

УДК 617.7-007.681-092

ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНЫХ ГЛАУКОМ

¹Маркелова Е.В., ¹Кириенко А.В., ²Чикаловец И.В., ¹Догадова Л.П.¹ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет
Минздрава России», Владивосток, e-mail: patphis-vl@mail.ru;²ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова
Дальневосточного отделения РАН», Владивосток

Обследованы пациенты с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) I-III стадиями (133 человека) и закрытоугольной глаукомой I-III стадиями (27 человек). Определение содержания цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-2pp, IL-17, IFN- γ , IL-10, IL-4, TGF-b1, TGF-b2) в сыворотке крови и в слезной жидкости у пациентов с ПОУГ и ПЗУГ разных стадий проведено методом твердофазного ИФА с применением специфических реактивов «R&D Diagnostics Inc.» (USA) согласно прилагаемым инструкциям. Для определения достоверности различий использовалась непараметрическая статистика (медиана, нижний и верхний квартиль, критерий Манна-Уитни Вилконсона, χ^2), с использованием программы SPSSv 16. У пациентов ПОУГ и ПЗУГ выявлены существенные различия в цитокиновом профиле сыворотки крови и слезной жидкости. Показана существенная роль IL-17 в патогенезе ПОУГ и оценке ее степени тяжести. Установлен Th I тип иммунного ответа при ПОУГ и Th I/Th II тип при ПЗУГ. Изменения локального цитокинового профиля сопряжены со стадией глаукомы. При ПОУГ I стадии выявлен Th 17/Th II тип иммунного ответа. При ПОУГ II стадии зарегистрирован Th I тип ответа с угнетением противовоспалительной активности клеток врожденного иммунитета. Третья стадия ПОУГ характеризовалась Th II типом иммунного ответа.

Ключевые слова: цитокины, открытоугольная глаукома, закрытоугольная глаукома

CHARACTERISTIC OF THE CYTOKINES SYSTEM AND ITS ROLE IN PRIMARY GLAUCOMA PATHOGENESIS

¹Markelova E.V., ¹Kirienko A.V., ²Chikalovets I.V., ¹Dogadova L.P.¹GBOU VPO «Pacific state medical university Ministries of health and social development
Russia Federation», Vladivostok, e-mail: patphis-vl@mail.ru;²Federal State Budgetary Institution of Science. Pacific institute of Bioorganic chemistry
of Far East department Russia Academy of Sciences, names of G.B. Elyakov, Vladivostok

Patients with primary open-angle glaucoma (POAG) I-III stages (133 persons) and closed-angle glaucoma (CAG) the I-III stages (27 people) were surveyed. Definition of (IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-2pp, IL-17, IFN- γ , IL-10, IL-4, TGF-b1, TGF-b2) was made in blood serum and plaintive liquid of patients with different stages of primary open-angle glaucoma and primary closed-angle glaucoma by the solid-phase immunofermental analysis with application of the specific reactants «R&D Diagnostic Inc.» USA. Essential role of IL-17 is shown in different severity of primary open-angle glaucoma. Th1 type of the immune answer at primary open-angle glaucoma and Th1/Th2 type of the immune answer at closed-angle glaucoma was established. Changes of a local cytokines profile are interfaced to a stage of glaucoma. At I stage of primary open-angle glaucoma the Th17/Th2 – type of the immune answer was revealed. At II stage of primary open-angle glaucoma was registered the Th1 type of the immune answer with depression of anti-inflammatory activity of congenital immunity. The third stage of primary open-angle glaucoma was characterized by Th1-type of the immune answer.

Keywords: cytokines, open-angle glaucoma, closed-angle glaucoma

Глаукома является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, что обусловлено значительным ее распространением, трудностями ранней диагностики и неблагоприятного прогноза. Несмотря на большое количество научных публикаций, посвященных изучению патогенеза глаукомы, до настоящего времени до конца не выяснена роль иммунных механизмов в патогенезе развития первичных открытоугольной и закрытоугольной глауком [1, 10, 12].

Цитокины – ключевые гуморальные факторы воспаления, необходимые для реализации защитных функций, прежде всего, врожденного иммунитета. Для цитокиновой сети характерен ряд свойств [5, 9]. Основными из них являются: индуцибельность

синтеза большинства самих цитокинов и их рецепторов, избыточность (перекрывание спектров действия разных цитокинов), их взаимосвязи и взаимодействия и преимущественно локальность действия [2, 4, 11]. В многочисленных работах показано, что ни один из цитокинов не существует и не проявляет своей биологической активности изолированно. Результаты их взаимодействия могут приводить к синергизму, антагонизму, а иногда быть неожиданными [6, 7]. В литературе представлены публикации с неоднозначными суждениями о направленности, степени изменений про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с глаукомой как на системном, так и на локальном уровне. Отсутствуют

исследования по сравнительной оценке состояния цитокиновой сети у пациентов с открытоугольной и закрытоугольной глаукомами. Это и определило цель настоящего исследования

Цель: оценить локальный и системный уровень про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с первичной открытоугольной и первичной закрытоугольной глаукомами.

