

УДК [617.721.6-002-06:617.731-002]-078:57

Вміст фактора некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіна-1-бета у пацієнтів з витонченням шару перипапілярних нервових волокон при увеїті, ускладненому запаленням зорового нерва

М. В. Панченко, д-р мед. наук, проф.; М. М. Ніколаєнко, канд. мед. наук;

О. М. Гончарь, канд. мед. наук; Д. О. Приходько, Г. С. Переяслова, О. О. Сокол, лікарі

Харківський національний
медичний університет;
Харків (Україна)

E-mail: panchenko0802@gmail.com

Ключові слова:

увеїт, ускладнений запаленням зорового нерва, фактор некрозу пухлини-альфа, інтерлейкін-1-бета

Метою роботи було вивчення вмісту фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП- α) та інтерлейкіна-1-бета (ІЛ-1 β) у пацієнтів з витонченням шару перипапілярних нервових волокон при увеїті, ускладненому запаленням зорового нерва.

Матеріал і методи. Проведено обстеження і лікування 132 пацієнтів. ФНП- α та ІЛ-1 β визначалися в сироватці крові імуноферментним методом.

Результати. Було встановлено, що вміст ФНП- α у пацієнтів, у яких формувалося витончення шару перипапілярних нервових волокон в результаті увеїту, ускладненого запаленням зорового нерва, був більший ніж у 1,5 рази вище ($p < 0,05$), а вміст ІЛ-1 β - на 17% вище ($p > 0,05$), ніж у пацієнтів з нормальною товщиною шару перипапілярних нервових волокон.

Висновки. Встановлено, що у хворих зі зменшенням товщини шару перипапілярних нервових волокон в результаті увеїту, ускладненого запаленням зорового нерва, в активній стадії захворювання визначається достовірне підвищення вмісту ФНП- α в сироватці крові і тенденція до підвищення вмісту ІЛ-1 β , в порівнянні з пацієнтами з нормальною товщиною шару перипапілярних нервових волокон. Проведені дослідження можуть бути обґрунтуванням застосування біологічної терапії в лікуванні пацієнтів з увеїтами, ускладненими запаленням зорового нерва.

Вступ. Фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП- α) та інтерлейкін-1-бета (ІЛ-1 β) відіграють важливу роль в патогенезі увеїту, про що свідчить підвищення їх вмісту в передньокамерній рідині [3, 6, 10, 28], склістому тілі [18, 21] та в сироватці крові пацієнтів з увеїтами [5, 7, 9, 17, 26]. А концентрація фактора некрозу пухлини-альфа в передньокамерній рідині [3] та в сироватці крові [17], і концентрація інтерлейкіна-1-бета в передньокамерній рідині [28] корелює з активністю захворювання у хворих з увеїтами.

Між тим, на роль ФНП- α та ІЛ-1 β при ураженні зорового нерва на сьогоднішній день існують різні погляди.

За даними експериментальних досліджень інтерлейкін-1-бета сприяє індукції аутоімунних захворювань сітківки, зокрема аутоімунного увеоретиніту [29], та бере участь у опосередкованій каспазою-1 загибелі клітин, відомій як «піроптоз» [24].

Експериментальними роботами показано підвищення вмісту фактора некрозу пухлини-альфа при ураженні зорового нерва [15]. При цьому, дослідниками показано, що ступінь продукції ФНП- α пігментним епітелієм сітківки та мюллеровськими клітинами у експериментальних тварин *in vitro* корелює зі сприйнятливістю цього штама тварин до аутоімунного увеїту *in vivo* [14].

Відомі дані дослідників про загибель гангліозних клітин сітківки і аксонів зорового нерва після інтравітреального введення фактора некрозу пухлини-альфа стали основою загальноновизнаної експериментальної моделі дегенерації зорового нерва [13, 16, 25]. На моделі лужного опіку рогівки в експерименті доведена роль фактора некрозу пухлини-альфа в розвитку апоптоза гангліозних клітин сітківки [19].

Поряд з цим, на думку Mac Nair С.Е. et al. (2014), ФНП- α виявляє ранній протективний ефект на гангліозні клітини сітківки при пошкодженні зорового нерва в експерименті [15]. Очевидно, що дане питання потребує свого подальшого вивчення.

