

ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) У ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ И БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА – ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ?

Свириденко Н.Ю., Бессмертная Е.Г., Беловалова И.М.,
Шеремета М.С., Бабаева Д.М., Малышева Н.М., Трошина Е.А.,
Мельниченко Г.А.

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Существующие терапевтические подходы к лечению эндокринной офтальмопатии (ЭОП) основываются на неспецифической иммуносупрессии глюкокортикоидами (ГК) и лучевой терапии орбит. При этом часть пациентов остаются резистентными к лечению. В предыдущем исследовании мы выявили высокие уровни солибилизированных рецепторов цитокинов: sTNF α -R1, sTNF α -R2, sIL-2R и цитокина TGF- $\beta 1$ у пациентов с длительно существующей нелеченой ЭОП и болезнью Грейвса (БГ) в состоянии эутиреоза. Уровень TGF- $\beta 1$ был значимо выше у пациентов с ЭОП по сравнению со здоровыми лицами и повышался с увеличением длительности ЭОП, что свидетельствовало об активации регуляторного звена иммунной системы, направленной на супрессию аутоиммунного процесса.

Целью настоящей работы явилось исследование динамики TGF- $\beta 1$ и рецепторов цитокинов: sTNF α -R1, sTNF α -R2, sIL-2R на фоне проведения иммуносупрессивной терапии высокими дозами ГК как возможных предикторов эффективности лечения.

В исследование были включены 49 пациентов (98 орбит) с БГ в состоянии эутиреоза и субклинического тиреотоксикоза и ЭОП в активной фазе, не получавших ранее лечения по поводу ЭОП. Определены концентрации цитокина TGF- $\beta 1$, sTNF α -R1 и sTNF α -R2, sIL-2R, антител к рецептору тиреотропного гормона (pTTГ), свободных фракций тироксина (свТ4) и трийодтиронина (свТ3), ТТГ в сыворотке крови. Выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ ЩЖ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) / магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит. Пациентам была назначена иммуносупрессивная терапия высокими дозами ГК (метилпреднизолоном) в режиме пульс-терапии, в стандартной дозировке 4500-8000 мг с учетом тяжести и активности клинических проявлений ЭОП. Обследование проводилось через 3, 6, 12 месяцев от начала лечения.

Через 3 и 6 месяцев от начала введения ГК резистентными к лечению оставались более 30% пациентов. У пациентов с положительной динамикой ЭОП уровень TGF- $\beta 1$ существенно не изменился. У пациентов, резистентных к лечению ГК, уровень TGF- $\beta 1$ достоверно снизился по сравнению с

Адрес для переписки:

Свириденко Наталья Юрьевна
ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр
эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ,
117036, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11.
Тел./факс: 8 (916) 435-54-93.
E-mail: natsvir@inbox.ru

Address for correspondence:

Sviridenko Natalya Yu.
Medical Research Centre of Endocrinology
117036, Russian Federation, Moscow, D. Ulyanov str., 11.
Phone: 7 (916) 435-54-93.
E-mail: natsvir@inbox.ru

Образец цитирования:

Н.Ю. Свириденко, Е.Г. Бессмертная, И.М. Беловалова,
М.С. Шеремета, Д.М. Бабаева, Н.М. Малышева,
Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко «Трансформирующий
фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) у пациентов с эндокринной
офтальмопатией и болезнью Грейвса – предиктор
эффективности лечения?» // Медицинская
иммунология, 2022. Т. 24, № 5. С. 993-1006.
doi: 10.15789/1563-0625-TGF-2514

© Свириденко Н.Ю. и соавт., 2022

For citation:

N.Yu. Sviridenko, E.G. Bessmertnaya, I.M. Belovalova,
M.S. Sheremeta, D.M. Babaeva, N.M. Malysheva,
E.A. Troshina, G.A. Melnichenko "Transforming growth factor
 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) in patients with endocrine ophthalmopathy and
Graves' disease: A predictor of treatment efficiency?", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2022,
Vol. 24, no. 5, pp. 993-1006.
doi: 10.15789/1563-0625-TGF-2514

DOI: 10.15789/1563-0625-TGF-2514

пациентами с положительной динамикой. Уровень sTNFR1, sTNF α -R2 существенно не изменился. Достоверных отличий уровней антител к рТТГ, тиреоидных гормонов у пациентов резистентных к лечению ГК и с положительной динамикой не отмечено.

Иммуносупрессивная терапия высокими дозами метилпреднизолона в режиме пульс-терапии показала высокую эффективность и хорошую переносимость, при этом часть пациентов остаются резистентными к лечению. Более низкие показатели цитокина TGF- β 1 исходно и в процессе лечения позволяют использовать TGF- β 1 в качестве биомаркера активности процесса, эффективности лечения и прогноза заболевания. Активация TGF- β 1, как фактора роста фибробластов, может способствовать развитию фиброза, косоглазия и диплопии.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, эндокринная офтальмопатия, цитокины, антитела, глюкокортикоиды

TRANSFORMING GROWTH FACTOR β 1 (TGF- β 1) IN PATIENTS WITH ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY AND GRAVES' DISEASE: A PREDICTOR OF TREATMENT EFFICIENCY?

Sviridenko N. Yu., Bessmertnaya E. G., Belovalova I. M., Sheremeta M. S., Babaeva D. M., Malysheva N. M., Troshina E. A., Melnichenko G. A.

Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Current therapeutic approaches to the treatment of endocrine ophthalmopathy (EOP) are based on nonspecific immunosuppression with glucocorticosteroids (GCs) and radiation therapy of the eye orbits. However, some patients exhibit resistance to the treatment. In a previous study, we have detected high levels of soluble cytokine receptors: sTNF α -R1, sTNF α -R2, sIL-2R, and the TGF- β 1 cytokine in euthyroid patients with long-lasting non-treated EOP and Graves' disease (GD). TGF- β 1 level was significantly higher in the patients with EOP compared to healthy individuals, and increased with prolonged EOP duration, thus suggesting activation of the factors regulating immune system which promote suppression of the autoimmune process. The aim of this work was to study the dynamics of TGF- β 1 and cytokine receptors: sTNF α -R1, sTNF α -R2, sIL-2R in the course of immunosuppressive therapy with high doses of GCs, as possible predictors of treatment efficacy. The study included 49 patients (98 eye orbits) with GD of euthyroid state and subclinical thyrotoxicosis, and the persons with EOP in active phase, who had not previously treatment for EOP. Concentrations of TGF- β 1 cytokine, sTNF α -R1 and sTNF α -R2, sIL-2R, antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor (rTSH), free fractions of thyroxine (fT4) and triiodothyronine (fT3), TSH in blood serum were determined in blood serum. Ultrasound examination of the thyroid gland (ultrasound of the thyroid gland), multi-layer computed tomography (MSCT)/magnetic resonance imaging (MRI) of the orbits were also performed. The patients were administered immunosuppressive therapy with high doses of GCs (methylprednisolone) in the course of pulse therapy, at a standard dosage of 4500-8000 mg, taking into account the severity and activity of the EOP clinical manifestations. The examination was carried out 3, 6, 12 months after starting the treatment. 3 and 6 months after the GC administration, more than 30% of patients remained resistant to treatment. The levels of TGF- β 1 did not change significantly in the patients with positive EOP dynamics. In the patients resistant to GC treatment, the level of TGF- β 1 was significantly decreased compared with patients who showed positive clinical dynamics. The level of sTNFR1 and sTNF α R2 did not change significantly. There were no significant differences in the levels of antibodies to rTSH, thyroid hormones in the patients resistant to GC treatment and with positive dynamics.

Immunosuppressive therapy with high-dose of methylprednisolone in pulse therapy regimen showed high efficacy and good tolerability, while some patients remain resistant to treatment. Lower levels of TGF- β 1 cytokine at initial time and during the treatment allow usage of TGF- β 1 levels as a biomarker of the activity of the process, treatment efficiency, and prognosis of the disease. Activation of TGF- β 1, a fibroblast growth factor, may contribute to the development of fibrosis, strabismus, and diplopia.

Keywords: Graves' disease, endocrine ophthalmopathy, cytokines, antibodies, glucocorticoids

Данная работа выполнена в соответствии с планом государственного задания. Регистрационный номер АААА-А20-120011790180-4. Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий, как основа профилактики осложнений и персонализации лечения.

Введение

В настоящее время орбитальные фибробласты рассматриваются как основная мишень для аутоиммунной атаки при ЭОП [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Под действием про- и противовоспалительных цитокинов орбитальные фибробласты взаимодействуют с активированными аутореактивными иммунными клетками, присутствующими в орбите. Результатом является продукция гликозаминогликанов (ГАГ), пролиферация и дифференцировка орбитальных фибробластов в миофибробласты и адипоциты, секреция цитокинов и хемокинов, развитие фиброза, особенно на поздних стадиях заболевания [25]. Существующие терапевтические подходы к лечению ЭОП основываются на неспецифической иммуносупрессии глюкокортикоидами (ГК) и лучевой терапии орбит. При этом часть пациентов остаются резистентными к лечению.

В предыдущем исследовании [1] мы выявили высокие уровни солибилизированных рецепторов цитокинов: sTNFα-R1, sTNFα-R2, sIL-2R и цитокина TGF-β1 у пациентов с длительно существующей нелеченой ЭОП и болезнью Грейвса (БГ) в состоянии эутиреоза.

Уровень TGF-β1 был значимо выше у пациентов с ЭОП по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,0001$) и повышался с увеличением длительности ЭОП ($p = 0,041$, $p \leq 0,05$), что свидетельствовало об активации регуляторного звена иммунной системы, направленной на супрессию аутоиммунного процесса.

Целью настоящей работы явилось исследование динамики TGF-β1 и растворимых рецепторов цитокинов: sTNFα-R1, sTNFα-R2, sIL-2R на фоне проведения иммуносупрессивной терапии высокими дозами ГК как возможных предикторов эффективности лечения.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное, одноцентровое, проспективное, контролируемое исследование.

Критерии соответствия

В исследование были включены пациенты с БГ и ЭОП, верифицированными по междуна-

родным стандартам диагностики [9]. Объектом исследования являлся пациент и его глаза. Учитывая то, что у одного и того же пациента глаза имеют разную степень выраженности клинических симптомов ЭОП, обработка результатов исследования проводилась отдельно для каждого глаза (шкала клинической активности – CAS) и каждой орбиты – МСКТ/МРТ. Тяжесть и активность ЭОП оценивались по наиболее пораженному глазу. Критериями исключения были пациенты, получавшие ранее системную глюкокортикоидную или лучевую терапию орбит, имевшие сопутствующие аутоиммунные заболевания, сопутствующие хронические инфекционные заболевания, перенесенные вирусные заболевания в течение последних 3 месяцев, беременные и кормящие женщины.

Условия проведения

Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ в отделе терапевтической эндокринологии.

Продолжительность исследования

Включение пациентов в исследование проведено в 2020-2021 гг.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводились общеклиническое обследование со сбором анамнеза, физикальное обследование, определение уровня ТТГ, свТ4, свТ3, антител к рТТГ, УЗИ ЩЖ с применением цветовой доплерографии. Всем пациентам было выполнено стандартное офтальмологическое исследование на базе отделения диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (ЭНЦ) (зав. отд. д.м.н. Липатов Д.В.): визометрия, определение уровня внутриглазного давления, биомикроскопия переднего отдела глаза, экзофтальмометрия, компьютерная периметрия, биомикроскопия хрусталика и стекловидного тела с помощью щелевой лампы, обратная и прямая офтальмоскопия; визуализация орбит – МСКТ/МРТ. Диагноз ЭОП верифицировали соответственно рекомендациям EUGOGO [9, 27]. Тяжесть ЭОП оценивалась по классификации NOSPECS [9, 27]. Активность ЭОП оценивалась по шкале клинической активности CAS [9, 27].

Основной исход исследования

Проводилось оценка клинических симптомов, определение антител к рТТГ, цитокинов и их растворимых рецепторов в динамике пульс-терапии метилпреднизолоном.

