymar, V. Maksimov, G. Simonova, M. Zankina, S. Mustafina, L. Sherbacova, N. Chernova, M. Voevoda

Federal Research Institute of Internal Medicine of Siberian Unit of Russian Academy of Science, Novosibirsk

Autoimmune thyroid disease (AITD) is caused by an immune response to self-thyroid antigen. The cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA4) gene, encoding a negative regulator of the T-lymphocyte immune response, had been reported to be associated and/or linked to AITD. The aim of the study was to investigate the association between the exon 1 CTLA-4 gene polymorphism A(49)G and susceptibility to graves' disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis (HT). Materials and methods. We analyzed the A(49)G exon 1 CTLA-4 gene polymorphism in 105 unrelated Novosibirsk patients with GD, in 101 patients with HT and 150 matched healthy subjects. Results. The distribution of genotype frequencies differed significantly between patients with GD and controls ($p = 0.039$). The allele G and the genotype GG were associated with the increased risk for GD (odds ratio OR = 1,55, 95% CI, 1,09–2,21, OR = 2,43, 95% CI, 1,17–5,01 respectively). In contrast, no differences in genotype frequencies were observed between HT patients and controls for the A(49)G exon 1 CTLA-4 gene polymorphism. Conclusion: This suggests that the CTLA-4 gene might play a role in the development of DTS in the Novosibirsk population.

Key words: GD, CTLA-4 gene polymorphisms, Hashimoto's thyroiditis, diffuse toxic goiter.

Для корреспонденции: Рымар О.Д. – 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова 175/1, e-mail: rootnii@online.nsk.su, O_rymar@ngs.ru

Введение

К числу наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний (АИЗ) щитовидной железы (ЩЖ) относятся болезнь Грейвса (БГ) и аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз (АИТ) [1, 2]. В настоящее время известно, что в процесс развития АИЗ ЩЖ вовлечены многие гены, которые сложным образом взаимодействуют с факторами внешней среды, в связи с чем БГ и АИТ с исходом в гипотиреоз относятся к группе многофакторных заболеваний [4]. “Геном-кандидатом” принято называть ген, продукт экспрессии которого (фермент, гормон, рецептор, структурный или транспортный белок) может прямо или косвенно участвовать в развитии патологии. Для поиска ассоциаций генов-кандидатов с заболеванием используют так называемые полиморфные маркеры, чаще однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП). Ген *CTLA4* рассматривается как один из наиболее вероятных генов-кандидатов, ассоциированных с АИЗ ЩЖ [9, 12, 22, 23]. Цитотоксический Т-лимфоцит, связанный антиген (протеин)-4 (*CTLA-4*), также известный как CD152, — член суперсемейства иммуноглобулинов, экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и является костимуляторной молекулой. *CTLA4*, подобно CD28, связывается с CD80 и CD86 на антиген-представляющих клетках (АПК) и действует как отрицательный регулятор Т-клеточной активации [7, 14]. Ген *CTLA4* находится в хромосомной области 2q33 и состоит из 4 экзонов. Первый экзон кодирует сигнальный пептид и внеклеточный белковый домен из 116 аминокислот. Трансмембранная форма белка *CTLA-4* состоит из 223 аминокислот и содержит лидерную последовательность, V домен, трансмембранный домен и цитоплазматический хвост, закодированные 4 экзонами соответственно. Цитоплазматический домен имеет 2 потенциальных участка фосфорилирования. Трансмембранная форма (*CTLA4-TM*) — гомодимер, связанный бисульфидным мостиком во внеклеточном домене. Каждый мономерный полипептид содержит высокоаффинный сайт связывания для костимуляторных молекул CD80 и CD86. Растворимая форма *CTLA4* (*sCTLA4*) — мономерный белок, состоящий из 137 аминокислот (23 кДа), образуется в результате альтернативного сплайсинга, вследствие которого происходит делеция трансмембранной области, закодированной 2 экзонами [13, 16]. Обе формы *CTLA4* были обнаружены в лимфатических узлах, периферической крови и селезенке, тогда как в тимусе присутствует только трансмембранная форма (*CTLA4-TM*), а в клетках костного мозга только растворимая (*sCTLA4*). В CD4⁺ Т-лимфоцитах количество обеих форм *CTLA4* одинаково, но в CD8⁺ *CTLA4-TM* в 2,5 раза больше. В неактив-