Материалы и методы исследования

Были обследованы пациенты с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) I-III стадиями (133 человека) и закрытоугольной глаукомой I-III стадиями (27 человек). Определение содержания цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-2pp, IL-17, IFN- γ , IL-10, IL-4, TGF- β 1, TGF- β 2) в сыворотке крови и в слезной жидкости у пациентов с ПОУГ и ПЗУГ разных стадий проведено методом твердофазного ИФА с применением специфических реактивов «R&D

DiagnosticsInc.» (USA). Контролем служили данные, полученные при обследовании 50 практически здоровых добровольцев. Для определения достоверности различий использовалась непараметрическая статистика (медиана, нижний и верхний квартиль, критерий Манна–Уитни–Вилкоксона, χ^2), с использованием программы SPSSv 16.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе цитокинового профиля сыворотки крови пациентов с глаукомой было установлено, что содержание большинства исследованных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-17) повышалось (табл. 1). Исключение составили: IFN γ – уровень которого в сыворотке крови не отличался от контрольных величин и растворимый рецептор IL-2, количество последнего, напротив, было снижено ($p < 0,01$).

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотке крови обследованных с глаукомой и контрольной группах

№ п/п	Показатели (Me; Q ₂₅ ; Q ₇₅), пг/мл (min-max)	Группа контроля (n = 50)	Больные с глаукомой (n = 160)
1	IL-1 β	2,34 (1,2; 12,60) (0,5–19,30)	12,00*** (3,2; 63,30) (0,5–265,1)
2	IL-6	1,28 (0,6; 2,33) (0,3–3,72)	9,20** (0,3; 18,60) (0,3–133,75)
3	IL-2	1,75 (0,2; 13,49) (0,2–36,88)	3,23* (0,40; 59,31) (0,10–201,45)
4	^{SR} IL-2	277,55 (119,63; 429,00) (27,7–624,70)	172,43** (79,12; 309,17) (7,33–1418,0)
5	IL-17	10,96 (2,97; 26,31) (1,4–57,46)	53,90** (20,50; 131,2) (3,6–1650,6)
6	IFN γ	12,50 (7,90; 26,00) (4,60–34,50)	16,82 (1,80; 84,15) (1,80–148,60)
7	IL-10	11,77 (1,7; 23,19) (1,10–36,60)	10,14 (0,85; 18,80) (0,70–63,08)
8	IL-4	9,28 (5,0; 10,0) (1,20–13,40)	2,32* (1,4; 7,48) (0,6–98,49)
9	TGF β ₁	16,76 (13,02; 24,0) (6,47–46,31)	14,74 (10,6; 18,31) (5,9–60,06)
10	TGF β ₂	163,21 (83,67; 231,23) (55,26–330,20)	252,43* (201,21; 276,15) (120,96–343,88)

Примечания: статистическая достоверность различий показателей с группой контроля: $p < 0,05$ – *; $p < 0,01$ – **; $p < 0,001$ – ***.

При оценке уровня противовоспалительных цитокинов не зафиксировано достоверных различий в содержании IL-10 и TGFβ₁ в общей группе пациентов с глаукомой, но установлен низкий уровень IL-4 по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Тогда как концентрация TGFβ₂ статистически значимо повышалась у пациентов с глаукомой (252,43 (201,21;276,15) пг/мл против 163,21 (83,67; 231,23) пг/мл; $p < 0,05$).

При анализе цитокинового профиля сыворотки крови у пациентов с ПОУГ и ПЗУГ разных стадий выявлены существенные различия (табл. 2), позволяющие считать ПОУГ заболеванием, характеризующимся

развитием системной воспалительной реакции, что подтверждает сосудистую и метаболическую теории патогенеза ПОУГ. Установлено, что уже при начальной стадии ПОУГ в крови возрастает содержание IL-6 и, особенно, IL-17, определяется дефицит противовоспалительных медиаторов – IL-4, TGFβ₁ и ^{SR}IL-2.

При второй стадии ПОУГ уровень провоспалительных цитокинов увеличивался в несколько раз. У пациентов этой группы определена гиперцитокинемия IL-17, IL-2, IL-1β; возрастал уровень IL-6, IFNγ, TGFβ₂. При сохранении низких значений IL-4, определен дефицит IL-10.

