

**ПРОГРАММА НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**  
по образовательной программе 8D10102 - Медицина  
Кафедра внутренних болезней №2

**Тема исследования: Особенности микробиомного и иммунологического профиля пациентов с диффузно-токсическим зобом с развитием эндокринной орбитопатии**

**Актуальность исследования (указать НТП, ПЦФ):**

Вопрос ведения пациентов с диффузно-токсическим зобом (ДТЗ), несмотря на имеющиеся опции на сегодняшний день, все равно остается открытым. ДТЗ является вторым по распространенности эндокринным расстройством после диабета. Терапевтические подходы ведения данной когорты пациентов направлены на подавление продукции тиреоидных гормонов, но не на устранение самой причины запуска каскада избыточного синтеза трийодтиронина и тироксина. Задержка в выборе тактики ведения пациента в надежде на наступление спонтанной ремиссии заболевания чревата развитием тиреотоксического поражения сердечно-сосудистой системы, что усложняет проведение хирургического лечения, а проведение радиоактивной йод терапии увеличивает риски дебюта и прогрессирования эндокринной орбитопатии. Следует отметить, что и, к сожалению, достижение эутиреоидного состояния любыми из перечисленных методов коррекции вовсе не гарантирует регресс орбитопатии, сохранность органов зрения и в том числе снижение риска инвалидизации по офтальмологическим причинам.

На сегодняшний день патогенетические механизмы развития данного заболевания рассматриваются шире. Производится поиск микробиомных нарушений, как фактора активизирующий каскад иммунного ответа. Результаты последних исследований в поиске микробиомного дисбактериоза показали отличие его у пациентов с ДТЗ от здоровых лиц, что позволяет сделать вывод о влиянии сообщества кишечных микробов в развитие данного заболевания. Однако следует отметить, что формирование кишечного микробиома в различных этнических группах зависит по большей части от кухни региона проживания, что не позволяет нам экстраполировать данные последних исследований в области изучения микробиома при ДТЗ на казахстанскую популяцию. Также на сегодняшний день имеются данные об уникальности и значительных отличиях микробиоты полости рта и кишечника у здоровой казахской популяции от других этносов, проживающих в других регионах мира, предположительно из-за факторов образа жизни, что еще больше нацеливает на его изучение в нашем регионе проживания.

Наряду с этим в последние годы активно обсуждается роль иммунных факторов, системных воспалительных медиаторов и цитокинов в формировании орбитального воспаления и ремоделирования тканей. Продолжающийся поиск потенциальных иммунологических биомаркеров активности и риска развития ЭОП подчеркивает значимость иммунопатогенетических механизмов и перспективность дальнейшего поиска иммунологических предикторов.

Таким образом, исследование микробиомных маркеров и иммунологических маркеров риска развития и прогрессирования эндокринной орбитопатии (ЭОП) при диффузном токсическом зобе представляет собой актуальную научную и практическую

задачу, направленную на совершенствование ранней диагностики, прогнозирования и оптимизации ведения пациентов.

#### **Цель исследования:**

Изучение особенностей микробиомных и иммунологических биомаркеров в сочетанном поражении тиреоидной и орбитальных тканей при диффузно-токсическом зобе

