

Е.В. Маркова, В.И. Баранов, С.М. Юдина, О.А. Даниленко
**ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СОДЕРЖАНИЯ
 ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА
 И ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА 1
 В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ
 С ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОЙ ГЛАУКОМОЙ**
*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Курск*

В ходе исследования было изучено содержание трансформирующего фактора роста бета 1 (ТФР-β1) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) в слезной жидкости у 108 пациентов (160 глаз) с различными стадиями псевдоэксфолиативной глаукомы (ПЭГ) при компенсированном уровне внутриглазного давления (ВГД) и определение их роли в развитии и прогрессировании данного вида патологии.

Было выявлено, что концентрации ФНО-α и ТФР-β1 в слезной жидкости были повышены у пациентов с ПЭГ в сравнении с группой контроля. Также была установлена линейная ассоциация между уровнем ТФР-β1 и стадией заболевания.

Ключевые слова: псевдоэксфолиативная глаукома, слезная жидкость, фактор некроза опухолей альфа, трансформирующий фактор роста бета 1.

E.V. Markova, V.I. Baranov, S.M. Yudina, O.A. Danilenko
**THE IMMUNOLOGICAL BASIS FOR THE STUDY OF CONCENTRATION
 OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA AND TRANSFORMING GROWTH
 FACTOR BETA 1 IN LACRIMAL LIQUOR OF PATIENTS
 WITH PSEUDOEXFOLIATION GLAUCOMA**

During the investigation the concentrations of transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) and tumor necrosis factor alpha (TNFα) in lacrimal liquor of 108 patients (160 eyes) with pseudoexfoliation glaucoma (PEG) of different stages in the compensating intraocular pressure (IOP) level were studied and their role in the development and progressing of this kind pathology was determined.

Concentrations of TNFα and TGF-β1 in lacrimal liquor were found to be increased in pseudoexfoliation glaucoma patients compared with the controls. There was a linear association between TGF-β1 levels and glaucoma stage.

Key words: pseudoexfoliation glaucoma, lacrimal liquor, tumor necrosis factor alpha, transforming growth factor beta 1.

Псевдоэксфолиативная глаукома (ПЭГ), или глаукома, ассоциированная с псевдоэксфолиативным синдромом (ПЭС), является одной из наиболее часто встречаемых форм первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) в мире [1,3]. Ранее считалось, что глаукомная оптическая нейропатия (ГОН) развивается из-за механического повреждения аксонов ганглиозных клеток, вызванного повышением ВГД. В последние годы все большее значение имеет изучение особенностей кровотока при ПЭГ [7]. Существуют вазоактивные медиаторы сосудистой ауторегуляции сетчатки, включающие оксид азота, эндотелины, супероксидные анионы и сосудистый фактор роста.

В настоящее время в механизмах развития псевдоэксфолиативной глаукомы большое значение придается иммунному воспалению, следствием которого является функциональное нарушение эндотелия сосудов. Значительная роль в реализации иммунновоспалительных механизмов отводится активации системы цитокинов, рассматриваемых как иммунологические маркеры дисфункции эндотелия [2,5,6].

Вместе с тем в литературе практически отсутствуют данные, характеризующие им-

мунный статус больных псевдоэксфолиативной глаукомой как на системном, так и на локальном уровне. Наиболее удобным и информативным для исследования является использование в качестве среды слезной жидкости, что прежде всего объясняется неинвазивностью и простотой методики [6].

Вышесказанное обосновывает актуальность дальнейшего изучения роли иммунных механизмов в патогенезе ПЭГ, разработки наиболее простых и информативных методов ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания, что позволит проводить адекватную терапию с целью предотвращения прогрессирования патологического процесса.

Цель работы – оценка прогностической значимости исследования содержания трансформирующего фактора роста – бета 1 (ТФР-β1) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) в слезной жидкости пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 88 пациентов (120 глаз) в возрасте от 52 до 78 лет (средний возраст 63,2±7,8 года) с ПЭГ различных стадий. Из них женщин – 51,9%, мужчин – 48,1%. Длительность ПЭГ варьиро-

вала в пределах от нескольких месяцев до 15 лет, составив в среднем $6,2 \pm 2,5$ года. Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев (40 глаз), сопоставимых по возрасту и полу с основной группой.

Диагноз ПЭГ устанавливался на основании клинических проявлений заболевания и данных инструментальных методов исследования. Слезную жидкость (около 50 мкл) собирали капилляром из нижнего конъюнктивального свода утром в одно и то же время. За день до взятия слезы пациенты не закапывали никаких капель. Собранные образцы слезной жидкости помещали в пластиковые пробирки и замораживали до проведения измерений.

Для определения ТФР- β 1 использовали слезную жидкость, хранившуюся при -35°C до проведения исследования. Уровень ТФР- β 1 в слезной жидкости определялся на полуавтоматическом анализаторе для иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов «Human TGF- β 1 Platinum ELISA» (eBioscience, Австрия). Содержание ФНО- α в слезной жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора для его определения (Вектор – Бест, Россия) согласно инструкции к тест-системе.

Статистическая обработка данных проводилась с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Bio Stat 2008 для Windows XP. Для описания количественных признаков использовались элементы вариационной статистики: средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (σ), критерий достоверности Стьюдента (t), уровень значимости (p).

