

УДК 617.735-053.88+318.22(045.76)
DOI 10.24411/2312-2935-2020-00030

КОРРЕЛЯЦИЯ СИСТЕМНОГО ЦИТОКИНОВОГО И АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ AREDS (4-Й СТАДИИ) У ПОЖИЛЫХ

О.Л. Фабрикантов, Д.А. Коняев, С.И. Николашин, Е.В. Попова, Н.В. Яблокова

Тамбовский филиал ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова», г. Тамбов

Высокая распространенность возрастной макулярной дегенерации среди пожилого населения, приводящая часто к слепоте, недостаточная изученность связей цитокинового профиля и антиоксидантных изменений у больных с данной патологией на поздней стадии определяют актуальность рассматриваемой проблемы.

Цель исследования – изучение содержания и корреляционных связей параметров системного цитокинового и антиоксидантного статуса при возрастной макулярной дегенерации на поздней стадии у пожилых пациентов.

Материал и методы. Проведено обследование 57 больных с возрастной макулярной дегенерацией 4-й стадии в возрасте 60-74 года и лиц контрольной группы аналогичного возраста. Уровень цитокинов в крови определяли на проточном цитометре, а показатели антиоксидантной системы спектрофиметрическим методом и на комплексе «Цвет – Яуза – 01 – АА».

Результаты исследования. Установлено статистически значимое снижение содержания сывороточных противовоспалительных цитокинов и интерферонов и значительное повышение ИЛ - 1 β , ИЛ – 2, ИЛ – 8, ИЛ – 18. Активность антиоксидантной системы по изученным параметрам существенно снижена. Корреляционный метод выявил прямые связи между противовоспалительными цитокинами и активностью супероксиддисмутазы и антиокислительной активностью. Обратная связь установлена между ИЛ - 1 β , ИЛ – 8, ИЛ – 18 и супероксид дисмутазой, глутатионпероксидазой и каталазой.

Заключение. Выявленные особенности и соотношения цитокинового и антиоксидантного статуса следует применять при диагностике далекозашедшей возрастной макулярной дегенерации в пожилом возрасте.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, пожилые, цитокины, антиоксидантная система

CORRELATION OF SYSTEMIC CYTOKINE AND ANTIOXIDANT STATUS IN STAGE 4 AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AREDS IN THE ELDERLY

O. K. Fabrikantov, D. A. Konyaev, S. I. Nikolashin, E. V. Popova, N. V. Yablokova

*Tambov branch of FSU MNTC, "Eye microsurgery named after academician S. N. Fedorov",
Tambov*

The high prevalence of age-related macular degeneration among the elderly population, which often leads to blindness, insufficient study of the cytokine profile and antioxidant changes in patients with this pathology at a late stage determine the relevance of the problem.

The aim of the study was to study the content and correlation of parameters of systemic cytokine and antioxidant status in AMD at a late stage in elderly patients.

Material and methods. 57 patients with stage 4 age-related macular degeneration aged 60-75 years and control group of anatomical age were examined. The level of cytokines in the blood was determined on a flow cytometer, and the indicators of the antioxidant system by spectrophotometric method and on the complex "Tsvet-Yauza-01-AA".

Results. A significant decrease in serum anti-inflammatory cytokines and interferons and a significant increase in IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-18 were found. The activity of the antioxidant system according to the studied parameters is significantly reduced. The correlation method has exposed a direct connection between anti-inflammatory cytokines and activity superoxide dismutase and antioxidational activity. Feedback is established between IL-1 β , IL-8, IL-18 and superoxide dismutase, glutathione oxidase and catalase.

Conclusion. Identification of features and the ratio of cytokine and antioxidant status should be used in the diagnosis of advanced age macular degeneration in the elderly.

Key words: age macular degeneration, ageing, cytokines, antioxidant system.

Старение организма часто сопряжено с развитием возрастной макулярной дегенерации (ВМД), распространенность которой во многих странах занимает лидирующие позиции, вызывая слепоту в пожилом возрасте.

