УДК 616.1/.9

Таскина Е.С., Харинцева С.В., Харинцев В.В.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ И РЕТРОБУЛЬБАРНОЙ КЛЕТЧАТКИ ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме: *Эндокринная офтальмопатия – это прогрессирующее заболевание мягких тканей орбиты, в основе которого лежит аутоиммунное воспаление экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки на фоне заболеваний щитовидной железы. В обзоре приведены альтернативные данные о патогенезе повреждения экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки при эндокринной офтальмопатии. Также рассматривается роль цитокинов, молекул клеточной адгезии, ростковых факторов и матриксных металлопротеиназ при иммунных процессах, превалирующих при эндокринной офтальмопатии.*

Ключевые слова: *патогенез, эндокринная офтальмопатия, глазодвигательные мышцы, ретробульбарная клетчатка, цитокины, молекулы клеточной адгезии, ростковые факторы, матриксные металлопротеиназы.*

Taskina E.S., Charinceva S.V., Charincev V.V.

CURRENT INSIGHTS INTO THE PATHOGENESIS OF THE EXTRAOCULAR MUSCLES AND RETROBULBAR TISSUE IMPAIRMENTS IN ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY

Chita state medical academy

Abstract: *Endocrine ophthalmopathy is a progressive disease of the soft tissues of the orbit, which is based on an autoimmune inflammation of the extraocular muscles and retrobulbar tissue associated with thyroid disease. The review presents alternative information on the pathogenesis of the extraocular muscles and retrobulbar tissue impairments in endocrine ophthalmopathy. Also the article discusses the role of cytokines, cell adhesion molecules, growth factors and matrix metalloproteinases in immune processes prevailing in endocrine ophthalmopathy.****Key words:*** *pathogenesis, endocrine ophthalmopathy, exstraocular muscles, retrobulbar tissue, cytokines, cell adhesion molecules, growth factors, matrix metalloproteinases.*

Эндокринная офтальмопатия – хроническое аутоиммунное заболевание глаз, характеризующееся отеком и лимфоцитарной инфильтрацией ретробульбарной клетчатки и экстраокулярных мышц и последующим развитием фиброза [2, 3]. Впервые поражение мягких тканей орбиты с экзофтальмом у больных с базедовой болезнью описал в 1853 году R. Graves. Несмотря на полуторавековую историю, этиология и патогенез заболевания остается не до конца распознанным [40]. Именно поэтому в литературе существует множество синонимов данной патологии: офтальмопатия Грейвса, тиреотропный экзофтальм, эндокринный экзофтальм, отечный экзофтальм, тиреотоксический экзофтальм, тиреоид-ассоциированная офтальмопатия, тиреоидное заболевание глаз экзофтальмическая офтальмопатия, эутиреоидная офтальмопатия, эутиреоидная болезнь Грейвса, инфильтративная офтальмопатия, злокачественный экзофтальм, нейродистрофический экзофтальм, дистиреоидная офтальмопатия [23, 40]. В отечественной литературе остановились на термине «эндокринная офтальмопатия», при котором аутоиммунный процесс в мягких тканях орбиты может развиваться как на фоне явной, так и скрытой дисфункции щитовидной железы [2].

По данным разных авторов в 80-90% случаев заболевание сочетается с дисфункцией щитовидной железы, а в 5-18,5% развивается при эутиреодном состоянии щитовидной железы (эутиреоидная болезнь Грейвса) [2, 3]. Доказано, что женщины заболевают эндокринной офтальмопатией чаще мужчин [12, 40]. При этом у мужчин и пациентов старше 50 лет эндокринная офтальмопатия часто протекает в более тяжелой форме [13]. Выявлено два воз-

растных пика заболеваемости, имеющие гендерные различия: для женщин 40-44 года и 60-64 года, а для мужчин 45-49 лет и 65-69 лет [2].

В настоящее время существует две теории патогенеза эндокринной офтальмопатии. Согласно первой теории, экспериментально и клинически выявляемая инфильтрация мягких тканей орбиты активными лимфоцитами связана с перекрестным реагированием антител к щитовидной железы с орбитальными фибробластами, часто встречающимся при диффузном токсическом зобе [3, 12]. По мнению других авторов, эндокринная офтальмопатия – самостоятельное аутоиммунное заболевание, возникающее под действием пусковых факторов, при котором у генетически предрасположенных лиц происходит синтез аутоантигенов в мягких тканях орбиты (эутиреоидная болезнь Грейвса) [2]. Также активно дискутируется вопрос об объекте первичной атаки патологического процесса в орбите: ретробульбарные мышцы или клетчатка. Возможность прижизненной визуализации мягких тканей орбиты при помощи компьютерной томографии, позволила классифицировать эндокринную офтальмопатию на мышечный, липогенный и смешанный варианты [12].

