

УДК 617.7-0007.681-097

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ**Рукина Д.А.***ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», Владивосток,
e-mail: rukina-daria@mail.ru*

Патогенез первичной открытоугольной глаукомы является очень сложным, многофакторным процессом. В последние годы отмечается значимая роль иммунных механизмов в развитии глаукомы. Проведен анализ содержания ИЛ-17 в слезной жидкости и сыворотке крови пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, пациентов из группы риска развития данного заболевания. Достоверно высокие уровни локальной концентрации исследуемого цитокина свидетельствует об его участии в иммунном ответе у пациентов с глаукомой, могут являться важным звеном в механизмах развития глаукомной оптической нейропатии.

Ключевые слова: глаукома, патогенез, ИЛ-17**INTERLEUKIN-17 STUDIES IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN – ANGLE GLAUCOMA****Rukina D.A.***Vladivostok state medical university, Vladivostok, e-mail: rukina-daria@mail.ru*

A huge amount of factors play a role in the pathogenesis of Primary open angle glaucoma. And there are still a lot to be investigated in glaucoma development. Recent years the meaning of immune mechanisms of this disease is discussed. The analysis of IL-17 concentration in primary open angle glaucoma patients and patients from glaucoma risk group has been held. Significantly elevated levels of the cytokine demonstrate its role in the glaucoma immune response and may appear important in glaucoma optic neuropathy pathways.

Keywords: glaucoma, pathogenesis, IL-17

Патогенез первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является очень сложным, многофакторным процессом. До настоящего времени остается множество вопросов, связанных с механизмами развития данного заболевания. В рамках современного подхода к диагностике заболевания ведущими клинико-структурными признаками ПОУГ считают наличие оптической нейропатии диска зрительного нерва (ДЗН) с его характерной прогрессирующей экскавацией и исходом в атрофию, специфические изменения полей зрения [1]. Многие годы в возникновении глаукоматозного поражения зрительного нерва основополагающим считали повышение внутриглазного давления, которое сегодня расценивают только как фактор риска развития болезни. Остается неясным, что первично запускает апоптотические процессы нейронов зрительного нерва: биомеханическая деформация решетчатой пластинки склеры или расстройства гемодинамики диска зрительного нерва. В последние годы в патогенезе глаукомы пристально рассматривается значение измененных структур склеры, как первичного звена патогенеза, о чем свидетельствуют морфологические и клинические признаки потери эластичности склеральной ткани [6]. Выдвигается гипотеза об аутоиммунном системном поражении всех соединительно-тканых структур глаза: склеры, трабекулярного аппарата, решетчатой пластины, коллагенового остова хориоидеи, мембраны

Бруха [6]. В пользу этой гипотезы свидетельствуют и длительное, непрерывно прогрессирующее течение ПОУГ, а также частота ее возникновения у лиц с некоторыми аутоиммунными заболеваниями – сахарным диабетом, аутоиммунным тиреозитом, ревматоидным артритом и другими.

В последние годы патогенез многих заболеваний, в т.ч. глаукомы, рассматривается и с позиций клинической иммунологии [7]. Отмечено значение клеточного иммунного ответа, цитокиновой экспрессии в генезе специфических глаукоматозных процессов [3, 8]. В свете представлений об аутоиммунной природе ПОУГ представляется интересным исследование содержания ИЛ-17А, цитокина семейства интерлейкина-17, который сравнительно недавно впервые был обнаружен, как антиген СТЛА8, локализующихся на мембране цитотоксических лимфоцитов мышей [4]. ИЛ-17 является провоспалительным цитокином, продуцируемым Т-клетками (CD4+). Биологическая активность ИЛ-17 заключается в стимуляции продукции многих цитокинов и хемокинов, обладающих плейотропным действием на разные клетки – ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1, а также ПГЕ-2.

Кроме того, установлена роль ИЛ-17 при некоторых заболеваниях с аутоиммунным генезом: ревматоидный артрит, рассеянный склероз, псориаз, реакции отторжения трансплантата и инфекционно-аллергической природы: бронхиальная астма, мико-

плазменная и пневмоцистная пневмония. При этом выявлена способность ИЛ-17 активировать экспрессию ИЛ-1 и ИЛ-6, обладающих деструктивным потенциалом в воспалительном процессе, а также экспрессию металлопротеиназ (ММП-9), приводящих к тканевому ремоделированию и выбросу продукции деградации коллагена II типа. Обнаружена и роль ИЛ-17 в регуляции функции хондроцитов и синовиоцитов, стимуляции гранулопоэза. Информационные сообщения на последнем Международном иммунологическом Конгрессе свидетельствуют о ведущем значении цитокина в формировании специфического Th_{IL-17} типа иммунного ответа, отличного от $Th1$, $Th2$ [9, 10]. В доступной отечественной и зарубежной литературе найдены единичные сообщения, посвященные исследованиям ИЛ-17 при глаукоме [3, 8].

