

УДК 617.7-007.681:612.017.1

# ЗНАЧЕНИЕ АУТОИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Рукина Д.А., к.м.н., врач-офтальмолог<sup>1</sup>;

Осыховский А.Л., врач-офтальмолог, заведующий Центром лазерной хирургии глаза<sup>1</sup>;

Мельников В.Я., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии и отоларингологии<sup>2</sup>;

Догадова Л.П., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии и отоларингологии<sup>2</sup>;

Филина Н.В., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии и отоларингологии<sup>2</sup>;

Станкевич В.В., врач-офтальмолог<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Центр лазерной хирургии глаза ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2, 690105, Российская Федерация, Владивосток, ул. Русская, д. 55.

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Тихоокеанский государственный медицинский университет МЗ РФ, 690002, Российская Федерация, Владивосток, проспект Острякова, д. 2.

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

## Резюме

**ЦЕЛЬ.** Оценка роли цитокинов IL-17, IL-6, TGF-β1 и TGF-β3 в иммунном ответе у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

**МЕТОДЫ.** Был применен ИФА с использованием специфических тест-систем «R&D Diagnostics Inc.» (USA). Исследована сыворотка крови и слезная жидкость у 110 человек (80 пациентов с ПОУГ и 30 практически здоровых лиц). Средний возраст составил 57,0±3,2 года (78 лет у женщин и 37 – у мужчин). У 42 пациентов диагностирована начальная и развитая стадии глаукомы, у 38 – далекозашедшая и терминальная стадии. Выделены подгруппы пациентов только с ПОУГ и ПОУГ с наличием сочетанной хронической патологии (гипертонической болезни (ГБ), сахарного диабета 2 типа (СД), миопии).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** У всех больных отмечены высокие уровни IL-17, IL-6 и низкие TGF-β1 и TGF-β3 как в сыворотке крови, так и в слезной жидкости. Степень изменений в двух биологических жидкостях характеризовалась раз-

нонаправленностью. Так, продукция IL-6 была выше в системном кровотоке по сравнению с локальной, а продукция IL-17, напротив, доминировала в слезной жидкости. Исследование влаги передней камеры также выявило высокую локальную гиперцитокинемию IL-6, IL-17. Сниженная концентрация цитокинов группы TGF-β может быть связана как с их потреблением при гиперергических воспалительных реакциях, так и недостаточностью продукции. Результаты исследований у пациентов с ПОУГ свидетельствуют об иммуноопосредованности механизмов глаукоматозного процесса. Схожие иммунологические сдвиги наблюдались также в подгруппе ПОУГ в сочетании с ГБ, СД 2 типа, миопией, что объясняется схожестью некоторых звеньев патогенеза этих заболеваний: генетических, сосудистых, нейроэндокринных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первичная открытоугольная глаукома, сочетанные хронические заболевания, цитокины, иммунопатогенез, аутоиммунные механизмы.

## Для контактов:

Рукина Дарья Александровна, e-mail: ivanis2003@bk.ru

## ENGLISH

## THE ROLE OF AUTOIMMUNE MECHANISMS IN PATHOGENESIS OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

RUKINA D.A., Ph.D., M.D.<sup>1</sup>;

OSYHOVSKY A.L., M.D., Head of Eye Laser Surgery Center<sup>1</sup>;

MELNIKOV V.Y., Med.Sc.D., Professor, Head of Ophthalmology and Otolaryngology Department<sup>2</sup>;

DOGADOVA L.P., Ph.D., Associate professor of Ophthalmology and Otolaryngology Department<sup>2</sup>;

FILINA N.V., Ph.D., Associate professor of Ophthalmology and Otolaryngology Department<sup>2</sup>;

STANKEVICH V.V., M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Eye Laser Surgery Center, Clinical Hospital № 2, 55 Russkaya str., Vladivostok, Russian Federation, 690105;

<sup>2</sup>Pacific State Medical University, 2 Ostryakova av., Vladivostok, Russian Federation, 690002.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

### Abstract

**PURPOSE:** To evaluate the role of cytokines IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 3 in the immune response in patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

**METHODS:** Using specific ELISA test systems «R&D Diagnostics Inc.» (USA), we investigated blood serum and tear fluid of 110 subjects (80 POAG patients and 30 healthy subjects). Mean age was 57.0 $\pm$ 3.2 years (78 years in women and 37 — in men). From 42 patients diagnosed with glaucoma, 38 had advanced and terminal stages. Patients were subdivided into 2 subgroups: with POAG only and POAG combined with chronic pathology (hypertensive disease, type 2 diabetes, myopia).

