

Guidelines for the management of hypertension // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17 (2). — P. 151-183.

7. A neoantigenic determinant in coiled coil region of human fibrin B-chain / E. V. Lugovskoy, P. G. Gritsenko, I. N. Kolesnikova [et al.] // *Thromb. Res.* — 2009. — Vol. 123, N 5. — P. 765-770.

8. Friedwald W. T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge / W. T. Friedwald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // *Clin. Chem.* — 1972. — Vol. 18. — P. 499-502.

9. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of eight societies and by invited experts) // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 1601-1610.

10. The central role of thrombin in hemostasis / J. T. Crawley, S. Zanardelli, C. K. Chion, D. A. Lane // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5, Suppl. 1. — P. 95-101.

11. Relationship of fibrinogen levels and hemostatic abnormalities with organ

damage in hypertension / L. A. Sechi, L. Zingaro, C. Catena [et al.] // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 36. — P. 978-985.

12. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers / G. D. Lowe [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 1997. — Vol. 97. — P. 775-784. (The Third Glasgow Monica Survey I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use).

13. Britten M. The role of endothelial function for ischemic manifestations of coronary atherosclerosis / M. Britten, V. Schuchinger // *Herz.* — 1998. — Vol. 23, N 2. — P. 97-105.

УДК 617.735-002-02:616.379-008.64-09-092.18-07

В. А. Науменко

ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ НЕКОТОРЫХ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса

Введение

По данным литературы, в патогенезе диабетической ретинопатии (ДРП) участвуют цитокины, активно влияющие на развитие и регуляцию антигенспецифического иммунного ответа, регуляцию процессов пролиферации и ангиогенеза, а также обладающие цитотоксическими и противовирусными свойствами. Главными медиаторами воспаления являются интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли α , ИЛ-6, ИЛ-8, а также интерферон. Совокупность этих цитокинов обеспечивает неспецифическую, антибактериальную и противовирусную, а отчасти и противоопухолевую защиту. Цитокины, оказывающие противовоспалительное действие как часть нормальной иммунорегуляции, не допускающей гиперпродукции провоспалительных цитокинов, — это ИЛ-4, ИЛ-10,

ИЛ-13 и трансформирующий фактор роста β [4]. Повышенная экспрессия цитокинов, инициирующих внутриклеточные пролиферативные изменения в эндотелиоцитах, — одна из непосредственных причин структурно-функциональных повреждений сосудистой стенки у больных сахарным диабетом (СД).

ИЛ-1 β способствует также апоптозу клеток ретинальных капилляров в результате активации нуклеарного фактора β . Этот процесс усиливается в условиях повышенного уровня глюкозы. Результаты этого исследования также предполагают возможную роль ИЛ-1 β в развитии ретинопатии при диабете и целесообразность определения антагониста рецептора ИЛ-1 β для выявления механизмов ингибирования развития ДРП [6].

Среди факторов, индуцирующих ретинальную неоваску-

ляризацию, отмечены различные вещества, в том числе цитокины, наиболее значимые из которых — фактор роста эндотелия сосудов, основной фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, трансформирующий фактор роста [1]. Были исследованы механизмы регуляции фактора роста эндотелия сосудов и эндостатина соответственно как стимулятора и ингибитора ангиогенеза при ДРП. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов и эндостатина в камерной влаге и стекловидном теле положительно коррелировала с тяжестью ДРП. Содержание фактора роста эндотелия сосудов увеличивается в процессе неоваскуляризации у пациентов с пролиферативной ДРП [2; 7].

При развитии пролиферативного процесса обнаружено накопление ИЛ-6 в субретинальной жидкости и стекловид-



ном теле. У пациентов с активной формой ДРП отмечено значительное повышение уровня как фактора роста эндотелия сосудов, так и ИЛ-6 в переднекамерной влаге и стекловидном теле, что коррелирует с тяжестью заболевания [5]. Определение уровня этих факторов может быть использовано для выявления предикторов ДРП. Рядом исследований показано, что ангиогенные факторы роста играют существенную роль на каждом этапе неоваскуляризации у больных ДРП [2]. При пролиферативной ДРП отмечено повышение уровня инсулиноподобного фактора роста и основного фактора роста фибробластов в стекловидном теле и крови, что рассматривается как важный фактор неоваскуляризации сетчатки [3].

В связи с этим целесообразно выявление механизмов иммунных нарушений у больных ДРП, их взаимосвязи с клиническими признаками заболевания, что может позволить определить патогенетические механизмы повреждения сетчатки при СД.

Цель работы: исследовать возможность использования некоторых про- и противовоспалительных цитокинов для ранней диагностики диабетической ретинопатии.

