

УДК 617.7-02:615.91-092:612.017.1]-07

КОРЕКЦІЯ МІСЦЕВОГО ТА ЗАГАЛЬНОГО ЦИТОКІНОВОГО ДИСБАЛАНСА ПРИ ТОКСИЧНОМУ УРАЖЕННІ ОКА ВНАСЛІДОК ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

О. В. Недзвецька, д. м. н., професор; **Д. О. Петрушенко**, лікар*;

Л. О. Рогульська, завідувача лабораторією медичного центра «Флоріс»**

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків;

КЗ Сумська обласна клінічна лікарня, м. Суми*;

ПП «Флоріс-С» медичного центра «Флоріс», м. Суми**

Изучали нарушения цитокинового статуса в сыворотке крови и стекловидном теле при хронической алкогольной интоксикации у кроликов, а также возможности их коррекции с помощью препарата полиоксидоний. Установлено повышение концентрации ФНО α и снижение ИЛ-4 в исследованных средах через 8 недель хронической алкогольной интоксикации. Применение полиоксидония оказалось эффективным в коррекции цитокинового дисбаланса в эксперименте, что позволяет рассматривать препарат как перспективный для применения при алкогольной нейроретинопатии у людей.

Ключові слова: токсична нейроретинопатія, цитокиновий статус, фактор некрозу пухлин α (ФНП α), інтерлейкін-4 (ІЛ-4), хронічна алкогольна інтоксикація, поліоксидоній

Ключевые слова: токсическая нейроретинопатия, цитокиновый статус, фактор некроза опухолей α (ФНО α), интерлейкин-4, хроническая алкогольная интоксикация, полиоксидоний

ВСТУП. На сьогодні доведена значна роль порушень загального та місцевого імунітета ока в патогенезі змін органа зору при хронічній алкогольній інтоксикації [2]. Медіаторами міжклітинної взаємодії в імунній системі є цитокіни. Дослідження ряду авторів вказують на те, що при захворюваннях ока має місце внутрішньоочний синтез цитокінів, причому локальний цитокиновий дисбаланс має домінуюче значення в патогенезі очних захворювань [4,5,6]. ФНП α є одним з ключових цитокінів з прозапальною активністю та стимулює продукцію інших прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, КСФ-G1[5,6]. Відомо, що ключовою патоморфологічною ознакою токсичного ураження зорового нерва при хронічній алкогольній інтоксикації є демієлінізація нервових волокон [3]. В експерименті *in vitro* встановлено, що ФНП- α руйнує мієлін в культурі нервових клітин, а отже має безпосереднє відношення до руйнування мієліну [1,5,6]. ІЛ-4 є протизапальним цитокіном, пригнічує синтез прозапальних цитокінів [5,6]. Роль порушень цитокинового статусу та можливості їх корекції при хронічній алкогольній інтоксикації залишаються не вивченими.

Мета роботи. Дослідити в експерименті порушення цитокинового статусу сироватки крові та скловидного тіла при хронічній алкогольній інтоксикації та можливості їх корекції шляхом застосування препарату поліоксидоній.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Експериментальне дослідження проведене на 18 кроликах самцях породи шиншила масою 3,0 — 3,4 кг віком 7–8 місяців, які знаходились в умовах хронічної алкогольної інтоксикації протягом 8 тижнів (отримували 2,5–3,0 мл/кг на добу чистого алкоголю інтрагастрально щодня). Після цього 6 тварин (група I) були виведені з експерименту. Група II (6 кроликів, 12 очей) не отримувала алкоголь протягом 4 тижнів. Група III (6 кроликів, 12 очей) на фоні 4-тижневої алкогольної депривації отримувала п'ятикратно поліоксидоній, розчинений у фізіологічному розчині, парабальбарно та внутрішньовенно краплинно у загальній дозі 0,3 мг/кг через день. Контрольну групу склали 6 кроликів самців відповідного віку та маси. Вміст цитокінів у сироватці крові визначали перед початком експеримента, через 8 тижнів та через 12 тижнів від початку експеримента в усіх групах тварин, включаючи контрольну. Вміст цитокінів у скловидному тілі визначали після виведення тварин з експерименту шляхом повітряної емболії в стані глибокого наркозу (для наркозу використовували тіопентал натрію 10 % у дозі 1 мл/кг).