Цель работы: изучить системную и локальную продукцию ИЛ-17 у пациентов с ПОУГ и пациентов группы риска развития данного заболевания.

Материалы и методы исследования

Обследованы 62 пациента с ПОУГ (16 мужчин, 46 женщин) в возрасте от 42 до 77 лет, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в клиниках офтальмологии ВГМУ. В группу риска развития глаукомы включены 19 пациентов, страдающих миопией, гипертонической болезнью, сахарным диабетом, пациенты с отягощенной наследственностью по ПОУГ. Обследованные пациенты с ПОУГ разделены на две группы: 1-я группа – 30 пациентов с начальной и раз-

витой стадиями глаукомы, 2-я группа – 32 пациента с далеко-зашедшей и терминальной глаукомой. Внутриглазное давление в группах больных глаукомой было субкомпенсировано применением глазных капель (миотики различных групп или их комбинации). Группу контроля составили 15 офтальмологически здоровых человек сопоставимого возраста.

На 2-м этапе исследования дополнительно сформированы 4 подгруппы. Подгруппа А – 17 пациентов с ПОУГ (без сопутствующей офтальмологической и соматической патологии); подгруппа В – 9 пациентов с ПОУГ и миопией, подгруппа С – 10 человек с миопией; подгруппа D – 10 пациентов с ПОУГ и гипертонической болезнью (ГБ) IIa-IIб стадий, E – 6 пациентов с ГБ IIa-IIб ст.

Исследовали два биосубстрата: слезную жидкость и сыворотку крови. Количественная оценка уровней цитокина ИЛ-17 определялась методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) с чувствительностью 1 пкг/мл. При статистической обработке результатов использовались программы Statistica 5 и Biostat.

Результаты исследования и их обсуждение

В системном кровотоке содержание ИЛ-17 в контрольной группе составило $7,85 \pm 2,3$ пкг/мл, у пациентов с глаукомой отмечено снижение его уровня более чем в 6 раз (табл. 1). Причем наиболее низкие значения цитокина зарегистрированы у больных с далеко-зашедшей и терминальной стадиями ПОУГ ($p < 0,01$). В группе риска снижение показателей было статистически недостоверно ($p > 0,05$).

Таблица 1

Уровни ИЛ-17 у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и группы риска ее развития

Группы обследованных	n	Сыворотка крови, $M \pm m$, нг/мл	Слезная жидкость, $M \pm m$, нг/мл
Группа контроля	15	$7,85 \pm 2,3$	$0,66 \pm 0,11$
Пациенты с глаукомой:	62	$1,11 \pm 0,39, p < 0,001$	$3,56 \pm 0,87, p < 0,001$
1-я группа	30	$1,7 \pm 0,56, p < 0,001$	$4,24 \pm 1,48, p < 0,05$
2-я группа	32	$0,74 \pm 0,34, p < 0,01$	$2,78 \pm 0,86, p < 0,001$
Группа риска	19	$3,18 \pm 1,36, p > 0,05$	$2,49 \pm 0,26, p < 0,001$

В слезной жидкости уровень ИЛ-17 в группе контроля составил $0,66 \pm 0,11$ пкг/мл. У пациентов ПОУГ концентрация исследуемого цитокина оказалась достоверно повышенной в 4–5 раз ($p < 0,001$). Степень экспрессии ИЛ-17 была прямо связана с прогрессированием глаукоматозного поражения. Так, у пациентов 2-й группы значения цитокина были выше более чем в 6 раз. В группе риска отмечено также увеличение содержания ИЛ-17 ($p < 0,001$).

Анализируя параметры в выделенных подгруппах получены следующие результаты (табл. 2). Содержание цитокина у пациентов с миопией из группы риска (С) и с

миопией в сочетании с ПОУГ (В) мало отличалось одно от другого в обоих биосубстратах ($p_{C-B} > 0,05$), что подтверждает значение миопии как фактора риска развития глаукомы [2]. При сравнении групп пациентов с ПОУГ в сочетании с миопией (В) и без нее (А) получены достоверно высокие значения ИЛ-17 у группы с сочетанной патологией ($p_{A-B} < 0,01$ в слезе и $p_{A-B} < 0,05$ в сыворотке крови). В группах больных с гипертонической болезнью и сочетании ее с ПОУГ выявлена сходная динамика показателей цитокина ($p_{D-E} = 0,05$ в обоих биосубстратах), что также подтверждает значение сосудистого фактора в генезе развития глаукомы.