рованных Т-лимфоцитах периферической крови экспрессируется только растворимая форма, активация Т-клетки приводит к снижению *sCTLA4* формы и увеличению *CTLA4-TM*. Гены *CD28* и *CTLA4* находятся в одном районе, на расстоянии 25–150 кб друг от друга. Кодируемые ими продукты — члены одного суперсемейства Ig. CD28 является активирующим рецептором, но его аффинность к молекулам CD80 и CD86 в 10–100 раз ниже, чем у *CTLA4*. Таким образом, *CTLA4*, связываясь с CD80 и CD86 на АПК, блокирует CD28-опосредованную Т-клеточную активацию и защищает от аутоиммунной агрессии [22]. В 1996 г. Nistico и соавт. идентифицировали полиморфизм 49 A/G в 1-м экзоне гена *CTLA4*, приводящий к замене Thr (триптофана) на Ala (аланин) в 17-м кодоне лидерной последовательности полипептида. Аллель G связана с уменьшением контроля Т-клеточной активации, способствуя, таким образом, развитию аутоиммунных болезней. В большинстве популяций (американской, итальянской, испанской, мексиканской, польской, российской, французской, японской и др.) наблюдается ассоциация G аллеля с повышенным риском развития БГ [3, 4, 6, 8–11, 19–21]. Некоторые исследования определили связь генотипа и концентрацию св. Т4, риск развития офтальмопатии, продукцию аутоантител к компонентам тиреоцитов, скорость наступления ремиссии и ее продолжительность у пациентов с БГ [15, 16, 17]. Что касается АИТ, влияние A49G *CTLA4* на предрасположенность к этому заболеванию наблюдается значительно реже, чем при БГ [9, 15, 18, 21]. Несмотря на то что ген *CTLA4* рассматривается как один из наиболее вероятных генов-кандидатов, ассоциированных с АИЗ ЩЖ, возможность использования полиморфного маркера A49G для оценки ассоциации с БГ и АИТ необходимо проверять в каждой конкретной популяции.

Цель исследования. Проведение анализа ассоциаций полиморфизма A/G (*Thr/Ala*) в позиции 49 в 1-м экзоне гена *CTLA4* с БГ и АИТ с исходом в гипотиреоз.

Материал и методы

Обследовано 206 пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ в возрасте от 16 до 77 лет, средний возраст составил — 43 ± 1 года, в том числе 36 мужчин (возраст — 44 ± 2 года) и 170 женщин (возраст — 43 ± 1 года). Были сформированы 2 группы больных с АИЗ ЩЖ, находившихся на обследовании и лечении в эндокринологическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный» ОАО «РЖД» и в поликлиническом отделении клиники ГУ «НИИ терапии СО РАМН», и группа контроля — без патологии ЩЖ. Группы

больных с БГ составили 105 человек (средний возраст — $42 \pm 1,2$ года), с длительностью заболевания — $3,7 \pm 0,5$ года (27 мужчин в возрасте 44 ± 2 года с длительностью заболевания в среднем 4 года и 78 женщин 41 ± 2 года с длительностью заболевания — 3,5 года). Диагноз БГ устанавливали на основании характерных жалоб, данных анамнеза, клинических симптомов тиреотоксикоза, диффузного увеличения ЩЖ, повышения уровня тиреоидных гормонов, наряду со снижением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) ниже $0,1$ мМЕ/л. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) учитывали увеличение объема ЩЖ, низкую эхогенность, неоднородность эхоструктуры ткани ЩЖ. Выявили значимые сочетания БГ с эндокринной офтальмопатией, повышение уровня антител к компонентам ткани ЩЖ [1, 2].

Группу больных с АИТ с исходом в гипотиреоз составил 101 человек (возраст — $45 \pm 1,2$ года) с длительностью заболевания в среднем 5 лет (9 мужчин в возрасте 47 ± 4 года с длительностью заболевания — 3,6 года и 92 женщины в возрасте 44 ± 1 год с длительностью заболевания — 5 лет). Диагноз “АИТ с исходом в гипотиреоз” устанавливали на основании характерных жалоб, данных анамнеза, повышения уровня ТТГ (свыше $4,0$ мМЕ/л), в случае сочетания “классической” ультразвуковой картины АИТ (снижение эхогенности или изменение структуры за счет гипозоногенных очагов различной формы и размеров на фоне нормальной эхогенности) с патологическим повышением уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) [1, 2].