Таблица 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ПОУГ и ПЗУГ разных стадий

Показатели (Me; Q ₂₅ -Q ₇₅) пг/мл	Контрольная группа n = 50 чел./100 глаз	Пациенты ПОУГ, n = 133/201 глаз			Пациенты ПЗУГ, n = 27/47 глаз		
		I стадия	II стадия	III стадия	I стадия	II стадия	III стадия
		n = 39/99*	n = 56/64*	n = 38/71*	n = 13/21*	n = 8/16*	n = 6/12*
IL-1β	2,34 (1,2; 12,60) (0,5–19,30)	4,0 (1,2; 14,5) p ₁₋₂ < 0,001	16,30*# (3,2; 64,0) p ₂₋₃ > 0,05	12,45*# (2,9; 66,3) p ₁₋₃ < 0,01	3,60 (0,8; 10,64) p ₁₋₂ > 0,05	4,20# (1,30; 14,26) p ₂₋₃ > 0,05	5,36# (1,42; 18,44) p ₁₋₃ > 0,05
IL-6	1,28 (0,6; 2,33) (0,3–3,72)	3,0* (0,3; 10,0) p ₁₋₂ < 0,05	10,42* (4,0; 17,5) p ₂₋₃ > 0,05	10,30** (8,0; 18,6) p ₁₋₃ < 0,05	2,43 (0,8; 4,20) p ₁₋₂ > 0,05	7,12 (0,3; 8,16) p ₂₋₃ > 0,05	9,26** (3,10; 20,62) p ₁₋₃ < 0,01
IL-2	1,75 (0,2; 13,49) (0,2–36,88)	1,22 (0,4; 3,25) p ₁₋₂ < 0,001	36,45*# (1,2; 59,80) p ₂₋₃ > 0,05	21,02*# (2,23; 39,05) p ₁₋₃ < 0,01	2,86 (0,40; 8,14) p ₁₋₂ > 0,05	4,20# (0,60; 9,86) p ₂₋₃ > 0,05	6,74# (1,00; 12,40) p ₁₋₃ > 0,05
^{SR} IL-2	277,55 (119,63; 429,00) (27,7–624,70)	137,13* (42,69; 79,12) p ₁₋₂ < 0,05	172,43 (87,0; 233,82) p ₂₋₃ < 0,05	309,17*# (190,89; 394,12) p ₁₋₃ < 0,001	148,00* (68,32; 186,00) p ₁₋₂ > 0,05	170,36 (120,4; 264,3) p ₂₋₃ > 0,05	240,50# (108,62; 326,3) p ₁₋₃ < 0,05
IL-17	10,96 (2,97; 26,31) (1,4–57,46)	35,50 (13,9; 65,0) p ₁₋₂ < 0,01	64,90*** (12,30; 131,12) p ₂₋₃ > 0,05	61,17** (20,05; 106,9) p ₁₋₃ < 0,05	20,34 (15,26; 32,00) p ₁₋₂ < 0,05	28,22*# (18,24; 38,40) p ₂₋₃ > 0,05	34,86*# (28,03; 46,50) p ₁₋₃ < 0,01
IFNγ	12,50 (7,90; 26,00) (4,60–34,50)	14,32 (1,80; 28,0) p ₁₋₂ < 0,05	20,44*# (9,98; 84,15) p ₂₋₃ > 0,05	17,25** (8,70; 61,0) p ₁₋₃ < 0,05	10,82 (3,12; 24,38) p ₁₋₂ > 0,05	16,36# (1,64; 32,14) p ₂₋₃ > 0,05	12,00# (1,80; 28,60) p ₁₋₃ > 0,05
IL-10	11,77 (1,7; 23,19) (1,10–36,60)	16,47 (8,5; 19,70) p ₁₋₂ < 0,05	5,17* (1,7; 6,42) p ₂₋₃ < 0,05	10,14 (0,80; 18,80) p ₁₋₃ > 0,05	13,28 (1,54; 18,26) p ₁₋₂ > 0,05	12,86# (1,90; 14,90) p ₂₋₃ < 0,05	15,12*# (4,85; 40,3) p ₁₋₃ < 0,05
IL-4	9,28 (5,0; 10,0) (1,20–13,40)	1,85* (1,4; 6,80)↓ p ₁₋₂ > 0,05	3,23* (1,14; 8,09) p ₂₋₃ > 0,05	3,68* (1,4; 7,48)↓ p ₁₋₃ > 0,05	11,00# (2,60; 13,92) p ₁₋₂ > 0,05	6,92# (2,32; 11,74) p ₂₋₃ > 0,05	7,26# (1,86; 14,15) p ₁₋₃ > 0,05
TGFβ ₁	16,76 (13,02; 24,0) (6,47–46,31)	14,77* (10,75; 18,31) p ₁₋₂ > 0,05	15,35 (12,23; 19,71) p ₂₋₃ > 0,05	13,25* (10,6; 17,30) p ₁₋₃ > 0,05	16,00 (11,20; 19,68) p ₁₋₂ < 0,05	20,82# (15,84; 32,60) p ₂₋₃ < 0,01	26,30*** (18,31; 54,25) p ₁₋₃ < 0,001
TGFβ ₂	163,21 (83,67; 231,23) (55,26–330,20)	190,42 (140,6; 240,2) p ₁₋₂ < 0,05	266,30* (188,4; 288,5) p ₂₋₃ > 0,05	306,46** (201,28; 340,2) p ₁₋₃ < 0,05	170,00 (130,40; 206,26) p ₁₋₂ > 0,05	174,20 (134,65; 220,53) p ₂₋₃ < 0,05	144,15*# (122,40; 176,3) p ₁₋₃ < 0,05

