

ДИСБАЛАНС СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ И ФАКТОРОВ РОСТА ВО ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

© 2019 г. О. В. Ермакова^{1*}, Н. Б. Орлов², А. Н. Трунов^{1,3},
В. И. Коненков², В. В. Черных¹

*E-mail: oven_e@mail.ru

¹ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации», Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия;

²«НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия;

³ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» СО РАН, Новосибирск, Россия

Поступила: 05.02.2019. Принята: 18.02.2019

Установлено повышение концентраций цитокинов и факторов роста (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, трансформирующих факторов роста бета-1, 2, 3, макрофагального воспалительного протеина – 1 бета), во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы, что свидетельствует об активности в патогенезе заболевания местного хронического воспалительного процесса.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, внутриглазная жидкость, цитокины, факторы роста

DOI: 10.31857/S102872210006704-9

Адрес: 630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская д. 10. ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации», Новосибирский филиал. Ермакова Ольга Викторовна.

Телефон: +7(383) 341-01-55; Факс: +7(383) 340-37-37
моб. +79139100316

E-mail: oven_e@mail.ru

Авторы:

Ермакова О. В., врач-офтальмолог Новосибирского филиала ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» МЗ РФ», Новосибирск, Россия;

Орлов Н. Б., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» – филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия;

Трунов А. Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Новосибирского филиала ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» МЗ РФ», главный научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» СО РАН, Новосибирск, Россия;

Коненков В. И., д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией клинической иммуногенетики «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» – филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия;

Черных В. В., д.м.н., профессор, директор Новосибирского филиала ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» МЗ РФ», Новосибирск, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В научной литературе представлены результаты немногочисленных научных исследований, посвященных изучению содержания различных классов цитокинов при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) и делаются предположения о значимости их дисбаланса в развитии процессов нейродегенерации, повреждения трабекулы и др., однако, окончательных выводов не сделано, а научная дискуссия о их роли в патогенезе глаукомы продолжается [1, 2, 3, 4], что определяет актуальность дальнейших углу-

бленных исследований и позволяет сформулировать цель исследования.

Цель. Изучить содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости (ВГЖ) у пациентов с развитой стадией ПОУГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 50 пациентов с верифицированным диагнозом развитой стадии ПОУГ, контрольную группу составили 30 пациентов с диагнозом неосложненная катаракта. У всех пациентов на начальных этапах проведения оперативного лечения были забраны образцы внутриглазной жидкости (75–100 мкл), которые были заморожены и хранились при -70°C до проведения исследования. Концентрацию 17 цитокинов и 3 изоформ TGF- β определяли с использованием набора фирмы BioRad (США) методом проточной флюориметрии на двухлучевом лазерном анализаторе — Bio-Plex 200. Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна-Уитни.

У всех пациентов было получено информированное согласие на проведение операции, забор внутриглазной жидкости, а также использование данных исследования в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования было показано, что у пациентов с ПОУГ в ВГЖ определялось более чем 5-кратное повышение концентрации ИЛ-6, провоспалительного полипотентного цитокина, участвующего в процессах хронизации воспаления, аутоиммунного реагирования и способного регулировать синтез ряда провоспалительных цитокинов (22.52 ± 6.94 пг/мл и 4.32 ± 0.55 пг/мл соответственно; $p=0.021$), более чем 3-кратное повышение концентрации ИЛ-8, являющегося хемоаттрактантом, высокие концентрации которого приводят к активации миграции клеток иммунной системы в очаги повреждения при развитии воспалительного процесса (4.66 ± 0.64 пг/мл и 1.41 ± 0.36 пг/мл соответственно; $p=0.002$), достоверное, в 1,6 раза, повышение концентрации ИЛ-17А способного активировать синтез цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами, молекул клеточной и межклеточной адгезии и др. (9.18 ± 0.48 пг/мл и 5.70 ± 1.74 пг/мл соответственно; $p=0.001$) и более чем полуторакратное

повышение макрофагального воспалительного протеина — I бета, участвующего совместно с ИЛ-8 в инициации и развитии деструктивно воспалительного процесса (26.61 ± 4.72 пг/мл и 14.28 ± 1.42 пг/мл соответственно; $p=0.014$). Также было установлено нарастание во ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ концентраций TGF- $\beta 1$ (в 3,1 раза, 304.40 ± 36.70 и 97.15 ± 10.90 , соответственно; $p=0.001$), TGF- $\beta 2$ (в 1.4 раза, 3201.60 ± 181.10 и 2317.02 ± 112.80 , соответственно; $p=0.028$), и TGF- $\beta 3$ (в 6.9 раз, 26.83 ± 4.27 пг/мл и 4.40 ± 1.7 пг/мл, соответственно; $p=0.001$).