В США количество больных ВМД достигает 3 миллионов человек [5]. В Непале у пожилых людей ВМД составляет 38,4% [6,7]. Высокая заболеваемость ВМД в Китае выступает ведущей причиной инвалидности [4]. В Швеции ВМД занимает второе место (20,9%) после катаракты в популяции взрослых жителей [8]. К 2020г. в мире прогнозируется увеличение частоты ВМД на треть [1]. В проведенном ранее нами исследовании [9], установлено, что заболеваемость ВМД в России составляет 15 случаев на 10 000 населения, а в Тамбовской области наблюдается повышение ее частоты с 1,38 до 2,28 случаев и прогнозируется рост до 2,7 случаев на 10 000 населения.

Сказанное выше, наряду с недостаточной изученностью иммунологических реакций при ВМД в пожилом возрасте, указывает на актуальность обсуждаемой проблемы.

Системные цитокины, являющиеся важнейшими иммунорегуляторами, у больных с ВМД остаются недостаточно изученными. Предшествующие единичные исследования цитокинов при ВМД проведены в экспериментальных условиях [10, 11, 12], что не позволяет их адекватно экстраполировать на больных. Кроме того, нарушения цитокинового статуса в крови у больных с ВМД изучены на ранних стадиях и не рассматривались во взаимосвязи с изменениями показателей антиоксидантной системы, считающихся, согласно современным представлениям важнейшим фактором в патогенезе ВМД [15].

Цель работы – изучение содержания и корреляционных связей параметров системного цитокинового и антиоксидантного статуса при ВМД на поздней стадии у пожилых пациентов.

Материал и методы. На базе Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» в 2016 – 2018гг. проведено обследование 57 больных с ВМД 4-й стадии – AREDS 4 (Age – Related – Eye Disease Study) в возрасте 60 – 74 года (средний возраст $69,4 \pm 2,4$ года), составивших основную группу. Разделение пациентов по стадиям ВМД проводилось в соответствии с клинической классификацией ВМД (Age – Related – Eye Disease Study), согласно которой выделяют 4 стадии [41].

Контрольную группу составили 52 человека без ВМД аналогичного возраста (средний возраст $68,8 \pm 2,1$ лет) ($P > 0,05$ в сравнении с основной группой). Всем пациентам проводили комплексное офтальмологическое обследование – визиография, тонометрия, офтальмоскопия, биомикроскопия, оптическая когерентная томография. Диагноз ВМД подтверждался посредством флюоресцентной ангиографии глазного дна.

Определение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы выполняли на спектрофотометре, а антиокислительную активность на комплексе «Цвет – Яуза – 01 – АА» Уровень сывороточных цитокинов изучали посредством проточного цитометра BD FACS Canto II (BD Biosciences, USA).

В исследование включались пациенты, давшие письменное информированное согласие на участие. Работа выполнена с соблюдением этических принципов Хельсинской декларации.

Для обработки данных применялся корреляционный метод, производился расчет среднеарифметических значений и их ошибок. Корреляционный анализ выполнялся с использованием программы “Statistica 6.0”. Для оценки достоверности различий применялся критерий Т – Уайта.

Результаты и обсуждение. При далекозашедшей ВМД (AREDS 4) в цитокиновом статусе происходит статистически значимое повышение всех провоспалительных цитокинов (табл.1). Особенно выраженное увеличение среди провоспалительных цитокинов в основной группе установлено для IL - 1 β , IL – 8. В несколько раз увеличилось также в сравнении с возрастным контролем содержание IL – 2, IL – 6, IL – 18 (P<0,001). Содержание TNF – α у пациентов с ВМД (AREDS) 4 повысилось в меньшей степени (P<0,01).

Изменение провоспалительных сывороточных цитокинов, напротив характеризуется достоверным снижением у больных с рассматриваемой патологией против представителей возрастного контроля (табл.1). В наибольшей степени уменьшился уровень в сыворотки крови IL–4 и IL –10.