На настоящий момент эндокринная офтальмопатия является мультифакториальным заболеванием без выявленного пускового фактора в развитии аутоиммунного воспаления в мягких тканях орбиты. Существуют доказанные факторы риска возникновения и утяжеления течения патологического состояния, к которым относятся неблагоприятные факторы внешней среды, стресс, интоксикация, курение, инфекции, облучение [12, 13, 23]. В исследованиях in vitro было доказано, что одновременное влияние курения и гипоксии усиливало продукцию гиалуроной кислоты и интерлейкина – 1 (IL-1) орбитальными фибробластами, что способствовало усилению адипогенеза и развитию инфильтрации мягких тканей орбиты [14]. Под действием факторов риска у генетически предрасположенных лиц в мягких тканях орбиты экспрессируются аутоантигены в виде измененных внеклеточных участков рецептора к тиреотропному гормону (TSHR) [40]. Специфические генетические изменения пока не определены, тем не менее наряду с этнически ассоциированной генетической предрасположенностью у европейцев (носительство гаплотипов HLA-B8, -DR3 и DQA1*0501), выявлены гены-кандидаты, к которым относятся человеческий лейкоцитарный антиген (HLA, 6p21-3), антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4, 2q33), фактор некроза опухоли (TNF, 6p21-3), интерферон-γ (12q14), молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1, 19p13), рецептор ТТГ (TSH-R, 14q31), полиморфизм Gly482Ser гена PPARGC 1A, Ala203Pro гена PPARGC 1B, Pro12AIa и C1431T гена PPARγ [4, 5, 21]. Пациенты с некомпенсированной функцией щитовидной железы как с гипертиреозом, так и с гипотиреозом чаще имеют более тяжелую форму эндокринной офтальмопатии [23]. Лечение тиреостатиками и тиреоидэктомия практически не влияют на течение заболевания, тогда как лечение радиоактивным йодом способствует развитию и прогрессированию эндокринной офтальмопатии у 33-39% пациентов [13, 23]. Также в последние годы дискутируется вирусная теория возникновения аутоиммунного воспаления при эндокриннойофтальмопатии. В литературе отмечена корреляция между развитием эндокринной офтальмопатии и инфицированием вирусом гепатита С и В, гриппа H1N1, вирусом Эпштейна-Барр, ретровирусом, вирусом герпеса, энтеровирусом, парвовирусом B19, хантаан вирусом [13, 26].

В патогенезе формирования инфильтративного процесса и развития фиброза, ключевую роль отводят орбитальным фибробластам [12, 15]. Проведенные исследования доказывают роль фибробластов ретробульбарной ткани в синтезе мутантного рецептора к тиреотропному гормону (TSHR) [23]. Он относится к семейству мембранных рецепторов, сопряженных с G-белками. Рецептор к тиреотропному гормону (TSHR) состоит из двух субъединиц: внеклеточной А-субъединицы, связанной через шарнирную область с трансмембральной В-субъединицей. Зрелый рецептор, имеет высокое сродство к тиреотропному гормону, благодаря наличию на внеклеточной А-субъединице участков, богатых лейцином (LLRs – leucinerich repeating). Так же эти области обладают высокой аффинностью и к патологическим антителам к рецептору тиреотропного гормона (TSAbs – thyroidstimulating antibodies) [32]. Антитела к тиреотропному гормону стимулируют выработку медиаторов, которые ре-

гулируют локальный воспалительный ответ, адипогенез и пролиферацию в мягких тканях орбиты при эндокринной офтальмопатии [12, 23].

Считается, что фибробласты орбиты (преадипоциты), в отличие от фибробластов других локализаций, способны к дифференцировке в адипоциты in vitro [2]. При этом экспрессия рецептора к тиреотропному гормону (TSHR) усиливается при дифференцировке орбитальных фибробластов в адипоциты [13]. Более того орбитальным фибробластам отведена ключевая роль в синтезе гликозаминогликанов, основная функция которых сводиться к связыванию молекул воды и последующим развитием отека в ретробульбарных тканях [13, 23, 24]. Некоторые авторы рассматривают корреляцию между концентрацией гликозаминогликанов в суточной моче и сыворотке крови со степенью активности инфильтративного воспалительного процесса при эндокринной офтальмопатии [25].

Аутоактивные Т-лимфоциты перекрестно реагируют с антигенами, общими как для тканей щитовидной железы, так и для мягких тканей орбиты, также имеют важную роль патогенезе эндокринной офтальмопатии [40]. При этом CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, В-лимфоциты и макрофаги способствуют развитию инфильтрации мягких тканей орбиты [12]. Антигенспецифический дефект Т-супрессоров, присутствующий при эндокринной офтальмопатии, усиливает размножение клонов Т-хелперов, действие которых направлено против аутоантигенов щитовидной железы, экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки. Увеличение Т-хелперов в свою очередь стимулирует выработку аутоантител В-лимфоцитами, в т.ч. аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (TSHR) [12]. Титр антител к тиреотропному гормону напрямую коррелирует с активностью эндокринной офтальмопатии, и снижается после проведения тиреостатического лечения [13].