Таблица 2

Уровень ИЛ-17 у пациентов с ПОУГ, миопией, гипертонической болезнью и сочетанной патологией

Подгруппы	Подгруппы пациентов	n	Сыворотка крови, $M \pm m$, пг/мл	n	Слезная жидкость, $M \pm m$, пг/мл
A	ПОУГ без миопии, сопутствующей соматической патологии	17	$2,4 \pm 0,9$, $p_{A-B} < 0,01$ $p_{A-D} > 0,05$	9	$2,08 \pm 0,4$, $p_{A-B} < 0,01$ $p_{C-B} < 0,05$
B	ПОУГ+миопия	9	$0,6 \pm 0,2$, $p_{A-B} < 0,01$ $p_{C-B} > 0,05$	9	$4,0 \pm 0,3$, $p_{A-B} < 0,01$ $p_{C-B} > 0,05$
C	Миопия	10	$1,3 \pm 0,8$, $p_{C-B} > 0,05$	7	$21,9 \pm 0,5$, $p_{C-B} > 0,05$
D	ПОУГ+ГБ	10	$1,2 \pm 0,6$, $p_{A-D} > 0,05$ $p_{D-E} > 0,05$	6	$2,9 \pm 0,5$, $p_{A-D} > 0,05$ $p_{D-E} < 0,05$
E	ГБ	6	$4,1 \pm 1,1$, $p_{D-E} > 0,05$	6	$2,3 \pm 1,5$, $p_{D-E} < 0,05$

Примечание: достоверность различий между группами: p_{A-B} – ПОУГ + миопия и ПОУГ, p_{C-B} – миопия и ПОУГ + миопия, p_{A-D} – ПОУГ и ПОУГ + ГБ, p_{D-E} – ГБ и ПОУГ+ГБ.

Таким образом, повышение локальной секреции цитокина ИЛ-17 свидетельствует о его участии в иммунном ответе у пациентов с глаукомой. Вероятнее всего он индуцирует экспрессию различных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), усиливая каскад цитокиновых реакций и утяжеляя патологический процесс при первичной глаукоме. Известно, что высокая концентрация ИЛ-17 оказывает негативное влияние на функцию астроцитов – основных клеток экстрацеллюлярного матрикса структуры диска зрительного нерва и окружающих его тканей, ускоряя их апоптоз и деградацию [10]. Можно предположить, что локальная гиперпродукция ИЛ-17 в слезной жидкости может явиться важным звеном в механизмах развития глаукомной оптической нейропатии.

Сниженные показатели сывороточных уровней ИЛ-17, вероятно, являются свидетельством концентрации аутоиммунного воспаления в тканях глаза. Кроме того, по данным литературы, известно, что по мере вовлечения Th17 в процесс иммунного воспаления возможно переключение синтеза эффекторного цитокина ИЛ-17 на ИФН- γ [7]. Исследованиями большинства авторов, в том числе и проведенных нами, отмечено значительное повышение продукции ИФН- γ как в сыворотке крови, так и локально [5].

Список литературы

1. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 352 с.

2. Должич Р.Р. Патогенетические механизмы снижения зрительных функций при осложненной близорукости и сочетании ее с глаукомой, разработка дифференцированной системы реабилитации и диспансерного наблюдения: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. – Самара, 2006. – 46 с.

3. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. и др. // Глаукома. – 2009. – №1. – С. 23–25.

4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2008. – 552 с.

5. Рукина Д.А., Галай В.Н. ИФН- γ и его роль в иммунопатогенезе первичной открытоугольной глаукомы // Вестник Уральской академической науки. – 2010. – №2/1. – С. 194.

6. Страхов В.В., Алексеев В.В. Патогенез первичной глаукомы – «все или ничего» // Глаукома. – 2009. – №2. – С. 40–52.

7. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология: учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2010. – 752 с.

8. Malvitte, L., Montange, T., Vejux, A. et al. // British Journal of Ophthalmology. – Jan2007. – Vol. 91, Iss. 1. – P. 29–32.

9. Qin H., Ma X., Reynolds S.L. et al. // Int.Immunol. – Aug. 2010. – Vol. 22, Suppl. №1. – 14th Int.Congress of Immunol., Kobe, Japan, day 2 (2/5). – P. 142.

10. Takamoto M., Hu T., Hida S. et al. // Int.Immunol. – Aug.2010. – Vol. 22, Suppl. №1. – 14th Int.Congress of Immunol., Kobe, Japan, day 1 (1/5). – P. 101.

Рецензенты:

Беседнова Н.Н., д.м.н., зав. лабораторией иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, г. Владивосток;

Гвозденко Т.А., д.м.н., директор НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения Владивостокского филиала ГУ Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 28.04.2011.