Анализ в подгруппах

Для проведения исследования были сформированы группы до лечения и в разные сроки про-

ведения пульс-терапии метилпреднизолоном (3, 6, 12 месяцев)

Методы регистрации исходов

Содержание TGF- β 1 в образцах сыворотки определяли с помощью коммерческих наборов фирмы BenderMedSystems GmbH (Австрия), sTNF α -R2 – наборами R&Dsystems (США-Канада). Все вышеуказанные исследования выполняли методом иммуноферментного анализа, измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer). Оценку функции ЩЖ – уровень ТТГ, свТ3, свТ4 – определяли методом усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Architect (Abbott Diagnostics, США). Референсные значения для базального ТТГ 0,25-3,5 мМЕ/л, свТ4 9,0-20,0 пмоль/л, свТ3 2,5-5,5 пмоль/л. Антитела к рТТГ (референсные значения 0,00-1,75 МЕ/л) определяли методом электрохемилюминесцентного анализа на иммунохимическом автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Германия). Лабораторные исследования проводили на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (зав. лаб., к.м.н. Никанкина Л.В.).

УЗИ ЩЖ выполнено на ультразвуковом сканере Toshiba Aplio 790 датчиком переменной частоты 7,5-10 МГц с применением цветовой доплерографии на базе отделения ультразвуковой диагностики ЭНЦ (зав., к.м.н. Солдатова Т.В.). МСКТ и МРТ орбит проводились в отделе лучевой диагностики ЭНЦ (зав. д.м.н. Воронцов А.В.) на 64-срезовом компьютерном томографе Optima CT660 (GE Healthcare) и магнитно-резонансном томографе Optima MR450w 1.5T (GE Healthcare) со сканированием в автоматическом режиме. Принимая во внимание возможность разной выраженности патологического процесса в обеих орбитах, каждую орбиту оценивали отдельно в 3 проекциях: аксиальной, корональной, сагиттальной [6].

Этическая экспертиза

Работа одобрена локальным Этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. Протокол заседания локального этического комитета № 17 от 27.09.2018 г.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с использованием пакета программ статистического анализа данных Statistica 6.13 (StatSoft Inc., США) и приложения Microsoft Excel for Windows. Для количественных признаков рассчитывались: средние, минимальные и максимальные значения, стандартные от-

клонения (полученные результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение), либо медиана и квартили – $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$. Анализ межгрупповых различий при нормальном распределении признака проводился с использованием t-критерия Стьюдента. Для сравнения независимых выборок при распределении признака, отличавшегося от нормального, использовался критерий Манна–Уитни–Уилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

Участники исследования

В исследование были включены 49 пациента (98 орбит), в активной фазе ЭОП и БГ, верифицированные по международным стандартам диагностики, не получавшие ранее лечения по поводу ЭОП. Средний возраст составил $48,8 \pm 12,3$ года в диапазоне от 25 до 70 лет, 38 женщин, 14 мужчин. До поступления в отделение пациенты уже принимали тиреостатики и имели показатели эутиреоза и субклинического тиреотоксикоза. В хронологическом порядке у 30,8% пациентов симптомы ЭОП и БГ развились одновременно, у 11,5% – ЭОП манифестировала первой, до появления симптомов тиреотоксикоза, у 57,7% – первой манифестировала БГ, промежуток до появления симптомов ЭОП варьировал от 2 до 72 мес. Продолжительность ЭОП до поступления в отделение в среднем составила $8,8 \pm 1,5$ мес. и варьировала от 1 до 48 мес. Длительность лечения тиреотоксикоза до госпитализации составила $16,1 \pm 2,3$ мес. (от 1 до 60 мес.). Средний показатель CAS ($M \pm SD$) составил $4,07 \pm 0,8$ баллов. Легкую степень имели 4,6%, среднюю 62,8%, тяжелую 32,6%. На снижение зрения жаловались 53,5%, оптическую нейропатию имели 30,2% пациентов. Отмечался высокий уровень диплопии (60%) и косоглазия (41,4%) с максимальным ограничением движения глазодвигательных мышц (ГДМ) от 0 до 35° у 65%. У 44,4% отмечался апикальный синдром по данным МСКТ/МРТ. Клиническая и офтальмологическая характеристики пациентов с эндокринной офтальмопатией и БГ до и на фоне проведения пульс-терапии метилпреднизолоном представлены в таблице 1.

Основные результаты исследования

По результатам исследования назначена пульс-терапия ГК (метилпреднизолоном) в стандартной дозе 4500-8000 мг с учетом тяжести и активности клинических проявлений ЭОП [9].

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ И ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ И БГ ДО И ЧЕРЕЗ 3, 6, 12 МЕСЯЦЕВ ОТ НАЧАЛА ПРОВЕДЕНИЯ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ

TABLE 1. CLINICAL AND OPHTHALMOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY AND GRAVES' DISEASE PRIOR TO METHYLPREDNISOLONE PULSE THERAPY AND 3, 6, AND 12 MONTHS FOLLOWING THE START DATE THEREOF

	Время (мес.) Time (months)			
	0	3	6	12
Количество пациентов/ глаз Patients/eyes seen	49/98	32/64	26/52	21/42
CAS (M±SD)	4,07±0,80	1,66±1,23 p = 0,000 (0 мес.)* (0 months)*	2,1±1,4 p = 0,002 (0 мес.)* (0 months)*	0,7±0,3 p = 0,000 (0 мес.)* (0 months)*
Тяжесть легкая/средняя/ тяжелая в % Severity mild/moderate/high, %	4,6/62,8/32,6	6,25/81,25/12,5	3,8/76,9/19,2	14,3/61,9/23,8
ИМТ BMI	24,9±5,3	26,2±5,8	28,4±4,3	36,9±23,7
Глазные симптомы Ocular symptoms				
Боли Pains	48,8%	12,9%	7,7%	0%
Краснота век Red eyelids	27,9%	9,7%	11,5%	0%
Краснота конъюнктивы Red conjunctiva	90,7%	64,5%	50%	33,3%
Отек Oedema	93%	35,5%	47,4%	38,1%
Хемоз Chemosis	79%	32,3%	22%	14,3%
Краснота слез. мясца, плики Red caruncula lacrimalis, red plica	39,6%	21,0%	16,6%	4,8%
Лагофтальм Lagophthalmos (M±SD)	37,8% 2,1±0,8	16,6% 1,5±0,8	16,6% 1,75±0,28	14,2% 1,0±0,5
Диплопия/косоглазие Diplopia/strabismus	60%/41,4%	54,2%/34,8%	44,4%/22,2%	47,6%/28,6