Концентрацію прозапального цитокіна ФНП α та протизапального цитокіна ІЛ-4 в сироватці крові та скловидному тілі визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-систем ООО «Цитокін» (Росія) за допомогою аналізатора-фотометра імуноферментного Immuno-Chem-2100 (High Technology, Inc., США).

Дані оброблені методом варіаційної статистики з використанням *t*-критерія Стьюдента за допомогою програми Microsoft Office Excel — 2007.

© О. В. Недзвецька, Д. О. Петрушенко, Л. О. Рогульська, 2010

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Вихідний рівень цитокінів (0 тижнів) у сироватці крові в групах I, II, III експериментальних тварин досто-

вірно не відрізнявся від такого у контрольній групі (табл. 1), а отже, базальний рівень продукції цитокінів був однаковим у всіх групах.

Таблиця 1

Динаміка вмісту цитокінів у сироватці крові кроликів

Умови експерименту	Інтактні тварини			Рівень цитокінів до інтоксикації			Рівень цитокінів після інтоксикації			Рівень цитокінів після 4 тижнів алкогольної депривації	4 тижні алкогольної депривації + поліоксидоній
	К			I	II	III	I	II	III	II	III
Група	К			I	II	III	I	II	III	II	III
Кількість тижнів від початку експерименту	0	8	12	0	0	0	8	8	8	12	12
ФНПа, пг/мл	5,02 ±0,53	4,76 ±0,40	5,21 ±0,38	4,93 ±0,48 [^]	4,59 ±0,55 [^]	5,22 ±0,65 [^]	9,05 ±1,00*	9,50 ±0,66*	9,31 ±1,14*	7,85±0,61*	6,00±0,43 [^]
ІЛ-4, пг/мл	4,26 ±0,36	4,44 ±0,52	4,29 ±0,33	4,38 ±0,31 [^]	4,50 ±0,26 [^]	4,63 ±0,34 [^]	2,78 ±0,23*	3,00 ±0,13*	2,92 ±0,19*	3,21±0,24*	4,08±0,25 [^]

Примітки: * — Достовірність різниці з групою інтактних тварин $p < 0,05$

[^] — Достовірність різниці з рівнем після інтоксикації $p < 0,05$

Вміст цитокінів у сироватці крові в контрольній групі на початку експеримента, через 8 та через 12 тижнів достовірно не відрізнявся (таб. 1), що дозволяє виключити можливість впливу умов утримання тварин на зміни рівня цитокінів. Виявлено

(табл. 1, 2) підвищення вмісту ФНПа після 8 тижнів хронічної алкогольної інтоксикації у сироватці крові на 89,0 %, у скловидному тілі — на 64,5 % та зниження ІЛ-4 у сироватці крові на 47,6 %, у скловидному тілі — на 46,2 %.

Таблиця 2

Динаміка вмісту цитокінів у скловидному тілі кроликів

Умови експерименту	Інтактні тварини	Після інтоксикації	4 тижні алкогольної депривації	4 тижні алкогольної депривації + поліоксидоній
Група	К	I	II	III
Кількість тижнів від початку експерименту	12	8	12	12
ФНПа, пг/мл	8,33±0,55 [^]	13,70±1,54*	11,53±1,15*	9,03±1,03 [^]
ІЛ-4, пг/мл	6,64±0,63 [^]	3,57±0,40*	4,38±0,53*	5,67±0,71 [^]

Примітки: * — Достовірність різниці з групою інтактних тварин $p < 0,05$

[^] — Достовірність різниці з групою I $p < 0,05$

Після 4 тижнів алкогольної депривації (група 2) спостерігалось деяке покращення показників: ФНПа знижувався в сироватці крові на 17,3 % (але все ще перевищував на 70,9 % рівень у контрольній групі), у скловидному тілі — на 16,0 % (на 38,4 % вище за контроль); ІЛ-4 підвищувався в сироватці крові на 14,3 % (залишався на 28,9 % нижчим за контроль), у скловидному тілі — на 22,2 % (на 34,0 % нижче за контроль). Але ці зміни достовірно не відрізнялися від відповідного рівня цитокінів після 8 тижнів алкогольної інтоксикації. Застосування поліоксидонію на фоні алкогольної депривації (група 3) призвело до кращої корекції дисбалансу цитокінів: ФНПа достовірно знижувався в сироватці крові на 35,5 % (але перевищував на 15,3 % рівень у контрольній групі), у скловидному тілі — на 34,3 % (на 8,4 % вище за контроль); ІЛ-4 достовірно підви-

щувався в сироватці крові на 41,4 % (залишався на 9,0 % нижчим за контроль), у скловидному тілі — на 23,1 % (на 13,0 % нижче за контроль).

