

Оригинальные исследования

**Значение некоторых ростовых факторов в патогенезе
эндокринной офтальмопатии***Харинцев В.В., Серкин Д.М. *, Серебрякова О.В., Харинцева С.В.**ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

Цель. Целью настоящей работы явилось изучение роли трансформирующих факторов роста (TGF- β , FGF-2, VEGF-A) в течении эндокринной офтальмопатии (ЭОП).

Материал и методы. Было обследовано 119 больных ЭОП в возрасте 48 [30; 56] лет. Мужчин было 56 (47%). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, группу сравнения – 20 больных с аутоиммунной патологией щитовидной железы без ЭОП. Все группы были сопоставимы по полу и возрасту. Объектом исследования служили сыворотка крови и слезная жидкость. Для количественного определения трансформирующих факторов роста (TGF- β , FGF-2, VEGF-A) в крови и слезной жидкости использовали наборы для иммуноферментного анализа ООО “Биохиммак”. Диагноз ЭОП выставлялся на основании клинической картины, подтверждался визуализацией орбит, проведением компьютерной томографии (утолщение и/или увеличение рентгеновской плотности глазодвигательных мышц, изменение плотности ретробульбарной клетчатки, уменьшение расстояния между межскуловой линией и задним полюсом глазного яблока). Степень тяжести заболевания определялась согласно действующим классификациям. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 6.1.

Результаты. Обнаружено увеличение концентрации всех ростовых факторов в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ЭОП по сравнению с группой здоровых лиц. Отмечено, что в слезной жидкости нарастание концентрации исследованных ростовых факторов было связано со степенью тяжести заболевания и активностью процесса. Установлена разнонаправленная динамика содержания фактора роста васкулярного эндотелия. Так, максимальное значение в сыворотке крови определялось у пациентов с ЭОП легкой степени тяжести в неактивной форме, в слезе наибольшие показатели зафиксированы при тяжелой форме активного заболевания.

Выводы. У пациентов с ЭОП обнаружено нарастание концентрации FGF-2 и TGF- β в сыворотке крови и слезе в большей степени при тяжелых формах заболевания в активную фазу. Максимальные концентрации FGF-2 и TGF- β в сыворотке крови и слезе, VEGF-A в слезе зафиксированы в активную фазу тяжелой формы ЭОП. Полученные результаты позволяют расценивать FGF-2, TGF- β и VEGF-A в качестве биологических маркеров тяжести и активности ЭОП.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, трансформирующий фактор роста β , фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия сосудов, FGF-2, TGF- β , VEGF-A.

**The significance of some growth factors
in the pathogenesis of endocrine ophthalmopathy***Vladimir V. Charinzev, Dmitriy M. Serkin *,
Olga V. Serebryakova, Svetlana V. Charinzeva**Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

Aim. The purpose of this work was to study the role of transforming growth factors (TGF- β , FGF-2, VEGF-A) during endocrine ophthalmopathy (EOP).

Materials and methods. The study 119 patients with endocrine ophthalmopathy were examined, at the age of 48 [30; 56] years. There were 56 men (47%). The comparison groups were control group (Control) – 20 practically healthy persons, comparison group (Comparison group) – 20 patients with autoimmune pathology of the thyroid gland without EOC. All groups were comparable by sex and age. The object of the study was serum and tear fluid. To quantify the transforming growth factors (TGF- β , FGF-2, VEGF-A) in the blood and tear fluid, the enzyme immunoassay kit was used by Biokhimmak LLC. The diagnosis of EOP was made on the basis of clinical picture, it was confirmed by visualization of orbits by computer tomography (thickening and / or increasing the x-ray density of oculomotor muscles, changing the density of retrobulbar fiber, reducing the distance between the intercuscular line and the posterior pole of the eyeball). The severity of the disease was exhibited according to the current classification. The statistical processing of the obtained data was carried out using the program Statistica 6.1.

