

В1 и В2 - лимфоцитов, в группах с различными формами РА установлено, что относительное количество В1-клеток имеет тенденцию к увеличению при висцеральной форме РА. Данные клетки потенциально аутореактивные, обладающие ограниченным репертуаром и низким сродством своих иммуноглобулиновых рецепторов к антигенам, что позволяет им перекрестно реагировать со многими сходными детерминантами. [3,5].

При анализе зрелых и наивных В-2 лимфоцитов выявлено статистически достоверное увеличение их при висцеральной форме РА, что свидетельствует об усилении процессов созревания В-клеток, готовности полноценно распознавать антиген с последующей дифференцировкой их в плазматические клетки и синтез иммуноглобулинов. [2]. Процесс активации В-2 клеток характеризуется усилением экспрессии ранних активационных маркеров, костимулирующей молекулы

и соответствующего лиганда при висцеральной форме серопозитивного РА, что соответствует тяжести заболевания.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ревматология. Национальное руководство. Под редакцией Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 720с.
2. Цинкернагель Р. Основы иммунологии. М.: Мир, 2008; 135с.
3. Насонов Е.Л., ред. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Монография. М.: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с.
4. Сизякина Л.П. Критерии прогноза эффективности терапии инфликсимабом пациентов с серопозитивным вариантом суставной формы ревматоидного артрита /Сизякина Л.П., Калашникова Т.А. // Иммунология, аллергология, инфектология. -2011. -№2,- С 20-25.
5. Сидорова Е.А. Королевство В-лимфоцитов/Сидорова Е.А.//Медицинская иммунология.-2004.-Т 6, №3-5.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Барычева¹ Л.Ю., Хайт² Г.Я., Какулия³ М.Г., Берновская² А.А., Какулия³ Д.М., Хачирова¹ Л.С.

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ставрополь.

² АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», г. Ставрополь.

³ ГБУЗ «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь.

PATHOGENETIC ROLE PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

Barycheva¹ L.Yu., Hajt² G.Ja., Kakulija³ M.G., Bernovskaja² A.A., Kakulija³ D.M., Khachirova L.S.

¹ FGBO VO «Stavropol state medical university» MH RF, Stavropol.

² ANMO «Stavropol Regional Clinical Diagnostic Center», Stavropol.

³ GBUZ «Stavropol Regional Clinical Hospital», Stavropol.

На протяжении последних десятилетий изучение иммунорегуляции воспалительных и дистрофических процессов при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) остается важной медико-биологической проблемой [1,4,8].

В серии масштабных исследований показано значение ряда цитокинов и факторов роста в развитии глаукомы, установлена их роль в механизмах как нейропротекции, так и нейродегенерации [1,3,4,5,6,7,8].

При анализе цитокинового профиля установ-

лено развитие иммунного ответа по смешанному типу с преобладанием Th1, доказано, что нарушение соотношения Th1/Th2 – клеток способствует развитию глаукомной нейропатии [2,6,8].

Цель исследования: определить патогенетическое значение баланса про- и противовоспалительных цитокинов в развитии первичной открытоугольной глаукомы.

Материалы и методы. В работе представлены данные офтальмологического и иммунологического обследования 70 пациентов (108 глаз) с

ПОУГ I и II стадии и с подозрением на глаукому на одном или обоих глазах. В группу I включены пациенты с подозрением на глаукому – 25 человек (42 глаза), из них 8 человек с подозрением на глаукому одного глаза, 17 человек – на глаукому двух глаз. В группу II вошли больные с начальной стадией ПОУГ – 25 человек (39 глаз), в группу III – пациенты с развитой стадией глаукомы – 20 человек (27 глаз). В контрольную группу включены 22 офтальмологически здоровых человека (44 глаза), сопоставимых по возрасту и полу. Средний возраст в I группе составил $59,86 \pm 2,19$ лет, во II группе – $63,16 \pm 1,72$, в III группе – $66,45 \pm 2,78$ в группе сравнения – $60,05 \pm 2,28$ лет.