Таблица 1

Уровень сывороточных цитокинов у пациентов с ВМД 4-й стадии в сравнении с контрольной группой (M \pm m, пг/мл)

<i>Цитокин крови</i>	<i>Больные ВМД 4-й стадии в возрасте 60-75 лет, n=57</i>	<i>Люди в возрасте 60-75 лет без ВМД, n=52</i>	<i>P</i>
IL-1 β	35,6 \pm 2,2	3,4 \pm 0,8	<0,001
IL-2	59,7 \pm 3,1	16,2 \pm 1,3	<0,001
IL-4	1,8 \pm 0,4	5,7 \pm 0,7	<0,001
IL-6	6,7 \pm 0,8	4,0 \pm 0,5	<0,001
IL-8	524,3 \pm 14,2	48,4 \pm 3,6	<0,001
IL-10	6,2 \pm 0,5	16,5 \pm 1,4	<0,001
IL-18	121,4 \pm 3,8	38,3 \pm 2,2	<0,001
TNF- α	9,6 \pm 0,7	5,2 \pm 0,6	<0,01
IFN- α	16,8 \pm 1,0	32,5 \pm 0,8	<0,001
IFN- γ	4,9 \pm 0,4	11,7 \pm 0,6	<0,001

Содержание противовоспалительных интерферонов при ВМД AREDS 4 существенно снизилось. Повышение в плазме крови концентрации IL - 1 β , IL – 2, IL – 6, IL – 18, TNF – α , обладающих провоспалительными свойствами, у пожилых пациентов с ВМД указывает на активацию воспаления при 4-й стадии заболевания, что соответствует исследованию [1,4], выявившему подъем уровня сывороточных IL – 18 и IL – 16. Данный факт, на наш взгляд, свидетельствует о влиянии цитокинов на прогрессирование ВМД в пожилом возрасте. Одновременно этому способствует выявленное нами угнетение синтеза противовоспалительных цитокинов и интерферонов.

Антиоксидантные нарушения при далекозашедшей ВМД характеризуются достоверным снижением всех изученных показателей (табл.2). При этом более выраженное

угнетение активности показателей антиоксидантной системы свойственно супероксиддисмутазе и антиокислительной активности крови. При ВМД у пациентов старческого возраста в исследовании Балацкая Н.В и др. [2] выявлено также снижение активности супероксиддисмутазы, обусловленное, по мнению автора, нарушением обмена веществ, как правило, углеводного и липидного, для пациентов данного возраста.

Таблица 2

Антиоксидантные нарушения у больных с ВМД AREDS 4 и в контроле (M±m)

<i>Показатель антиоксидантной системы</i>	<i>Больные ВМД 4-ой стадии в возрасте 60-75, n=57</i>	<i>Люди в возрасте 60-75 лет без ВМД, n=52</i>	<i>P</i>
Глутатионпероксидаза, ммоль/л	52,4 ± 1,2	59,7 ± 0,9	<0,01
Каталаза, кат/л	77,6 ± 0,9	86,4 ± 0,8	<0,01
Супероксиддисмутазы, усл.ед	10,1 ± 0,5	15,8 ± 0,7	<0,01
Антиокислительная активность, отн.ед.	22,7 ± 1,2	34,6 ± 1,3	<0,01