#### **Научная новизна:**

1) ранее члены исследовательской команды имели проводили научно-исследовательские работы направленные на изучение особенностей микробиома при других аутоиммунных заболеваниях, в частности при у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, в котором Мейрамова Эсел Мерекеқызы также являлась руководителем проекта, **AP08052703** «Определение микробиомных и геномных биомаркеров ревматоидного артрита в казахстанской популяции», в рамках которого опубликованы 3 статьи в международных изданиях Q2 и Q3: 1) Association Study of Anticitrullinated Peptide Antibody Status with Clinical Manifestations and SNPs in Patients Affected with Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. Hindawi, Disease Markers, Volume 2022, Article ID 2744762, 8 pages, percentile 52, Q2; 2) Epidemiological Trends of Rheumatoid Arthritis and PADI4, PTPN22, and HLA-DRB9 Genes Distribution in the Kazakhstan Population// Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. – 2021. – Aug 20; 9(B). – p.747-757. percentile 48, Q3; 3) The Clinical Course of Rheumatoid Arthritis in Kazakhstani Patients// Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. –2021. –Nov 10; 9(B). – p.1352-1358., percentile 48, Q3; опубликованы 2 статьи в журналах рекомендованных КОКНВО; оформлен патент на диагностический метод № 36067, оформлены 4 авторских свидетельства и 2 акта внедрения. Результаты этой научно-исследовательской работы показали особенности микробиома кишечника у пациентов с ревматоидным артритом, в сравнении с популяцией здоровых лиц. Учитывая аутоиммунный генез данного заболевания последующая работа была направлена на дальнейшее изучение течения заболевания и изучение взаимосвязей иммунологического профиля с микробиомным дисбиозом до и после проведения пробиотикотерапии, который показали наличие взаимосвязей этих двух больших систем. Следует отметить, что Мейрамова Эсел Мерекеқызы также являлась руководителем проекта **AP14869993** «Иммунологический профиль и микробиомные маркеры в оценке эффективности пробиотикотерапии у пациентов РА», по результатам которого были опубликованы статьи 1) «Oral microbial signature of rheumatoid arthritis in women patients » в журнале “Clinical Medicine” Q2, percentile 83, 2) Gut microbiome-immune interactions and their role in rheumatoid arthritis development в журнале PeerJ Q2 78 процентиль, оформлен 1 акт внедрения и 1 авторское свидетельство

2) 40-50% всех случаев ДТЗ имеют поражения глаз с развитием ЭОП, и каждый десятый случай сопряжен с риском потери зрения. Этиология эндокринной орбитопатии многогранна, на нее влияют в первую очередь внутренние факторы, такие как аномалии иммунных клеток, аутоантитела к рецепторам ТТГ, а также внешние факторы, такие как курение, лечение радиоактивным йодом и дефицит селена.

В последние годы широко изучается роль дисбактериоза кишечника как нового фактора развития в различных аутоиммунных заболеваниях, в том числе и при ДТЗ. Фокус направлен на изучение микробиома кишечника при ДТЗ, а также имеются единичные работы влияния микробного дисбиоза на развитие ЭОП при ДТЗ. Некоторыми авторами

было замечено увеличение популяции Firmicutes и уменьшение популяции Bacteroides в кишечнике, и увеличение их соотношения при ЭОП. Ввиду чего были сделаны выводы об увеличении орбитального адипогенеза количеством избыточного Firmicutes, наряду с этим было отмечено увеличение количества Т-клеток CD4 и CD25 в орбите в этих же случаях ЭОП. CD25 является Treg и, как обнаружено, увеличивает ИЛ-2, который способствует расширению и пролиферации CD4, наряду с другими цитокинами. Считается, что эти цитокины вызывают воспаление и оказывают прямое влияние на выработку гормонов щитовидной железы. Также есть работы, отмечающие обилие Lactobacillus у пациентов с болезнью Грейвса и ЭОП, и его положительную корреляцию с уровнем антител и адипогенезом. Некоторые подгруппы из которой секретируют ИЛ-6 и ФНО-α. В то время как ряд других авторов отмечают значительное увеличение относительной распространенности Clostridiales у пациентов с ДТЗ и ЭОП, наличие связи Clostridiales с уровнями антител к рецептору ТТГ. Также некоторые авторы отмечают значительное снижение распространенности Ruminococcus у пациентов с ДТЗ и ЭОП по сравнению со здоровым контролем. Не исключается, что разрозненные данные обусловлены тем, что формирование микробиома кишечника напрямую зависит от особенностей национальной кухни, и уникальность микробиоты населения в Центральной Азии и Казахстана и отличие местной кухни от европейских и восточноазиатской требует проведение исследования микробиома кишечника у пациентов с ДТЗ в казахстанской популяции.