Группу сравнения составили 150 человек (68 женщин и 82 мужчины, средний возраст — $53 \pm 0,5$ года), обследованные в скрининг-центре ГУ “НИИ терапии СО РАМН” в рамках профилактического осмотра, не имеющих функциональных и структурных нарушений ЩЖ. Для исключения патологии ЩЖ у всех пациентов группы контроля были проведены клиническое, гормональное и ультразвуковое обследования ЩЖ.

Выделение ДНК из образцов крови осуществляли методом фенолхлороформной экстракции по модифицированной методике Смита и соавт. (1990). Генотипирование полиморфизма А49G гена *CTLA4* выполняли по методике Wong Y.K. и соавт. (2006). Исследования соответствовали стандартам Биоэтического комитета НИИ терапии СО РАМН, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000 г. и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными Приказом Минздрава Российской

Федерации от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, дали информированное согласие на участие в нем.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета SPSS v.11,5. Значимость различий по частотам аллелей и генотипов исследованного полиморфного маркера между группами оценивали по критерию χ^2 . Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$. Для оценки связи генетического маркера (аллеля или генотипа) с развитием БГ и АИТ рассчитывали отношение шансов (ОШ). ОШ > 1 рассматривали как фактор риска.

Результаты и обсуждение

Результаты генотипирования по полиморфизму А49G гена *CTLA4* здоровых лиц и больных АИЗ ЩЖ представлены в таблице. В группе больных бг гомозиготный генотип GG встречается достоверно чаще, чем в группе здоровых: 32 против 19%; $\chi^2 = 5,9$; $p = 0,032$. Носительство аллеля G также было достоверно чаще, чем в группе здоровых: 56 против 45%; $\chi^2 = 5,8$; $p = 0,016$. Носительство аллеля G и генотипа GG ассоциировано с повышенным риском наличия БГ (ОШ = 1,6; 95% ДИ; 1,1-2,2; ОШ = 2,4; 95% ДИ; 1,2–5,01 соответственно).

В группе больных БГ мужчин гомозиготный генотип GG регистрировался достоверно чаще, чем в группе здоровых: 34 против 13%; $\chi^2 = 7,9$; $p = 0,005$, носительство аллеля G также было достоверно чаще, чем в группе здоровых: 61 против 42%; $\chi^2 = 6,3$; $p = 0,012$. Носительство аллеля G (ОШ = 2,2; 95% ДИ; 1,2–4,2) и генотипа GG (ОШ = 9,1; 95% ДИ; 1,7–49,9) ассоциировано с повышенным риском БГ у обследованных мужчин. У больных БГ женщин по сравнению с контролем не получено достоверной разницы в распределении частот генотипов и аллелей полиморфизма А49G гена *CTLA4*. В группе больных БГ мужчин и женщин в одинаковом проценте случаев определяется генотип GG: 34 и 33%. Отмечаются тенденция к накоплению большей частоты гетерозигот у больных БГ мужчин в сравнении с данным показателем у женщин ($p = 0,067$) и накопление гомозигот AA у больных БГ женщин в сравнении с мужчинами ($p = 0,061$), но разница не достигает статистической достоверности. У больных с АИТ с исходом в гипотиреоз (как у мужчин, так и у женщин) по сравнению с контрольной группой не получено достоверной разницы в частоте генотипов и аллелей полиморфизма А49G гена *CTLA4*.

В группе больных БГ гомозиготный генотип GG встречается достоверно чаще, чем в группе АИТ с исходом в гипотиреоз: 32 против 14%; $\chi^2 = 9,9$; $p = 0,002$. В группе больных БГ носительство аллеля G

Частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров *A49G* гена *CTLA4* в группах пациентов с болезнью Грейвса и аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотиреоз

Обследованные	Генотипы и аллели	Больные БГ I		Больные АИТ II		Группа сравнения с исходом в гипотиреоз III		p		
		N ₁	%	N ₂	%	N ₃	%	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P ₁₋₂
Оба пола	<i>GG</i>	34	32	14	14	28	19	0,002	NS	0,002
	<i>A/G</i>	50	48	55	55	80	53	NS	NS	NS
	<i>AA</i>	21	20	32	32	42	28	0,057	NS	0,057
	<i>G</i>	118	56	83	41	136	45	0,002	NS	0,002
	<i>A</i>	92	44	119	59	164	55	0,002	NS	0,002
Мужчины	<i>G/G</i>	8	34	0	0	11	13	–	NS	–
	<i>A/G</i>	17	50	5	56	46	56	NS	NS	NS
	<i>A/A</i>	2	21	4	44	25	31	0,014	NS	0,014
	<i>G</i>	33	61	5	28	68	42	0,017	NS	0,017
	<i>A</i>	21	39	13	72	96	58	0,017	NS	0,017
Женщины	<i>G/G</i>	26	33	14	15	17	25	0,006	NS	0,006
	<i>A/G</i>	33	42	50	54	34	50	NS	NS	NS
	<i>A/A</i>	19	24	28	30	17	25	NS	NS	NS
	<i>G</i>	85	55	78	42	68	50	0,027	NS	0,027
	<i>A</i>	71	45	106	58	68	50	0,027	NS	0,027

N₁ = 105 (М/Ж = 27 / 78) – пациенты с БГ.

N₂ = 101 (М/Ж = 9 / 92) – пациенты с АИТ с исходом в гипотиреоз.

N₃ = 150 (М/Ж = 82 / 68) – группа сравнения (без патологии ЩЖ).

также достоверно чаще, чем в группе АИТ с исходом в гипотиреоз: 56 против 41%; $\chi^2 = 9,4$; $p = 0,002$. В группе больных мужчин с БГ гомозиготный генотип *GG* встречается в 34%, в группе больных мужчин с АИТ с исходом в гипотиреоз гомозиготный генотип не выявлен ни в одном случае. В группе больных мужчин с БГ носительство аллеля *G* регистрировалось достоверно чаще, чем в группе АИТ с исходом в гипотиреоз: 61 против 28%; $\chi^2 = 6,02$; $p = 0,017$. В группе больных БГ женщин гомозиготный генотип *GG* встречался достоверно чаще, чем в группе АИТ с исходом в гипотиреоз: 33 против 15%; $\chi^2 = 5,2$; $p = 0,02$. Аналогичный результат получен в группе больных БГ женщин, где носительство аллеля *G* было достоверно чаще, чем в группе АИТ с исходом в гипотиреоз: 55 против 42%; $\chi^2 = 4,95$; $p = 0,027$.

Выводы

1. У больных БГ выявлена достоверная ассоциация с полиморфным маркером *A49G* гена *CTLA4*: гомозиготный генотип *GG* и носительство аллеля *G* встречается у них достоверно чаще, чем в группе здоровых.

2. Выявлены гендерные различия в частоте генотипов и аллелей *A49G* гена *CTLA4* у больных БГ.

В группе больных БГ мужчин гомозиготный генотип *GG* встречается достоверно чаще, чем в группе здоровых (34 против 13%), как и носительство аллеля *G* (61 против 41%). У больных БГ женщин по сравнению с контролем не получено достоверной разницы в распределении генотипов и аллелей полиморфизма *A49G* гена *CTLA4*.

3. Носительство аллеля *G* и генотипа *GG* ассоциировано с повышенным риском БГ у мужчин (ОШ = 2,2 и 9,1 соответственно).

4. У больных АИТ с исходом в гипотиреоз, как у мужчин, так и у женщин, не обнаружено разницы в частоте генотипов и аллелей полиморфизма *A49G* гена *CTLA4* по сравнению с контрольной группой.

5. В группе больных БГ гомозиготный генотип *GG* и носительство аллеля *G* встречаются значительно чаще, чем в группе АИТ с исходом в гипотиреоз.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Фундаментальная и клиническая тиреология: Руководство / Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремнистая В.М. М.: Медицина, 2007. 816 с.
2. Дедов И.И. Эндокринология: Учебник / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. М.: Медицина, 2000. 632 с.