Примечания: статистическая достоверность различий между группами: p – с группой контроля; p < 0,05 – *; p < 0,01 – **; p < 0,001 – ***; p_{1,2,3} – сравниваемые группы; # – p < 0,05 между группами пациентов с разными клиническими формами глаукомы (ПОУГ и ПЗУГ); • – n = чел./глаз.

В продвинутой (III стадии) ПОУГ эти закономерности сохраняются, но возрастала уровень ^{SR}IL-2 и относительно повышается (по сравнению со II стадией) IL-10 содержание в сыворотке крови (табл. 2).

При анализе цитокинового профиля сыворотки крови пациентов с I стадией ПЗУГ большинство исследованных цитокинов не отличалось от референсных величин за исключением низкого

уровня $_{sr}$ IL-2 (табл. 2). При сравнительной оценке с аналогичными показателями у пациентов с ПОУГ зафиксировано статистически значимое различие в содержании IL-17 ($\chi^2 = 4,86$ против $p < 0,05$

2-й степени свободы). Что позволяет считать уровень IL-17, превышающий 30,00 пг/мл, дополнительным дифференциально-диагностическим признаком I стадии ПОУГ.

Таблица 3

Содержание цитокинов в слезной жидкости у пациентов с ПОУГ и ПЗУГ разных стадий

Показатели (Me; Q ₂₅ -Q ₇₅) пг/мл	Контрольная группа n = 50 чел./100 глаз	Пациенты ПОУГ, n = 133/201 глаз			Пациенты ПЗУГ, n = 27/47 глаз		
		I стадия	II стадия	III стадия	I стадия	II стадия	III стадия
		n = 39/99•	n = 56/64•	n = 38/71•	n = 13/21•	n = 8/16•	n = 6/12•
IL-1β	2,6 (1,6; 3,2)	3,69* (3,20; 5,06) p ₁₋₂ < 0,05	8,64* (1,50; 12,38) p ₂₋₃ < 0,05	13,20* (3,22; 37,19) p ₁₋₃ < 0,001	3,0 (2,1; 3,42) p ₁₋₂ < 0,05	9,86* (3,80; 12,89) p ₂₋₃ > 0,05	10,94* (3,14; 28,60) p ₁₋₃ < 0,05
IL-6	2,0 (1,7; 5,4)	2,1 (2,0; 4,80) p ₁₋₂ > 0,05	2,4 (2,0; 5,70) p ₂₋₃ < 0,05	7,40*# (6,5; 9,20) p ₁₋₃ < 0,05	2,80 (2,0; 3,96) p ₁₋₂ > 0,05	3,2 (2,0; 5,92) p ₂₋₃ > 0,05	2,45 (2,4; 4,23) p ₁₋₃ > 0,05
IL-2	2,2 (2,0; 3,1)	5,18 (1,95; 8,60) p ₁₋₂ < 0,01	16,19*## (8,46; 30,50) p ₂₋₃ < 0,001	3,25 (1,2; 6,84)# p ₁₋₃ > 0,05	2,44 (2,0; 3,20) p ₁₋₂ < 0,001	64,26*** (17,66; 280,0) p ₂₋₃ < 0,05	28,0*# (2,4; 32,0) p ₁₋₃ < 0,05
$_{sr}$ IL-2	200,0 (132,4; 240,8)	296,34* (154,0; 328,6) p ₁₋₂ > 0,05	309,17* (268,42; 394,12) p ₂₋₃ < 0,05	228,95 (136,77; 289,17) p ₁₋₃ < 0,05	246,54* (186,24; 316,20) p ₁₋₂ < 0,05	364,22* (266,3; 448,50) p ₂₋₃ < 0,05	300,40* (240,2; 345,40) p ₁₋₃ < 0,05
IL-17	5,34 (2,10; 8,90)	47,80** (13,20; 158,20)# p ₁₋₂ < 0,05	19,60* (7,32; 72,50)# p ₂₋₃ > 0,05	16,76* (8,00; 62,14)# p ₁₋₃ < 0,05	5,07 (1,20; 5,80) p ₁₋₂ < 0,05	9,0* (1,20; 16,83) p ₂₋₃ < 0,05	3,4 (2,8; 5,62) p ₁₋₃ > 0,05
IFNγ	22,83 (10,00; 26,50)	10,25* (4,78; 10,0) p ₁₋₂ < 0,001	54,30* (27,20; 146,0)# p ₂₋₃ > 0,05	44,36* (18,64; 82,0) p ₁₋₃ < 0,01	14,97 (10,08; 24,10) p ₁₋₂ > 0,05	27,00 (24,10; 29,90) p ₂₋₃ > 0,05	36,48* (26,52; 44,56) p ₁₋₃ < 0,01
IL-10	14,05 (7,14; 26,3)	34,51* (6,20; 45,63)*# p ₁₋₂ < 0,01	3,90* (6,3; 14,31) p ₂₋₃ > 0,05	7,66 (6,40; 30,50) p ₁₋₃ < 0,05	10,12 (6,65; 16,20) p ₁₋₂ > 0,05	8,86 (4,8; 14,20) p ₂₋₃ < 0,05	18,24 (7,20; 24,80) p ₁₋₃ < 0,05
IL-4	4,90 (2,5; 6,2)	9,90 (3,2; 14,0) p ₁₋₂ > 0,05	7,78 (2,7; 14,3) p ₂₋₃ < 0,05	18,20*# (5,6; 28,4) p ₁₋₃ < 0,05	5,60 (3,40; 5,76) p ₁₋₂ > 0,05	7,20 (4,21; 8,43) p ₂₋₃ > 0,05	6,34 (2,96; 7,12) p ₁₋₃ > 0,05
TGFβ ₁	360,00 (270,0; 425,0)	270,00* (210,00; 360,00) p ₁₋₂ > 0,05	285,0* (255,0; 310,0) p ₂₋₃ < 0,05	200,0*## (150,0; 240,0) p ₁₋₃ < 0,05	364,32 (146,30; 380,0) p ₁₋₂ > 0,05	286,14 (196,80; 306,50) p ₂₋₃ < 0,05	410,12* (298,4; 454,20) p ₁₋₃ < 0,05
TGFβ ₂	168,50 (110,0; 206,4)	182,96* (173,92; 238,30) p ₁₋₂ > 0,05	216,00*## (193,80; 280,4) p ₂₋₃ > 0,05	288,63***# (201,21; 320,60) p ₁₋₃ < 0,05	173,92 (156,01; 238,32) p ₁₋₂ < 0,05	138,35 (120,60; 180,23) p ₂₋₃ > 0,05	160,52 (110,12; 190,30) p ₁₋₃ > 0,05