**RESULTS:** All patients demonstrated high levels of IL-17, IL-6 and low levels of TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 3 in blood serum and lacrimal fluid. The study revealed varied changes in inves-

tigated biological fluids. Thus, IL-6 production was higher in the systemic circulation compared to the local, while the production of IL-17, on the contrary, was higher in the lacrimal fluid. Anterior chamber examination also revealed high local hypercytokinemia (IL-6, IL-17). Reduced concentration of the TGF- $\beta$  cytokine group may be associated either with its utilization during hyperergic inflammatory reactions or with insufficient response. Similar immunological changes were also observed in the combined pathology subgroup (POAG with hypertension, type 2 diabetes, myopia) due to the similarity in the pathogenesis of these diseases: genetic, vascular, neuroendocrine.

**KEY WORDS:** primary open-angle glaucoma, combined chronic diseases, cytokines, immunopathogenesis, autoimmune mechanisms.

Глаукома занимает особое место в патологии человека не только в связи с широким распространением в мире, постоянным ростом заболеваемости, но и как лидирующая причина необратимой слепоты и инвалидности по зрению. Несмотря на активное изучение глаукомы учеными различных специальностей — офтальмологами, морфологами, эндокринологами, терапевтами, иммунологами — этиология и патогенез заболевания до настоящего времени окончательно не установлены. Это, безусловно, влечет за собой значительные трудности в ранней диагностике заболевания и малую эффективность лечебных мероприятий [1, 2]. Установлено, что глаукомный процесс представляется сложным явлением, затрагивающим генетические, сосудистые, биомеханические, апоптотические, метаболические, иммунные процессы, происходящие как в структурах глаза, так и касающиеся организма в целом [2-4].

До настоящего времени окончательной и общепризнанной теории патогенеза глаукомы нет. Это объясняется, во-первых, сложностью и тесным взаимодействием многочисленных патологических механизмов в органе зрения с вовлечением в патологический процесс всех его отделов и разнообразных клеточных структур, во-вторых, многообразием причинных факторов, способных формировать патоморфологическую суть глаукоматозного процесса — экскавацию решетчатой пластины, глаукомную оптическую нейропатию (ГОН), атрофию диска зрительного нерва (ДЗН).

В последние годы пристальное внимание уделяется изучению иммунологических аспектов патогенеза первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Выявлены значительные изменения как клеточно-го, так и гуморального иммунитета [5-9]. Обсуждается также аутоиммунная концепция патогенеза ПОУГ [10-12]. При экспериментальной глаукоме

и у пациентов с ПОУГ исследователями последних десятилетий выявлен целый «репертуар» аутоантител: к антигенам нативной ДНК, фосфолипидам, кардиолипинам, нейронспецифичной энолазе, глутатион- $\beta$ -трансферазе, глюкозаминогликанам. Патогенетические эффекты антител объясняли индукцией апоптоза нейронов головки зрительного нерва (ГЗН), клеток сетчатки [13-15]. Однако результаты исследований с использованием современных молекулярно-генетических и гистохимических методов показали, что среди более 500 антигенов различных органов и тканей человека не обнаружено ни одного, который не являлся бы антигеном-мишенью для соответствующих специфических аутоантител класса IgG, присутствующих в кровотоке здоровых лиц. То есть любые собственные антигены служат объектами внимания со стороны системы естественных аутоантител [16]. А при таком заболевании, как глаукома, когда в морфогенезе задействовано такое многообразие клеточных структур, очень велика вероятность выявления различных типов антигенов, поэтому их обнаружение не является достаточно специфичным. Важными маркерами аутоиммунных процессов являются некоторые цитокины: IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ . Тесная их связь и взаимодействие обуславливает экспрессию ThIL-17-лимфоцитов, являющихся эффекторными клетками, способными вызвать хроническое воспаление с деструкцией, избыточной пролиферацией и аутоиммунными расстройствами [17-21, 31-33].