Т-лимфоциты секретируют цитокины, которые вызывают каскад аутоиммунного воспаления. Цитокины – это группа мощных плейотропных эндогенных пептидов с низкой молекулярной массой, продуцируемых клетками тканей в ответ на разнообразные стимулы [6]. В настоящее время цитокины – наиболее важный и хорошо изученный класс биологически активных веществ, важнейшей функцией которого является регуляция иммунной и воспалительной реакций. Одни группы цитокинов ухудшают течение заболевания, являясь провоспалительными, другие, наоборот, уменьшают воспаление и стимулируют выздоровление, являясь, таким образом, противовоспалительными. При эндокринной офтальмопатии обнаружена гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, таких как IFN-γ, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-8, TNF-α [23]. Интерлейкин-6 (IL-6) увеличивает экспрессию рецептора к тиреотропному гормону в орбитальных фибробластах, а так же усиливает дифференцировку и выработку специфических аутоантител В-лимфоцитами [17]. При этом концентрация рецепторов к интерлейкину-6 (IL-6R) напрямую коррелирует с активностью эндокринной офтальмопатии [34]. Интерлейкин 1β (IL-1β) усиливает продукцию гиалуроновой кислоты орбитальными фибробластами и стимулирует их дифференцировку в адипоциты [14]. HanR. и соавторы обнаружили, что IL-1β стимулирует выработку тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ -1 орбитальными фибробластами, что способствует развитию фиброза мягких тканей орбиты [20]. В позднюю стадию эндокринной офтальмопатии интерлейкин-4 (IL-4) вызывает пролиферацию фибробластов и продукцию гиалуроновой кислоты [9]. Интерферон-γ (IFN-γ) наоборот ингибирует адипогенез и регулирует локальный воспалительный процесс в мягких тканях орбиты [9]. По данным проведенного генетического метаанализа, ни один из данных провоспалительных цитокинов не является специфическим для эндокринной офтальмопатии[41].

В настоящее время известно более ста цитокинов, однако в патогенезе аутоиммунных заболеваний наибольшее значение имеют недавно открытые интерлейкины-17 и 23 (IL -17, -23), роль которых при эндокринной офтальмопатии изучена не до конца. IL-17 продуцируется особым классом лимфоцитов – Т-хелперами-17 [1]. IL-17 активирует продукцию активных форм кислорода Rac1 ГТФазой и NADPH-оксидазой 1, что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию стволовых клеток. Интересно, что IL-17 не только ускоряет пролиферацию мезенхимальных клеток, но также увеличивает их миграцию, подвижность и дифференци-

ровку [16]. Данные по влиянию IL-17 на течение аутоиммунного воспалительного процесса при эндокринной офтальмопатии противоречивы. В недавних исследованиях был отмечен провоспалительный и профибротический эффект IL-17 при данной патологии [16]. Отмечается ранее увеличение концентрации IL -17 при развитии эндокринной офтальмопатии [16]. При этом концентрация IL -17 повышена как при активной, так и при неактивной стадии эндокринной офтальмопатии [39].

В зарубежной литературе активно обсуждается влияние факторов роста на патологическую пролиферацию фибробластов при эндокринной офтальмопатии. Отмечается высокий уровень экспрессии инсулиноподобного фактора роста – 1 (IGF-1) и его рецепторов [12]. Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) состоит из 70 аминокислот, образующих цепочку с внутримолекулярными связями-мостами и имеет схожий с инсулином механизм действия [35]. При эндокринной офтальмопатии инсулиноподобный фактор роста – 1 (IGF-1) имеет схожие сигнальные пути с патологическим рецептором к тиреотропному гормону (TSHR) и играет одну из ключевых ролей в стимулировании синтеза гиалуроновой кислоты и хемоаттрактантов, а также способствовании активации адипогенеза в мягких тканях орбиты [25, 35]. Однако MinichW.B. и совт. измерили концентацию антител к инсулиноподобному фактору роста – 1 (IGF-1) при эндокринной офтальмопатии и без нее, и не обнаружили достоверной разницы [28]. Возможно, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) влияет на синтез патологического рецептора к тиреотропному гормону (TSHR) и регулирует его активность [25]. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) увеличивает продукцию составляющих соединительной ткани (гликозаминогликанов, коллагена и др.), а также является мощным митогеном для клеток мезенхимального происхождения, включая фибробласты, гладкомышечные клетки и глиальные клетки [8]. Тромбоцитарные факторы роста (PDGF) — это димерные гликопротеины. Есть пять различных форм PDGF, которые активируют клеточный ответ через два разных рецептора. Известны лиганды A (PDGFA), B (PDGFB), C (PDGFC), D (PDGFD) и гетеродимер AB. Только димерные формы PDGF могут связываться с рецепторами. Рецептор для PDGF (PDGFR) относится к рецепторам с тирозинкиназной активностью. Известны два типа PDGFR: α-тип и β-тип. α-тип связывается с PDGF-AA, PDGF-BB и PDGF-AB, а β-тип PDGFR связывается с PDGF-BB и PDGF-AB [8]. В последних исследованиях была показана важная роль тромбоцитарного фактора роста (PDGF) в развитии фиброза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки при эндокринной офтальмопатии [27]. Viracul S. и соавт. выявили высокую концентацию тромбоцитарного фактора роста (PDGF) в мягких тканях орбиты при активной и неактивной стадиях эндокринной офтальмопатии [37]. BB-изоформа тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) является более сильным активирующим фактором для орбитальных фибробластов [27]. BB-изоформа PDGF стимулирует пролиферацию, продукцию провоспалительных цитокинов и гиалуроновой кислоты, а так же экспрессию тиреотропного рецептора орбитальными фибробластами [27]. Более того под воздействием BB-изоформы PDGF ускоряется адипогенез в орбите [37].