Примечания: статистическая достоверность различий между группами: p – с группой контроля: p < 0,05 – *; p < 0,01 – **; p < 0,001 – ***; p_{1,2,3} – сравниваемые группы; # – p < 0,05 между группами пациентов с разными клиническими формами глаукомы (ПОУГ и ПЗУГ); • – n = чел./глаз.

У пациентов со II стадией ПЗУГ цитокиновый профиль сыворотки крови также мало отличался от референсных величин. У них определено умеренное увеличение IL-17 по сравнению с контролем, но значения IL-17 были в среднем в 2 раза ниже, чем у пациентов с ПОУГ. Концентрация IL-17, превышающая 60,00 пг/мл, определена как стабильный признак развитой стадии ПОУГ ($\chi^2 = 5,84$ при p < 0,01; 1-й степени свободы).

При III стадии ПЗУГ выявлен целый ряд изменений в цитокиновом профиле: повышение содержания IL-6, IL-17, IL-10, TGFβ₁ и снижение количества TGFβ₂ по сравнению с группой контроля.

Сравнительный анализ цитокинового профиля крови пациентов с ПОУГ и ПЗУГ II-III стадии выявил, что ПОУГ характеризуется увеличением IL-1β, IL-2, IL-17,

IFNγ и TGFβ при одновременном снижении IL-10, IL-4 и TGFβ₁.

Для более полного представления о цитокиновом профиле сыворотки крови у пациентов с глаукомой нами был рассчитан удельный вес каждого из них (рисунок).