При корреляционном анализе связей системного цитокинового и антиоксидантного статуса больных ВМД AREDS 4 выявлены прямые достоверные связи супероксиддисмутазы с уровнем ИЛ – 4 ($r=+0,638$, $P<0,01$) и ИЛ – 10 ($r = + 0,524$, $P<0,01$). Антиокислительная активность находится в прямой корреляционной связи с уровнем ИЛ – 4 ($r=+0,486$, $P<0,01$), ИЛ – 10 ($r = + 0,364$, $P<0,01$), IFN- γ ($r = + 0,327$, $P>0,05$). Однако с ИЛ - 1 β , ИЛ – 8, ИЛ – 2 и ИЛ – 18 показатели антиоксидантной системы имеют обратную достоверную связь. Так, между содержанием ИЛ - 1 β и супероксиддисмутазой $r = - 0,722$ ($P<0,01$), ИЛ – 8 и супероксиддисмутазой $r = - 0,837$ ($P<0,001$). С антиокислительной активностью ИЛ - 11 β и ИЛ – 8 имеют соответственно $r = -0,695$ ($P<0,01$) и $r = - 0,702$ ($P<0,01$). Глутатионпероксидаза и каталаза имеют обратную достоверную связь с уровнем ИЛ – 18, коэффициент корреляции равен $r = - 0,458$, ($P<0,05$) и $r = - 0,364$ ($P<0,05$) соответственно. Другие установленные связи оказались статистическими недостоверными.

Впервые выявленные нами корреляционные связи между изменениями большинства сывороточных цитокинов и антиоксидантной системы свидетельствуют о тесной сопряженности и неоднозначности взаимоотношений названных показателей при ВМД на поздней стадии. С одной стороны, достоверное усиление экспрессии провоспалительных цитокинов приводит к существенному снижению содержания в сыворотки крови противовоспалительных цитокинов. С другой стороны, на этом фоне снижается активность изученных показателей системного антиоксидантного статуса. Угнетение активности

антиоксидантной системы находится в прямой зависимости с содержанием противовоспалительных IL – 4, IL – 10, IFN - γ . Однако с большинством провоспалительных цитокинов и показателей антиоксидантной системы у больных ВМД AREDS 4 существует обратная корреляционная связь.

Заключение. Полученные результаты показывают научно – практическую значимость установленных особенностей системного цитокинового и антиоксидантного статуса у больных ВМД на поздней стадии и целесообразность их использования для диагностики данной патологии в гериатрической практике. Установленные закономерности взаимосвязей сывороточных цитокинов и показателей антиоксидантной системы позволяют обосновать применение при далекозашедшей ВМД препаратов антиоксидантного спектра действия для предупреждения прогрессирования заболевания.

Список литературы

1. Абдулаева Э.А. Роль системы комплемента и других воспалительных факторов в развитии возрастной макулярной дегенерации. Казанский медицинский журнал. 2018; 99(4): 657-664
2. Коняев Д.А. Медико-эпидемиологический анализ заболеваемости и анти-VEGF лечения экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации в Тамбовской области за 6 лет. Вестн. Тамбовского Университета. 2016;21: 1583-1586
3. Телегина Д.В., Кожевникова О.С., Колосова Н.Г. Молекулярные механизмы гибели клеток в сетчатке при развитии возрастной молекулярной дегенерации. Успехи геронтологии. 2016; 29(3): 424-432
4. Тур Е.В., Кузнецов А.А., Быстров А.М. Оценка уровня цитокинов слезы у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. Российский иммунологический журнал, 2016; 10(3): 361-362
5. Akpek E. K., Smith R. A. Overview of age-related ocular conditions // Amer. J. Managed Care. 2013; 19(5): 67 – 75
6. Erke M.G., Bertelsen G., Peto T., Sjølie A.K., Lindekleiv H., Njolstad I. Prevalence of age-related macular degeneration in elderly Caucasians: the Tromso eye study. *Ophthalmology*. 2012; 119(9): 1737–1743
7. Jayakrishna Ambati, John P. Atkinson and Bradley D. Gelfand. Immunology of age-related macular degeneration. *Nature Reviews Immunology*. 2013: 13: 438-451