Не менее важную роль в патогенезе инфильтрации ретробульбарных тканей и запуску иммунных реакций отводят эндотелию сосудов жировой ткани, в которых была обнаружена экспрессия маркеров эндокринной офтальмопатии. Молекула клеточной адгезии VCAM-1, представляет собой трансмембранный гликопротеин, член суперсемейства иммуноглобулинов. VCAM-1 содержит 6 или 7 иммуноглобулиновых доменов H-типа и экспрессируется только после стимуляции клеток интерлейкином-1 (IL-1), фактором некроза опухолей (TNF-α) или эндотоксином. VCAM-1 является лигандоминтегрина VLA-4, найденного на лимфоцитах, моноцитах и эозинофилах. VCAM-1/VLA-4 взаимодействие опосредует прочное прилипание циркулирующих лейкоцитов (не относящихся к нейтрофилам) к эндотелию. Молекула клеточной адгезии VCAM-1 обладает относительно селективной лейкоцитарной адгезией, обеспечивая накопление мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления хронической. При аутоиммунном тиреоидите значительно увеличивается уровень молекул клеточной адгезии sICAM-1 and sVCAM-1 [30]. Popławska-Kita A. и соавторы считают, что дисфункция эндотелия играет важную роль в развитии эндокринной офтальмопатии [31].

У пациентов с эндокринной офтальмопатией концентрация VCAM-1 в сыворотки крови была значительно выше, чем у контрольной группы [31]. Nowak M. и соавторы измерили концентрацию VCAM-1 у пациентов с эндокринной офтальмопатией до и после лечения метилпреднизолоном и сравнили с контрольной группой [29]. Оказалось, что даже после пульстерапииметилпреднизолоном концентрация VCAM-1 оставалась выше, чем в группе контроля [29]. Было доказана прямая корреляция между высокой концентрацией молекул адгезии (sICAM-1, sVCAM-1, sELAM-1) и курением как в группе контроля, так и у пациентов с эндокринной офтальмопатией. Причем при повышении их концентрации заболевание протекало в более тяжелой форме [38].

Формирование фиброза характеризуется изменением гомеостаза синтеза и деградации коллагена. Было обнаружено, что матриксныеметаллопротеиназы (MMP) участвуют в процессе ремоделирования и развитии фиброза, связанными с различными воспалительными состояниями [11]. Металлопротеиназы (MMP) – протеолитические ферменты, относящийся к группе катепсинов. Описано более 20 членов семейства MMP, которые в зависимости от свойств и субстратной специфичности делятся на 4 подсемейства: коллагеназы (MMP-1,8,13), стромелизины, желатиназы (MMP-2,9) и мембраносвязанные MMP [10]. Количество вновь синтезируемых MMP регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность контролируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ 1 и 2 (TIMP-1,-2) [11]. Литературные данные о влиянии MMP и их ингибиторов на развитие фиброза ЭОМ немногочисленны и противоречивы. Некоторые авторы отмечают снижение концентрации матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) после проведения терапии глюкокортикоидами, и как следствие прогрессирование фиброза эндокринной офтальмопатии [19]. Дисбаланс между матриксными металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами может приводить к развитию фиброза мягких тканей орбиты при эндокринной офтальмопатии [20].

Среди патогенетических механизмов развития фиброза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки при эндокринной офтальмопатии значительное место занимают также местные ишемические процессы. По данным Somer D. и соавт. развитию гипоксии орбитальных тканей и сенсорных тканей глаза способствует венозный стаз и реверсивный кровоток [36]. Alp M.N. и соавторы вывили корреляцию между скоростью кровотока в орбитальных сосудах и мышечным индексом у пациентов с эндокринной офтальмопатией [7]. Однако роль местных ишемических процессов с одновременной активацией аутоиммунитета в экстраокулярных мышцах не до конца изучена. Последнее время активно изучается влияние кислород-чувствительного протеинового комплекса – гипоксия – индуцибельного фактора (hypoxia-inducible factor - HIF). HIF обеспечивает быстрый и адекватный ответ на гипоксический стресс, включает гены, регулирующие процесс ангиогенеза, вазомоторный контроль, энергетический метаболизм, эритропоэз и апоптоз. Субьединица гипоксия-индуцибельного фактора-α (HIF-1α) является кислород-чувствительной и имеет специфическую функцию в стимулированной гипоксией генной регуляцией и является мишенью для кислород-чувствительных сигнальных путей [42]. Gortz G.E. и соавторы нашли корреляцию между высокой концентрацией HIF-1α в орбитальных фибробластах и активностью эндокринной офтальмопатии на фоне курения [18]. При этом HIF-1α стимулировала адипогенез, а так же выработку тромбоцитарного фактора роста, что способствовало ранней фибротизации мягких тканей орбиты [18].