Результаты и обсуждение

Следует отметить, что определение ФНО- α в слезной жидкости вызвало определенные трудности. У большинства исследуемых содержание данного цитокина в слезе было ниже минимально определяемых значений. В группе контроля лишь у четырех пациентов (6 глаз) были получены положительные результаты, среднее значение которых составило $2,64 \pm 0,88$ пг/мл. В группе пациентов с ПЭГ положительные результаты были получены у 9 пациентов (10 глаз). Полученные данные показали, что у пациентов с ПЭГ содержание ФНО- α находилось в среднем на уровне $- 4,07 \pm 0,89$ пг/мл, в то же время превышало аналогичные значения в контрольной группе ($p < 0,05$).

Вместе с тем в связи с небольшим количеством положительных результатов проследить какую-либо тенденцию в изменении уровня ФНО- α в зависимости от стадии патологического процесса не удалось.

Важным маркером активности воспалительного процесса в сосудистой стенке является баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. В последние годы активно обсуждается роль ростовых факторов, в частности ТФР- β 1, в формировании структурных изменений сосудов при глазной патологии [4,8]. На начальных этапах воспаления усиление продукции ТФР- β 1 играет защитную роль, затем защитный механизм истощается и постепенно трансформируется в патологический процесс, результатом которого являются гиперпролиферация гладкомышечных клеток и ремоделирование сосудистой стенки [4,9].

Результаты исследования показали, что в слезной жидкости, полученной из глаз пациентов с ПЭГ, концентрация ТФР- β 1 была в 2,5 раза больше аналогичных значений в группе контроля ($1796,15 \pm 752,7$ пг/мл и $746,53 \pm 165,05$ пг/мл соответственно при $p < 0,05$).

Следует отметить, что концентрация ТФР- β 1 в слезной жидкости увеличивалась параллельно с прогрессированием стадии заболевания. Наиболее высокий уровень данного цитокина имел место у пациентов с III-IV стадиями ($2339,32 \pm 526,42$ пг/мл), что также превышало показатели при I и II стадиях соответственно в 2,7 и 1,7 раза ($p < 0,05$).

На основании полученных данных катанамнеза, результатов более ранних исследований было определено, что при уровне в слезной жидкости больных ПЭГ ТФР- β 1 ≤ 1200 пг/мл предполагается прогностически благоприятное течение заболевания [6,8]. Группы риска по прогрессированию ПЭГ прогнозируются на уровне ТФР- β 1 1400-1900 пг/мл. Прогностически неблагоприятным является содержание ТФР- β 1 в слезной жидкости > 2000 пг/мл.

В ходе исследования установлено, что наряду с повышением уровня провоспалительного цитокина ФНО- α у больных ПЭГ имеет место увеличение содержания иммуносупрессорного цитокина ТФР- β 1, коррелирующего с тяжестью глаукомного процесса.

Заключение

Таким образом, полученные данные отражают патогенетическую роль иммунных нарушений в изменении функционального состояния сосудистого эндотелия и формировании эндотелиальной дисфункции и позволяют предположить, что показатели уровней ТФР- β 1 и ФНО- α в слезной жидкости могут быть использованы в качестве маркеров, характеризующих тяжесть патологического процесса и прогноз заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Маркова Елена Владимировна – ассистент кафедры офтальмологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3. E-mail: markova_helen@rambler.ru.

Баранов Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3. E-mail: DrBaranov@mail.ru.

Юдина Светлана Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3.

Даниленко Олег Анатольевич – доцент кафедры офтальмологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3. E-mail: oleg.danilenko@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, В.И. Псевдоэкзофолитивный синдром в центральной России: клинко-эпидемиологическое исследование / В.И. Баранов, А.Ю. Брежнев // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 22-24.
2. Куржупова, Н.С. Сравнительная оценка эффективности озонотерапии в комплексном лечении больных с первичной открытоугольной глаукомой / Н.С. Куржупова, С.М. Юдина, В.И. Баранов // Ученые записки Орловского государственного университета. – 2014. – №7(63). – С. 66-68.
3. Нестеров, А.П. Эпидемиология псевдоэкзофолитивной глаукомы / А.П. Нестеров, Е.С. Тачиева // III Всероссийская школа офтальмолога: сб. науч. тр. – М., 2004. – С. 110-117.
4. Никитин, Н.А. Роль TGF в офтальмологии / Н.А. Никитин, Ш.Р. Кузбеков // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 3-9.
5. Серебrenникова, С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе / С.Н. Серебrenникова, И.С. Семинский // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 5-8.
6. Слепова, О.С. Патогенетическая роль цитокинов при различных заболеваниях глаз как основа для прогнозирования и выбора тактики иммунокорректирующего лечения / О.С. Слепова // Рос. офтальмол. журн. – 2008. – № 3. – С. 36-42.
7. Grieshaber, M.C. Blood flow in glaucoma / M.C. Grieshaber, J. Flammer // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 16. – P. 79-83.
8. Kottler, U. Comparative effects of TGF- β 1 and on extracellular matrix production, proliferation, migration and collagen contraction of human Tenon's capsule fibroblasts in pseudoexfoliation and primary open-angle glaucoma / U. Kottler, A. Junemann, T. Aigner // Exp. Eye Res. – 2005. – Vol. 80. – P. 121-134.
9. Schlotzer-Schrehardt, U. Role of transforming growth factor - β 1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome / U. Schlotzer-Schrehardt, M. Zenkel, M. Kiichle // Eye. – 2001. – Vol. 73. – P. 765-780.