

ИЗМЕНЕНИЕ БАЛАНСА СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-ХЕЛПЕРОВ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ГЛАУКОМНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Хохлова А.С., Догадова Л.П., Филина Н.В., Овчинникова О.В., Купчина Е.А., Иванис В.А
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток.

THE BALANCE OF T—HELPERS SUBPOPULATIONS IN THE PROGRESSION OF GLAUCOMATOUS OPTIC NEUROPATHY

Khokhlova A., Dogadova L., Filina N., Ovchinnikova O., Kupchina E., Ivanis V.
Far eastern State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Результаты многоцентровых эпидемиологических исследований, проведенных в последнее десятилетие в разных странах, свидетельствуют о значительном росте заболеваемости первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). По расчетным данным к 2030 году число больных глаукомой может увеличиться в 2 раза, и, оставит около 140 млн. человек [1]. С возрастом число больных увеличивается от 0,1-1,5% в 40-45 лет до 10-14% в 75 лет и выше [8]. Глаукомная оптическая нейропатия (ГОН) – основное проявление ПОУГ, мультифакториальный синдром, ведущий к необратимой потере зрения. Иммунная теория развития ПОУГ занимает, на сегодняшний день, одно из ведущих мест, наряду с сосудистой, механической и метаболической теорией. Но, подавляющее большинство работ носит характер одномоментной выборки, оценивается несколько гуморальных медиаторов и не прослеживаются взаимосвязи клеточных и гуморальных факторов [2,5]. Малоизученной при ПОУГ остается система Т-хелперов (Th), которая играет важную роль в понимании патогенеза заболевания. Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа продуцируют гамма-интерферон, ИЛ-2 и ФНО-альфа, активируют макрофаги, НК-клетки, созревание цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров, обеспечивая преимущественное развитие клеточного иммунного ответа. Т-лимфоциты 2-го типа

продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13, которые отвечают за развитие гуморального ответа, в том числе, за продукцию IgE. Гамма-интерферон подавляет функционирование Th 2-го типа. Со своей стороны, Th 2-го типа могут продуцировать ИЛ-10, который является супрессивным интерлейкином и подавляет функцию Th 1-го типа. Доказано, что функция Th1 преобладает при развитии множественного (рассеянного) склероза, инсулинозависимого сахарного диабета, аутоиммунного тиреоидита, болезни Крона, а функция Th2 преобладает при трансплантационной толерантности, идиопатическом легочном фиброзе, прогрессирующем системном склерозе, при аллергической патологии [8]. Субпопуляция Th17 продуцирует активно ИЛ-17, 21,22, что играет роль в поддержании хронического аутоиммунного ответа. Преобладание этой субпопуляции происходит при бронхиальной астме, системной красной волчанке, псориазе [7,8]. Целью нашей работы было выявить взаимное влияние субпопуляций Т-хелперов при прогрессировании ГОН, для дальнейшей разработки таргетной терапии в различных стадиях. Обследованы 133 человека с ПОУГ I-III стадий, из них в возрасте до 59 лет – 32 (24%) человека, старше 60 лет – 101 (76%) человек. Количество пациентов с I стадией составило 39 (29,3%) человек, со II стадией 56 (42,1%) человек и с III стадией – 38 (28,6%) человек. Стадии и обслед-

дования выполнялись согласно «Национального руководства по глаукоме» [1]. В слезной жидкости исследовалась концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-2, РРИЛ-2, ИЛ-17, IFN-гамма, ИЛ-10, ИЛ-4, TGF-бета1, TGF-бета2, ФНО-альфа, ФНО-бета, методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа, с использованием специфических тест-систем «R&D Diagnostics Inc.» (USA) согласно прилагаемых инструкций. Учет результатов проводили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Расчет количественных параметров проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в пг/мл или нг/мл.

