

- Th1- or Th2-Biased Immunopathology. // *J Virol.* 2006; 80(9): 4521–4527.
9. Ducharme F.M., Zemek R., Chauhan B.F., Gravel J., Chalut D., Poonai N., Guertin M.C., Quach C., Blondeau L., Laberge S. Factors associated with failure of emergency department management in children with acute moderate or severe asthma: a prospective, multicentre, cohort study. // *Lancet Respir Med.* 2016; 4: 990–998. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30160-6.
 10. Han M., Rajput C., Ishikawa T., Jarman C.R., Lee J., Hershenson M.B. Small Animal Models of Respiratory Viral Infection Related to Asthma. // *Viruses.* 2018; 10(12): 682. doi: 10.3390/v10120682.
 11. Lee K., Hegele R., Manfreda J., Wooldrage K., Beecker A.B., Ferguson A.C., Dimich-Ward H., Warson W.T., Chan-Yeung M. Relationship of early childhood viral exposures to respiratory symptoms, onset of possible asthma and atopy in high risk children: the Canadian Asthma Primary Prevention Study. // *Pediatric Pulmonology.* 2007; 42(3): 290-297.
 12. Lewis T.C., Metitiri E.E., Mentz G.B., Ren X., Carpenter A.R., Goldsmith A.M., Wicklund K.E., Eder B.N., Comstock A.T., Ricci J.M., Brennan S.R., Washington G.L., Owens K.B., Mukherjee B., Robins T.G., Batterman S.A., Hershenson M.B. Influence of viral infection on the relationships between airway cytokines and lung function in asthmatic children. // *Respir Res.* 2018; 19(1): 228. doi: 10.1186/s12931-018-0922-9.
 13. Nakagome K., Nagata M. Involvement and Possible Role of Eosinophils in Asthma Exacerbation. // *Front Immunol.* 2018; 9: 2220. doi: 10.3389/fimmu.2018.02220.
 14. Robinson D.S., Hamid Q., Ying S., Tsicopoulos A., Barkans J., Bentley A.M., Corrigan C., Durham S.R., Kay A.B. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. // *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 298–304.
 15. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., Jia G., Abbas A.R., Ellwanger A., Arron J.R., Koth L.L., Fahy J.V. T-helper Type 2–driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 388–395. doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
 16. Zhu J., Message S.D., Mallia P., Keadze T., Contoli M., Ward C.K., Barnathan E.S., Mascelli M.A., Kon O.M., Papi A., Stanciu L.A., Edwards M.R., Jeffery P.K., Johnston S.L. Bronchial mucosal IFN- α/β and pattern recognition receptor expression in patients with experimental rhinovirus-induced asthma exacerbations. // *J Allergy Clin Immunol.* 2018; Apr 24. pii: S0091-6749(18)30610-9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.04.003.

РОЛЬ ИНТРЕЛЕЙКИНА-6 И ТРАНСФОРМИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ РОСТА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Хохлова А.С., Маркелова Е.В., Петров А.А., Емельянова Н.П., Урбанова М.С., Кабиева А.А.⁶

⁶Тихоокеанский государственный медицинский

Адрес для корреспонденции:
690002, Владивосток, ул. Карла Либкнехта 10а-51

E-mail: anndikaya@gmail.com

THE ROLE OF IL-6 AND THE SYSTEM OF TRANSFORMING GROWTH FACTORS IN THE PROGRESSION OF GLAUCOMA

Khokhlova A.S., Markelova E.V., Petrov A.A., Emelyanova N.P., Urbanova M.S., Kabieva A.A.

Vladivostok State Medical University.

В России пациентов первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) около 1 миллиона человек. Первое ранговое место среди офтальмологической патологии во всех регионах России на протяжении последних лет в структуре первичной инвалидности занимает именно глаукома [1,3]. В Приморском крае отмечается рост за-

болеваемости глаукомой и постоянные цифры инвалидности [2]. Поражение зрительного нерва при глаукоме получило название глаукомной оптической нейропатии (ГОН), которая считается основным проявлением заболевания и характеризуется ускоренной потерей ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов [3,11].

В отечественной и зарубежной литературе обсуждается роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе глаукомы, но данные остаются противоречивыми и недостаточными. Цитокины выделяют клетки эпителия и эндотелия роговицы, клетки Шлеммова канала (фибробласты, лейкоциты), клетки сетчатки (микроглия, лимфоциты), клетки хориоидеи (эндотелиальные, лейкоциты) [10].