Таким образом, обобщая представленные литературные данные, можно заключить, что роль цитокинов, молекул клеточной адгезии, ростковых факторов и матриксных металлопротеиназ при иммунных процессах, превалирующих при эндокринной офтальмопатии требует дальнейшего исследования. Поэтому изучение их функций при эндокринной офтальмопатии, в зависимости от тиреоидного статуса, вскрывает патогенетические механизмы развития изучаемой патологии и, возможно, может быть использовано при ранней диагностике, прогнозе развития фиброза мягких орбитальных тканей и дальней тактике ведения пациентов.

Литература:

1. Кологривова И.В., Кологривова Е.Н., Суслова Т.Е. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа. Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 4. С. 93-98.
2. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Болезнь Грейвса - нерешенные вопросы в лечении. Доктор. Ру. 2014. № 8. С. 49-53.
3. 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.
4. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Серкин М.А., Серкина М.В., Харинцева С.В., Страмбовская Н.Н., Просяник В.И. 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.
5. Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Харинцева С.В. Роль полиморфизмов Pro12AIa и C1431T PPAR в развитии эндокринной офтальмопатии. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013. Т. 9(3). С. 51-55.
6. Сибирцев А.С. Цитокины: классификация и воспаление. Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3(2). С. 16-22.
7. Alp M.N. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation. Br. J. Ophthalmol. 2000. Vol. 84(9). P. 1027-1030.
8. Andrae J., Gallini R. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Betsholtz. Dev. 2008. Vol. 22. P. 1276–1312.
9. Antonelli A. Ferrari S.M., Fallahi P. Monokine induced by interferon gamma (IFNgamma) (CXCL9) and IFNgamma inducible T-cell alpha-chemoattractant (CXCL11) involvement in Graves' disease and ophthalmopathy: modulation by peroxisome proliferator-activated receptorgamma agonists. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. P. 1803–1809.
10. Apte S.S., Parks W.C. Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future. Matrix Biology. 2015. Vol. 44-46. P. 1–6.
11. Arpino V., Brock M., Gill S.E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. Matrix Biology. 2015. Vol. 44-46. P. 247–254.
12. Bahn R.S. Current insights into the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. Horm. Metab. Res. 2015. Vol. 47(10). P. 773-778.
13. Bartalena L., Boboridis K. The 2016 European Thyroid Association / European Group on Graves' Orbitopathyguidelines for the management of Graves' orbitopathy. Eur. Thyroid. J. 2016. Vol. 5. P. 9–26.
14. Cawood T.J., Moriarty P., O'Farrelly C., O'Shea D. The effects of tumour necrosis factor-alpha and interleukin1 on an in vitro model of thyroid-associated ophthalmopathy; contrasting effects on adipogenesis. Eur. J. Endocrinol. 2006. Vol. 155. P. 395–403.
15. 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. P. 83-91.
16. Fang S., Huang Y., Wang S., Zhang Y., Luo X., Liu L., Zhong S., Liu X., Li D., Liang R., Miranda P., Gu P., Zhou H., Fan X., Li B. IL-17A Exacerbates fibrosis by promoting the proinflammatory and profibrotic function of orbital fibroblasts in TAO. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101(8). P. 2955-2965.
17. Gillespie E.F., Raychaudhuri N., Papageorgiou K.I. Interleukin-6 production in CD40-engaged fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy: involvement of AKT and NF-kappaB. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. Vol. 53. P. 7746–7753.
18. Gortz G.E. Hypoxia-dependent HIF-1 activation impacts on tissue remodeling in Graves' ophthalmopathy - implications for smoking. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 9. P. 12-39.
19. Gurdal C., Genç I., Saraç O., Gönül I., Takmaz T., Can I. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression. Curr. Eye Res. 2010. V. 35. P.771-777.