Цель настоящего исследования — установить изменение системной и локальной продукции цитокинов IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ 1,3 у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

## Материалы и методы

Всего обследовано 110 человек, из которых 80 пациентов с ПОУГ и 30 практически здоровых лиц из группы контроля сопоставимого возраста. Возраст обследованных составил от 35 до 75 лет, в среднем  $57,0 \pm 3,2$  года. Женщин — 78 (67,8%), мужчин 37 (32,2%).

Все пациенты ПОУГ были разделены на группы по двум критериям: по наличию сопутствующей патологии и без нее и по выраженности и прогрессированию глаукоматозного процесса. Из группы ПОУГ с хронической сопутствующей патологией выделены пациенты с гипертонической болезнью (ГБ), сахарным диабетом 2 типа (СД), миопией, в генезе которых также обсуждается роль аутоантител. Диагнозы гипертонической болезни II-III ст. и сахарного диабета 2 типа верифицированы консультативными осмотрами терапевтов и эндокринологов.

По второму критерию больные распределялись следующим образом: 1-я группа — с начальной и развитой стадиями глаукомы (42 человека), 2-я группа — с далекозашедшей и терминальной

стадиями (38 человек). Существенных различий в возрастной структуре пациентов в отдельных подгруппах не отмечено. В группе контроля соматическая и глазная патология отсутствовала.

В качестве биологических материалов для иммунологических исследований использовали сыворотку венозной крови, слезную жидкость и влагу передней камеры глаза. Определение уровней цитокинов в сыворотке крови, слезной жидкости (IL-6, IL-17, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 3), влаге передней камеры глаза (IL-6, IL-17) проводили с использованием специфических тест-систем «R&D Diagnostics Inc.» (USA) сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Учет результатов проводили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Расчет количественных параметров выполняли путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Для статистической обработки результатов использованы методы описательной параметрической и непараметрической статистики: W-критерий Шапиро-Уилка, непараметрический критерий Манна-Уитни, коэффициент корреляции Пирсона, критерий  $\chi^2$ .

## Результаты и обсуждение

Для характеристики иммунного ответа у больных ПОУГ и пациентов группы риска развития глаукомы был изучен спектр цитокинов, отражающий активацию и регуляцию воспаления: провоспалительные интерлейкины-6 и -17 (IL-6, IL-17), а также противовоспалительные цитокины — трансформирующие факторы роста (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 3). Такой выбор не случаен и базировался на сопоставлении их биологических эффектов (системных, локальных) и факте вовлечения в патологический процесс при глаукоме разнообразных структур и клеток органа зрения, способных быть как источником, так и мишенью цитокинов [19, 22, 23].

IL-6 — провоспалительный цитокин, синтезируется Т-лимфоцитами, моноцитами/макрофагами, эндотелиальными, гладкомышечными клетками, фибробластами. Особенностью цитокина является способность сочетать свойства про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от стадии и типа развития иммунопатологии и выступать как регулятор апоптоза нейтрофилов в процессе воспаления. При развитии хронической воспалительной реакции и при аутоиммунных процессах IL-6 усиливает развитие повреждающих форм воспаления [23, 24]. Секрция цитокина, как правило, является параллельной степени деструктивно-воспалительных процессов, в том числе при глаукомной нейропатии.

У больных ПОУГ сывороточный уровень IL-6 (табл. 1) оказался повышенным в 3 раза по сравнению с контролем ( $p_k < 0,0001$ , U-критерий). В группе больных с начальной и развитой стадиями ПОУГ

## Содержание IL-6 в сыворотке крови и слезной жидкости у больных ПОУГ (M±m)

Группы обследованных	Число больных, n	Сыворотка крови, пг/мл	Слезная жидкость, пг/мл
Контроль	30	0,65±0,09	0,2±0,1
Пациенты ПОУГ общ.	80	2,15±0,23*	1,0±0,2*
ПОУГ 1-я группа	42	1,41±0,24	1,7±0,6*
ПОУГ 2-я группа	38	2,89±0,31*	0,4±0,03*
ПОУГ без сочетанной патологии	38	1,06±0,21	1,8±0,8*
ПОУГ с сочетанной патологией	42	2,42±0,26*	0,7±0,18*
ПОУГ+миопия	18	3,01±0,59*#	0,5±0,03*
ПОУГ+ГБ	14	2,49±3,5*	0,9±0,05*
ПОУГ+СД	10	1,8±0,4	0,6±0,09*

**Примечание:** \* — разница с контролем статистически значима ( $p < 0,05$ ); # — разница с группой ПОУГ без сочетанной патологии статистически значима ( $p < 0,05$ ).