Метою роботи було вивчення вмісту фактора некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіна-1-бета у пацієнтів з витонченням шару перипапілярних нервових волокон при увеїті, ускладненому запаленням зорового нерва.

Матеріал і методи

Дослідження проведено відповідно до принципів Хельсінкської декларації. В дослідження включались чоловіки та жінки віком не молодше 18 років з увеїтами, ускладненими запаленням зорового нерва.

Критерії виключення: пацієнти з цукровим діабетом, гострими інфекційними та серцево-судинними захворюваннями; пацієнти з порушенням кровообігу в магістральних судинах ока; пацієнти, яким раніше проводились хірургічні втручання на очному яблуці; вагітні жінки та жінки в період годування грудьми.

Було проведено обстеження та лікування 132 хворих з увеїтом, ускладненим ураженням зорового нерва, віком від 18 до 74 років. Серед них 53 чоловіка та 79 жінок. Пацієнти хворіли увеїтом від одного місяця до 14 років.

Всі хворі обстежені за стандартними офтальмологічними методами, включаючи ультразвукову біомікроскопію і оптичну когерентну томографію.

Вміст фактора некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-1-бета визначали в сироватці крові пацієнтів з увеїтом, ускладненим запаленням зорового нерва, імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів реактивів. Контролем служила сироватка крові 40 здорових донорів.

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою програми Statistica, версія 6.1. Достовірність розбіжностей визначалася на основі розрахунку t-критерія Стюдента, критерія Пірсона χ^2 та критерія Фішера, середні значення представлені у вигляді $M \pm m$.

Результати

За результатами даного дослідження та наших попередніх [1] досліджень встановлено, що у пацієнтів з активною стадією увеїту, ускладненого запаленням зорового нерва, вміст фактора некрозу пухлини-альфа в сироватці крові достовірно підвищений ($15,8 \pm 1,02$ пг/мл), в порівнянні зі здоровими донорами ($4,1 \pm 1,52$ пг/мл, $p < 0,05$).

Встановлено, що вміст ФНП- α у пацієнтів, у яких формувалося витончення шару перипапільярних не-

рвових волокон в результаті увеїту, ускладненого запаленням зорового нерва, був більш ніж у 1,5 рази вище, ніж у пацієнтів з нормальною товщиною шару перипапільярних нервових волокон ($20,5 \pm 1,24$ пг/мл і $12,4 \pm 1,47$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$) (рис. 1).

В цілому по групі хворих з увеїтом, ускладненим запаленням зорового нерва, в активній стадії захворювання відзначалося достовірне підвищення вмісту інтерлейкіну-1-бета ($67,3 \pm 5,24$ пг/мл) в сироватці крові в порівнянні зі здоровими особами ($35,6 \pm 4,1$ пг/мл, $p < 0,05$).

Вміст інтерлейкіну-1-бета при увеїтах, ускладнених запаленням зорового нерва, в залежності від наявності або відсутності зменшення товщини шару перипапільярних нервових волокон наведено на рис. 2.

Аналіз вмісту інтерлейкіну-1-бета в сироватці крові у пацієнтів з увеїтом, ускладненим запаленням зорового нерва, в залежності від наявності або відсутності зменшення товщини шару перипапільярних нервових волокон показав, що у пацієнтів, у яких формувалося витончення шару перипапільярних нервових волокон в результаті захворювання, вміст ІЛ-1 β , був на 17% більше, ніж у пацієнтів з нормальною товщиною шару перипапільярних нервових волокон ($74,9 \pm 6,3$ пг/мл і $64,1 \pm 5,2$ пг/мл відповідно) (рис. 2), хоча відмінності носили характер тенденції ($p > 0,05$).

Обговорення

Проведені нами дослідження показали достовірне підвищення вмісту фактора некрозу пухлини-альфа в сироватці крові як в цілому по групі, так і у пацієнтів, у яких формувалося витончення шару перипапільярних нервових волокон в результаті увеїту, ускладненого запаленням зорового нерва.

