



Какулия Дарья Михайловна, аспирант,
Ставропольский государственный медицинский университет
г. Ставрополь

Барычева Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор,
Ставропольский государственный медицинский университет
г. Ставрополь

Кузнецова Вера Валентиновна, аспирант,
Ставропольский государственный медицинский университет
г. Ставрополь

РОЛЬ TNF α В РАЗВИТИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Аннотация. Проведено исследование TNF α у 56 пациентов (107 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Уровень TNF α исследовали с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (тест-системы «Вектор-Бест»). Выявлено увеличение содержания TNF α – 94 [45; 165] пкг/мл у больных с глаукомой по сравнению с группой сравнения ($p=0,001$). Вероятность развития первичной открытоугольной глаукомы возрастала у пациентов с высокими показателями TNF α , превышающими 165 пкг/мл.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, слезная жидкость, TNF α

Ключевые слова

Первичная открытоугольная глаукома является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, сопровождающимся гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) с последующей утратой волокон зрительного нерва [1].



В исследованиях последних лет установлено, что нейровоспаление является одним из важных факторов развития глаукомы [2], а фактор некроза опухолей – альфа (TNF α) рассматривается в качестве ключевого игрока иммунопатологического процесса [1, 2, 3]. Ишемизированные или нагруженные давлением глиальные клетки могут продуцировать TNF α , что приводит к гибели олигодендроцитов и последующему апоптозу ганглиозных клеток сетчатки [2, 3]. Ранее показано, что показатели TNF α коррелируют с тяжестью дефектов зрения при первичной открытоугольной глаукоме [2, 3], однако точная роль TNF α в прогрессировании заболевания до настоящего времени не определена.

Цель исследования: определить ассоциацию экспрессии TNF α в слезной жидкости и риска развития первичной открытоугольной глаукомы.

В работе представлены данные иммунологического обследования 56 пациентов (107 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой, II стадия диагностирована – у 28 пациентов (56 глаз), III – 16 пациентов (30 глаз), IV – 12 пациентов (21 глаз). Критериями включения в исследование считали: возраст от 50 до 70 лет, уровни ВГД более 21 мм рт. ст., степень открытия угла передней камеры – 3-4, прозрачные оптические среды глаза, показатели СНВС (средняя толщина нервных волокон сетчатки) более 60 и менее 85 μ m. Из исследования исключали пациентов с воспалительными или аллергическими заболеваниями переднего отрезка глаза, помутнением оптических сред, возрастной макулярной дегенерацией, диабетической ретинопатией, системными аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, травмами глаза. Группу сравнения составили 30 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу с миопией слабой степени или начальными признаками помутнения хрусталика, имеющие уровень ВГД более 21 мм рт. ст., прозрачные оптические среды, показатели СНВС > 90 μ m, без онкологических и аутоиммунных заболеваний. В течение 2-х недель до забора слезной жидкости у пациентов с ПОУГ и в группе сравнения не применяли топические препараты



простагландинов. Забор слезы производился атравматично из нижнего слезного мениска в количестве 50-100 мкл. Собранные образцы слезной жидкости замораживали при температуре $-18,0^{\circ}$ С, хранили не более 30 суток. Определение TNF α в слезной жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «Вектор-Бест». Для статистического анализа данных использовали пакет программ «Primer of Biostat 4,0», Attestat 10.5.1.». Для оценки межгрупповых различий применяли критерий Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Анализ качественных признаков выполняли с помощью критерия χ^2 . Для оценки риска развития глаукомы вычисляли отношение шансов с определением 95% доверительного интервала.

Результаты и обсуждение. TNF α был определен в 95,4% образцах слезной жидкости, в группе сравнения – в 85,7%, $p=0,01$. Средние показатели TNF α у больных с ПОУГ достигали 94 [45; 165] пкг/л, определялись статистически значимые различия по отношению к группе сравнения – 2 [14; 66] пкг/л, $p=0,001$.

Содержание TNF α увеличивалось при развитой и далекозашедшей глаукоме, однако статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (таблица 1).

Таблица 1

Экспрессия TNF α в слезной жидкости у больных с ПОУГ

Группа	Показатели, пкг/мл	P
ПОУГ II (n=56)	90 [33; 177]	$p=0,001$
ПОУГ III (n=30)	110 [45; 167]	$p=0,001$
ПОУГ IV (n=21)	98 [60,5; 142,5]	$p=0,001$
Группа сравнения (n=42)	32 [14; 66]	

Примечание: p – достоверность различий с группой сравнения (критерий Манна-Уитни), n – число образцов слезной жидкости.