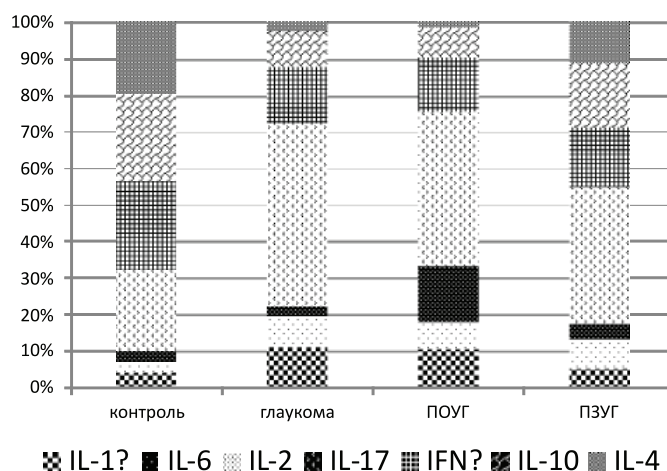
Оценка удельного веса основных про- и противовоспалительных цитокинов наглядно демонстрирует увеличение доли провоспалительных цитокинов и дефицита противовоспалительных IL-4, IL-10 при ПОУГ.

При ПЗУГ удельный вес провоспалительных цитокинов повышался незначительно за исключением уровня IL-17 и IL-6. Доля противовоспалительных медиаторов (IL-4 и IL-10), напротив, была достоверно выше по сравнению с ПОУГ, но ниже, чем в контроле.

Оценка удельного веса цитокинов в профиле сыворотки крови как пациентов

с ПОУГ, так и ПЗУГ свидетельствует о значительной роли IL-17 в патогенезе глаукомы, что подтверждает мнение ряда авторов

[1, 8] и может косвенно свидетельствовать о значении аутоиммунных механизмов при глаукомах.



Цитокиновый профиль сывороток крови пациентов с разными клинико-лабораторными проявлениями глаукомы

Расчет коэффициента, отражающего поляризацию иммунного ответа, позволил сделать заключение, что при ПОУГ регистрируется Th I тип иммунного ответа, а при ПЗУГ – смешанный Th1/Th2 тип ($10,00 \pm 0,20$ против $1,5 \pm 0,04$ при ПЗУГ и $1,35 \pm 0,02$ у здоровых).

Отдельно проведена сравнительная оценка концентраций трансформирующих ростовых факторов ($TGF\beta_1$ и $TGF\beta_2$) в сыворотке крови больных с ПОУГ и ПЗУГ и установлен разнонаправленный характер их изменений. Выявлено, что при II и III стадиях ПЗУГ уровень $TGF\beta_1$ существенно выше, чем у пациентов с ПОУГ, тогда содержание $TGF\beta_2$, напротив, значимо повышено у пациентов с ПОУГ. Это подтверждает патогенетическую роль $TGF\beta_2$ при первичной открытоугольной глаукоме [12], вероятно, стимулированный им фиброз вносит вклад в нарушение оттока внутриглазной жидкости и повышение ВГД. Наши исследования подтвердили данные ряда авторов [12, 13]. В то же время не зафиксировано увеличения в крови $TGF\beta_1$ при ПОУГ, а при I и III стадиях было определено снижение его уровня по сравнению с контрольной группой. Эти результаты согласуются с данными, полученными Д.А. Рукиной с соавт. (2011) [3]. Не до конца понятен механизм этих различий, но полученные результаты позволяют разработать дополнительный дифференциально-диагностический признак ПОУГ II–III стадий: увеличение $TGF\beta_2$ в сыворотке крови выше 205 пг/мл сопряжено с ПОУГ II стадии ($\chi^2 = 4,26$, $p < 0,05$ при 2 ст. сво-

боды) и ПОУГ III стадии ($\chi^2 = 5,86$, $p < 0,01$ при 2 ст. свободы).

Как известно, оценка локального уровня цитокинов, продуцируемых в органе-мишени, позволяет более точно выявить изменения, происходящие в органе зрения, в том числе при глаукоме. Результаты проведенных нами исследований констатируют гиперцитокинемию большинства протестированных медиаторов в общей когорте пациентов за исключением – IL-10, $TGF\beta_1$. Наиболее нарастал уровень IL-2 (в 7,5 раза), IL-17 (в 7 раз), IL-1 β (в 5 раз), несколько меньше увеличивалось содержание IFN γ и IL-4 (в 2 раза), $_{SR}$ IL-2 (в 1,6 раза), $TGF\beta_2$ (в 1,5 раза). Концентрация IL-10 в среднем была в пределах референсных величин, а содержание $TGF\beta_1$ снижалось.

Анализ локального содержания цитокинов в зависимости от стадии процесса позволил выявить целый ряд закономерностей, которые в целом свидетельствуют о разных патогенетических механизмах ПОУГ и ПЗУГ (табл. 3). У пациентов с ПОУГ уже на ранней стадии зарегистрирована гиперпродукция IL-17 и IL-10, умеренное увеличение IL-1 β , $TGF\beta_2$, $_{SR}$ IL-2 на фоне дефицита IFN γ и снижения $TGF\beta_1$. Расчет соотношения IFN γ к IL-4 позволил констатировать, что у этой категории пациентов превалирует Th 2 тип иммунного ответа на фоне гиперактивации Th 17 типа. При II стадии ПОУГ отмечено увеличение локального уровня Th 1 маркерного цитокина – IFN γ , повышение содержания IL-1 β , IL-2 и его растворимого рецептора.