Материалы и методы исследования

Проведено исследование крови 27 больных СД и 10 здоровых реципиентов, выявлено содержание провоспалительных интерлейкинов 1 β и 6, а также противовоспалительных интерлейкинов 4 и 10. Среди больных СД у 18 больных диагностирован I тип СД, а у 9 больных — II тип СД, женщины составили 54 %, а мужчины — 46 %. Все больные сахарным диабетом были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 13 больных СД, у которых отсутствовали признаки диабе-

тической ретинопатии. Во вторую группу вошли 14 больных СД с начальной непролиферативной ДРП (НДРП). Контрольную группу составили 10 здоровых реципиентов. Исследование цитокинов проводилось по стандартной методике, приложенной к используемым тест-системам.

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень ИЛ-6 в контрольной группе принимает значения от 0 до 3,9 пг/мл, среднее значение — $(2,00 \pm 0,96)$ пг/мл (\pm SD), медиана равна 1,9. В первой группе диапазон значений уровня ИЛ-6 составил от 0,7 до 7,6 пг/мл, среднее значение — $(3,4 \pm 1,9)$ пг/мл (\pm SD), а значение медианы 2,9. У больных второй группы среднее значение ИЛ-6 составляет $(7,1 \pm 6,7)$ пг/мл (\pm SD) и отмечается значительно больший разброс данных — от 0,5 до 25,1 пг/мл, медиана составляет 4,3. Поскольку выявленный нами характер распределения исследуемого цитокина ИЛ-6 близок к нормальному, для анализа различий в исследуемых группах был использован дисперсионный анализ, с последующим применением критерия множественного сравнения Ньюмана — Кейлса. По результатам дисперсионного анализа, с учетом эффекта множественного сравнения, различия между контрольной и первой группой статистически не значимы. У больных второй группы ИЛ-6 повышен статистически достоверно как относительно контроля, так и относительно первой группы ($P=0,016$ и $0,04$ соответственно).

На рис. 1 представлены различия ИЛ-6 в исследуемых группах. Центральная точка на графике соответствует среднему значению, прямоугольник — среднее \pm ошибка среднего, а вертикальные ограниченные линии отображают среднее $\pm 1,96 \times$ ошибку среднего.

Как видно на рис. 1, у больных с начальной непролиферативной ДРП уровень ИЛ-6 повышен как относительно нормы, так и относительно больных без диабетической ретинопатии, также для этой группы характерен более широкий разброс данных относительно среднего значения.

При исследовании уровня ИЛ-4 были получены следующие результаты. В контрольной группе ИЛ-4 принимает значения от 0,9 до 2,0 пг/мл, среднее значение составляет $(1,30 \pm 0,37)$ пг/мл (\pm SD), а значение медианы — 1,2. В первой группе диапазон значений ИЛ-4 составил от 1,4 до 3,2 пг/мл, среднее значение — $(2,30 \pm 0,54)$ пг/мл (\pm SD), а значение медианы — 2,4. У больных второй группы диапазон значений ИЛ-4 находился в пределах от 1,5 до 3,1 пг/мл, среднее значение — $(2,30 \pm 0,38)$ пг/мл (\pm SD), а значение медианы — 2,3. Поскольку описанный характер распределения параметров исследуемого цитокина ИЛ-4 оказался приблизительно одинаков во всех группах и близок к нормальному, для анализа различий в группах был использован дисперсионный анализ с последующим применением критерия множественного сравнения Ньюмана — Кейлса. Проведенный анализ показал, что

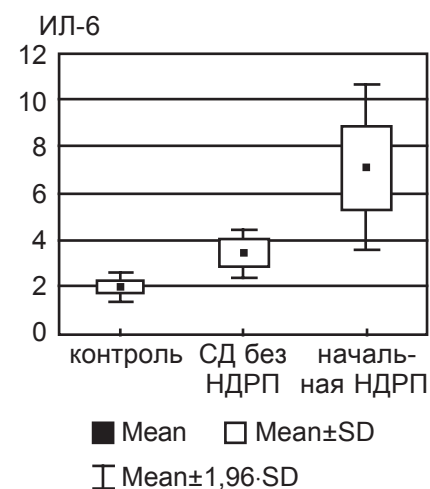


Рис. 1. Уровень ИЛ-6 в исследуемых группах



относительно контрольной группы уровень ИЛ-4 повышен статистически значимо как в первой ($P=0,0001$), так и во второй группе ($P=0,0001$). Однако между первой и второй группами значимых статистических различий не обнаружено.

Как следует из представленных данных на рис. 2, у больных сахарным диабетом значительно повышен уровень ИЛ-4 независимо от наличия или отсутствия начальной непролиферативной ДРП.

При исследовании уровня ИЛ-10 в контрольной группе были получены значения от 0 (четыре значения) до 23,5 пг/мл. Среднее значение составило $(5,1 \pm 7,7)$ пг/мл ($\pm SD$), а медиана — 1,3. В первой группе был выявлен еще больший разброс значений ИЛ-10 — от 1,4 до 167,1 пг/мл, среднее значение — $(54,8 \pm 66,0)$ пг/мл ($\pm SD$), медиана — 4,7. Во второй группе диапазон значений варьировал

от 0 до 112 пг/мл, среднее значение — $(25,3 \pm 41,6)$ пг/мл ($\pm SD$), а медиана составила 3,8.