При цьому необхідно зазначити, що отримані результати не співпадають з даними про відсутність

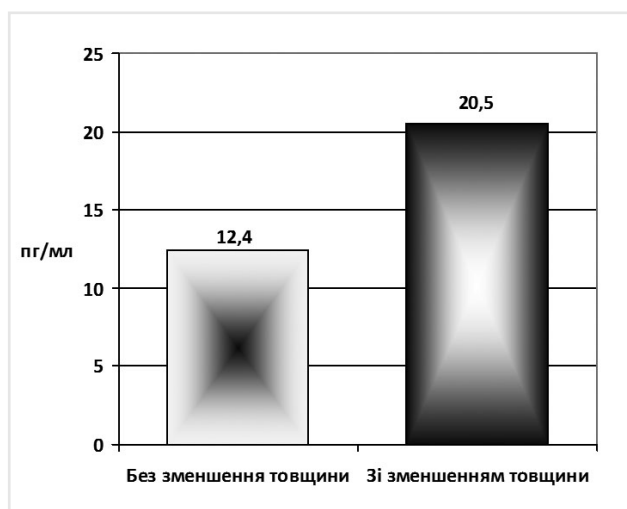


Рис. 1. Вміст ФНП- α (пг/мл) у пацієнтів з увеїтом, ускладненим запаленням зорового нерва, в залежності від наявності зменшення товщини шару перипапільярних нервових волокон

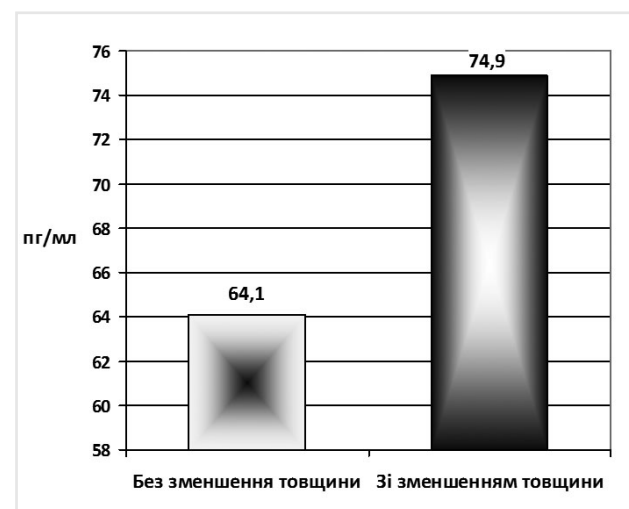


Рис. 2. Вміст ІЛ-1 β (пг/мл) у пацієнтів з увеїтом, ускладненим запаленням зорового нерва, в залежності від наявності зменшення товщини шару перипапільярних нервових волокон

достовірних змін вмісту ФНО- α в сироватці крові у хворих з увеїтами [6, 18, 23]. Проте вони узгоджуються з даними інших авторів про підвищення вмісту фактора некрозу пухлини-альфа в сироватці крові таких пацієнтів [7, 8, 9, 17, 20, 26].

Отримані нами дані про більш високий вміст фактора некрозу пухлини-альфа при витонченні шару перипапільярних нервових волокон внаслідок увеїту опосередковано підтверджуються даними Katome T. et al. (2013), згідно з якими зменшення продукції мікрогліального ФНП- α після пошкодження зорового нерва сприяє виживанню гангліозних клітин сітківки у експериментальних тварин з дефіцитом регулюючої апоптозкінази-1 [11].

Другим результатом даного дослідження було встановлене достовірне підвищення вмісту інтерлейкіну-1-бета в сироватці крові хворих з увеїтом, ускладненим запаленням зорового нерва, причому на 17% більше у пацієнтів, в яких формувалося витончення шару перипапільярних нервових волокон в результаті увеїту, що узгоджується з результатами досліджень авторів про підвищення вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові у пацієнтів з хворобою Бехчета [5, 9]. Проте отримані результати не співпадають з даними про відсутність достовірних змін вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові у хворих з увеїтами [6, 28].

Отримані нами дані необхідно розглядати в поєднанні з даними Tseng W.A. et al. (2013) про участь інтерлейкіну-1-бета у опосередкованій каспазою-1 загибелі клітин, відомій як «піроптоз» [24].