При хронічній алкогольній інтоксикації підвищення рівня одного з ключових прозапальних цитокінів ФНПа на тлі зниження рівня протизапального цитокіна ІЛ-4, який мав би гальмувати його вплив, є потужним пошкоджуючим фактором, адже сприяє демієлінізації аксонів [1], у тому числі в зоровому нерві. Таким чином, цитокіновий дисбаланс як у сироватці крові, так і в скловидному тілі, очевидно, відіграє значну роль у патогенезі токсичної нейроретинопатії алкогольної етіології. Застосування поліоксидонію дозволяє коригувати як місцевий, так і загальний дисбаланс цитокінів а отже, зменшити патологічний вплив прозапального цитокіна ФНПа на зоровий нерв.

ВИСНОВКИ

1. У ході експериментального дослідження виявлено, що при хронічній алкогольній інтоксикації має місце дисбаланс цитокінів, що проявляється в підвищенні рівня прозапального цитокіна ФНП α у сироватці крові на 89,0 % і у скловидному тілі на 64,5 % та зниженні рівня протизапального цитокіна ІЛ-4 у сироватці крові на 47,6 % і у скловидному тілі на 46,2 % порівняно з контролем.

2. Після 4-тижневої алкогольної депривації відмічалася тенденція до зниження ФНП α та підвищення ІЛ-4 у сироватці крові та у скловидному тілі, але різниця з рівнем цитокінів після 8-тижневої алкогольної інтоксикації була не достовірною.

3. Застосування поліоксидонію вірогідно знижувало ФНП α та підвищувало ІЛ-4 у сироватці крові та у скловидному тілі, що демонструвало ефективність цього препарату в експерименті для корекції загального та місцевого дисбалансу цитокінів при хронічній алкогольній інтоксикації, а отже дозволяє розглядати препарат як перспективний для застосування при алкогольній нейроретинопатії у людей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Демина Т. Л., Гусев Е. И., Бойко А. Н., Пинегин Б. В. Цитокины в иммунопатогенезе рассеянного склероза. // Журнал неврологии и психиатрии. — 1997. — Т.97. — № 5. — С.68–73
2. Дьяконова Т. В., Петруня А. М. Иммунологические нарушения у пациентов с дистрофической патологией заднего отрезка глаза, страдающих хроническим алкоголизмом. // Вестник офтальмологии — 2001. — № 5. — С. 47–49.
3. Егоров Е. А., Ставицкая Т. В., Тутаева Е. С. Офтальмологические проявления общих заболеваний. — М.: ГЭОТАР — Медиа. — 2006. — 592 с.
4. Шаимова В. А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз.// Цитокины и воспаление. — 2005. — Т.4, № 2. — С.13–15
5. Niederkorn J. Y., Kaplan H. J. Immune Response and the Eye, 2nd edition. — 2007. — Copyright by S.Karger AG. P. O. Box CH — 4009. — Basel. — 336 pp.
6. Relton J. K., Neuberger T. J., Bendele A. M. and others. Cytokines: Neurotoxicity and Neuroprotection. // in book Neuroprotection in CNS diseases edited by Bar P. R., Beal M. F. — USA, New York.: Marcell Dekker, Inc. — 1997. — 570 pp./ ISBN 0–8247–9876–7

Поступила 21.05.2010.

Рецензент канд мед. наук Л. Н. Величко

CORRECTION OF THE CYTOKINE STATUS DISTURBANCES IN THE BLOOD SERUM AND VITREOUS IN CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION IN EXPERIMENT

Nedzvetskaya O. V., Petrushenko D. A., Rogulskaya L. A.

Kharkov, Ukraine

There was studied the cytokine status disturbances in blood serum and vitreous in rabbits in chronic alcohol intoxication as well as the possibilities of its correction by the drug polyoxidonium. The investigation showed elevated levels of TNF α and decreased levels of IL-4 both in serum and vitreous after 8 weeks of chronic alcohol intoxication. Polyoxidonium appeared to be effective in improving cytokine disbalance in the experiment, so it may be perspective in alcoholic neuroretinopathy treatment in humans.