Полученные данные позволяют сделать заключение о значимости локального воспаления в патогенезе ПОУГ, которое сопровождается активацией сигнальных путей, направленных на повышение синтеза трансформирующих факторов роста. Данные процессы можно рассматривать как направленные на компенсацию последствий развития местного деструктивно-воспалительного процесса, однако, они могут приводить к избыточной активации синтеза белков внеклеточного матрикса и его ремоделированию в трабекулярной сети, с увеличением сопротивления оттоку внутриглазной жидкости и повышением внутриглазного давления, что играет значимую роль в патогенезе ПОУГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Черных В. В., Бгатова Н. П., Орлов Н. Б., Ермакова О. В., Трунов А. Н. Местный воспалительный процесс при глаукоме как возможное проявление нарушений увеолимфатического оттока внутриглазной жидкости при глаукоме. Национальный журнал глаукома. 2018. 17(2). 3–11. [Chernykh V. V., Bgatova N. P., Orlov N. B., Ermakova O. V., Trunov A. N. Local inflammatory process as a possible manifestation of intraocular fluid uveolymphatic outflow defects in glaucoma. National Journal of Glaucoma. 2018. 17(2). 3–11].
2. Junglas B., Kuespert S., Seleem A. A., Struller T., Ullmann S., Bösl M., Bosserhoff A., Köstler J., Wagner R., Tamm E. R., Fuchshofer R. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork. Am. J. Pathol. 2012. 180(6). 2386–2403.
3. Kokubun T., Tsuda S., Kunikata H., Yasuda M., Himori N., Kanimatsu-Sanuki S., Maruyama K., Nakazawa T. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes. Ocul. Immunol. Inflamm.—2017. 16. 1–12.
4. Tong Y., Zhou Y. L., Zheng Y., Biswal M., Zhao P. Q., Wang Z. Y. Analyzing cytokines as biomarkers to evaluate severity of glaucoma. Int. J. Ophthalmol.— 2017. 10(6). 925–930.

IMBALANCE IN THE CONTENT OF CYTOKINES AND GROWTH FACTORS IN THE INTRAOCULAR FLUID IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

© 2019 O. V. Ermakova^{1*}, N. B. Orlov², A. N. Trunov^{1,3},
V. I. Konenkov², V. V. Chernykh¹

*E-mail: oven_e@mail.ru

¹The academician S. N. Fyodorov Federal State Institution National Medical Research Center «Intersectoral Research and Technology Complex «Eye microsurgery» Ministry of Health of the Russian Federation», Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia;

²Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – a branch of Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk, Russia;

³Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk, Russia

Received: 05.02.2019. Accepted: 18.02.2019

Was shown increase in the concentrations of cytokines and growth factors (IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, TGF- β -1, 2, 3, macrophage inflammatory protein – 1beta) in the intraocular fluid of patients with developed stage of the primary open-angle glaucoma. This indicates that in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma, the activity of the local chronic inflammatory process is determined.

Key words: Primary open-angle glaucoma, intraocular fluid, cytokines, growth factors

Authors:

Ermakova O. V., ✉ Ophthalmologist, Novosibirsk Branch of the academician S. N. Fyodorov Federal State Institution National Medical Research Center «Intersectoral Research and Technology Complex “Eye microsurgery» Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia. **E-mail:** oven_e@mail.ru;

Orlov N. B., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, SBRAS, Novosibirsk, Russia;

Konenkov V. I., Dr. Med. Sci., Professor, Academician of Russian Academy of Science, Head of the Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia;

Chernykh V. V., Dr. Med. Sci., Professor, Director, Novosibirsk Branch of the academician S. N. Fyodorov Federal State Institution National Medical Research Center «Intersectoral Research and Technology Complex «Eye microsurgery» Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia;

Trunov A. N., Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director for Science, Novosibirsk Branch of the academician S. N. Fyodorov Federal State Institution National Medical Research Center «Intersectoral Research and Technology Complex «Eye microsurgery» Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia; Chief Researcher of the Laboratory of Immunology Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine of the SB RAS, Novosibirsk, Russia.