Results. An increase in the concentration of all growth factors in blood serum and tear fluid was found in patients with endocrine ophthalmopathy, compared with a group of healthy individuals. It was noted that in the lacrimal fluid the increase in the concentration of the growth factors studied was associated with the severity of the disease and the activity of the process. The multidirectional dynamics of the content of the vascular endothelial growth factor was

established, so the maximum value in the blood serum was determined in patients with mild severity in an inactive form, in the tear the highest rates were recorded in severe form of the active disease.

Conclusion. In patients with endocrine ophthalmopathy, the concentration of FGF-2 and TGF- β in the blood serum and tear increased to a greater extent in severe forms of the disease in the active phase. The maximum concentrations of FGF-2 and TGF- β in the serum and tear, VEGF-A in the tear are fixed in the active phase of the severe form of the endocrine ophthalmopathy. The results obtained allow us to regard FGF-2, TGF- β and VEGF-A as biological markers of gravity and endocrine ophthalmopathy activity.

Key words: thyroid eye disease, endocrine ophthalmopathy, Graves' ophthalmopathy, transforming growth factor β , fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor, FGF-2, TGF- β , VEGF-A.

Список сокращений

FGF-2 — фактор роста фибробластов

PPAR γ — пролифератор активатор пероксисом
гамма

TGF- β — трансформирующий фактор роста β

VEGF-A — фактор роста васкулярного эндотелия

ЭОП — эндокринная офтальмопатия

Актуальность

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) является заболеванием, сопровождающимся поражением всех структур и тканей орбиты, ассоциированным с дисфункцией щитовидной железы и имеющим аутоиммунную природу [1–5]. Различные авторы оценивают распространенность ЭОП от 0,02 до 0,8–1,2% всего населения [1–3, 6]. Легкие формы ЭОП преобладают среди пациентов, ЭОП, угрожающая потерей зрения (тяжелые формы), встречается гораздо реже — до 5% случаев [1, 3]. Морфологически ЭОП характеризуется утолщением глазодвигательных мышц, увеличением в объеме орбитальной клетчатки за счет процессов клеточной инфильтрации, накопления мукополисахаридов, гидратации, пролиферации эндомизия, трансформации фибробластов и преадицитов [1–4].

В последнее время расширяются представления о патогенезе ЭОП и вкладе в развитие и течение заболевания различных факторов: рецепторов-активаторов пролиферации пероксисом гамма (PPAR γ) и их полиморфизмов, белков теплового шока, нейрон-специфической енолазы и цитокинов [1, 3, 4, 7–13]. Как нами было ранее показано, исследование известных медиаторов и маркеров в слезной жидкости является информативным в диагностике форм заболевания и представляет новые данные о патогенезе ЭОП [12–13]. Тем не менее до настоящего времени единой общепризнанной схемы развития заболевания не существует [2].

В настоящее время известно около 40 членов семейства трансформирующих факторов роста (TGF). Установлено, что TGF сохраняется в биологически неактивной форме во внеклеточном матриксе, образуя депо цитокина, способного быстро перейти в активную форму под влиянием ацидоза окружающих

тканей при развитии воспаления. При развитии патологии TGF- β 1 является основным медиатором формирования фиброза [14, 15]. Фактор роста васкулярного эндотелия (VEGF) — гликопротеин, связывающийся только с эндотелиальными клетками и стимулирующий их пролиферацию [16]. Нормальные функции VEGF — это создание новых кровеносных сосудов в эмбриональном развитии или после травмы, усиление роста мышц после физических упражнений, новых сосудов (коллатерального кровообращения), чтобы обойти заблокированные сосуды. Избыточная экспрессия VEGF может вызвать сосудистые заболевания сетчатки глаз и других частей тела. VEGF играет важную роль при диабетической ретинопатии. Синтез и секреция фактора роста фибробластов (FGF) осуществляются активно делящимися фибробластами, что, по-видимому, играет роль в индукции ангиогенеза в течение заживления ран.

Цель

Целью настоящей работы явилось изучение роли трансформирующих факторов роста (TGF- β , FGF-2, VEGF-A) в течении ЭОП.