и без сопутствующих заболеваний показатели мало отличались от контроля ( $p_{к - \text{ПОУГ без пат.}} > 0,05$ , U-критерий). У пациентов с далекозашедшей и терминальной глаукомой уровень секреции IL-6 значительно превосходил уровни у больных с начальной ПОУГ ( $p_{1\text{гр} - 2\text{гр. ПОУГ}} < 0,001$ , U-критерий;  $\chi^2 = 6,234$  при 1 ст. свободы,  $p = 0,013$ ), что демонстрирует прямую зависимость системных концентраций цитокина от тяжести глаукомного процесса.

Интересно, что наибольшей информативностью характеризовалась локальная продукция цитокина. Следует отметить увеличение уровней IL-6 в общей группе больных ПОУГ (в 3,5 раза по сравнению с контролем) и прямую зависимость от тяжести глаукомного процесса ( $p_{1\text{гр} - 2\text{гр.}} < 0,014$ , U-критерий). Однако достоверным подтверждением группы по тяжести не отличались ( $\chi^2 = 0,329$  при 1 ст. свободы,  $p = 0,5$ ). Исследования локальной секреции IL-6 во влаге передней камеры глаза выявили более высокие уровни цитокина у пациентов с далекозашедшей и терминальной стадиями ПОУГ (в 16 раз по сравнению с контролем,  $p_{к - \text{ПОУГ пат.}} < 0,0001$ ) и коррелировали с данными уровней цитокина в слезной жидкости у больных ПОУГ ( $r = 0,93$ ,  $p < 0,001$ ).

Выраженность системной гиперцитокинемии прямо зависела от наличия сопутствующей хронической патологии ( $p_{к - \text{ПОУГ пат.}} < 0,001$ , U-критерий). Однако сравнение групп ПОУГ с сочетанной патологией (ГБ, СД) и без нее не выявило достоверной связи ( $p_{\text{ПОУГ без пат.} - \text{ПОУГ пат.}} > 0,05$ ), за исключением пациентов ПОУГ в сочетании с миопией. Локальные концентрации IL-6 в этих группах испытывали ту же закономерность. Таким образом, очевидно, что гиперцитокинемия IL-6 выполняет значимую роль

в механизмах патогенеза ПОУГ и зависит от степени тяжести и прогрессирования глаукоматозного процесса. Прямая зависимость системных и локальных концентраций IL-6 (в слезной жидкости и ВПК) может характеризовать этот цитокин как триггер хронизации, развития аутоиммунных воспалительных процессов в органе зрения.

Интерлейкин-17 (IL-17) охарактеризован как провоспалительный цитокин, наибольшим источником которого являются Th-клетки памяти. Особое внимание группа цитокинов IL-17 привлекла внимание в связи с открытием особой разновидности Т-хелперов — Th17, участвующей в развитии некоторых повреждающих форм воспалительных реакций. Один из важнейших биологических эффектов IL-17 — поддержание гомеостаза нейтрофилов, противодействие их апоптозу, а также регуляция функции хондроцитов и синовиоцитов. Провоспалительное действие IL-17 реализуется главным образом через усиление выработки других цитокинов (IL-8, IL-6) и экспрессии молекул адгезии, инициирующих деструктивный потенциал в воспалительном процессе. Кроме того, за IL-17 признают ведущую роль в развитии хронических аутоиммунных заболеваний инфекционно-аллергической природы [19, 25, 26].

В табл. 2 отражена концентрация IL-17 у больных ПОУГ в сыворотке крови и слезной жидкости. В общей группе больных уровни цитокина были достоверно повышены в 4 раза ( $p = 0,001$ , U-критерий). Показатели IL-17 не зависели от тяжести глаукоматозного процесса ( $p_{1\text{гр} - 2\text{гр.}} = 0,7$ ; U-критерий). Однако при другом распределении пациентов ПОУГ (с наличием хронической сочетанной патологии и без нее) такие различия имели место.