8. Khan M., Agarwal K., Loutfi M., Kamal A. Present and possible therapies for age-related macular degeneration. *ISRN ophthalmol.* 2014; 245 - 251
9. Nowak M.S., Smigielski J. The Prevalence of Age-Related Eye Diseases and Cataract Surgery among Older Adults in the City of Lodz, Poland *J Ophthalmol.* 2015; 3: 605-611
10. Penfold P.L. Inflammation and age-related macular degeneration. 2004; 292(1) 704-710
11. Saldanha I.J., Lindsley K., Do D.V., Chuck R.S., Meyerle C., Jones L.S., Coleman A.L., Jampel H.D., Dickersin K., Virgili G. Comparison of Clinical Trial and Systematic Review Outcomes for the 4 Most Prevalent Eye Diseases *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135(9): 933-940
12. Thapa S.S., Thapa R., Paudyal I., et al. Prevalence and pattern of vitreo-retinal diseases in Nepal: the Bhaktapur glaucoma study. *BMC Ophthalmology.* 2013; 13(9): 117-119 doi: 10.1186/1471-2415-13-9
13. Wang Y., Lv H., Liu Y. Characteristics of symptoms experienced by persons with dry eye disease while driving in China *Eye (Lond).* 2017; 1: 6-17
14. WHO [webpage on the Internet] Prevention of Blindness and Visual Impairment. Priority Eye Diseases. 2017. <https://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index7.html> (access date: 03.05.2018)
15. Zarbin M.A. Current concepts in the pathogenesis of age – related macular degenerations. *Archives of Ophthalmology.* 2004; 122(4): 598-614

References

1. Abdullayeva E. A. the Role of complement system and other inflammatory factors in the development of age-related macular degeneration *Kazan medical journal*, 2018. Vol. 99. №. 4. P. 657-664. (In Russ.)
2. Konyaev D. A. Medical and epidemiological analysis of morbidity and anti-VEGF treatment of exudative forms of age-related macular degeneration in the Tambov region for 6 years. *Vestn. Tambov University.* 2016. T. 21. P. 1583-1586. (In Russ.)
3. Telegina D. V., Kozhevnikova O. S., Kolosova N. G. Molecular mechanisms of cell death in the retina in the development of age-related molecular degeneration. *Successes of gerontology.* 2016. Vol. 29 No. 3 Pp. 424-432. (In Russ.)
4. Tur E. V., Kuznetsov A. A., Bystrov A. M. evaluation of tear cytokine level in patients with neovascular age-related macular degeneration *Russian immunological journal*, 2016. Vol. 10, №. 3 P. 361-362.(In Russ.)

5. Akpek E. K., Smith R. A. Overview of age-related ocular conditions // Amer. J. Managed Care. 2013. Vol. 19. № 5. P. 67 – 75.
6. Erke M.G., Bertelsen G., Peto T., Sjølie A.K., Lindekleiv H., Njolstad I. Prevalence of age-related macular degeneration in elderly Caucasians: the Tromso eye study. *Ophthalmology*. 2012. Vol. 119. № . 9. P. 1737–1743.
7. Jayakrishna Ambati, John P. Atkinson and Bradley D. Gelfand. Immunology of age-related macular degeneration. *Nature Reviews Immunology*, 2013, Vol. 13. P. 438-451.
8. Khan M., Agarwal K., Loutfi M., Kamal A. Present and possible therapies for age-related macular degeneration // *ISRN ophthalmol*. 2014. P. 245 - 251
9. Nowak M.S., Smigielski J. The Prevalence of Age-Related Eye Diseases and Cataract Surgery among Older Adults in the City of Lodz, Poland *J Ophthalmol*. 2015. Vol. 3. P. 605-611
10. Penfold P.L. Inflammation and age-related macular degeneration. 2004. Vol. 292, №. 1. P. 704-710.
11. Saldanha I.J., Lindsley K., Do D.V., Chuck R.S., Meyerle C., Jones L.S., Coleman A.L., Jampel H.D., Dickersin K., Virgili G. Comparison of Clinical Trial and Systematic Review Outcomes for the 4 Most Prevalent Eye Diseases *JAMA Ophthalmol*. 2017. Vol. 135. №. 9. P. 933-940.
12. Thapa S.S., Thapa R., Paudyal I., et al. Prevalence and pattern of vitreo-retinal diseases in Nepal: the Bhaktapur glaucoma study. *BMC Ophthalmology*. 2013. Vol. 13. №. 9. P. 117-119 doi: 10.1186/1471-2415-13-9.
13. Wang Y., Lv H., Liu Y. Characteristics of symptoms experienced by persons with dry eye disease while driving in China *Eye (Lond)*. 2017. Vol. 1. P.6-17
14. WHO [webpage on the Internet] Prevention of Blindness and Visual Impairment. Priority Eye Diseases. 2017. <https://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index7.html> (access date: 03.05.2018).
15. Zarbin M.A. Current concepts in the pathogenesis of age – related macular degenerations // *Archives of Ophthalmology – 2004. – Vol. 122. № 4. P. 598&614.*