Методы

Было обследовано 119 больных ЭОП в возрасте 48 [30; 56] лет. Мужчин было 56 (47%). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, группу сравнения — 20 больных с аутоиммунной патологией щитовидной железы без ЭОП. Все группы были сопоставимы по полу и возрасту. Функциональное состояние щитовидной железы в изучаемой и контрольных группах на момент обследования представлено в табл. 1.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, протокол №57 от 13.11.2013. У всех лиц, включенных в исследование, было получено добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование

В исследование включались пациенты с ЭОП в любую фазу заболевания и любой степени тяжести, вне зависимости от наличия или отсутствия сопут-

Таблица 1. Функция щитовидной железы у обследованных лиц

Функция щитовидной железы	Контроль (n = 20)	Группа сравнения (n = 20)	Исследуемая группа (n = 119)
Гипотиреоз	—	4 (20%)	14 (12%)
Эутиреоз	20 (100%)	—	51 (43%)
Тиреотоксикоз	—	16 (80%)	54 (45%)

ствующих заболеваний щитовидной железы, в возрасте 18–73 года. Диагноз ЭОП выставлялся на основании клинической картины, подтверждался визуализацией орбит, проведением компьютерной томографии (утолщение и/или увеличение рентгеновской плотности глазодвигательных мышц, изменение плотности ретробульбарной клетчатки, уменьшение расстояния между межскуловой линией и задним полюсом глазного яблока) и был подтвержден осмотром офтальмолога [3–5]. Степень тяжести заболевания определялась согласно действующим классификациям [3].

Критерии исключения из исследования

Критериями исключения из исследования служили:

- заболевания глаз и придаточного аппарата другой этиологии;
- острые соматические заболевания;
- обострение хронических заболеваний;
- онкологические заболевания;
- алкоголизм и хроническая алкогольная интоксикация;
- беременность и период лактации.

Объектом исследования являлись сыворотка крови и слезная жидкость. Сбор слезной жидкости производили методом адсорбции на фильтровальную бумагу. Для количественного определения трансформирующих факторов роста (TGF- β , FGF-2, VEGF-A) в крови и слезной жидкости использовали наборы для иммуноферментного анализа ООО “Биохиммак”.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 6.1. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность, в связи с ненормальным распределением данные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q25; Q75], для сравнения трех и более групп использовался критерий Крускала–Уоллиса, попарное сравнение осуществлялось с помощью метода Манна–Уитни.

Результаты

Нами было обнаружено увеличение концентрации всех ростовых факторов в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ЭОП по сравнению с группой здоровых лиц. Установлено превышение уровней TGF- β , FGF-2 и VEGF-A в крови у па-

циентов с аутоиммунной патологией щитовидной железы по сравнению с контролем на 14, 38 и 24% соответственно (табл. 2).

При анализе содержания TGF- β в сыворотке крови в исследуемой группе максимальные значения обнаружены при тяжелой степени поражения в активную фазу, превышая контрольные показатели в 1,6 раза, показатели группы сравнения — в 1,4 раза, легкой степени в активную фазу — в 1,2 раза. В неактивную фазу ЭОП сывороточные значения TGF- β превышали показатели контроля на 26–43%, а группы сравнения — на 11–25%, при этом отличий в зависимости тяжести процесса или при сравнении с активной фазой обнаружено не было (табл. 2).

Максимальная концентрация FGF-2 в сыворотке крови была обнаружена у пациентов с тяжелой степенью ЭОП в активную фазу и превышала контрольные показатели на 75%, показатели группы сравнения — на 27%, группы больных ЭОП легкой степени в аналогичную фазу — на 20%. Неактивная фаза ЭОП характеризовалась аналогичной динамикой концентрации данного ростового фактора с наибольшим значением при тяжелом процессе и превышением аналогичных показателей на 61 и 17% соответственно (табл. 2).

Содержание VEGF-A было максимальным при легкой степени ЭОП, при этом значения в неактивную фазу процесса были на 10% выше, чем в активную, на 64% выше, чем в контроле, и на 32% больше, чем в группе сравнения. При анализе в зависимости от степени тяжести ЭОП в неактивную фазу по сравнению с легкой степенью — при умеренно тяжелой и угрожающей потерей зрения ЭОП концентрация данного ростового фактора была меньше на 16 и 22% соответственно (табл. 2).