## Содержание IL-17 в сыворотке крови и слезной жидкости у больных ПОУГ (M±m)

Группы обследованных	Число больных, n	Сыворотка крови, пг/мл	Слезная жидкость, пг/мл
Контроль	30	0,76±0,19	6,3±1,5
Пациенты ПОУГ общ.	80	3,35±0,72	34,0±6,6*
ПОУГ 1-я группа	42	2,97±0,85	28,2±6,2*
ПОУГ 2-я группа	38	3,61±1,07	39,6±11,5*
ПОУГ без сочетанной патологии	38	1,46±0,41	35,2±12,4*
ПОУГ с сочетанной патологией	42	4,97±1,51*	29,9±2,8
ПОУГ+миопия	18	8,71±2,96**	41,7±2,6**
ПОУГ+ГБ	14	5,04±2,84	26,1±4,4*
ПОУГ+СД	10	2,06±0,13	22,4±3,8*

**Примечание:** \* — разница с контролем статистически значима ( $p < 0,05$ ); # — разница с группой ПОУГ без сопутствующей патологии статистически значима ( $p < 0,05$ ).

Так, в группе ПОУГ без патологии сывороточные показатели IL-17 были близки к контролю. В группе ПОУГ с наличием хронических заболеваний, напротив, уровни цитокина в сыворотке крови были увеличены в 6 раз, причем его наиболее высокое количество выявлено у больных с ПОУГ в сочетании с миопией. В других подгруппах (ПОУГ+ГБ, ПОУГ+СД) достоверных отличий по сравнению с контролем не отмечено.

Исследование локальной секреции IL-17 оказалось более информативным и показало высокие концентрации цитокина в слезной жидкости по сравнению с сывороточными во всех подгруппах пациентов. Сравнение локальных концентраций цитокина в группах с разной тяжестью ПОУГ достоверных различий не обнаружено ( $p_{1гр-2гр} > 0,05$ ). Мало отличались и группы ПОУГ с сочетанной патологией и без нее ( $p_{ПОУГ без пат. - ПОУГ с пат.} > 0,05$ ).

Установлена сопряженность глаукоматозного процесса с высокой локальной концентрацией IL-17 в слезной жидкости пациентов с миопией ( $\chi^2 = 3,375$  с 1 ст. свободы,  $p = 0,05$ ). Локальная продукция цитокина изучена во влаге передней камеры (ВПК) у 14 больных ПОУГ. У всех пациентов диагностированы далекозашедшая и терминальная стадии ПОУГ без наличия сочетанной хронической патологии. Концентрация IL-17 была достоверно повышена по сравнению с показателями контрольной группы ( $p = 0,05$ , U-критерий).

Таким образом, выявленная системная и локальная гиперцитокинемия IL-17 у больных ПОУГ свидетельствует об участии этого цитокина в механизмах хронического иммунного воспаления. С учетом биологических эффектов IL-17 возможно проявление его повреждающего, деструктивного

потенциала в органе зрения. Определение IL-17 в слезной жидкости может служить дополнительным маркером ранней диагностики ПОУГ, особенно у пациентов с миопией.

Семейство трансформирующих факторов роста (TGF- $\beta$ 1,2 и 3) обладает двойственными биологическими свойствами как классический T-иммуносупрессор пролиферации разных клеток, а также как важнейший иммуномодулятор в контроле защитных реакций организма [17, 19]. Тесная связь продукции TGF- $\beta$  с функционированием субпопуляции иммунорегуляторных клеток ( $T_{reg}$ ) и металлопротеиназ обуславливает значение этой группы цитокинов в развитии вторичной иммунопатологии, в том числе и аутоиммунного генеза. Исследование TGF- $\beta$  при глаукоме занимает ведущее место в работах последних лет, предполагая значительную роль цитокина в патогенезе болезни [25-30].

Уровни TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови у больных ПОУГ (табл. 3) мало отличались от контрольной группы, кроме пациентов с сочетанием ПОУГ+миопия. Уровни сывороточных TGF- $\beta$ 3 были достоверно снижены почти вдвое во всех группах пациентов. Установлена обратная зависимость показателя от тяжести проявлений глаукоматозного процесса. Так, наиболее низкие системные значения TGF- $\beta$ 3 выявлены у пациентов с далекозашедшей и терминальной стадиями глаукомы ( $p = 0,016$ , U-критерий). Особенно низкими сывороточными значениями TGF- $\beta$ 3 характеризовались показатели в подгруппах ПОУГ+ГБ и ПОУГ+СД ( $p < 0,01$ ).