Широкое изучение микробиоты кишечника способствовало рассмотрению дисбиоза микробной флоры в разрезе здоровья глаз, и последние публикации изучают изменения в микробиоте поверхности глаза. Дисбиоз оси «кишечник-глаз» был выдвинут в качестве гипотезы как возможная связь с различными глазными заболеваниями, такими как диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация, хориоидальная неоваскуляризация, увеит, синдром Шегрена синдрома сухого глаза, трахомы, конъюнктивита, кератита, где чаще всего отмечены избыточные содержания Staphylococcus aureus, коагулазо-отрицательного Staphylococcus и Corynebacterium. А в развитии синдрома сухого глаза при диабете отмечен вклад неклассифицированных Clostridium spp. и Lactobacillus.

На сегодня опубликованы единичные работы об изучении роли микробиома глазной поверхности у пациентов с ДТЗ в Китае. Результаты исследования показывают отличие состава глазной микробиоты у пациентов с ДТЗ от здорового контроля. Условно-патогенные микроорганизмы глазной поверхности, такие как Bacillus, Brevundimonas, Paenibacillus и Haemophilus у пациентов с ДТЗ увеличивают потенциальный риск инфекции глазной поверхности. Результаты этого исследования открывают новые возможности для изучения механизма глазной поверхности у пациентов с ТАО. Однако такие работы единичны и они ограничены изучением лишь микробиома глазной поверхности без учета микробиома кишечника, а также ограничены отсутствием контроля из группы пациентов с ДТЗ но без ЭОП.

Таким образом, имеющиеся на сегодня работы, направленные на поиск новых биомаркеров развития ЭОП при ДТЗ ограничены в некоторых случаях отсутствием контроля ДТЗ без ЭОП, в некоторых работах исследованием лишь микробиома кишечника, в других изучением лишь микробиома поверхности глаз..

3) Современные технологии в области изучения микробиома кишечника, микробиома мазка с конъюнктивы глаз, анализ взаимосвязи изменений двух систем применяющиеся в данном исследовании, изучение системных воспалительных медиаторов,

цитокиновых профилей и аутоиммунных механизмов, а также анализ их взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания, открывает новые возможности для изучения механизмов развития и прогрессирования ДТЗ и особенно ЭОП. Данное исследование имеет высокую научную и технологическую значимость, за счет перспективы разработки новых технологий в лечении и введения превентивных мер по развитию ЭОП. Проведение исследований в этом направлении обусловлены достаточно высокой распространенностью данного заболевания в мире. Отсутствие статистических данных по числу заболеваемости и болезненности ДТЗ и ЭОП в нашей стране также обуславливают необходимость проведения данного исследования. Исследование затрагивает и социальную сторону так как в процессе исследования будет оценено качество жизни пациентов с ДТЗ с ЭОП и без таковой. Наряду с этим проведение данного исследования отчасти затронет и экономические аспекты сферы здравоохранения, так как результаты представленного исследования расширят фундаментальные знания о механизмах развития заболевания и в последующем будут способствовать достижению следующей конечной цели в виде улучшения качества жизни данной когорты пациентов и снижение бремени на систему здравоохранения нашей республики, путем разработки новых мер по коррекции микробиомного дисбиоза, разработки новых иммунокорректирующих подходов и улучшения качества жизни у пациентов с ДТЗ и ЭОП. А это в свою очередь будет способствовать улучшению общего видения и мультидисциплинарного подхода ведения пациентов с ДТЗ.

4) Преимуществом нашего исследования от других исследований заключается в комплексном мультидисциплинарном подходе к вопросу изучения микробиомных изменений при ДТЗ, поиска маркеров поражения оси кишечник-глаз с позиции нарушений микробиома и иммунологического профиля у пациентов, страдающих ДТЗ и ЭОП. Особую ценность привносит возможность опубликования данных проведенных на казахстанской популяции, возможность представления результатов с позиции этнических особенностей, которые по данной тематике еще не представлены на международной арене.