При анализе содержания TGF- β в слезе в исследуемой группе максимальные значения обнаружены у пациентов с тяжелой формой ЭОП в активную фазу, превышая контрольные показатели в 2,2 раза, показатели группы сравнения — в 1,95 раза, легкой степени в активную фазу — в 1,23 раза. Отличий в содержании TGF- β в слезе при тяжелой форме заболевания в зависимости от фазы нами обнаружено не было, при легкой степени ЭОП в неактивную фазу концентрация данного ростового фактора была ниже на 24%, а при средней — на 25% по сравнению с активной фазой (табл. 3).

Таблица 2. Содержание трансформирующих факторов роста при ЭОП в сыворотке крови, пкг/мл (Ме [Q25; Q75])

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Группа сравнения (n = 20)	Основная группа (n = 119)					
			Активная фаза (n = 59)			Неактивная фаза (n = 60)		
			Легкой степени (n = 22)	Средней степени (n = 21)	Тяжелой степени (n = 16)	Легкой степени (n = 22)	Средней степени (n = 20)	Тяжелой степени (n = 18)
TGF-β	18,7 [18,0; 21,1]	21,4 [19,3; 25,5] <i>p</i> < 0,05	24,8 [24,0; 29,1] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,05	26,7 [21,2; 30,3] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₃ > 0,05	30,5 [27,1; 35,2] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₃ < 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05	23,7 [23,0; 28,1] <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ > 0,05	23,9 [19,0; 25,0] <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ > 0,05 <i>p</i> ₃ > 0,05	26,7 [21,3; 32,8] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ > 0,05 <i>p</i> ₃ > 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05
FGF-2	20,6 [19,9; 22,8]	28,4 [26,5; 30,5] <i>p</i> < 0,001	30,1 [27,0; 34,1] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,05	35,7 [31,0; 40,2] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,05	36,2 [30,9; 42,4] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05	29,2 [25,6; 33,1] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ > 0,05 <i>p</i> ₂ > 0,05	32,1 [28,3; 37,1] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ > 0,05 <i>p</i> ₃ > 0,05	33,2 [26,0; 42,0] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ > 0,05 <i>p</i> ₃ > 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05
VEGF-A	195 [180,0; 221,0]	242,5 [230,0; 250,0] <i>p</i> < 0,01	290 [270,0; 320,0] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001	280 [250,0; 310,0] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₃ > 0,05	260 [240,0; 290,0] <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05	320 [310,0; 340,0] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,01	270 [250,0; 300,0] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ > 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,01	250 [238,0; 265,0] <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ > 0,05 <i>p</i> ₂ > 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,001 <i>p</i> ₄ < 0,05

Примечание. n – количество обследованных, p – уровень значимости при сравнении с контролем; p_1 – уровень значимости при сравнении с группой сравнения; p_2 – уровень значимости при сравнении с активной фазой ЭОП аналогичной степени тяжести; p_3 – уровень значимости при сравнении с легкой степенью тяжести ЭОП в аналогичную фазу активности; p_4 – уровень значимости при сравнении со средней степенью тяжести ЭОП в аналогичную фазу активности.

Таблица 3. Содержание трансформирующих факторов роста при ЭОП в слезе, пкг/мл (Me [Q25; Q75])