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторе

Фабрикантов Олег Львович - доктор медицинских наук, директор НМИЦ «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Тамбовский филиал, 392000, г. Тамбов, Рассказовское шоссе, 1, e-mail: mntk@mntk-tambov.ru, ORCID 0000-0002-7528-2968, SPIN-код: 9675-9696

Коняев Дмитрий Александрович – заведующий операционным блоком, врач-офтальмолог, НМИЦ «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Тамбовский филиал, 392000, г. Тамбов, Рассказовское шоссе, 1, ORCID 0000-0003-3658-061X, SPIN-код:2487-6687

Николашин Сергей Иванович – кандидат медицинских наук, доцент, зав. научным отделом НМИЦ «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Тамбовский филиал, 392000, г. Тамбов, Рассказовское шоссе, 1, e-mail: mntk@mntk-tambov.ru, SPIN-код:4995-1060

Попова Евгения Валентиновна - врач-офтальмолог НМИЦ «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Тамбовский филиал, 392000, г. Тамбов, Рассказовское шоссе 1, e-mail: evg12091@yandex.ru ORCID 0000-0001-8765-2615, SPIN-код:3457-3181

Яблокова Наталья Валентиновна - заведующая отделением НМИЦ «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Тамбовский филиал, 392000, г. Тамбов, Рассказовское шоссе, 1, e-mail: yablokovanatali@mail.ru, ORCID 0000-0002-4770-0720 SPIN-код: 9208-4030

Information about authors

Fabrikantov Oleg Lvovich-doctor of medical Sciences, Director of the national research CENTER "eye microsurgery. Akad. S. N. Fedorova " Tambov branch, 392000, Tambov, Rasskazovskoe highway, 1, e-mail: mntk@mntk-tambov.ru, ORCID 0000-0002-7528-2968, SPIN-код: 9675-9696

Konyaev Dmitry Aleksandrovich- head of the operating unit, ophthalmologist, NMIC "Eye microsurgery. Akad. S. N. Fedorova " Tambov branch, 392000, Tambov, Rasskazovskoe shosse, 1, ORCID 0000-0003-3658-061X, SPIN-код: 2487-6687

Nikolashin Sergey Ivanovich -candidate of medical Sciences, associate Professor, head. scientific Department of the national research CENTER "eye microsurgery. Akad. S. N. Fedorova " Tambov branch, 392000, Tambov, Rasskazovskoe highway, 1, e-mail: mntk@mntk-tambov.ru, SPIN-код: 4995-1060

Popova Evgenia Valentinovna- ophthalmologist of the national research CENTER "eye microsurgery named after Akad. S. N. Fedorova " Tambov branch, 392000, Tambov, Rasskazovskoe shosse, 1, e-mail: evg12091@yandex.ru ORCID 0000-0001-8765-2615, SPIN-код: 3457-3181

Yablokova Natalia Valentinovna- head of the Department of the national research CENTER "eye microsurgery. Akad. S. N. Fedorova " Tambov branch, 392000, Tambov, Rasskazovskoe highway, 1, e-mail: yablokovanatali@mail.ru, ORCID 0000-0002-4770-0720 SPIN-код: 9208-4030

Статья получена: 24.01.2020 г.
Принята к публикации: 01.05.2020 г.