Для определения ассоциации уровня TNF α в слезной жидкости при ПОУГ значения TNF α были разделены на квартили с двумя точками отсечения 45 пкг/мл (первый квартиль или менее, чем 25-й процентиль), 45-165 пкг/мл (второй квартиль или 25-75-й процентиль), 165 пкг/мл (третий квартиль или более, чем 75% процентиль) (таблица 2). Увеличение риска развития ПОУГ установлено у больных со средними (OR = 1,70, CI= 0,82-3,55) и высокими показателями TNF α (OR=7,09, CI=1,61-3,27). Однако статистически значимые различия наблюдались только для пациентов с высокими показателями TNF α , превышающие 165 пкг/мл и относящиеся к третьему квартилю (p=0,004).

Таблица 2

Риск развития ПОУГ в зависимости
от квартильного распределения показателей TNF α в слезной жидкости

TNF α (пкг/мл), распределение по квартилям	ПОУГ	Группа сравнения	OR (95% CI)	p (χ^2)
<25-й процентиль (45 пкг/мл)	27/107 (25,2%)	25/42 (59,5%)	0,23 (0,11-0,49)	p=0,001
25-75-й процентиль (45-165 пкг/мл)	52/107 (48,6%)	15/42 (35,7%)	1,70 (0,82-3,55)	p=0,16
>75-й процентиль (165 пкг/мл)	28/107 (26,2%)	2/42 (4,8%)	7,09 (1,61-3,27)	p=0,004

Примечание: p – значимость различий между группами (критерий χ^2), OR – отношение шансов, CI – 95% доверительный интервал.

Известно, что TNF α выступает в качестве основного воспалительного цитокина, продуцируемого в глаукоматозной сетчатке и зрительном нерве [2]. Помимо астроцитов и микроглии TNF α может продуцироваться мюллеровской глией, принимая участие в воспалительных реакциях с ее участием [2]. Ряд



фундаментальных исследований подтверждает существенное значение TNF α в развитии глаукомной дегенерации. Показано, что высокая экспрессия мРНК TNF α напрямую связана с утратой ганглиозных клеток сетчатки и оптической атропией [2, 3]. Опосредованный TNF α апоптоз ганглиозных клеток сетчатки осуществляется посредством протеолитической активации каспаз и митохондриальной дисфункции [2, 3].

Показано, что введение экзогенного TNF α способствовало потере ГКС, в то время как генетическое или фармакологическое истощение TNF α или его рецепторов стимулировало их выживание [2]. Увеличение содержания TNF α в слезной жидкости подтверждены в ряде исследований [4, 5, 6, 7] и согласуется с представленными в настоящем исследовании данными.

Таким образом, TNF α выявлялся у пациентов с первичной открытоугольной глаукоме чаще, чем в группе сравнения и характеризовался более высокими показателями в слезной жидкости. Статистически значимое увеличение риска развития первичной открытоугольной глаукомы наблюдалось у пациентов с высокими показателями TNF α , превышающими 165 пкг/мл.

Список литературы:

1. Fernández-Vega Cueto A. Candidate Glaucoma Biomarkers: From Proteins to Metabolites, and the Pitfalls to Clinical Applications / A. Fernández-Vega Cueto, L. Álvarez, M. García [et al.] // *Biology (Basel)*. – 2021. – Vol.10. – №8. – P.763. <https://doi.org/10.3390/biology10080763>.
2. Tezel G. Molecular regulation of neuroinflammation in glaucoma: Current knowledge and the ongoing search for new treatment targets / G. Tezel // *Prog Retin Eye Res*. – 2022. – Vol. 87. – P. 100998. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100998>.
3. Atanasovska Velkovska M. Association of Genetic Polymorphisms in Oxidative Stress and Inflammation Pathways with Glaucoma Risk and Phenotype // M. Atanasovska Velkovska, K. Goričar, T. Blagus [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2021. – Vol.10. – №5. – P.1148. <https://doi.org/10.3390/jcm10051148>.



4. Csósz É. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humour reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications / E. Csósz, E. Deák, N. Tóth [et al] // FEBS Open Bio. 2019. – Vol.9. – №5. – P.1020-1028. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12637>.
5. Чередниченко Л.П. Значение провоспалительных цитокинов в развитии первичной открытоугольной глаукомы / Л.П. Чередниченко Л.Ю. Барычева, А.А. Берновская // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – вып. 30. – №2 – С. 52-54.
6. Чередниченко Л.П. Цитокиновый профиль у пациентов с начальными проявлениями первичной открытоугольной глаукомы / Л.П. Чередниченко Л.Ю. Барычева, А.А. Берновская // Российская педиатрическая офтальмология. – 2013. – №1. – С. 38-42.
7. Чередниченко Л.П. Определение провоспалительных цитокинов в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы / Л.П. Чередниченко Л.Ю. Барычева, А.А. Берновская // Российский офтальмологический журнал. 2013. – вып. 6. – №2 – С. 82-85.