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Группа сравнения (n = 20)	Основная группа (n = 119)					
			Активная фаза (n = 59)		Неактивная фаза (n = 60)			
			Легкой степени (n = 22)	Средней степени (n = 21)	Тяжелой степени (n = 16)	Легкой степени (n = 22)	Средней степени (n = 20)	Тяжелой степени (n = 18)
TGF-β	22,8 [20,1; 24,4]	25,9 [23,5; 30,0] <i>p</i> < 0,05	40,9 [35,2; 46,7] <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,05	45,3 [40,8; 51,5] <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₃ < 0,05	50,6 [41,0; 59,5] <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,05 <i>p</i> ₄ < 0,05	31,1 [29,8; 37,3] <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ < 0,05	34,2 [30,5; 38,6] <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ < 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,05	48,5 [42,3; 54,6] <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,001 <i>p</i> ₄ < 0,01
FGF-2	19,5 [18,3; 20,9]	30,6 [29,7; 32,8] <i>p</i> < 0,05	49,3 [47,1; 53,4] <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,05	60,4 [58,0; 62,7] <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,05	90 [81,1; 105,0] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,001 <i>p</i> ₄ < 0,01	36,8 [32,1; 40,0] <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ < 0,01	37,3 [34,5; 42,6] <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ < 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,05	78,4 [69,9; 95,1] <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₂ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,001 <i>p</i> ₄ < 0,001
VEGF-A	207,5 [200,0; 227,5]	345 [322,5; 360,0] <i>p</i> < 0,05	440 [405,0; 505,0] <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,05	620 [570,0; 675,0] <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,01	710 [690,0; 750,0] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,001 <i>p</i> ₄ < 0,01	360 [305,0; 450,0] <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ < 0,05	380 [350,0; 400,0] <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ < 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,05	680 [650,0; 730,0] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₂ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,001 <i>p</i> ₄ < 0,001

Примечание: n – количество обследованных, p – уровень значимости при сравнении с контролем; p_1 – уровень значимости при сравнении с группой сравнения; p_2 – уровень значимости при сравнении с активной фазой ЭОП аналогичной степени тяжести; p_3 – уровень значимости при сравнении с легкой степенью тяжести ЭОП в аналогичную фазу активности; p_4 – уровень значимости при сравнении со средней степенью тяжести ЭОП в аналогичную фазу активности.

Наибольшая концентрация FGF-2 в слезе была обнаружена у пациентов с тяжелой степенью ЭОП в активную фазу и превышала контрольные показатели в 4,6 раза, показатели группы сравнения — в 2,9 раза, группы больных ЭОП легкой степени — в 1,8 раза, средней степени — в 1,5 раза в аналогичную фазу. Неактивная фаза ЭОП характеризовалась меньшими уровнями FGF-2 в слезе при легкой, средней и тяжелой формах ЭОП на 25, 38 и 13% соответственно (табл. 3).

Содержание VEGF-A в слезе носило разнонаправленный характер с изменением данного показателя в сыворотке крови и было наибольшим при тяжелой ЭОП в активную фазу, превосходя уровни в когорте здоровых лиц в 3,4 раза, в группе сравнения — в 2,05 раза, пациентов с ЭОП легкой степени аналогичной фазы — в 1,6 раза, а средней степени ЭОП аналогичной фазы — на 15%. Концентрация VEGF-A в слезе у больных ЭОП легкой и средней степени в неактивную фазу была ниже аналогичных значений в активную фазу заболевания на 18,1 и 42% соответственно (табл. 3).

Обсуждение

Представления о патогенезе ЭОП в последнее время расширяются, установлены роли PPAR γ и их полиморфизмов, белков теплового шока, цитокинов, нейронспецифической енолазы, но единой общепризнанной концепции формирования и течения заболевания до настоящего времени не существует [1–4, 7–10].

Обнаруженное повышение концентрации TGF- β в сыворотке крови и слезе при активности процесса и нарастании степени тяжести ЭОП, вероятно, обусловлено компенсаторным механизмом действия, направленным на активацию метаболизма соединительной ткани и моделирование процессов фиброобразования [17, 18]. TGF- β сохраняется в биологически неактивной форме во внеклеточном матриксе, и его высвобождение из латентного комплекса происходит под воздействием активных форм кислорода, при снижении pH, что происходит при развитии воспаления в тканях. TGF- β 1 ингибирует пролиферацию эпителиальных, эндотелиальных, лимфоидных и гемопоэтических клеток [14]. Таким образом, можно рассценивать TGF- β 1 в качестве негативного регулятора функции иммунной системы, что, вероятно, необходимо для контроля над развитием гиперергических реакций [14]. Другой механизм подавления иммунологической реактивности связан с прямым подавлением TGF- β 1 экспрессии генов ключевых белков цитотоксической программы CD8 $^{+}$ -лимфоцитов, перфорина и гранзимов [17].