Також наведені результати потребують розгляду з урахуванням даних Bariş S. et al. (2016) про кореляційний зв'язок між поліморфізмом гена ІЛ-1 β та ураженням очей у пацієнтів з хворобою Бехчета [4].

Окрім того, результати проведених нами досліджень, які свідчать, що у пацієнтів, у яких формувалося витончення шару перипапільярних нервових волокон в результаті увеїту, ускладненого запаленням зорового нерва, в активній стадії захворювання визначалося достовірне підвищення (більше ніж в 1,5 рази) вмісту фактора некрозу пухлини-альфа в сироватці крові і тенденція до підвищення вмісту інтерлейкіну-1-бета, в порівнянні з пацієнтами з нормальною товщиною шару перипапільярних нервових волокон, узгоджуються з даними Kitaoka Y. et al. (2016), про активацію інтерлейкіну-1-бета в астроцитах зорового нерва при експериментальній дегенерації зорового нерва у шурів, викликаної інтравітреальним введенням фактора некрозу пухлини-альфа [12].

Отримані нами результати також узгоджуються з результатами дослідження Sivakumar V. et al. (2011), які показали, що гіперпродукція ФНП- α та ІЛ-1 β мікроглією посилює апоптоз гангліозних клітин сітківки у одноденних шурів лінії Вістар після гіпоксії [22].

При цьому отримані нами дані про більш високий вміст ФНП- α в сироватці крові пацієнтів з витонченням шару перипапільярних нервових волокон опосе-

редковано узгоджується з проведеними раніше нашими дослідженнями [2], згідно з якими концентрація матричної металопротеїнази-9 у пацієнтів з увеїтом, ускладненим запаленням зорового нерва, корелює з формуванням часткової атрофії зорового нерва, оскільки за даними експериментальних досліджень Yamada H. et al. (2013) експресія ММП-9 підвищується під дією фактора некрозу пухлини-альфа [27].

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих зі зменшенням товщини шару перипапільярних нервових волокон в результаті увеїту, ускладненого запаленням зорового нерва, в активній стадії захворювання визначається достовірне підвищення (більше, ніж в 1,5 рази) вмісту фактора некрозу пухлини-альфа в сироватці крові і тенденція до підвищення (на 17%) вмісту інтерлейкіну-1-бета, в порівнянні з пацієнтами з нормальною товщиною шару перипапільярних нервових волокон.

Проведені дослідження можуть бути обґрунтованим застосуванням біологічної терапії в лікуванні пацієнтів з увеїтами, ускладненими запаленням зорового нерва.

Література

1. **Панченко Н.В.** Изменения содержания фактора некроза опухоли-альфа при увеитах, осложненных воспалением зрительного нерва / Н.В. Панченко, М.Н. Самофалова, Е.Н. Гончарь [и др.] // Офтальмол. журн. – 2016. – №5. – С.18-21.
2. **Панченко Н.В.** Концентрация матричной металлопротеиназы-9 при различных исходах увеита, осложненного воспалением зрительного нерва / Н.В. Панченко, М.Н. Самофалова, М.В. Фрянцева // Офтальмология. Восточная Европа. – 2016. – Т.6. – №2. – С. 210-216.
3. **Abu El-Asrar A.M.** Cytokine and CXC chemokine expression patterns in aqueous humor of patients with presumed tuberculous uveitis / A.M. Abu El-Asrar, S. Struyf, D. Kangave [et al.] // Cytokine – 2012. – Vol. 59. – №2. – P.377–381.
4. **Bariş S.** The impact of the IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-6 and IL-10 gene polymorphisms on the development of Behçet's disease and their association with the phenotype / S. Bariş, Ö. Akyürek, A. Dursun, M. Akyol // Med Clin (Barc). – 2016. – Vol.146. – №9. – P. 379 - 383.
5. **Chekaoui A.** Increased IL-1 β levels are associated with an imbalance of "oxidant/antioxidant" status during Behçet's disease / A. Chekaoui, K. Lahmar, H. Belguendouz [et al.] // Eur Cytokine Netw. – 2018. – Vol.29. – №3. – P.95-102.
6. **Chen W.** Cytokine expression profile in aqueous humor and sera of patients with acute anterior uveitis / W. Chen, B. Zhao, R. Jiang [et al.] // Curr. Mol. Med. – 2015. – Vol.15. – №6. – P.543–549.
7. **Cordero-Coma M.** Serum cytokine profile in adalimumab-treated refractory uveitis patients: decreased IL-22 correlates with clinical responses / M. Cordero-Coma, S. Calleja, M. Llorente [et al.] // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2013. – Vol. 21. – №3. – P.212–219.
8. **Evereklioglu C.** Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease / C. Evereklioglu,