IL-6 – это провоспалительный цитокин, медиатор хронического воспаления, аутоиммунного реагирования, может регулировать образование других цитокинов [6]. Показано, что повышение внутриглазного давления стимулирует выделение IL-6. Есть данные, что у него есть некоторый нейропротективный эффект [15], но есть и данные, что совместное выделение IL-6 и фактора некроза опухолей повреждает зрительный нерв [7]. Именно продукция IL-6 может активировать выделение TGF- β 1 и как следствие, повышение фибротического протеина, развитие псевдоэксфолиаций, что утяжеляет течение ПОУГ. Что касается семейства трансформирующих факторов роста, то, известно, что TGF- β 1 играет роль в формировании структурных изменений сосудов при глазной патологии [9]. Есть данные, что TGF- β 1 проявляет преимущественно супрессорные эффекты, сдерживающие развитие аутоиммунных и пролиферативных процессов [5,8]. Однако, при исследовании содержания TGF- β 1 в слезной жидкости пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой было отмечено повышение уровня его содержания параллельно с прогрессированием стадии заболевания [4, 10]. Исследована роль TGF- β 2 в развитии ПОУГ и неблагоприятного исхода оперативного лечения [8]. У оперированных пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ отмечено достоверное повышение системной и локальной концентрации TGF- β 2.

Целью нашей работы явилось изучение локального уровня TGF- β 1, TGF- β 2 и IL-6 в слезной жидкости у пациентов ПОУГ и анализ роли этих факторов при различной скорости прогрессирования ПОУГ.

Материалы и методы. Всего обследовано 55 человек с ПОУГ (107 глаз).

Диагноз ПОУГ устанавливался согласно требованиям Национального руководства по глаукоме от 2016 г. Количество глаз с I стадией составило 46%, со II стадией 32%, с III стадией – 22%. Женщин 45%, мужчин 55%. Средний возраст 64,5±2,4 лет. Срок наблюдения за пациентами составил 1 год от момента диагностирования ПОУГ и забора слезной жидкости. За этот период через 1, 3, 6 и 12 месяцев пациентам выполнялось офтальмологическое обследование с целью выяснения скорости прогрессирования заболевания (при условии нормализации офтальмотонуса).

Все пациенты местно получали препараты простагландинового ряда ежедневно, постоянно. Оценивались офтальмологические и иммунологические показатели отдельно у каждого глаза.

Глаза, через год после выявления ПОУГ, были распределены на следующие группы: 1 группа – стабилизация ГОН (62 глаза), 2 группа – медленно прогрессирующая ГОН (35 глаз), 3 группа – быстро прогрессирующая ГОН (10 глаз). Скорость прогрессии глаукоматозного поражения рассчитывали по динамике компьютерной периметрии (периметр «Octopus», программа «глаукома» с расчётом и сравнением MS, MD, SLV, RF).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев (40 глаз) без патологии глаз, возраст которых был 56,5±3,4 года.

Забор слезной жидкости проводился после раздражения парами аммиака из внутреннего угла глаза. Содержание показателей определяли методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специфических тест-систем «R&D Diagnostics Inc.» (США). Учет результатов проводили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Обработка всех цифровых данных проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики с использованием программы Statistica 6.0. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым, рассчитывался коэффициент корреляции.

Результаты исследования. При сравнении контрольной группы и общей группы пациентов с ПОУГ, выявлено, что в группе контроля уровень IL-6 составил 2,5 (1,2;4,6) пг/мл, TGF- β 1 – 1165,1 (565,5;1534,6) нг/мл, TGF- β 2 – 89,5 (66,7;123,9) нг/мл. Те же показатели в группе с ПОУГ: IL-6 – 12,3 (5,6;24,4) пг/мл ($p < 0,001$), TGF- β 1 – 358,2 (45,6;523,2) нг/мл ($p < 0,5$), TGF- β 2 – 156,9 (75,4;243,1) нг/мл ($p < 0,05$). При анализе показателей в группах с различными стадиями ПОУГ обращает на себя внимание, что уровень IL-6 достоверно повышался в слезе у пациентов с III стадией до 21,4 (15,5;32,3) пг/мл по сравнению со II стадией 15,8(9,7;23,1) пг/мл ($p < 0,05$), что, по видимому, свидетельствовало о роли нейтрофильного воспаления и активации В-лимфоцитов именно в поздние стадии развития заболевания. Уровень TGF- β 2 оказался повышен достоверно при всех стадиях по сравнению с контролем, без выраженной динамики от стадии к стадии. Предположительно, это связано с тем, что активность фибробластов и аутореактивные процессы меняются уже с началом развития ПОУГ.