Обнаружено нарастание содержания TGF- β 1 при катаракте, ранениях хрусталика и у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой [18, 19].

FGF-2 — это семейство структурно связанных полипептидов, которые митогенны для большого числа типов клеток, имеют в настоящее время 19 представителей, которые стимулируют деление различных клеток мезенхимального происхождения, включая гладкомышечные и клетки сосудистого эндотелия [20].

FGF-2 является представителем суперсемейства белков (Fgfs), способных модулировать функциональную активность клеток различных типов. Будучи сигнальным секретируемым белком, оказывающим митогенное действие, FGF-2 играет ключевую роль в контроле процессов развития, стимулирует ангиогенез, ранозаживление. В отношении тканей глаза известно, что функции FGF-2 и других членов этого семейства связаны с участием в морфогенезе, ранозаживлении, поддержании пролиферации, обеспечении клеточной жизнеспособности и предотвращении апоптоза. Обнаруженное нарастание концентрации FGF-2 в сыворотке крови и слезе является маркером активности процесса и нарастания степени тяжести ЭОП. Аналогичные данные получены при исследовании FGF-2 при солидных опухолях, лейкозе и лимфомах [21].

VEGF-A — это сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза и ангиогенеза как в норме, так и при патологии. Микроциркуляторные проблемы в сетчатке людей с диабетом могут привести к ишемии сетчатки, что приводит к высвобождению VEGF, который начинает преобладать над антиангиогенными изоформами VEGF $_{xxx}$ b. VEGF $_{xxx}$ затем может привести к созданию новых кровеносных сосудов в сетчатке, предвещающая изменения, которые могут представлять угрозу для зрения. VEGF $_{xxx}$ играет важную роль в патологии влажной формы возрастной макулярной дегенерации. Обнаруженное нами снижение концентрации VEGF-A по мере нарастания тяжести и активности ЭОП, вероятно, обусловлено его патологической ролью и расходом в процессе пролиферации и фиброза структур орбит. Обнаруженное повышение концентрации VEGF-A в легкую стадию ЭОП объясняется превалированием процессов его образования на фоне начальных пролиферативных изменений в структурах орбиты по сравнению с процессами потребления в патогенезе заболевания. Обратная динамика VEGF-A в слезе свидетельствует о выраженной степени повреждения структур орбиты, особенно слезной железы при отсутствии значимого потребления указанного фактора роста в данной биологической среде [22].

Выводы

У пациентов с ЭОП обнаружено нарастание концентрации FGF-2 и TGF- β в сыворотке крови и слезе в большей степени при тяжелых формах заболевания в активную фазу.

Установлена разнонаправленная динамика уровня VEGF-A в слезе по сравнению с сывороткой крови в зависимости от степени тяжести и активности ЭОП.

Максимальные концентрации FGF-2 и TGF- β в сыворотке крови и слезе, VEGF-A в слезе зафиксированы в активную фазу тяжелой формы ЭОП, наибольший уровень VEGF-A в сыворотке крови выявлен в неактивную фазу ЭОП легкой степени тяжести.

Полученные результаты позволяют расценивать FGF-2, TGF- β и VEGF-A в качестве биологических маркеров тяжести и активности ЭОП.

Дополнительная информация

Финансирование исследования. Работа выполнена при поддержке Президента Российской Федерации (грант № МД-4448.2013.7).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с проведением исследования и публикацией статьи.

Список литературы [References]

1. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд // Проблемы эндокринологии. — 2012. — Т. 58. — №6. — С. 24–32. [Petunina NA, Trukhina LV, Martirosyan NS. Endocrine ophthalmopathy: state-of-the-art approaches. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(6):24-32. (in Russ.)] doi: 10.14341/probl201258624-32.
2. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Brovkina AF. *Endokrinnaya oftal'mopatiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russ.)]
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — №1. — С. 61–74. [Dedov II, Melnichenko GA, Sviridenko NY, et al. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of endocrine ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid pathology. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(1):61-74. (in Russ.)] doi: 10.14341/probl201561161-74.
4. Серкин Д.М. Роль белков теплового шока и антител к ним, полиморфизма PPAR γ рецептора в патогенезе эндокринной офтальмопатии: Дис. ... канд. мед. наук. — Чита; 2013. [Serkin DM. *Rol' belkov teplovogo shoka i antitel k nim, polimorfizma PPAR γ retseptora v patogeneze endokrinnoi oftal'mopatii* [dissertation]. Chita; 2013. (in Russ.)]
5. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Просяник В.И. Клиническая характеристика эндокринной офтальмопатии в Забайкалье // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2011. — Т. 9. — №1. — С. 168–171. [Serkin DM, Serebryakova OV, Prosyaniuk VI. Clinical characteristic of Graves' orbitopathy in region Zabaykalye. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2011;9(1):168-171. (in Russ.)]
6. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12(10):855-860. doi: 10.1089/105072502761016476.
7. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Серкин М.А., и др. Роль полиморфизмов PRO12ALA и C1431T PPAR γ в развитии эндокринной офтальмопатии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2013. — Т. 9. — №3. — С. 51–55. [Serkin DM, Serebryakova OV, Serkin MA, et al. Polymorphism of Pro12Ala and C1431T PPAR γ in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(3):51-55. (in Russ.)] doi: 10.14341/ket20139351-55.
8. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Харинцева С.В., и др. Значение сочетаний полиморфизмов PRO12ALA и C1431T PPAR γ в формировании эндокринной офтальмопатии // Забайкальский медицинский вестник. — 2014. — №2. — С. 38–43. [Serkin DM, Serebryakova OV, Kharintseva SV, et al. Znachenie sochetanii polimorfizmov PRO12ALA i C1431T PPAR γ v formirovanii endokrinnoi oftal'mopatii. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2014;(2):38-43. (in Russ.)]. Доступно по: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2014/2/7.pdf>. Ссылка активна на 25.01.2016.
9. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Харинцева С.В., Харинцев В.В. Система сывороточных белков теплового шока при эндокринной офтальмопатии // Забайкальский медицинский вестник. — 2013. — №1. — С. 57–61. [Serkin DM, Serebryakova OV, Kharintseva SV, Kharintsev VV. System of serum heat shock protein in thyroid eye disease. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2013;(1):57-61. (in Russ.)] Доступно по: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2013/1/10.pdf>. Ссылка активна на 25.01.2016.
10. Патент РФ на изобретение №2503011/ 27.12.13. Бюл. №36. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Серкин М.А., и др. Способ индивидуального назначения системной пульс-терапии глюкокортикостероидами пациентам с эндокринной офтальмопатией. [Patent RUS №2503011/ 27.12.13. Byul. №36. Serkin DM, Serebryakova OV, Serkin MA, et al. Sposob individual'nogo naznacheniya sistemnoi pul's-terapii glyukokortikosteroidami patsientam s endokrinnoi oftal'mopatiei. (in Russ.)]
11. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Серкин М.А., и др. Роль полиморфизмов Gly482Ser гена PPARGC 1A и Ala203Pro гена PPARGC 1B в развитии эндокринной офтальмопатии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2015. — Т. 11 — №2. — С. 45–50. [Serkin DM, Serebryakova OV, Serkin MA, et al. Polymorphism of Gly482Ser PPARGC 1A and Ala203Pro PPARGC 1B in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(2):45-50. (in Russ.)] doi: 10.14341/ket2015245-50.
12. Харинцев В.В., Серкин Д.М., Серебрякова О.В., и др. Роль нейронспецифической енолазы в течение эндокринной офтальмопатии и формировании оптической нейропатии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2015. — Т. 11 — №4. — С. 31–35. [Charinzev VV, Serkin DM, Serebryakova