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

	Время (мес.) Time (months)			
	0	3	6	12
Движение (максимальное ограничение 0-35°) Movement (maximum limitation 0-35°)	22,7%	14,3%	11,1%	23,8%
Снижение зрения / оптическая нейропатия Sight deterioration / optical neuropathy	53,5%/30,2%	13,3%/12,9%	11,1%/11,1%	9,5%/9,5%
Апикальный синдром (МСКТ) Apical syndrome (multi-slice spiral CT)	44,2%	33,3%	29,6%	14,2%
Ширина глазной щели мм Eye fissure width, mm (M±SD)	10,8±2,5	9,95±1,40	9,67±1,29	10,60±1,16
Экзофтальмометрия Exophthalmometry (M±SD)	21,10±2,86	20,6±2,6	21,2±3,7	21,80±3,86
Внутриглазное давление Intraocular pressure (M±SD)	22,7±7,7	19,00±4,24	19,1±3,2	20,50±3,68
Доза (мг) метилпреднизолона Methylprednisolone dose, mg (M±SD)		6241,4±1418,1	6813,9±2397,3	7478,1±2316,8
Эффект есть / отсутствует Effect: positive / none		21/11 чел. 21/11 patients 65,6%/34,4%	17/9 чел. 17/9 patients 65,4%/34,6	21 чел. 100% – неактивная фаза 21 patients 100% – inactive phase
Оперативное лечение Orbital bone decompression		2 чел. – костная декомпрессия 2 patients had bone decompression	1 чел. – костная декомпрессия 1 patient had bone decompression	5 чел. – реконструктивная хирургия 5 patients had replacement surgery
Щитовидная железа Thyroid gland				
Антитела к рТТГ, МЕ/л TSHR antibodies, IU/L	14,0±13,3	5,08±6,58 p = 0,000, p < 0,001 (0 мес.)* (0 months)*	8,06±11,10 p = 0,002, p < 0,05 (0 мес.)* (0 months)*	8,60±14,46 p = 0,045, p < 0,05 (0 мес.)* (0 months)*
ТТГ, мМЕ/л TSH, mIU/L (M±SD)	1,8±3,3	2,9±1,8 p = 0,345 (0 мес.)* (0 months)*	1,60±1,45 p = 0,394 (0 мес.)* (0 months)*	2,27±1,93 p = 0,324 (0 мес.)* (0 months)*

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

	Время (мес.) Time (months)			
	0	3	6	12
свТ4 пмоль/л Free T4, pmol/L (M±SD)	12,1±3,1	10,6±3,8 p = 0,463 (0 мес.)* (0 months)*	13,49±2,86 p = 0,247 (0 мес.)* (0 months)*	12,96±2,14 p = 0,893 (0 мес.)* (0 months)*
свТ3, пмоль/л Free T3, pmol/L (M±SD)	5,47±2,77	3,93±1,00 p = 0,020, p < 0,05 (0 мес.)* (0 months)*	4,7±1,0 p = 0,091 (0 мес.)* (0 months)*	4,24±0,80 p = 0,089 (0 мес.)* (0 months)*
Цитокины Cytokines				
TGF-β1, пг/мл Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) TGF-β1, pg/mL Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	20642,0 17416,2:31750,1	19854,1 13808,7:31064,5 p = 0,569 (0 мес.)* (0 months)*	22563,5 14709,1:28056,5 p = 0,602 (0 мес.)* (0 months)*	20434,0 16916,0:25573,0 p = 0,495, (0 мес.)* (0 months)*
sTNFα-R1, пг/мл Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) sTNFα-R1, pg/mL Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	1403,5 993,5:1880,1	1253,8 1013,3:1738,6 p = 0,207 (0 мес.)* (0 months)*	1434,7 1077,7:1930,6 p = 0,949 (0 мес.)* (0 months)*	1014,0 866,0:1706,8 p = 0,091 (0 мес.)* (0 months)*
sTNFα-R2, пг/мл Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) sTNFα-R2, pg/mL Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	2889,5 2172,3:3136,2	2517,4 2151,4:2972,1 p = 0,426 (0 мес.)* (0 months)*	2713,9 2289,5:3032,0 p = 0,810 (0 мес.)* (0 months)*	2595,7 2084:3107,8 p = 0,689 (0 мес.)* (0 months)*
sIL-2R, пг/мл Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) (M±SD) sIL-2R, pg/mL Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) (M±SD)	198,9 90,5:280,9	119,5 77,5:216,6 p = 0,014 (0 мес.)* (0 months)*	129,0 77,5:213,6 p = 0,003 (0 мес.)* (0 months)*	156,5 88,3:242,3 p = 0,231 (0 мес.)* (0 months)*

Примечание. В скобках (*) 0 мес. – сравнение с исходными данными.

Note. In parentheses (*) 0 months, comparison with the original data.

Исследования проведены через 3, 6, 12 месяцев от начала проведения пульс-терапии ГК. Сравнительный анализ проводился только в группе пациентов, продолжающих наблюдение. Эффективность лечения оценивалась по клиническим данным с учетом CAS и NOSPECS. При ухудшении течения ЭОП пульс-терапия была продолжена в суммарной дозе 7478,1±2316,8 мг к 12 месяцам наблюдения (с максимальной дозой 11 000 мг у одной пациентки, направленной на костную декомпрессию в связи с прогрессированием ЭОП).

Через 3 месяца отмечена положительная динамика большинства глазных симптомов, снижение активности по CAS, улучшение зрения, снижение уровня антител к рТТГ, снижение внутриглазно-

го давления, величины лагофталма, улучшение подвижности глазных яблок. В меньшей степени изменились показатели экзофтальмометрии, диплопии и косоглазия. Двое пациентов, в связи с нарастанием симптомов оптической нейропатии были направлены на костную декомпрессию орбит. При анализе цитокинов и их рецепторов достоверного изменения уровня TGF-β1, sTNF R1, sTNFα R2 не отмечено. Уровень sIL-2R достоверно снизился через 3 и 6 месяцев лечения.