Диагноз верифицировали на основании стандартного офтальмологического обследования. Количественное определение цитокинов человека в слезной жидкости (СЖ) пациентов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «Вектор-Бест».

Для статистического анализа данных использовали пакет программ «Primer of Biostat 4,0», Attestat 10.5.1.». Для оценки межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ, критерии Крускала-Уоллиса, Ньюмена-Кейлса, Данна. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ осуществляли с вычислением коэффициентов линейной корреляции Спирмэна. Анализ качественных признаков выполняли с помощью критерия χ^2 .

Результаты исследования. Интерферон- γ в слезной жидкости определялся у 73,8% пациентов с подозрением на глаукому, у 64,1% – с глаукомой начальной стадии, у 74,1% – с развитой стадией глаукомы. Наиболее высокие показатели (20-50 пг/мл) выявлялись у пациентов групп I и II, что составило 12,9% и 24% соответственно, однако межгрупповых различий зарегистрировано не было.

При определении среднего содержания ИФ- γ в слезной жидкости отмечено достоверное повышение его продукции у пациентов всех групп, с увеличением показателей по отношению к контрольной группе в группе I в 3,2 раза, в группе II – в 3,8 раза, в группе III – в 2,7 раза. Наиболее высокие показатели регистрировались у пациентов с начальными проявлениями глаукомы ($p < 0,05$).

Интерлейкин-1 β в слезной жидкости определялся у 64,3% пациентов с подозрением на глаукому, у 64,1% пациентов с начальной стадией ПОУГ, у 74,1% с развитой стадией ПОУГ. Наиболее высокие значения в пределах 100-200 пг/мл достоверно чаще регистрировались у пациентов с развитой стадией глаукомы (30%) по сравнению с группой I (7,4%, $p < 0,05$) и группой II (16%, $p < 0,05$).

При определении среднего содержания ИЛ-1 β в слезной жидкости установлено повышение показателей у пациентов всех групп по отношению к контрольной группе. Максимальное увеличение уровня ИЛ-1 β в слезной жидкости отмечалось у больных в группах II и III. При этом у пациентов с ПОУГ начальной стадии показатели ИЛ-1 β в СЖ превышали значения в контрольной группе в 4 раза ($p < 0,05$), у пациентов с развитой стадией глаукомы – в 5 раз ($p < 0,05$), с подозрением на глаукому – в 2,6 раза ($p < 0,05$). Характерным было наличие межгрупповых различий в зависимости от степени выраженности патологического процесса. Самые высокие показатели ИЛ-1 β в слезной жидкости отмечались у пациентов группы III ($p < 0,05$).

ФНО- α в слезной жидкости определялся у 66,7% обследуемых с подозрением на глаукому, у 61,5% пациентов с начальной стадией ПОУГ, у 74,1% – с развитой стадией ПОУГ. Максимальные значения (100-200 пг/мл) определялись у 3,6% пациентов в группе I, у 2% – в группе II. В группе III высокие показатели регистрировались у 55% пациентов с достоверными отличиями от групп I и II ($p < 0,05$).

Средний уровень ФНО- α в слезной жидкости повышался у пациентов всех групп. Максимальные показатели ФНО- α в слезной жидкости отмечались в группе III с достоверными отличиями от пациентов групп I и II, $p < 0,05$, минимальные – у пациентов с подозрением на глаукому, $p < 0,05$.

Интерлейкин 17 в слезной жидкости в группе I определялся у 67% больных, в группе II – у 66,7%, в группе III – у 74,1%. При оценке среднего содержания ИЛ-17 отмечена тенденция к его повышению в слезной жидкости у пациентов в группах I и II. Однако статистически значимые отличия от контрольной группы регистрировались только у пациентов с развитой стадией глаукомы, $p < 0,05$.

При исследовании противовоспалительных цитокинов у пациентов с подозрением на глаукому ИЛ-4 в слезной жидкости выявлялся в 88,1% случаев, с начальной стадией ПОУГ – в 79,5% случаев, с развитой стадией ПОУГ – в 85,2%, в контрольной группе – в 13,6% ($p < 0,05$). Анализ среднего содержания ИЛ-4 в слезной жидкости не выявил достоверного увеличения показателей в группах с подозрением на глаукому и начальной стадией глаукомы. Наиболее высокие значения ИЛ-4 в слезной жидкости регистрировались у пациентов с развитой стадией глаукомы с достоверными отличиями от групп I и II ($p < 0,05$).