20. Han R., Smith T.J. Induction by IL-1β of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in Human Orbital Fibroblasts: Modulation of Gene Promoter Activity by IL-4 and IFN-γ. J. Immunol. 2005. Vol. 174(5). P. 3072-3079.
21. Hasham A., Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. Immunol. Res. 2012. Vol. 54. P. 204–213.
22. Huang H., Kim H.J., Chang E.J. IL-17 stimulates the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells: implicatopns for bone remodeling. Cell Death and Differentiation. 2009. Vol. 16. P. 1332-1343.
23. Khong J.J., McNab A.A., Ebeling P.R., Craig J.E., Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. Br. J. Ophthalmol. 2016. Vol. 100(1). P. 142-150.
24. Krieger C.C., Gershengorn M.C. A modified ELISA accurately measures secretion of high molecular weight hyaluronan (HA) by Graves' disease orbital cells. Endocrinology. 2014. Vol. 155. P. 627–634.
25. Krieger C.C.,Neumann S., Place R.F., Marcus-Samuels B., Gershengorn M.C. Bidirectional TSH and IGF-1receptor cross talk mediates stimulation of hyaluronan secretion by Graves' disease immunoglobulins. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. P. 1071–1077.
26. Kumata K., Nagata K., Matsushita M., Kuwamoto S., Kato M., Murakami I., Fukata S., Hayashi K. Thyrotropin Receptor Antibody (TRAb) - IgM Levels Are Markedly Higher Than TRAb-IgG Levels in Graves' Disease Patients and Controls, and TRAb - IgM Production Is Related to Epstein-Barr Virus Reactivation. Viral Immunol. 2016. Vol. 29(8). P. 459-463.
27. Lee J.Y., Yun M., Paik J.S., Lee S.B., Yang S.W. PDGF - BB Enhances the Proliferation of Cells in Human Orbital Fibroblasts by Suppressing PDCD4 Expression Via Up-Regulation of microRNA-21. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2016. Vol. 57(3). P. 908-913.
28. Minich W.B., Dehina N., Welsink T., Schwiebert C., Morgenthaler N.G., Köhrle J., Eckstein A., Schomburg L. Autoantibodies to the IGF1 receptor in Graves' orbitopathy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. P. 752–760.
29. Nowak M., Wielkoszyński T., Kos-Kudła B., Marek B., Karpe J., Kajdaniuk D., Siemińska L., Głogowska-Szelag J., Foltyn W., Strzelczyk J., Nowak K. The blood concentration of intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in patients with active thyroid-associated orbitopathy before and after methylprednisolone treatment. Endokrynol. Pol. 2007. Vol. 58(6). P. 487-491.
30. Ozderya A., Aydin K., Temizkan S., DogruAbbasoglu S., Vural P., Altuntas Y. High circulating levels of sICAM-1 and sVCAM-1 in the patients with Hashimoto's thyroiditis. Endocr. Res. 2016. Vol. 1. P. 1-7.
31. Popławska-Kita A., Szelachowska M., Modzelewska A., Siewko K., Dzięcioł J., Klimiuk P.A., Górska M. Endothelial dysfunction in Graves' disease. Adv. Med. Sci. 2013. Vol. 58(1). P. 31-37.
32. Rapoport B., Aliesky H.A., Chen C.R., McLachlan S.M. Evidence that TSH receptor A-subunit multimers, not monomers, drive antibody affinity maturation in Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. P. 871–875.
33. Shen J., Li Z., Li W., Ge Y., Xie M., Lv M., Fan Y., Chen Z., Zhao D., Han Y. Th1, Th2, and Th17 Cytokine Involvement in Thyroid Associated Ophthalmopathy. Dis. Markers. 2015. Vol. 2015. Article ID 609593 http://dx.doi.org/10.1155/2015/609593.
34. Slowik M., Urbaniak-Kujda D, Bohdanowicz-Pawlak A, Kapelko-Slowik K, Dybko J, Wolowiec D, Jazwiec B, Daroszewski J. CD8+CD28-lymphocytes in peripheral blood and serum concentrations of soluble interleukin 6 receptor are increased in patients with Graves' orbitopathy and correlate with disease activity. Endocr. Res. 2012. Vol.37. P. 89-95.
35. Smith T.J. Insulin-like growth factor-I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases? Pharmacol. Rev. 2010. Vol. 62. P. 199–236.

36. Somer D., Ozkan S.B., Ozdemir H., Atilla S., Söylev M.F, Duman S. Colour Doppler imaging of superior ophthalmic vein in thyroid-associated eye disease. Jpn. J. Ophthalmol. 2002. Vol. 46(3). P. 341-345.
37. Virakul S., Dalm V.A., Paridaens D., van den Bosch W.A., Mulder M.T., Hirankarn N., van Hagen P.M., Dik W.A. Platelet-Derived Growth Factor-BB Enhances Adipogenesis in Orbital Fibroblasts. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015. Vol. 56(9). P. 5457-5464.
38. Wakelkamp I.M., Bakker O., Baldeschi L., Wiersinga W.M., Prummel M.F. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. Clin. Endocrinol. 2003. Vol. 58. P. 280-287.
39. Wei H.,Guan M., Qin Y., Xie C., Fu X., Gao F., Xue Y. Circulating levels of miR-146a and IL-17 are significantly correlated with the clinical activity of Graves' ophthalmopathy. Endocr. J. 2014. Vol. 61(11). P. 1087-1092.
40. Weiler D.L. Thyroid eye disease: a review. ClinExpOptom. 2017. Vol. 100(1). P. 20-25.
41. Wong K.H., Rong S.S., Chong K.K., Young A.L., Pang C.P., Chen L.J. Genetic Associations of Interleukin-related Genes with Graves' Ophthalmopathy: a Systematic Review and Meta-analysis. Sci. Rep. 2015. Vol. 18(5). P.16672.
42. Zimna A., Kurpisz M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis: applications and therapies. Biomed. Res. Int. 2015. Vol. 2015. P. 549412.