Проанализированы содержание IL-6, TGF- β 1 и TGF- β 2 в слезной жидкости в глазах с различным прогрессированием ГОН. В 1 группе (группе со стабилизацией процесса) определена тенденция повы-

шения TGF- β 1 и TGF- β 2 по сравнению с контрольной группой. В 3 группе (быстрое прогрессирование ГОН) два показателя (IL-6 и TGF- β 2) достоверно отличались от группы контроля и от группы с медленным прогрессированием заболевания (2 группа). Уровень IL-6 в 3 группе составил 19,8 (11,8;37,4) пг/мл ($p_{\text{контроль-3, 2-3}} < 0,05$); уровень TGF- β 2 составил 208,7 (154,8;267,2) нг/мл ($p_{\text{контроль-3, 2-3}} < 0,05$). При вычислении коэффициента корреляции Пирсона между уровнем IL-6 и TGF- β 2 в слезной жидкости в глазах с быстрой скоростью прогрессии ГОН получена прямая взаимосвязь средней силы ($r=0,63$, $p < 0,05$).

Доказано, что TGF- β разных видов работают при ПОУГ через ингибирование образования матриксных металлопротеиназ [4,14]. Повышенная экспрессия TGF- β 1,2, которые стимулируют накопление матрикса, приводит к изменению морфологии глаза, катаракте и глазной гипертензии у грызунов [13,14]. По-видимому, два типа TGF- β обладают несколько различным действием, что на местном уровне, в норме совместно, ограничивает аутоиммунные реакции. Выделение IL-6 при ПОУГ поддерживает нейтрофильное воспаление, снижается уровень TGF- β 2 защита от аутореактивных процессов [15]. Этот процесс наиболее выражен в глазах с быстрым прогрессированием ПОУГ. Дальнейшее изучение иммунных процессов при ПОУГ, может позволить, в будущем, относить пациентов в отдельную группу риска быстрой прогрессии процесса и начинать раннее активное лечение ПОУГ, в том числе, с использованием иммунной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса // Национальный журнал глаукома. 2018. Т.17, №1. С.14-28
2. Догадова Л.П., Мельников В.Я., Абдуллин Е.А. Особенности эпидемиологии глаукомы в Приморском Крае // Тихоокеанский Медицинский Журнал. 2018. №3. С. 97-98.
3. Курышева Н.И., Шаталова Е.О., Лепешкина Л.В. Прогрессирование глаукомной оптической нейропатии и его предикторы // Точка зрения. Восток-Запад. 2018. № 3. С.7-10.
4. Лихванцева В.Г., Соколов В.А., Леванова О.Н., Коваленкова И.В. Прогнозирование вероятности развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы методом регрессионного моделирования // Вестник офтальмологии. 2018. №.134. С. 35-41.
5. Пестрякова Я.Ф., Шабанов Г.А., Мельников В.Я. и соавт. Скрининговая диагностика первичной открытоугольной глаукомы // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 1. С. 80-83.
6. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека // СПб: Фолиант. 2018. 512с.
7. Benitez-Del-Castillo SJ, Morillo-Rojas MD, Galbis-Estrada C [et al.]. Determination of immune response and inflammation mediators in tears: Changes in dry eye and glaucoma as compared to healthy controls // Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2017. № 92(5). P.210-217.
8. Duvesh R., Puthuran G., Srinivasan K. [et al.]. Multiplex Cytokine Analysis of Aqueous Humor from the Patients with Chronic Primary Angle Closure Glaucoma // Current Eye Research. 2017. №42. P.1608-1613.
9. Guo C., Wu N., Niu X. [et al.]. Comparison of T Helper Cell Patterns in Primary Open-Angle Glaucoma and Normal-Pressure Glaucoma // Medical Science Monitor. 2018. №24. P.1988-1996.
10. Gupta D., Wen JC., Huebner JL. [et al.]. Cytokine biomarkers in tear film for primary open-angle glaucoma // Clinical Ophthalmology. 2017. №11. P.411-416.
11. Hohenstein-Blaul N., Kunst S., Pfeiffer N. [et al.]. Biomarkers for glaucoma: from the lab to the clinic // Eye. 2017. №31. P.225-231.
12. Kokubun T., Tsuda S., Kunikata H. [et al.]. Characteristic Profiles of Inflammatory Cytokines in the Aqueous Humor of Glaucomatous Eyes // Ocular Immunology and Inflammation. 2017. №16. P.1-12.
13. Tong Y., Zhou Y.L., Zheng Y. [et al.]. Analyzing cytokines as biomarkers to evaluate severity of glaucoma // International Journal of Ophthalmology. 2017. Vol. 10. №6. P.10-20.
14. Wu MY., Wu Y., Zhang Y. [et al.]. Associations between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and glaucoma susceptibility: a meta-analysis // BMC Ophthalmology. 2017. №17. P.48.
15. Zahir-Jouzani F., Atyabi F., Mojtavavi N. Interleukin-6 participation in pathology of ocular diseases // Pathophysiology 24. 2017. P.123-131.