- OV, et al. The role of neuron specific enolase for endocrine ophthalmopathy and the formation of optic neuropathy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(4):31-35. (in Russ.) doi: 10.14341/ket2015431-35.
13. Харинцев В.В., Серебрякова О.В., Серкин Д.М., и др. Роль некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в течении эндокринной офтальмопатии // Забайкальский медицинский вестник. — 2013. — №1. — С. 33–40. [Charinzev VV, Serebryakova OV, Serkin DM, et al. The role of some pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the development of endocrine ophthalmopathy. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2013;(1):33-40. (in Russ.)] Доступно по: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2013/1/10.pdf>. Ссылка активна на 25.06.2016.
14. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005;131(4):417-430. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x.
15. Szotowski B, Antoniuk S, Poller W, et al. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. *Circ Res*. 2005;96(12):1233-1239. doi: 10.1161/01.RES.0000171805.24799.f.
16. Karp JE, Broder S. Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. *Nat Med*. 1995;1(4):309-320. doi: 10.1038/nm0495-309.
17. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб.: Фолиант; 2008. — 552 с. [Ketlinskii SA, Simbirtsev AS. *Cytokines*. St. Petersburg: Foliant; 2008. 552 p. (in Russ.)]
18. Balkwill FR. *Cytokine cell biology*. Oxford: Oxford University press; 2001. 520 p.
19. Chu AJ, Wang ZG, Walton MA, Seto A. Involvement of MAPK activation in bacterial endotoxin-inducible tissue factor upregulation in human monocytic THP-1 cells. *J Surg Res*. 2001;101(1):85-90. doi: 10.1006/jsre.2001.6271.
20. Stoker M, Gherardi E. Regulation of cell movement: the motogenic cytokines. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1072(1):81-102. doi: 10.1016/0304-419X(91)90008-9.
21. Гнатенко Д.А., Копанцев Е.П., Сverdlov Е.Д. Роль сигнального пути FGF/FGFR в канцерогенезе поджелудочной железы // Биомедицинская химия. — 2016. — Т. 62. — №6. — С. 622–629. [Gnatenko DA, Kopantsev EP, Sverdlov ED. The role of the FGF / FGFR signaling pathway in pancreatic carcinogenesis. *Biomedical Chemistry*. 2016;62(6):622-629. (in Russ.)]
22. Нероев В.В., Слепова О.С., Рябина М.В., и др. Изменение содержания VEGF в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации на фоне лечения препаратом Лувентис // Российский офтальмологический журнал. — 2013. — Т. 6. — №3. — С. 62–65. [Neroev VV, Slepova OS, Ryabina MV et al. Change in VEGF content in lacrimal fluid and serum in patients with a moist form of age-related macular degeneration during treatment with Lucentis. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2013;6(3):62-65. (in Russ.)]

Информация об авторах [Authors info]

Харинцев Владимир Вячеславович [Vladimir V. Charinzev, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4681-585X>; e-mail: teyton-aberhard@rambler.ru

***Серкин Дмитрий Михайлович**, к.м.н. [Dmitriy M. Serkin, MD, PhD]; адрес: Россия, 672000, Чита, ул. Горького, д. 39а [address: 39a Gorkiy street, 672000 Chita, Russia]; телефон: 8 (924) 270-34-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6823-9523>; eLibrary SPIN: 4876-3563; e-mail: serkind@yandex.ru

Серебрякова Ольга Владимировна, д.м.н., доцент [Olga V. Serebryakova, MD, PhD, Professor assistant]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4418-2531>; eLibrary SPIN: 8219-7708; e-mail: serebryakova_ol@mail.ru

Харинцева Светлана Владимировна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Charinzeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8899-5465>; eLibrary SPIN: 6788-2110; e-mail: s.v.19.28@mail.ru

Как цитировать

Харинцев В.В., Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Харинцева С.В. Значение некоторых ростовых факторов в патогенезе эндокринной офтальмопатии. // Клиническая и экспериментальная тиреология. — 2017. — Т. 13. — №1. — С. 12-19. doi: 10.14341/ket2017112-19

To cite this article

Charinzev VV, Serkin DM, Serebryakova OV, Charinzeva SV. The significance of some growth factors in the pathogenesis of endocrine ophthalmopathy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017;13(1):12-19. doi: 10.14341/ket2017112-19

Рукопись получена: 27.06.2017. **Рукопись одобрена:** 13.07.2017.

Received: 27.06.2017. **Accepted:** 13.07.2017.