References:

1. Kologrivova I.V., Kologrivova E.N., Suslova T.E. Molecular aspects of the functioning of T-helper type 17. Bulletin of Siberian Medicine. 2011. Vol. 4. P. 93-98(in Russian).
2. Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosyan N.S. Graves' disease - unsolved problems in treatment. Doctor. RU. 2014. Vol. 8. P. 49-53 (in Russian).
3. Serkin D.M., Serebryakova O.V., Prosyanik V.I. Clinical characteristics of endocrine ophthalmopathy in Zabaikalia. Bulletin of Novosibirsk State University. Series: Biology, clinical medicine. 2011. Vol. 9(1). P. 168-171 (in Russian).
4. Serkin D.M., Serebryakova O. V., Serkin M.A., Serkina V.M., Kharintsev S.V., Stambovskaya N.N., Prosannik V.I. The role of polymorphisms of Gly482Ser gene PPARGC 1A and Ala203Pro gene PPARGC 1B in the development of endocrine ophthalmopathy. Clinical and experimental thyroidology. 2015. Vol.11(2). P. 45-50 (in Russian).
5. Serkin D.M., Serebryakova O.V., Kharintseva S.V. The role of polymorphisms Pro12AIa and C1431T PPAR in the development of endocrine ophthalmopathy. Clinical and experimental thyroidology. 2013. Vol. 9(3). P. 51-55 (in Russian).
6. Sibirtsev A.S. Cytokines: classification and inflammation. Cytokines and inflammation. 2004. Vol. 3(2). P. 16-22 (in Russian).
7. Alp M.N. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation. Br. J. Ophthalmol. 2000. Vol. 84(9). P. 1027-1030.
8. Andrae J., Gallini R. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Betsholtz. Dev. 2008. Vol. 22. P. 1276–1312.
9. Antonelli A. Ferrari S.M., Fallahi P. Monokine induced by interferon gamma (IFNgamma) (CXCL9) and IFNgamma inducible T-cell alpha-chemoattractant (CXCL11) involvement in Graves' disease and ophthalmopathy: modulation by peroxisome proliferator-activated receptorgamma agonists. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. P. 1803–1809.
10. Apte S.S., Parks W.C. Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future. Matrix Biology. 2015. Vol. 44-46. P. 1–6.
11. Arpino V., Brock M., Gill S.E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. Matrix Biology. 2015. Vol. 44-46. P. 247–254.
12. Bahn R.S. Current insights into the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. Horm. Metab. Res. 2015. Vol. 47(10). P. 773-778.

13. Bartalena L., Boboridis K. The 2016 European Thyroid Association / European Group on Graves' Orbitopathyguidelines for the management of Graves' orbitopathy. Eur. Thyroid. J. 2016. Vol. 5. P. 9–26.
14. Cawood T.J., Moriarty P., O'Farrelly C., O'Shea D. The effects of tumour necrosis factor-alpha and interleukin1 on an in vitro model of thyroid-associated ophthalmopathy; contrasting effects on adipogenesis. Eur. J. Endocrinol. 2006. Vol. 155. P. 395–403.
15. 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. P. 83-91.
16. Fang S., Huang Y., Wang S., Zhang Y., Luo X., Liu L., Zhong S., Liu X., Li D., Liang R., Miranda P., Gu P., Zhou H., Fan X., Li B. IL-17A Exacerbates fibrosis by promoting the proinflammatory and profibrotic function of orbital fibroblasts in TAO. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101(8). P. 2955-2965.
17. Gillespie E.F., Raychaudhuri N., Papageorgiou K.I. Interleukin-6 production in CD40-engaged fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy: involvement of AKT and NF-kappaB. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. Vol. 53. P. 7746–7753.
18. Gortz G.E. Hypoxia-dependent HIF-1 activation impacts on tissue remodeling in Graves' ophthalmopathy - implications for smoking. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 9. P. 12-39.
19. Gurdal C., Genç I., Saraç O., Gönül I., Takmaz T., Can I. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression. Curr. Eye Res. 2010. V. 35. P.771-777.
20. Han R., Smith T.J. Induction by IL-1β of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in Human Orbital Fibroblasts: Modulation of Gene Promoter Activity by IL-4 and IFN-γ. J. Immunol. 2005. Vol. 174(5). P. 3072-3079.
21. Hasham A., Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. Immunol. Res. 2012. Vol. 54. P. 204–213.
22. Huang H., Kim H.J., Chang E.J. IL-17 stimulates the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells: implicatopns for bone remodeling. Cell Death and Differentiation. 2009. Vol. 16. P. 1332-1343.
23. Khong J.J., McNab A.A., Ebeling P.R., Craig J.E., Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. Br. J. Ophthalmol. 2016. Vol. 100(1). P. 142-150.
24. Krieger C.C., Gershengorn M.C. A modified ELISA accurately measures secretion of high molecular weight hyaluronan (HA) by Graves' disease orbital cells. Endocrinology. 2014. Vol. 155. P. 627–634.
25. Krieger C.C.,Neumann S., Place R.F., Marcus-Samuels B., Gershengorn M.C. Bidirectional TSH and IGF-1receptor cross talk mediates stimulation of hyaluronan secretion by Graves' disease immunoglobulins. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. P. 1071–1077.
26. Kumata K., Nagata K., Matsushita M., Kuwamoto S., Kato M., Murakami I., Fukata S., Hayashi K. Thyrotropin Receptor Antibody (TRAb) - IgM Levels Are Markedly Higher Than TRAb-IgG Levels in Graves' Disease Patients and Controls, and TRAb - IgM Production Is Related to Epstein-Barr Virus Reactivation. Viral Immunol. 2016. Vol. 29(8). P. 459-463.
27. Lee J.Y., Yun M., Paik J.S., Lee S.B., Yang S.W. PDGF - BB Enhances the Proliferation of Cells in Human Orbital Fibroblasts by Suppressing PDCD4 Expression Via Up-Regulation of microRNA-21. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2016. Vol. 57(3). P. 908-913.
28. Minich W.B., Dehina N., Welsink T., Schwiebert C., Morgenthaler N.G., Köhrle J., Eckstein A., Schomburg L. Autoantibodies to the IGF1 receptor in Graves' orbitopathy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. P. 752–760.
29. Nowak M., Wielkoszyński T., Kos-Kudła B., Marek B., Karpe J., Kajdaniuk D., Siemińska L., Głogowska-Szelag J., Foltyn W., Strzelczyk J., Nowak K. The blood concentration of intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in patients with active thyroid-associated orbitopathy before and after methylprednisolone treatment. Endokrynol. Pol. 2007. Vol. 58(6). P. 487-491.