Уровень провоспалительного ИЛ-1 β в контрольной группе у 7 исследуемых был равен нулю, максимальное значение составило 0,9 пг/мл, среднее значение — $(0,2 \pm 0,3)$ пг/мл ($\pm SD$), медиана равна 0. В первой группе разброс данных составил от 0 до 10 пг/мл, среднее значение — $(1,3 \pm 3,0)$ пг/мл ($\pm SD$), медиана — 0,2. У больных второй группы выявленные значения ИЛ-1 β от 0 до 1,3 пг/мл, среднее — $(0,3 \pm 0,4)$ пг/мл ($\pm SD$), медиана — 0,2.

Описанные параметры распределения значений уровней ИЛ-10 и ИЛ-1 β свидетельствуют о значительном отклонении формы распределения от нормального закона, что диктует необходимость использовать непараметрические критерии для оценки их различий в исследуемых группах. В таблице представлен результат сравнения трех групп с использованием критерия медиан, в скобках указаны значения нижнего и верхнего квартилей.

Выводы

1. Уровень цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6 у больных СД как при наличии непролиферативной ДРП, так и при ее отсутствии достоверно выше, чем у здоровых реципиентов. Различия между группами больных СД без ДРП и с начальной непролиферативной ДРП статистически не значимы.

Таблица

Значения медиан уровня цитокинов в исследуемых группах и их статистические различия

Группы сравнения	Цитокины	
	ИЛ-10	ИЛ-1 β
Контрольная	1,3 (0÷9,5)	0,0 (0÷0,5)
Первая (СД без ДРП)	4,7 (2,5÷110)	0,2 (0÷0,6)
Вторая (СД с начальной НДРП)	3,8 (2,5÷14,7)	0,2 (0÷0,4)
Уровень значимости различий	$P_{K-1}=0,51$; $P_{1-2}=0,57$	$P_{K-1}=0,25$; $P_{1-2}=0,86$

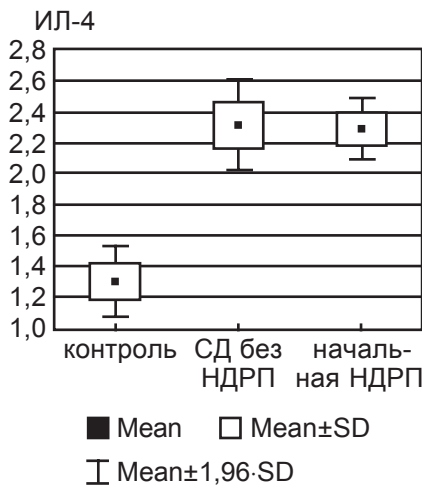


Рис. 2. Уровень ИЛ-4 в исследуемых группах

2. Не выявлено статистически значимых различий уровня провоспалительного ИЛ-1 β , а также противовоспалительного ИЛ-10 у больных СД как при наличии непролиферативной ДРП, так и при ее отсутствии относительно здоровых лиц.

3. Различий в уровнях исследуемых цитокинов между группой больных СД без ДРП и группой с начальной НДРП не найдено. Это дает возможность сделать вывод, что значение уровня вышеуказанных цитокинов не может использоваться для ранней диагностики диабетической ретинопатии у больных СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бездетко П. А. Пути медикаментозной коррекции ретиальной неоваскуляризации при диабетической ретинопатии / П. А. Бездетко, Я. В. Добрица // Офтальмологический журнал. — 2003. — № 6. — С. 88-93.

2. Добрица Я. В. Динамика содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста в сыворотке крови больных с диабетической ретинопатией при включении лаферона в комплексную медикаментозную терапию / Я. В. Добрица // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології. — 2003. — Вип. 4 (50). — С. 165-173.

3. Диабетическая ретинопатия: механизмы развития / Э. В. Мальцев, С. С. Родин, С. Н. Черняева, Махмуд М. Р. Гхоним // Офтальмологический журнал. — 2003. — № 2. — С. 82-88.

4. Фрейдлин И. С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети / И. С. Фрейдлин // Иммунология. — 1995. — № 2. — С. 44-48.

5. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients / H. Funatsu, H. Yamashita, H. Noma [et al.] // PMID: 15258777 [PubMed — indexed for MEDLINE].

6. Kowluru R. A. Role of Interleukin-1 β in the Development of Retinopathy in Rats: Effect of Antioxidants / R. A. Kowluru, S. Odenbach // Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci. — 2004. — Vol. 45. — P. 4161-4166.

7. Regulation of angiogenesis in diabetic retinopathy / N. Noma, H. Funatsu, H. Yamashita [et al.] // Arch. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 120. — P. 1075-1080.