Мы проанализировали уровень цитокинов у пациентов с положительной динамикой глазных симптомов после проведения пульс терапии ГК (22 пац.) и у пациентов без динамики или с ухудшением ЭОП (10 пац.) (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ TGF-β1, sTNF-R1, sTNFα-R2, sIL-2R ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ЛЕЧЕНИЯ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ

TABLE 2. CHANGES IN TGF-β1, sTNF-R1, sTNFα-R2, AND sIL-2R LEVELS AFTER 3 MONTHS OF TREATMENT WITH METHYLPREDNISOLONE

Время (мес.) Time (months)	Положительная динамика 22 пациента Improvements n = 22		Нет динамики, ухудшение 10 пациентов No improvements, deterioration n = 10	
	0 мес. 0 months	3 мес. 3 months	0 мес. 0 months	3 мес. 3 months
TGF-β1, пг/мл Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) TGF-β1, pg/mL Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	23454,3 17707,5:36000	23899,5 15723,1:31392,2 p = 0,485 (0 мес. +)* (0 months +)*	19336,7 13637,2:23742,3 p = 0,085 (0 мес. +)* (0 months +)*	13888,5 12700,0:16322,7 p = 0,036, p < 0,05 (3 мес. +)** (3 months +)**
sTNFα-R1, пг/мл Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) sTNFα-R1, pg/mL Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	1485,5 972,5:1747,8	1386,7 1013,3:1738,6 p = 0,375 (0 мес. +)* (0 months +)*	1674,8 1186,7:2573,9 p = 0,256 (0 мес. +)* (0 months +)*	1425,5 1216,3:1990,95 p = 0,173 (3 мес. +)** (3 months +)**
sTNFα-R2, пг/мл Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) sTNFα-R2, pg/mL Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	2941,1 2415,2:3150,3	2679,5 2381,1:3175,9 p = 0,426 (0 мес. +)* (0 months +)*	2684,7 2060,2:3150,3 p = 0,426 (0 мес. +)* (0 months +)*	2724,5 2381,1:3175,9 p = 0,507 (3 мес. +)** (3 months +)**
sIL-2R, пг/мл Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) sIL-2R, pg/mL Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	192,9 102,9:2614,7	129,0 77,5:213,1,6 p = 0,025 (0 мес. +)* (0 months +)*	168,8 86,8:321,1 p = 0,432, (0 мес. +)* (0 months +)*	144,3 70,9:284,9 p = 0,239 (3 мес. +)** (3 months +)*

Примечание. В скобках (*) 0 мес. + – сравнение с исходными данными пациентов с положительной динамикой ЭОП; (**) 3 мес. + – сравнение с данными пациентов с положительной динамикой ЭОП через 3 месяца.

Note. In parentheses (*) 0 months +, comparison with the initial data of patients with positive dynamics of EOP; (**) 3 months +, comparison with the data of patients with positive dynamics of EOP after 3 months.

У пациентов с положительной динамикой ЭОП уровень TGF-β1 через 3 месяца существенно не изменился. У пациентов, резистентных к лечению ГК, уровень TGF-β1 достоверно снизился по сравнению с пациентами с положительной динамикой – 13888,5 и 23454,3 соответственно (p = 0,036 p < 0,05). Уровень TGF-β1 до лечения у пациентов, резистентных к лечению ГК, был ниже, по сравнению с пациентами, ответившими на лечение – 19336,7 и 23454,3 соответственно, но не достигал уровня статистической достоверности. Уровень солубилизованных рецепторов цитокинов: sTNF-R1, sTNFα-R2 существенно не изменился. Уровень sIL-2R у пациентов с положительной динамикой достоверно снизился. Достоверных отличий уровней антител к рТТГ, тиреоидных гормонов не отмечено.

Мы также проанализировали уровень цитокинов у пациентов с положительной динамикой глазных симптомов через 6 месяцев после проведения пульс терапии ГК (17 пац.) и у пациентов без динамики или с ухудшением ЭОП (9 пац.) (табл. 3). Через 6 месяцев продолжали снижаться основные симптомы активности ЭОП, но сохранялась величина лагофталма, ширины глазной щели, показатели экзофтальмометрии, внутриглазного давления, диплопии и косоглазия, апикальный синдром по данным МСКТ орбит. Пациенты продолжали принимать тиреостатики и находились в состоянии эутиреоза.

У пациентов, резистентных к лечению ГК, уровень TGF-β1 также был достоверно ниже через 6 месяцев, по сравнению с пациентами с положительной динамикой. Уровень TGF-β1 до

ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКИ ЦИТОКИНОВ TGF-β1, sTNF-R1, sTNFα-R2, sIL-2R ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ

TABLE 3. CHANGES IN TGF-β1, sTNF-R1, sTNFα-R2, AND sIL-2R LEVELS AFTER 6 MONTHS OF TREATMENT WITH METHYLPREDNISOLONE

Время (мес.) Time (months)	Положительная динамика 17 пациента Improvements n = 17		Нет динамики, ухудшение 9 пациентов No improvements, deterioration n = 9	
	0 мес. 0 months	6 мес. 6 months	0 мес. 0 months	6 мес. 6 months
TGF-β1, пг/мл Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) TGF-β1, pg/mL Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	27938,1 14244,6:37931,1	27660,6 23618,1:34700,0 p = 0,794 (0 мес. +)* (0 months +)*	19034,3 12637,2:23742,3 p = 0,085 (0 мес. +)* (0 months +)*	16717,0 12034,4:211154 p = 0,020, p < 0,05 (6 мес. +)** (6 months +)**
sTNFα-R1, пг/мл Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) sTNFα-R1, pg/mL Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	1576,4 972,4:1943,7	1359,5 1077,7:1757,2 p = 0,981 (0 мес. +)* (0 months +)*	1563,0 1216,3:1623,4 p = 0,5939 (0 мес. +)* (0 months +)*	1728,9 1258,5:1936,6 p = 0,374 (6 мес. +)** (6 months +)**
sTNFα-R2, пг/мл Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) sTNFα-R2, pg/mL Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	2855,7 2142,6:3150,2	2515,3 2289,5:2884,8 p = 0,434 (0 мес. +)* (0 months +)*	2232,2 1952,6:2696,9 p = 0,678 (0 мес. +)* (0 months +)*	3032,5 2371,5:3518,9 p = 0,260 (6 мес. +)** (6 months +)**
sIL-2R, пг/мл Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) sIL-2R, pg/mL Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	133,4 85,0:247,8	111,5 81,4:154,5 p = 0,285, (0 мес. +)* (0 months +)*	170,1 81,1:300,1 p = 0,326, (0 мес. +)* (0 months +)*	194,6 108,1:300,2 p = 0,400 (6 мес. +)** (6 months +)**

Примечание. В скобках (*) 0 мес. + – сравнение с исходными данными пациентов с положительной динамикой ЭОП; (**) 6 мес. + – сравнение с данными пациентов с положительной динамикой ЭОП через 6 месяцев.