Интерлейкин-10 в группе I выявлялся у 61,9% пациентов, в группе II – у 58,9%, в группе III – у 70,4%. При оценке среднего содержания ИЛ-10 в слезной жидкости достоверных изменений в группе I зарегистрировано не было. В группах II и III показатели ИЛ-10 увеличивались по сравнению с контрольной группой в 1,6 и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно.

При анализе клинических изменений в зависимости от иммунологических показателей отмечено, что уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки и площади нейро-ретинального пояса (НРП) коррелировало с повышением в слезной жидкости содержания ИЛ-1 β , ИФ- γ , ФНО- α , объема НРП – с увеличением уровня ИФ- γ .

Заключение. Таким образом, изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов позволяет сделать вывод о Th1 – поляризации иммунного ответа у пациентов с подозрением на глаукому, начальной и развитой стадиями глаукомы, что согласуется с данными других исследователей [2,6,8]. Увеличение ИЛ-4 и ИЛ-10 в динамике заболевания свидетельствует о переключении Th1 иммунного ответа на Th2 ответ на более поздних этапах развития глаукомного процесса. Синтез ИЛ-4 запаздывает и регистрируется только на развитой стадии глаукомы. Сопряженность дисбаланса цитокинов с развитием первичной открытоугольной глаукомы подтверждается установленной в исследовании корреляционной взаимосвязью показателей оптической когерентной томографии с уровнем провоспалительных цитокинов. Уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки и площади НРП коррелирует

с повышением в слезной жидкости содержания ИЛ-1 β , ИФ- γ , ФНО- α , объема НРП – с увеличением уровня ИФ- γ . Взаимосвязь цитокиновых нарушений с характерными морфофункциональными изменениями в структурах диска зрительного нерва и волокон сетчатки при ПОУГ позволяет рассматривать их как одно из звеньев патогенеза и свидетельствует об участии иммунных реакций в процессах нейродегенерации.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Слепова О.С., Арапиев М.У., Ловпаче Д.Н. и др. Особенности местного и системного цитокинового статуса у здоровых разного возраста и пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома, 2016, Т15, №1, С. 3-12.
2. Чередниченко Л.П., Барычева Л.Ю., Берновская А.А. Определение провоспалительных цитокинов в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал, 2013, Т.6, №2, С. 82-85.
3. Borkenstein A., Faschinger C., Maier R. et al Measurement of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, Fas ligand, interleukin-1 α , and interleukin-1 β in the aqueous humor of patients with open angle glaucoma using multiplex bead analysis. Mol. Vis., 2013, №19, P. 2306-2311.
4. Cueva Vargas J.L., Belforte N., Di Polo A. The glial cell modulator ibudilast attenuates neuroinflammation and enhances retinal ganglion cell viability in glaucoma through protein kinase A signaling. Neurobiology of Disease, 2016, V.93, P. 156-171.
5. Cueva Vargas J.L., Osswald I., Unsain N. et al. Soluble tumor necrosis factor alpha promotes retinal ganglion cell death in glaucoma via calcium-permeable AMPA receptor activation. J. Neurosci, 2015, №35, P. 12088-12102.
6. Tezel G. Immune regulation toward immunomodulation for neuroprotection in glaucoma. Curr. Opin. Pharmacol., 2013, №13, P. 23-31.
7. Wilson G.N., Inman D.M., Dengler Crish C.M. et al. Early pro-inflammatory cytokine elevations in the DBA/2J mouse model of glaucoma. Neuroinflammation, 2015, №12, – P. 176
8. Wong M.S., Huang P., Li W. et al. Helper1/T-Helper2 Cytokine Imbalance in the Iris of Patients with Glaucoma. PLoS One. 2015; 10(3): e0122184. Published online 2015 Mar 26. doi: 10.1371/journal.pone.0122184