3. Савостьянов К.В., Чистяков Д. А., Петунина Н. А. и др. Генетическая предрасположенность к развитию диффузного токсического зоба в популяции Москвы // Пробл. эндокринологии. 2004. Т. 50. № 6. С. 10–13.
4. Chistyakov D.A., Savost'yanov K.V., Turakulov R.I. et al. Complex association analysis of graves disease using a set of polymorphic markers // Mol. Genet. Metab. 2000. V. 70(3). P. 214–218.
5. Cho H. J., Chung J. H., Kim I. S. et al. Lack of a genetic association between the CTLA-4 gene and Graves' disease in Koreans // Thyroid. 2006. V. 16. P. 237–241.
6. Hadj Kacem H., Bellassoued M., Bougacha-Elleuch N. et al. CTLA-4 gene polymorphisms in Tunisian patients with Graves' disease // Clin. Immunol. 2001. V. 101(3). P. 361–365.
7. Harper K., Balzano C., Rouvier E. et al. CTLA-4 and CD28 activated lymphocyte molecules are closely related in both mouse and human as to sequence, message expression, gene structure, and chromosomal location // J. Immun. 1991. V. 147. P. 1037–1044.
8. Kinjo Y., Takasu N., Komiya I. et al. Remission of Graves' hyperthyroidism and A/G polymorphism at position 49 in exon 1 of cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 gene // J. Clin. Endocr. Metab. 2002. V. 87. P. 2593–2596.
9. Kotsa K., Watson P.F., Weetman A.P. A CTLA-4 gene polymorphism is associated with both Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis // Clin. Endocrinol. 1997. V. 46. P. 551–555.
10. Kouki T., Gardine C. A., Yanagawa T., Degroot L.J. Relation of 3 Polymorphisms of the CtlA-4 Gene in Patients with Graves-Disease // J. Endocrinol. Investigat. 2002. V. 25. P. 208–213.
11. Kouki T., Sawai Y., Gardine C. A. et al. CTLA-4 gene polymorphism at position 49 in exon 1 reduces the inhibitory function of CTLA-4 and contributes to the pathogenesis of Graves' disease // J. Immun. 2000. V. 165. P. 6606–6611.
12. Kristiansen O. P., Larsen Z. M., Pociot F. CTLA-4 in autoimmune diseases – a general susceptibility gene to autoimmunity? // Genes Immun. 2000. V. 1. P. 170–184.
13. Linsley P. S., Nadler S. G., Bajorath J. et al. Binding stoichiometry of the cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 (CTLA-4): a disulfide-linked homodimer binds two CD86 molecules // J. Biol. Chem. 1995. V. 270. P. 15417–15424.
14. Magistrelli G., Jeannin P., Herbault N. et al. A soluble form of CTLA-4 generated by alternative splicing is expressed by nonstimulated human T cells // Europ. J. Immun. 1999. V. 29. P. 3596–3602.
15. Nithiyananthan R., Heward J.M., Allahabadia A. et al. Polymorphism of the CTLA-4 gene is associated with autoimmune hypothyroidism in the United Kingdom // Thyroid. 2002. V. 12(1). P. 3–6.
16. Oaks M. K., Hallett K. M. Cutting edge: a soluble form of CTLA-4 in patients with autoimmune thyroid disease // J. Immun. 2000. V. 164. P. 5015–5018.
17. Park Y.J., Chung H.K., Park D.J. et al. Polymorphism in the promoter and exon 1 of the cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene associated with autoimmune thyroid disease in Koreans // Thyroid. 2000. V. 10(6). P. 453–459.
18. Petrone A., Giorgi G., Mesturino C.A. et al. Association of DRB1*04-DQB1*0301 haplotype and lack of association of two polymorphic sites at CTLA-4 gene with Hashimoto's thyroiditis in an Italian population // Thyroid. 2001. V. 11(2). P. 171–175.
19. Sahin M., Erdogan M.F., Erdogan G. Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 polymorphisms in Turkish Graves' disease patients and association with probability of remission after antithyroid therapy // Eur. J. Intern. Med. 2005. V. 16 (5). P. 352–355.
20. Bednarczuk T., Hiromatsu Y., Fukutani T. et al. Association of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphism and non-genetic factors with Graves' ophthalmopathy in European and Japanese populations // Eur. J. Endocrinol. 2003. V. 148. P. 13–18.
21. Tomer Y., Barbesino G., Greenberg D.A. et al. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: Evidence for genetic heterogeneity and gene interactions // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. V. 84. P. 4656–4664.
22. Tomer Y., Greenberg D. A., Barbesino G. et al. CTLA-4 and not CD28 is a susceptibility gene for thyroid autoantibody production // J. Clin. Endocr. Metab. 2001. V. 86. P. 1687–1693.
23. Ueda H., Howson J. M., Esposito L. et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease // Nature. 2003. V. 423. P. 506–511.
24. Vaidya B., Imrie H., Perros P. et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphism confers susceptibility to thyroid associated orbitopathy // Lancet. 1999. V. 354. P. 743–744.