Анализ провоспалительных цитокинов в слезной жидкости у пациентов с разными стадиями ПОУГ выявил, что содержание ИЛ-1бета наиболее высокое при III стадии ПОУГ (13,20 (3,22; 37,19) пг/мл, $p_{1-3}<0,001$), наименьший уровень зафиксирован у пациентов с I стадией ПОУГ ($p<0,05$). Исследование локальных показателей ИЛ-6 у пациентов с ПОУГ III стадией определило его достоверное повышение по сравнению с I, II стадией и группой контроля ($p<0,05$). При оценке содержания ИЛ-2 выявлено его достоверное увеличение только у пациентов со II стадией ПОУГ (16,19 (8,46; 30,50) пг/мл, $p_{2-3}<0,001$) у пациентов с I и III стадией уровень данного цитокина не отличался от контрольных значений. Одинаковая динамика выявлена по уровню ИЛ-17 и ИЛ-22, их концентрация резко повышалась при I стадии и снижалась при II и III стадиях ПОУГ. При оценке уровня противовоспалительных цитокинов у пациентов с ПОУГ в зависимости от стадии выявлено, что содержание ИЛ-10 достоверно выше у пациентов с I стадией, наименьший уровень зафиксирован у пациентов со II стадией (3,90 (6,3; 14,31) пг/мл, $p_{2-3}>0,05$). При анализе показателей ИЛ-4 у пациентов с ПОУГ III стадии выявлено его достоверное повышение по сравнению с I и II стадиями и группой контроля ($p<0,05$). При оценке показателей TФРбета1 установлено его достоверное понижение во всех исследуемых группах, причем самое низкое значение выявлено у пациентов с III стадией ПОУГ. Выявлен высокий уровень TФРбета2 у пациентов с ПОУГ, особенно при III стадии ($p<0,001$).

Таким образом, у пациентов с ПОУГ на I стадии зарегистрирована гиперпродукция ИЛ-17, ИЛ-22

и ИЛ-10, умеренное увеличение ИЛ-1 β , TФРбета₂ на фоне дефицита ИФНгамма и снижения TФРбета₁. У этой категории пациентов превалирует гиперактивация Т-хелперов 17 типа. При II стадии ПОУГ отмечено увеличение локального уровня Th 1 маркерного цитокина – ИФН-гамма, повышение содержания ИЛ-1бета, ИЛ-2 и его растворимого рецептора. При II стадии ПОУГ, выявлен Th 1 тип ответа с угнетением противовоспалительной активности клеток врожденного иммунитета. В III стадии ПОУГ зафиксировано нарастание как ранних, так поздних провоспалительных цитокинов – ИЛ-1бета и ИЛ-6, снижение ИЛ-17, ИЛ-22 и ИФНгамма. Выявлено относительное снижение (до референсных величин) локальной концентрации ИЛ-2 и его растворимого рецептора, что может свидетельствовать об истощении их продукции или повышенном образовании соответствующих комплексов.

Локальный профиль цитокинов при ПОУГ отличается выраженным провоспалительным профилем с переключением типов иммунного ответа с Th 17 и Th 2 у пациентов с I стадией ПОУГ на Th 1 при II стадии ПОУГ и Th 2 у пациентов с III стадией ПОУГ. Эти данные позволяют предполагать различные иммунные реакции при развитии ПОУГ, активацию в раннюю стадию аутоиммунных процессов, затем, в развитой стадии – клеточного иммунитета, и, в завершении процесса, гуморального иммунитета при 3 стадии. Полученные результаты могут служить основой диагностики прогрессирования ГОН и таргетной иммунной терапии при различных стадиях ПОУГ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Егоров Е.А. Национальное руководство по глаукоме (путеводитель): руководство для поликлинических врачей / Е.А. Егоров, Ю.С. Астахов, А.Г. Щуко. – М.: «Дом печати». 2015. – 824 с.
2. Куликова И.Г., Слепова О.С., Денисова Е.В. и др.: Цитокины во влаге передней камеры глаза и их роль в развитии системного иммунного ответа на антигены тканей глаза//Медицинская иммунология.—2015.—№2.—С.179-182.
3. Маркелова Е.В., Кириенко А.В., Чикаловец И.В., Догадова Л.П.: Характеристика системы цитокинов и ее роль в патогенезе первичных глауком//Медицинская наука.—2014.—№2.—С.24-28
4. Маркова Е.В., Баранов В.И., Юдина С.М.: Информативность исследования слезной жидкости у пациентов с псевдоэкзофталмической глаукомой//Глаукома.—2013.—№2.—С.37-41.
5. 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.