30. Ozderya A., Aydin K., Temizkan S., DogruAbbasoglu S., Vural P., Altuntas Y. High circulating levels of sICAM-1 and sVCAM-1 in the patients with Hashimoto's thyroiditis. Endocr. Res. 2016. Vol. 1. P. 1-7.
31. Popławska-Kita A., Szelachowska M., Modzelewska A., Siewko K., Dzięcioł J., Klimiuk P.A., Górska M. Endothelial dysfunction in Graves' disease. Adv. Med. Sci. 2013. Vol. 58(1). P. 31-37.
32. Rapoport B., Aliesky H.A., Chen C.R., McLachlan S.M. Evidence that TSH receptor A-subunit multimers, not monomers, drive antibody affinity maturation in Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. P. 871–875.
33. Shen J., Li Z., Li W., Ge Y., Xie M., Lv M., Fan Y., Chen Z., Zhao D., Han Y. Th1, Th2, and Th17 Cytokine Involvement in Thyroid Associated Ophthalmopathy. Dis. Markers. 2015. Vol. 2015. Article ID 609593 http://dx.doi.org/10.1155/2015/609593.
34. Slowik M., Urbaniak-Kujda D, Bohdanowicz-Pawlak A, Kapelko-Slowik K, Dybko J, Wolowiec D, Jazwiec B, Daroszewski J. CD8+CD28-lymphocytes in peripheral blood and serum concentrations of soluble interleukin 6 receptor are increased in patients with Graves' orbitopathy and correlate with disease activity. Endocr. Res. 2012. Vol.37. P. 89-95.
35. Smith T.J. Insulin-like growth factor-I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases? Pharmacol. Rev. 2010. Vol. 62. P. 199–236.
36. Somer D., Ozkan S.B., Ozdemir H., Atilla S., Söylev M.F, Duman S. Colour Doppler imaging of superior ophthalmic vein in thyroid-associated eye disease. Jpn. J. Ophthalmol. 2002. Vol. 46(3). P. 341-345.
37. Virakul S., Dalm V.A., Paridaens D., van den Bosch W.A., Mulder M.T., Hirankarn N., van Hagen P.M., Dik W.A. Platelet-Derived Growth Factor-BB Enhances Adipogenesis in Orbital Fibroblasts. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015. Vol. 56(9). P. 5457-5464.
38. Wakelkamp I.M., Bakker O., Baldeschi L., Wiersinga W.M., Prummel M.F. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. Clin. Endocrinol. 2003. Vol. 58. P. 280-287.
39. Wei H.,Guan M., Qin Y., Xie C., Fu X., Gao F., Xue Y. Circulating levels of miR-146a and IL-17 are significantly correlated with the clinical activity of Graves' ophthalmopathy. Endocr. J. 2014. Vol. 61(11). P. 1087-1092.
40. Weiler D.L. Thyroid eye disease: a review. Clin. Exp. Optom. 2017. Vol. 100(1). P. 20-25.
41. Wong K.H., Rong S.S., Chong K.K., Young A.L., Pang C.P., Chen L.J. Genetic Associations of Interleukin-related Genes with Graves' Ophthalmopathy: a Systematic Review and Meta-analysis. Sci. Rep. 2015. Vol. 18(5). P.16672.
42. Zimna A., Kurpisz M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis: applications and therapies. Biomed. Res. Int. 2015. Vol. 2015. P. 549412.