В слезной жидкости содержание TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3 отличалось большей информативностью. Закономерности изменения локальной продукции цитокина в разных подгруппах были сходны с изменениями

Содержание TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3 в сыворотке крови и слезной жидкости больных ПОУГ (M $\pm$ m)

Группы обследованных	n	TGF- $\beta$ 1, пг/мл		TGF- $\beta$ 3, пг/мл	
		сыворотка крови	слезная жидкость	сыворотка крови	слезная жидкость
Контроль	30	19080,9 $\pm$ 131,7	7730,0 $\pm$ 949,1	219,9 $\pm$ 26,5	1427,5 $\pm$ 153,3
Пациенты ПОУГ общая	80	18324,1 $\pm$ 889,6	3021,6 $\pm$ 397,7*	91,0 $\pm$ 9,8*	534,8 $\pm$ 62,6*
ПОУГ 1-я группа	42	16915,3 $\pm$ 709,9	4264,7 $\pm$ 556,7*	107,5 $\pm$ 10,1*	644,7 $\pm$ 101,1*
ПОУГ 2-я группа	38	19196,0 $\pm$ 351,9	2462,6 $\pm$ 571,2*	71,9 $\pm$ 16,5*	387,3 $\pm$ 36,7*
ПОУГ без сочетанной патологии	38	19344,0 $\pm$ 286,8	3503,8 $\pm$ 691,3*	118,0 $\pm$ 10,7*	414,2 $\pm$ 104,9*
ПОУГ с сочетанной патологией	42	17505,0 $\pm$ 232,4	3763,9 $\pm$ 544,9*	80,2 $\pm$ 12,4*	562,3 $\pm$ 38,4*
ПОУГ+ миопия	18	15615,0 $\pm$ 931,7*#	4290,0 $\pm$ 980,8*	120,3 $\pm$ 34,6*	602,5 $\pm$ 465,5*
ПОУГ+ГБ	14	17922,0 $\pm$ 707,5	2612,5 $\pm$ 744,5*	64,7 $\pm$ 15,0*	515,8 $\pm$ 88,1*
ПОУГ+СД	10	19330,0 $\pm$ 216,4	4510,0 $\pm$ 987,4	69,8 $\pm$ 10,4*	652,1 $\pm$ 99,8*

**Примечание:** \* — разница с контролем статистически значима ( $p < 0,05$ ); # — разница с группой ПОУГ без сопутствующей патологии статистически значима ( $p < 0,05$ ).

в сыворотке крови. Так, уровни цитокинов у пациентов с далекозашедшей и терминальной глаукомой характеризовались особенно низкими значениями ( $p_{1гр - 2 гр} < 0,01$ ;  $\chi^2 = 3,214$  при 1 ст. свободы,  $p = 0,046$ ). Следует отметить, что локальная секреция обеих изоформ цитокина характеризовалась большими колебаниями показателей, что подтверждает двоякую роль этого медиатора в механизмах иммунного воспаления. В подгруппах ПОУГ с сочетанной патологией сниженными локальными значениями TGF- $\beta$ 3 более чем в 3 раза отличались пациенты с гипертонической болезнью (ПОУГ+ГБ) и в 2 раза — с миопией (ПОУГ+миопия) и сахарным диабетом (ПОУГ+СД), но в сравнении с группой без сопутствующей патологии статистически значимых изменений не зарегистрировано.

Результаты наших исследований отличаются от данных некоторых авторов при глаукоме [1, 3], выявивших повышенные концентрации TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3 в сыворотке крови. Нами установлен преимущественно низкий уровень системной и локальной продукции цитокинов, зависящий от тяжести ПОУГ, от наличия хронической сочетанной патологии.

Таким образом, выявлена важная роль TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3 в механизмах нарушения иммунного ответа у больных ПОУГ. Это свидетельствует о нарушении защитных ингибирующих влияний TGF- $\beta$ , направленных на контроль провоспалительных гиперергических реакций у пациентов ПОУГ. Снижение супрессорных влияний цитокина, возможно, обуславливает дифференцировку Treg к формированию хронического воспаления.