Note. In parentheses (*) 0 months +, comparison with the initial data of patients with positive dynamics of EOP; (**) 6 months +, comparison with the data of patients with positive dynamics of EOP after 6 months.

ТАБЛИЦА 4. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ

TABLE 4. SIDE EFFECTS OF TREATMENT WITH METHYLPREDNISOLONE

Побочные эффекты Side effect	Частота развития, % Frequency, %
Прибавка в весе / Weight gain	33,3%
Нарушение углеводного обмена / Carbohydrate metabolism disorder	33,3%
Кушингоид / Cushingoid	14,3%
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	13,8%
Желудочно-кишечные расстройства / Abdominal disorders	19,0%
Повышение трансаминаз / Higher levels of transaminases	9,5%
Инфекции мочевых путей / Urinary tract infections	4,8%
Депрессия / Depression	4,8%
Бессонница / Insomnia	9,5%

лечения у пациентов, резистентных к лечению ГК, был ниже, по сравнению с пациентами, ответившими на лечение, но не достигал уровня статистической достоверности. Уровень солибилизированных рецепторов цитокинов: sTNF-R1, sTNF α -R2 существенно не изменился. Уровень sIL-2R также снизился через 6 месяцев по сравнению с исходным уровнем, но не достигал статистической достоверности. Достоверных отличий уровней антител к рТТГ, тиреоидных гормонов не отмечено.

Через 12 месяцев все наблюдаемые пациенты были в неактивной фазе: CAS = 0,7 \pm 0,3 и продолжали принимать тиреостатические препараты. Выявлялись отдельные симптомы ЭОП: отеки век, краснота конъюнктивы, сохранялся лагофтальм, диплопия, косоглазие, что требовало направления на хирургическую коррекцию косоглазия, коррекцию ретракции век. Достоверных отличий уровней цитокина TGF- β 1 и солибилизированных рецепторов цитокинов: sTNF-R1, sTNF α -R2, sIL-2R по сравнению с исходным не выявлено.

В процессе лечения не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов (табл. 4). Наиболее распространенными нежелательными явлениями были: увеличение веса, гипергликемия, у одного пациента развился стероидный сахарный диабет, желудочно-кишечный дискомфорт, повышение трансаминаз, нарушение сна.

Обсуждение

В настоящее время высокие дозы внутривенных ГК в режиме пульс-терапии являются выбором первой линии для лечения пациентов с ЭОП средней и тяжелой степени в активной фазе [16]. Эффективность лечения оценивается по клиническим данным и визуализирующим методам исследования орбит. В нашем предыдущем исследовании [1] мы оценили цитокиновый профиль у пациентов с БГ в состоянии эутиреоза на фоне приема тиреостатических препаратов и длительно существующей, нелеченой ЭОП. Сывороточные уровни sTNF α -R2, sTNF α -R1, sIL-2R и цитокина TGF- β 1 были значимо выше у лиц с ЭОП по сравнению с контрольной группой. С увеличением продолжительности ЭОП повышались концентрации sTNFR α 2 и TGF- β 1. В отдаленные сроки нелеченой ЭОП наблюдалась более высокая частота диплопии и косоглазия. Целью настоящего исследования явилась оценка влияния высокодозной внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном на уровни цитокина TGF- β 1, солибилизированных рецепторов цитокинов:

sTNF α -R2, sTNF α -R1, sIL-2R у пациентов с активной ЭОП и оценка возможности их использования в качестве биомаркеров для прогноза заболевания.

TGF- β 1 – это многофункциональный цитокин. Его функции зависят от особенностей органов и тканей. Основными направлениями его деятельности являются: регуляция пролиферации, роста, дифференцировки клеток; иммуномодулирующее действие; индукция фиброза и образование рубцов [2, 7]. TGF- β 1 участвует в подавлении иммунного ответа. Он ингибирует пролиферацию, дифференцировку и активность клеток, участвующих в гуморальных и клеточных реакциях, снижает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС), клеточную цитотоксичность, выработку антител, подавляет секрецию цитокинов, участвует в ангиогенезе [3, 23]. В последние годы появилось значительное количество работ о спектре заболеваний в иммунопатогенезе которых участвует TGF- β 1 [4, 20, 26]. Например, показано, что определение уровня TGF- β 1 в сыворотке и спинномозговой жидкости при множественном склерозе имеет большое значение для мониторинга ремиссии и активной фазы заболевания [13]. Изучение динамики TGF- β 1 при ИБС, в том числе после аорто-коронарного шунтирования, имеет фундаментальное и практическое значение с позиций поиска средств для целенаправленного воздействия на процессы воспаления, связанные с атеросклерозом [11, 21]. Основным источником TGF- β 1 являются моноциты и макрофаги, содержащие его постоянно, но секретирующие только при активации воспаления. TGF- β могут продуцировать и другие клетки, такие как фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки (мастоциты), гладкомышечные клетки, а также клетки многих видов злокачественных опухолей [12, 19].

Орбитальные фибробласты продуцируют TGF- β 1, который стимулирует выработку гликозаминогликанов, а также дифференцировку орбитальных фибробластов в миофибробласты [5], что определяет развитие фиброза, особенно на поздних стадиях заболевания. С другой стороны, TGF- β 1 подавляет экспрессию рТТГ на фибробластах и супрессирует иммунный ответ [17].