Сохраняется увеличение $TGF\beta_2$ и IL-17, но значения последнего достоверно ниже, чем при I стадии болезни. Выявлен пониженный уровень $TGF\beta_1$ (не отличающийся от I стадии ПОУГ), определен дефицит IL-10. Проводя комплексную оценку локального уровня цитокинов при II стадии ПОУГ, выявлен Th 1 тип ответа с угнетением противовоспалительной активности клеток врожденного иммунитета.

В продвинутой стадии ПОУГ зафиксировано нарастание как ранних, так поздних провоспалительных цитокинов – IL-1 β и IL-6 и повышенный уровень (не отличающийся от II стадии) IL-17 и IFN γ . Выявлено относительное снижение (до референсных величин) локальной концентрации IL-2 и его растворимого рецептора, что может свидетельствовать об истощении их продукции или повышенном образовании соответствующих комплексов.

Оценка противовоспалительных медиаторов у пациентов с III стадией ПОУГ показала изменение баланса в сторону усиления продукции и секреции большинства из них: в 4 раза увеличился уровень IL-4, статистически значимо (по сравнению с контролем и I стадией ПОУГ) нарастало содержание $TGF\beta_2$, концентрация IL-10 умеренно повышалась (по сравнению со II стадией ПОУГ). Отличительным признаком ПОУГ III стадии был локальный дефицит $TGF\beta_1$ (табл. 3). Увеличение IFN γ и IL-4 с превалированием уровня последнего, характеризует Th 2 тип иммунного ответа при ПОУГ III стадии.

Таким образом, при анализе цитокинового профиля установлено, что в сыворотке крови пациентов с глаукомой определяется повышение уровня IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-17 и $TGF\beta_2$ и снижение количества IL-4, при этом в целом при ПОУГ регистрируется Th I тип иммунного ответа при ПОУГ и Th I/Th II тип при ПЗУГ.

У пациентов с ПОУГ зарегистрированы различия системного и локального цитокинового профиля, зависящие от стадии болезни. Показана существенная роль IL-17 в патогенезе ПОУГ и оценке ее степени тяжести. Изменения локального цитокинового профиля сопряжены со стадией глауком. При ПОУГ I стадии выявлен Th 1/Th II тип иммунного ответа. При ПОУГ II стадии зарегистрирован Th I тип ответа с угнетением противовоспалительной активности клеток врожденного иммунитета. Третья стадия ПОУГ характеризовалась Th II типом иммунного ответа.

При I стадии ПЗУГ локально большинство цитокинов было в пределах референсных значений, за исключением умеренного повышения $IL-2_{SR}$ и относительного уве-

личения $TGF\beta_2$. В сыворотке крови у этих пациентов также не выявлено существенных колебаний исследованных цитокинов. Зафиксировано умеренное повышение IL-4 и сниженный уровень $IL-2_{SR}$.

У пациентов со II стадией ПЗУГ зафиксировано умеренное увеличение IL-1 β , IL-17 и $TGF\beta_1$. Цитокиновый профиль слезной жидкости при II стадии ПЗУГ имел больше отличий: определены гиперпродукция IL-2, $IL-2_{SR}$, IL-17, повышение IL-1 β .

При III стадии ПЗУГ сывороточный профиль цитокинов характеризовался выраженным увеличением $TGF\beta_1$, недостаточностью $TGF\beta_2$, повышением уровня IL-6 и IL-10. Особенностью локального цитокинового профиля при III стадии ПЗУГ было увеличение $TGF\beta_1$, IFN γ и относительное повышение IL-10.