## Заключение

Результаты исследований у пациентов ПОУГ свидетельствуют об иммуноопосредованности механизмов глаукоматозного процесса. Системность нарушений в функционировании нервной, сосудистой, соединительной ткани одного органа с исходом в фиброз, апоптоз и атрофию может быть связана с хроническим иммунным воспалением, наиболее вероятно, аутоиммунной природы. Результаты анализа изменений уровней цитокинов в сыворотке крови и слезной жидкости демонстрируют комплекс нарушений, свойственный аутоиммунному характеру воспаления (гиперцитокинемия провоспалительных IL-6, IL-17 и сниженные значения супрессорных цитокинов TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3). Важно отметить, что некоторые звенья патогенеза ПОУГ и сочетанных хронических заболеваний сходны, что проявлялось и характером изменений иммунологических показателей.

## Литература/References

1. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. М.: Медицинское информационное агентство; 2008; 352 с. [Volkov V.V. Open angle glaucoma. M.: Medical Information Agency; 2008; 352 p. (In Russ.)].
2. Бакшинский П.П. Патогенетические механизмы нарушения глазной микроциркуляции при первичной открытоугольной глаукоме: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2009; 41 с. [Bakshinsky P.P. Pathogenetic mechanisms of ocular microcirculation disorders in primary open angle glaucoma: Author. diss. ... dokt. med. sciences. M.; 2009; 41 p. (In Russ.)].

3. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.: МЕДпресс-информ; 2006; 136 с. [Kurisheva N.I. Glaukonnaja opticheskaia nejropatija. [Glaucomatous optic neuropathy]. M.: MEDpress Inform; 2006; 136 p. (In Russ.)].
4. Страхов В.В., Алексеев В.В. Патогенез первичной глаукомы — «все или ничего». *Глаукома* 2009; 2: 40-52. [Strakhov V.V., Alekseev V.V. The pathogenesis of primary glaucoma — “all or nothing”. *Glaucoma* 2009; 2: 40-52. (In Russ.)].
5. Евсеев С.В. Особенности иммунобиохимических изменений в начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2007; 23 с. [Evseev S.V. Specific immunobiochemical changes in the initial stage of primary open angle glaucoma: Author. diss. ... med. sciences.- Novosibirsk; 2007; 23 p. (In Russ.)].
6. Черных В.В. Иммунометаболические нарушения в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск; 2001; 40 с. [Chernykh V.V. Immune disorders in the pathogenesis of primary open angle glaucoma: Author. dis. ... doct. med. sciences. Novosibirsk; 2001; 40 p. (In Russ.)].
7. Malvitte L., Montange T., Vejux A. Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs. *British J Ophthalmol* 2007; 91(1): 29-32.
8. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. и др. Изменение некоторых иммунологических показателей слезной жидкости при избыточном рубцевании после антиглаукоматозных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестн. офтальмологии* 2010; 3:25-28. [Erichiev V.P., Gankovskaya L.V., Kovalchuk L.V., et al. Changes in some immunological parameters of tear fluid due to excessive scarring after glaucoma surgery in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestn Ophthalmol* 2010; 3:25-28. (In Russ.)].
9. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. и др. Интерлейкин-17 и его возможное участие в репаративных процессах при глаукоме. *Глаукома* 2009; 1:23-25. [Erichiev V.P., Gankovskaya L.V., Kovalchuk L.V., et al. Interleukin-17 and its possible participation in reparative processes in glaucoma. *Glaucoma* 2009; 1:23-25. (In Russ.)].
10. Reick J. The pathogenesis of glaucoma in the interplay with the immune system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(3): 2393-2409.
11. Соколов В.А., Мкхинини Н., Леванова О.Н. Аутоиммунные механизмы в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (обзор литературы). *Российский медико-биологический вестник* 2011; 2:154-159. [Sokolov V.A., Mkhinini N., Levanova O.N. Autoimmune mechanisms in the pathogenesis of primary open angle glaucoma (review). *Russian medical and biological messenger* 2011; 2:154-159. (In Russ.)].
12. Grus F., Sun D. Immunological mechanisms in glaucoma. *Semin. Immunopathol* 2008; 30:121-126.
13. Kremer S., Kreuzfelder E., Klein R., et al. Antiphosphatidylserine antibodies are elevated in normal tension glaucoma. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 211-215.
14. Joachim S.C., Pfeiffer N., Grus F.H. Autoantibodies in patients with glaucoma: a comparison of IgG serum antibodies against retinal, optic nerve, and optic nerve head antigens. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243:817-823.
15. Wax M.B., Yang J., Tezel G. Autoantibodies in glaucoma. *Curr Eye Res* 2002; 2(2):113-116.
16. Зайчик А.Ш., Полетаев А.Б., Чурилов Л.П. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина. *Вестник Санкт-Петербургского университета* 2013; 11(2):3-16. [Zaichik A.Sh., Poletaev A.B., Churilov L.P. Natural autoantibodies immunological theory and preventive medicine. *Bulletin of the University of St. Petersburg* 2013; 11(2):3-16. (In Russ.)].
17. Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. М.: Медицина; 2010; 752 с. [Khaitov R.M., Ignatieff G.A., Sydorovich I.G. Immunologija. Norma i patologija. [Immunology. Norm and pathology]. M.: Medical; 2010; 752 p. (In Russ.)].
18. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Цитометрические анализ субпопуляций Т-хелперов (Th1, Th2, Treg, Th17, Т-хелперы активированные). *Мед иммунология* 2011; 13(1)7-16. [Khaidukov S.V., Zhurochka A.V. Cytometric analysis of subpopulations of T-helper cells (Th1, Th2, Treg, Th17, T-helper cells activated). *Med immunology* 2011; 13(1): 7-16. (In Russ.)].
19. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010; 752 с. [Yarilin A.A. Immunologija [Immunology]. M.: GEOTAR Media; 2010; 752 p. (In Russ.)].
20. Martinez G.J., Zhang Z., Nurieva R.I., et al. Role of TGF-beta signaling pathway in generation of Th17 and regulatory T cells. *Int. Immunol* 2010; 22 (1): 94.
21. Itoh H., Yamada H., Shibata T.N., et al. Role of IL-17 in pannus formation and osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Int Immunol* 2010; 22(1): 100.
22. Tripathy K. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains increased amounts of TGF-β. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(4): 2741-2758.
23. Kuchtey J., Rezaei K.A., Jaru-Ampornpan P., et al. Multiplex cytokine analysis reveals elevated concentration of interleukin-8 in glaucomatous aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(12):6441-6447.
24. Qin H., Ma X., Reynolds S.L., et al. Interleukin-17 enhancement of the interleukin-6 signaling cascade in astrocytes. *Int Immunol* 2010; 22(1):142.
25. Yan X., Tezel G., Wax M.B. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve. *Arch Ophthalmol* 2000; 5:666-674.
26. Inatami M., Katsuta H., Hongo M., et al. Transforming growth factor-beta levels in aqueous humor of glaucomatous eyes. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239:109-113.
27. Levin L.A. Retinal ganglion cells and neuroprotection for glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2003; 48(1): 21-24.
28. Huang P., Qi Y., Xu Y.S., et al. Serum cytokine alteration is associated with optic neuropathy in human primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* 2010; 19(5): 324-330.
29. Luo C., Yang X., Kain A.D., et al. Glaucomatous tissue stress and the regulation of immune response through glial Toll-like receptor signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(11): 5697-5707.
30. Shifera A.S., Trivedi S., Chau P., et al. Constitutive secretion of chemokines by cultured human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res* 2010; 91(1) :42-47.
31. Шмырева В.Ф., Зиангирова Г.Г., Мазурова Ю.В., Петров С.Ю. Клинико-морфологическая характеристика дренажной зоны склеры при глаукоме нормального внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии* 2007; 6:32-35. [Shmyreva V.F., Ziangirova G.G., Mazurova Yu.V., Petrov S.Yu. Clinical and morphological characteristics of the scleral drainage area in normotensive glaucoma. *Vestn Ophthalmol* 2007; 6:32-35. (In Russ.)].
32. Петров С.Ю. Лимфатическая система глаза. *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН* 2011; 3:58-62. [Petrov S.Yu. Lymphatic system of an eye. *Glaukoma. Zhurnal NII Glaznyh Bolezney* 2011; 3:58-62. (In Russ.)].
33. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Ганковская О.А., Дугина А.Е. Интерлейкин-17 и его возможное участие в репаративных процессах при глаукоме. *Глаукома* 2009; 1:23-26. [Erichiev V.P., Gankovskaya L.V., Kovalchuk L.V., Gankovskaya O.A., Dugina A.E. Interleukin-17 and it's possible role in reparative processes in POAG. *Glaucoma* 2009; 1:23-26. (In Russ.)].

Поступила 24.04.2014