Ограничением многих исследований влияния терапии ГК на цитокиновый профиль является некомпенсированный тиреотоксикоз. В нашем исследовании пациенты принимали тиреостатики и поступали в состоянии эутиреоза и субклинического тиреотоксикоза, что отражалось на результатах исследования и снижало влияние

тиреотоксикоза на определение цитокинов/рецепторов. У пациентов резистентных к лечению ГК выявлен достоверно более низкий уровень TGF- β 1 на фоне высокодозной внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном через 3 и через 6 месяцев от начала лечения. В неактивную фазу ЭОП уровень TGF- β 1 приближался к исходному. Солюбилизованные рецепторы цитокинов: sTNF α -R2, sTNF α -R1 в процессе лечения существенно не менялись. Уровень sIL-2R на фоне пульс-терапии снижался, достигая статистической значимости через 3 и 6 месяцев лечения, что определяет супрессивный эффект ГК на данный цитокин.

Положительная роль TGF- β 1 как противовоспалительного цитокина с одной стороны может привести при длительном его воздействии к пролиферации фибробластов, повышенному синтезу коллагена и, как следствие, последующему фиброзированию тканей, развитию косоглазия, диплопии [15]. Почти у половины пациентов в нашем исследовании сохранялись диплопия (47,6%) и косоглазие (28,6%).

Заключение

ЭОП – аутоиммунное заболевание, осложняющее течение БГ. Глюкокортикоидная терапия является методом выбора лечения ЭОП, благода-

ря ее противовоспалительному и иммуносупрессивному действию [10, 18, 22, 24]. Частота положительного ответа на лечение наблюдается не у всех пациентов. В нашем исследовании через 3 и 6 месяцев от начала введения ГК резистентными к лечению оставались более 30% пациентов. У пациентов с отсутствием эффекта на фоне пульс-терапии ГК отмечались более низкие показатели цитокина TGF- β 1 исходно и в процессе лечения. Цитокины, регулирующие воспаление, потенциально могут быть биомаркерами для оценки активности ЭОП и прогноза эффективности лечения. По нашим данным трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1) является предиктором эффективности лечения у пациентов с ЭОП и БГ в состоянии эутиреоза. С другой стороны, результатом активации TGF- β 1, как фактора роста фибробластов, является пролиферация фибробластов и, как следствие, последующий фиброз тканей, что способствует развитию косоглазия и диплопии. Участвуя в патогенезе ЭОП TGF- β 1 способствует превращению активной фазы в неактивную (т. е. в фазу фиброза).

Изучение динамики TGF- β 1 у пациентов с ЭОП имеет большое значение для понимания иммунопатогенеза ЭОП и возможности использования TGF- β 1 как предиктора эффективности лечения и прогноза заболевания.

Список литературы / References

1. Свириденко Н.Ю., Бессмертная Е.Г., Беловалова И.М., Михеенков А.А., Шеремета М.С., Никанкина Л.В., Мальшева Н.М. Аутоантитела, иммуноглобулины и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией // Проблемы эндокринологии, 2020. Т. 66, № 5. С. 15-23. [Sviridenko N.Yu., Bessmertnaya E.G., Belovalova I.M., Mikheenkov A.A., Sheremeta M.S., Nikankina L.V., Malysheva N.M. Autoantibodies, immunoglobulins and cytokine profile in patients with graves' disease and graves' orbitopathy. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2020, Vol. 66, no. 5, pp. 15-23. (In Russ.)]
2. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал, 2013. Т. 1, № 3. С. 18-41. [Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases. *Meditinskiy akademicheskij zhurnal = Medical Academic Journal*, 2013, Vol. 1, no. 3, pp. 18-41. (In Russ.)]
3. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018. 512 с. [Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]. St. Petersburg: Foliant, 2018. 512 p.
4. Стагниева И.В., Бойко Н.В., Гукасян Е.Л., Бачурина А.С. Цитокины в диагностике воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей // Российская ринология, 2017. Т. 25, № 4. С. 43-47. [Stagnieva I.V., Boiko N.V., Gukasyan E.L., Bachurina A.S. The role of cytokines in the diagnostics of inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*, 2017, Vol. 25, no. 4, pp. 43-47. (In Russ.)]
5. Таскина Е.С., Харинцева С.В. Морфофункциональная характеристика и иммунологическая регуляция функции орбитальных фибробластов при эндокринной офтальмопатии // Клиническая и экспериментальная тиреидология, 2018. Т. 14, № 4. С. 183-191. [Taskina E.S., Kharintseva S.V. Morphofunctional characteristics and immunological regulation of the orbital fibroblasts function in endocrine ophthalmopathy.

Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology, 2018, Vol. 14, no. 4, pp. 183-191. (In Russ.)]