**Научные консультанты (руководитель проекта), в том числе зарубежный:**

**Руководитель проекта/ научный консультант:** Мейрамова Эсел Мерекекызы, доктор PhD, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней №2

**Зарубежный консультант:** Елена Александровна Полуэктова, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского Университета, Руководитель референсного центра по микробиоте Сеченовского университета Минздрава России, Вице-президент «Научное сообщество по изучению микробиома человека».

**База проведения исследования, наличие лабораторий, оборудования:**

База проведения - ТОО Инновационный центр Art Science. Центр располагается на территории общей площадью 73,3 квадратных метра, располагает основным и вспомогательным лабораторным оборудованием, которые могут быть использованы для проведения микробиологических и иммунологических исследований. Лаборатория оснащена Боксом биологической безопасности BSC1300IIA2-X класса II производства BioBase (Китай), M15S, Air-ventilated Microcentrifuge (220V, 50/60Hz), Incl. [Fixed Angle Rotor A2.0MP-24], SUB20 Электрофорезной горизонтальной камерой 200 x200 мм , производитель Hoefler, PS300B Источником питания Power Supply PS300 B, производитель Hoefler, AMUS300-M Вертикальным морозильником ARA M300-M с одним компрессором, 317 л, -86°C - -65°C, производитель Hanil Scientific Inc., а также шкафами

биологической безопасности типа A2 HR700-IIA2 (Qingdao Haier Biomedical Co., Ltd.), биохимическими анализаторами PICCOLO Xpress, автоматическим гематологическим анализатором QBC® STAR™, ПЦР в реальном времени Gentier 48, Система экстракции нуклеиновых кислот Generotex 96, стереомикроскопом SZX12, система экстракции нуклеиновых кислот TANBead Maelstrom 8 Autostage, амплификатором Veri-Q PCE 316, высокоскоростной миницентрифугой D2012 plus (DragonLab), миницентрифугой D1008 (DragonLab), микроцентрифугой CappRondo CR-68X, лабораторной вортекс-миксером MX-S, шейкер-термостатом HM-100PRO, лабораторной высокоскоростной центрифугой H1850, медицинским холодильником, HFLTP 40 (260), -30~-40°C, холодильником лабораторным KBPR180C NG, от 0°C до +15°C, морозильником вертикальным KFDE 150 HPL, от -18°C до -30°C, сушильным шкафом SLN 240 SMART, водяной баней BS-21 с перемешиванием, (37 л) JEIO TECH CO.,LTD.

Инновационный центр ArtScience оснащен компьютерами с достаточной мощностью, использование которых возможно для проведения биоинформатического и статистического анализа полученных результатов в ходе проведения исследовательской работы. Оснащение компьютерных систем обладают достаточной оперативной памятью и оборудованы специальными программами для проведения соответствующих методов анализа массива данных. Следует отметить, что кроме того, в распоряжении компании есть хранилища данных, где содержатся как необработанные результаты секвенирования, так и проанализированная информация.

**Сроки проведения исследования:**

**01.2026-12.2027гг**

**Требования к исследователям:**

1. Наличие сертификата специалиста терапевта и наличие степени магистра медицины.
2. Опыт научно-исследовательской деятельности: наличие не менее 3-х публикаций в журналах, рекомендованных в КОКСНВО за последние 5 лет.
3. Опыт участия на международных/национальных научно-практических конференциях в качестве спикера.

**Организация – партнер по проведению исследования:**

Медицинский диагностический центр Nova Medical Centre- проведение МРТ глазных орбит

Компания Novogene — ведущий поставщик геномных услуг и решений, обладающий передовыми знаниями в области секвенирования нового поколения (NGS) и биоинформатики, а также крупнейшими в мире мощностями по секвенированию – изучение микробимных маркеров

**Сведения о наличии финансирования:**

Данное исследование финансируется Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан «Ось кишечник-глаз при диффузно-токсическом зобе: особенности микробиома двух эконисш» (грант № AP26100297).

**Заведующий кафедрой внутренних болезней №2,  
д.м.н., профессор**



Айнабекова Б.А.