Список литературы

1. Еричев В.П. Изменение некоторых иммунологических показателей слезной жидкости при избыточном рубцевании после антиглаукоматозных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / В.П. Еричев, Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук, О.А. Ганковская, А.Е. Дугина // Вестн. офтальмологии. – 2010. – № 3. – С. 25–29.
2. Земсков А.М. Клиническая иммунология / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов. – М.: Гозтар-Медиа, 2008. – 432 с.
3. Иммунологические аспекты первичной открытоугольной глаукомы / Д.А. Рукина, Л.П. Догатова, Е.В. Маркелова и др. // РМЖ. Офтальмология. – 2011. – № 4. – С. 162–165.
4. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
5. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Гозтар-Медиа, 2011. – 640 с.
6. Маркелова Е.В. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях / Е.В. Маркелова, А.В. Костюшко, В.Е. Красников // Тихоок. мед. журнал. – 2008. – № 3. – С. 24–29.
7. Фрейдлин И.С. Иммунная система и противовирусный иммунитет / И.С. Фрейдлин. – Вопросы общей вирусологии / под ред. О.И. Киселева – СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2007. – С. 65–129.
8. Черных В.В. Особенности патогенеза начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы, значимость иммуновоспалительного процесса / В.В. Черных, Н.С. Оджаев, Е.Х. Тахчидзе, О.М. Горбенко, А.П. Шваюк, О.О. Обухова, А.Н. Трунова // Офтальмохирургия. – 2011. – № 2. – С. 50–53.
9. Ярилин А.А. Иммунология / А.А. Ярилин – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
10. Balaiya S. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-a) levels in aqueous humor of primary open angle glaucoma / S. Balaiya, J. Edwards, T. Tillis et al. // Clin. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 5. – P. 553–556.
11. Chua J. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes / Chua J., Vania M., Cheung C.M.G. et al. // Molecular Vision. – 2012. – Vol. 18. – P. 431–438.
12. Fuchshofer R. The role of TGF- β in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma / R. Fuchshofer, E.R. Tamm // Cell Tissue Res. – 2012. – Vol. 347. – P. 279–290.
13. Scglötzer-Schrehardt U. Role of transforming growth factor-beta1 and its latent form binding protein in

pseudoexfoliation syndrome / U. Schlötzer-Schrehardt, M. Zenkel, M. Küchle et al. // *Exp. Eye Res.* – 2001. – Vol. 73. – P. 765–780.

References

1. Elichev V.P. Izmeneniye nekotorykh immunologicheskikh pokazateley sleznoy zhidkosti pri izbytochnom rubtsevanii posle antiglaukomatoznykh operatsiy u patsiyentov s pervichnoy otkrytougolnoy glaukomoy / V.P. Yerichev, L.V. Gankovskaya, L.V. Kovalchuk, O.A. Gankovskaya, A.E. Dugina // *Vestn. oftalmologii.* 2010. no. 3. pp. 25–29.
2. Zemskov A.M. Klinicheskaya immunologiya / A.M. Zemskov, V.M. Zemskov, A.V. Karaulov // M.: Goetar-Media, 2008. 432 p.
3. Immunologicheskiye aspekty pervichnoy otkrytougolnoy glaukomy / D.A. Rukina, L.P. Dogadova, Ye.V. Markelova i dr. // *RMZh. Oftalmologiya.* 2011. no. 4. pp. 162–165.
4. Ketlinsky S.A. Tsitokiny / S.A. Ketlinsky, A.S. Simbirtsev SPb.: Foliant, 2008. 552 p.
5. Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya. M.: Goetar-Media, 2011. 640 p.
6. Markelova Ye.V. Patogeneticheskaya rol narusheny v sisteme tsitokinov pri infektsionno-vospalitelnykh zabolevaniyakh / Ye.V. Markelova, A.V. Kostyushko, V.E. Krasnikov // *Tikhook. med. zhurnal.* 2008. no. 3. pp. 24–29.
7. Freydlin I.S. Immunnaya sistema i protivovirusnyy immunitet / I.S. Freydlin. Voprosy obshchey virusologii / pod red. O.I. Kiseleva SPb.: SPbGMA im. I.I. Mechnikova, 2007. pp. 65–129.
8. Chernykh V.V. Osobennosti patogeneza nachalnoy stadii pervichnoy otkrytougolnoy glaukomy, znachimost immunovospalitel'nogo protsessa / V.V. Chernykh, N.S. Khodzhaev, Ye.Kh.

Takhchidze, O.M. Gorbenko, A.P. Shvayuk, O.O. Obukhova, A.N. Trunova // *Oftalmokhirurgiya.* 2011. no. 2. pp. 50–53.

9. Yarilin A.A. Immunologiya / A.A. Yarilin M.: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.

10. Balaiya S. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) levels in aqueous humor of primary open angle glaucoma / S. Balaiya, J. Edwards, T. Tillis et al. // *Clin. Ophthalmol.* 2011. Vol. 5. pp. 553–556.

11. Chua J. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes / Chua J., Vania M., Cheung C.M.G. et al. // *Molecular Vision.* 2012. Vol. 18. pp. 431–438.

12. Fuchshofer R. The role of TGF-β in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma / R. Fuchshofer, E.R. Tamm // *Cell Tissue Res.* 2012. Vol. 347. pp. 279–290.

13. Schlötzer-Schrehardt U. Role of transforming growth factor-beta1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome / U. Schlötzer-Schrehardt, M. Zenkel, M. Küchle et al. // *Exp. Eye Res.* 2001. Vol. 73. pp. 765–780.

Рецензенты:

Запорожец Т.С., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» СО РАМН, г. Владивосток;

Просекова Е.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 04.02.2014.