6. Chidlow G., Wood J., Ebnetter A., Casson R. Interleukin-6 is an efficacious marker of axonal transport disruption during experimental glaucoma and stimulates neuritogenesis in cultured retinal ganglion cells// Neurobiology of Disease.—2012.—№48.—P.568-581.

7. Kuchtey J., Kunkel J., Burgess G. et al. Elevated Transforming Growth Factor b1 in Plasma of Primary Open—Angle Glaucoma Patients// Invest Ophthalmol Vis Sci.—2014.—№55(8)—P.5291-5297.

8. Medeiros F., Zangwill L., Bowd C. et al. The structure and function relationship in glaucoma: implications for detection of progression and measurement of rates of change//Invest Ophthalmol Vis Sci.—2012.—№53(11)—P.6939-6946.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЙ ИММУНИТЕТА ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Цигулева О.А., Барсукова Н.И., Обухова Л.Е.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул

SOME ASPECTS OF CHANGES OF IMMUNITY AT GENITAL ENDOMETRIOSIS

Tsiguleva O.A., Barsukova N.I., Obukhova L.E.

Altai State Medical University, Barnaul

Генитальный (внутренний) эндометриоз – аденомиоз тела матки существенно отличается от наружного эндометриоза. Можно сказать, что это два различных заболевания по патогенезу, эпидемиологии и клинической картине. Аденомиоз встречается у 25% женщин репродуктивного возраста [1]. В структуре причин женского бесплодия аденомиоз занимает второе место после трубного фактора. Аденомиоз характеризуется срывом физиологического взаимодействия между эндометрием и соединительнотканными структурами миометрия, что, в конце концов, приводит к деструкции стромы [2]. В последние годы появилось много сообщений о роли неинфекционных патогенов в развитии деструктивных процессов, в том числе при аденомиозе [1, 2]. Поскольку тенденция к прогрессированию при аденомиозе чрезвычайно выражена, о чем сообщают и другие авторы [3], мы ставили целью изучение иммунных механизмов, способствующих прогрессированию данного заболевания. Одним из секретируемых нейтрофилами в ходе иммунного ответа протеолитических ферментов

является лейкоцитарная эластаза [4]. Лейкоцитарная эластаза (ЛЭ), попадая во внеклеточное пространство (полость матки) расщепляет эластиновые и коллагеновые волокна, выступает в качестве мощного деструктивного фактора. Также нас интересовала роль провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-8, TNF- α , INF- γ , поддерживающих уровень воспаления. Известно, что IL-6 регулирует процесс созревания В-клеток и продукцию иммуноглобулинов, участвует в активации Т-лимфоцитов. Также IL-6 регулирует иммунный ответ, являясь регулятором синтеза острофазных белков. Обычно уровень IL-6 коррелирует с показателями С-реактивного белка (СРБ), поскольку IL-6 и СРБ являются производными печени. Индуктором синтеза IL-6 является TNF- α [5]. IL-8 индуцируется макрофагами, его уровень коррелирует с их количеством. Выброс IL-8 растет при воспалении, в том числе неинфекционного характера [5, 6]. INF- γ увеличивает сосудистую проницаемость, экспрессию HLA-антигенов, продукцию простагландинов. Вследствие этого резко увеличивается биологическая активность