- H. Er, Y. Turkoz, M. Cekmen // Mediators Inflamm. – 2002. – Vol. 11. – №2. – P.87–93.
9. **Gholijani N.** An elevated pro-inflammatory cytokines profile in Behcet's disease: A multiplex analysis / N. Gholijani, M. R. Ataollahi, A. Samiei // Immunol Lett. – 2017. – Vol.186. – P.46-51.
 10. **Hernández Garfella M.L.** Aqueous Humor Levels of Different Interleukins 1- β , 2, 6 and 10, Tumor Necrosis Factor- α and Vascular Endothelial Growth Factor in Uveitis Treated with Adalimumab / M.L. Hernández Garfella, P. Palomares Fort, J. Román Ivorra, E. Cervera Taulet // J. Ophthalmic Vis. Res. – 2015. – Vol. 10. – №1. – P. 49–54.
 11. **Katome T.** Inhibition of ASK1-p38 pathway prevents neural cell death following optic nerve injury / T. Katome, K. Namekata, X. Guo X. [et al.] // Cell Death Differ. – 2013. – Vol.20. – №2. – P. 270-280.
 12. **Kitaoka Y.** Axonal protection by thioredoxin-1 with inhibition of interleukin-1 β in TNF-induced optic nerve degeneration / Y. Kitaoka, M. Tanito, K. Kojima [et al.] // Exp Eye Res. – 2016. – Vol.152. – P. 71-76.
 13. **Kitaoka Y.** Axonal protection by ripasudil, a Rho kinase inhibitor, via modulating autophagy in TNF-Induced optic nerve degeneration / Y. Kitaoka, K. Sase, C. Tsukahara [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2017. – Vol. 58. – P.5056–5064.
 14. **Kozak de Y.** Differential Tumor Necrosis Factor Expression by Resident Retinal Cells From Experimental Uveitis-Susceptible and -Resistant Rat Strains / Y. Kozak, M.C. Naud, J. Bellot [et al.] // J Neuroimmunol. – 1994. – Vol. 55. – №1. – P.1-9.
 15. **Mac Nair C.E.** Tumor necrosis factor alpha has an early protective effect on retinal ganglion cells after optic nerve crush/ C.E. Mac Nair, K.A. Fernandes, C.L. Schlamp [et al.] // J Neuroinflammation. – 2014. – Vol.11. – P. 194.
 16. **Madigan M.C.** Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced optic neuropathy in rabbits / M.C. Madigan, A.A. Sadun, N.S. Rao [et al.] // Neurol Res. – 1996. – Vol. 18. – №2. – P. 176 - 184.
 17. **Mesquida M.** Proinflammatory cytokines and C-reactive protein in uveitis associated with Behcet's disease [Electronic resource] / M. Mesquida, B. Molins, V. Llorens [et al.] // Mediators Inflamm. – 2014. – Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/396204>.
 18. **Nagata K.** Simultaneous analysis of multiple cytokines in the vitreous of patients with sarcoid uveitis / K. Nagata, K. Maruyama, K. Uno [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2012. – Vol. 53. – №7. – P.3827–3833.
 19. **Paschalis E.I.** Mechanisms of Retinal Damage after Ocular Alkali Burns / E.I. Paschalis, C. Zhou, F. Lei [et al.] // Am J Pathol. – 2017. – Vol. 187. – №6. – P. 1327-1342.
 20. **Santos Lacomba M.** Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis / M. Santos Lacomba, C. Marcos Martín, J.M. Gallardo Galera [et al.] // Ophthalmic Res. – 2001. – Vol. 33. – P. 251–255.
 21. **Shibata M.** Analysis of Cytokines Related to Helper T and Regulatory T Cells in the Vitreous of Uveitis Patients / M. Shibata, T. Sato, M. Taguchi [et al.] // Nippon Ganka Gakkai Zasshi – 2015. – Vol. 119. – №6. – P.395–401.
 22. **Sivakumar V.** Retinal Ganglion Cell Death Is Induced by Microglia Derived Pro-Inflammatory Cytokines in the Hypoxic Neonatal Retina / V. Sivakumar, W.S. Foulds, C.D. Luu [et al.] // J Pathol. – 2011. – Vol. 224. – №2. – P.245-60.
 23. **Takase H.** Cytokine Profile in Aqueous Humor and Sera of Patients with Infectious or Noninfectious Uveitis / H. Takase, Y. Futagami, T. Yoshida [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 47. – №4. – P. 1557–1561.
 24. **Tseng W.A.** NLRP3 Inflammasome Activation in Retinal Pigment Epithelial Cells by Lysosomal Destabilization: Implications for Age-Related Macular Degeneration / W.A. Tseng, T. Thein, K. Kinnunen [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2013. – Vol.54. – №1. – P.110-20.
 25. **Tsukahara C.** Axonal Protection by Tacrolimus with Inhibition of NFATc1 in TNF-Induced Optic Nerve Degeneration / C. Tsukahara, K. Sase, N. Fujita [et al.] // Neurochem Res. – 2019. – Vol. 44. – №7. – P.1726-1735.
 26. **Türkcü F.M.** Serum omentin, resistin and tumour necrosis factor- α levels in Behcet patients with and without ocular involvement / F.M. Türkcü, A. Şahin, A.K. Cingü [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 253. – №9. – P.1565- 1568.
 27. **Yamada H.** Infliximab counteracts tumor necrosis factor- α -enhanced induction of matrix metalloproteinases that degrade claudin and occludin in non-pigmented ciliary epithelium / H. Yamada, M. Yoneda, S. Inaguma [et al.] // Biochem. Pharmacol. – 2013. – Vol. 85. – №12. – P.1770–1782.
 28. **Zhao B.** Expression profile of IL-1 family cytokines in aqueous humor and sera of patients with HLA-B27 associated anterior uveitis and idiopathic anterior uveitis / B. Zhao, W. Chen, R. Jiang [et al.] // Exp. Eye. Res. – 2015. – Vol. 138. – P. 80-86.
 29. **Zhao R.** Interleukin-1 β promotes the induction of retinal autoimmune disease / R. Zhao, H. Zhou, J. Zhang [et al.] // Int Immunopharmacol. – 2014. – Vol.22. – №2. – P.285-292.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 18.08.2020