6. Чепурина А.А., Свириденко Н.Ю., Ремизов О.В., Беловалова И.М.. Визуализирующие методы исследования в диагностике эндокринной офтальмопатии // Медицинская визуализация, 2012. № 1. С. 36-44. [Chepurina A.A., Sviridenko N.Y., Remizov O.V., Belovalova I.M. Imaging Methods in the Diagnosis of Thyroid-Associated Orbitopathy. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization*, 2012, no. 1, pp. 36-44. (In Russ.)]
7. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. *Immunologia*]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
8. Bahn R.S. Graves' Ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 362, no. 8, pp. 726-738.
9. Bartalena L., Baldeschi L., Boboridis K., Eckstein A., Kahaly G.J., Marcocci C., Perros P., Salvi M., Wiersinga W.M. European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur. Thyroid J.*, 2016, no. 5, pp. 9-26.
10. Bartalena L., Veronesi G., Krassas G.E., Wiersinga W.M., Marcocci C., Marinò M., Salvi M., Daumerie C., Bournaud C., Stah M., Sassi L., Azzolini C., Boboridis K.G., Mourits M.P., Soeters M.R., Baldeschi L., Nardi M., Currò N., Boschi A., Bernard M., von Arx G., Perros P., Kahaly G.J. Does early response to intravenous glucocorticoids predict the final outcome in patients with moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy? *J. Endocrinol. Invest.*, 2017, Vol. 40, no. 5, pp. 547-553.
11. Bertoli-Avella A.M., Gillis E., Morisaki H., Verhagen J.M.A., de Graaf B.M., van de Beek G., Gallo E., Kruithof B.P.T., Venselaar H., Myers L.A., Laga S., Doyle A.J., Oswald G., van Cappellen G.W.A., Yamanaka I., van der Helm R.M., Beverloo B., de Klein A., Pardo L., Lammens M., Evers C., Devriendt K., Dumoulein M., Timmermans J., Bruggenwirth H.T., Verheijen F., Rodrigus I., Baynam G., Kempers M., Saenen J., van Craenenbroeck E.M., Minatoya K., Matsukawa R., Tsukube T., Kubo N., Hofstra R., Goumans M.J., Bekkers J.A., Roos-Hesselink J.W., van de Laar I.M.B.H., Dietz H.C., van Laer L., Morisaki T., Wessels M.W., Loeys B.L. Mutations in a TGF-beta ligand, TGFβ3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015, Vol. 65, no. 13, pp. 1324-1336.
12. Bierie B., Moses H.L. TGF-beta and cancer. Cytokine growth factor. *Reviews*, 2006, Vol. 17, pp. 29-40.
13. Duffy S.S., Keating B.A., Moalem-Taylor G. Adoptive Transfer of regulatory T cells as a promising immunotherapy for the treatment of multiple sclerosis. *Front. Neurosci.*, 2019, Vol. 13, 1107. doi: 10.3389/fnins.2019.01107.
14. Dik W.A., Virakul S., van Steensel L. Current perspectives on the role of orbital fibroblasts in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Exp. Eye Res.*, 2016, Vol. 142, pp. 83-91.
15. Efstratios K., Evangelos S., Marek R., Djuro M., George M. The role of transforming growth factor beta in thyroid autoimmunity: current knowledge and future perspectives. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2021. doi: 10.1007/s11154-021-09685-7.
16. Kahaly G., Bartalena L., Hegedüs L., Leenhardt L., Poppe K., Pearce S.H. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur. Thyroid J.*, 2018, Vol. 7, no. 4, pp. 167-186.
17. Kajdaniuk D., Marek B., Niedziółka-Zielonka D., Foltyn W., Nowak M., Siemińska L., Borgiel-Marek H., Głogowska-Szeląg J., Ostrowska Z., Drożdż L., Kos-Kudła B. Transforming growth factor β1 (TGFβ1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the blood of healthy people and patients with Graves' orbitopathy – a new mechanism of glucocorticoids action? *Endocrinol. Pol.*, 2014, Vol. 65, no. 5, pp. 348-356.
18. Kardalas E., Maraka S., Papagianni M., Paltoglou G., Siristatidis C., Mastorakos G. TGF-β Physiology as a novel therapeutic target regarding autoimmune thyroid diseases: where do we stand and what to expect. *Medicina*, 2021, Vol. 57, no. 6, pp. 621-635.
19. Lebrun J. The dual role of TGFβ in human cancer: from tumor suppression to cancer metastasis. *ISRN Mol. Biol.*, 2012, Vol. 2012, 381428. doi: 10.5402/2012/381428.
20. Marek A., Brodzicki J., Liberek A., Korzon M. TGF-β (transforming growth factor-β) in chronic inflammatory conditions – a new diagnostic and prognostic marker? *Med. Sci. Monit.*, 2002, Vol. 8, no. 7, pp. 145-151.
21. Marković M., Ignjatović S., Dajak M., Majkić-Singh N. Placental growth factor as short-term predicting biomarker in acute coronary syndrome patients with non-ST elevation myocardial infarction. *South Med. J.*, 2010, Vol. 103, no. 10, pp. 982-987.
22. Myśliwiec J., Kretowski A., Stepień A., Kinalska I. Serum Levels of Soluble TNFα Receptors (sTNFR1 and sTNFR2) during corticosteroid treatment in patients with graves' ophthalmopathy. *Immunol. Invest.*, 2004, Vol. 33, no. 1, pp. 61-68.
23. Pohlert D., Brenmoehl J., Löffler I., Müller C.K., Leipner C., Schultze-Mosgau S., Stallmach A., Kinne R.W., Wolf G. TGF-beta and fibrosis in different organs – molecular pathwayimprints. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009, Vol. 1792, no. 8, pp.746-756.

24. Salvi M., Campi I. Medical treatment of graves' orbitopathy. *Horm. Metab. Res.*, 2015, Vol. 47, no. 10, pp. 779-788.
25. Smith T.J., Hoa N. Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, Vol. 89, no. 10, pp. 5076-5080.
26. Takeda N., Hara H., Fujiwara T., Kanaya T., Maemura S., Komuro I. TGF- β Signaling-Related Genes and Thoracic Aortic – Aneurysms and Dissections. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 7, 2125. doi: 10.3390/ijms19072125.
27. Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G.J., Mourits M.P., Baldeschi L., Boboridis K., Boschi A., Dickinson A.J., Kendall-Taylor P., Krassas G.E., Lane C.M., Lazarus J.H., Marcocci C., Marino M., Nardi M., Neoh C., Orgiazzi J., Pinchera A., Pitz S., Prummel M.F., Sartini M.S., Stahl M., von Arx G. Clinical assessment of patients with Graves' Orbitopathy: The European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, Vol. 155, no. 3, pp. 387-389.

Авторы:

Свириденко Н.Ю. — д.м.н., профессор, заместитель директора института клинической эндокринологии по лечебной работе, главный научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Бессмертная Е.Г. — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Беловалова И.М. — к.м.н., доцент кафедры института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Шеремета М.С. — к.м.н., заведующая отделом радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Sviridenko N. Yu., MD, PhD (Medicine), Professor, Deputy Director for Clinics, Chief Research Associate, Department of Therapeutic Endocrinology, Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Bessmertnaya E.G., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Department of BDiabetic Retinopathy and Eye Surgery, Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Belovalova I.M., PhD (Medicine), Associate Professor, Institute of Higher and Additional Education, Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Sheremeta M.S., PhD (Medicine), Head, Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy, Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Бабеева Д.М. — врач-рентгенолог отделения КТ и МРТ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Мальшева Н.М. — к.б.н., ведущий научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Трошина Е.А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Мельниченко Г.А. — д.м.н., академик РАН, профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Babaeva D.M., Clinical Radiologist, Computer Tomography and MRI Department, Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Malysheva N.M., PhD (Biology). Leading Research Associate, Clinical Diagnostic Laboratory, Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Troshina E.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Clinical Endocrinology, Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Melnichenko G.A., PhD, MD (Medicine), Full Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Поступила 08.05.2022

Отправлена на доработку 22.05.2022

Принята к печати 24.06.2022

Received 08.05.2022

Revision received 22.05.2022

Accepted 24.06.2022