Содержание фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-1-бета у пациентов с истончением слоя перипапиллярных нервных волокон при увеите, осложненном воспалением зрительного нерва

Панченко М.В., Николаенко Н. Н., Гончарь А.Н., Приходько Д.А., Переяслова С., Сокол А.А..

Харьковский национальный медицинский университет; Харьков (Украина)

Целью работы было изучение содержания фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 β) у пациентов с истончением слоя перипапиллярных нервных волокон при увеите, осложненном воспалением зрительного нерва.

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 132 пациентов. ФНО- α и ИЛ-1 β определялись в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Результаты. Было установлено, что содержание ФНО- α у пациентов, у которых формировалось истончение слоя перипапиллярных нервных волокон в результате увеита, осложненного воспалением зрительного нерва, было более чем в 1,5 раза выше ($p < 0,05$), а содержание ИЛ-1 β - на 17% выше ($p > 0,05$), чем у паци-

ентов с нормальной толщиной слоя перипапиллярных нервных волокон.

Выводы. Установлено, что у больных с истончением слоя перипапиллярных нервных волокон в результате увеита, осложненного воспалением зрительного нерва, в активной стадии заболевания отмечается достоверное повышение содержания ФНО- α в сыворотке крови и тенденция к повышению содержания ИЛ-1 β , в сравнении с пациентами с нормальной толщиной слоя перипапиллярных нервных волокон. Проведенные исследования могут служить обоснованием применения биологической терапии в лечении пациентов с увеитами, осложненными воспалением зрительного нерва.

Ключевые слова: увеит, осложненный воспалением зрительного нерва, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-1-бета