

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РАЗВИТКУ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГІЇ. ВІД ІМУНОТЕРАПІЇ ДО ТАРГЕТНОЇ МОЛЕКУЛЯРНОЇ МОДУЛЯЦІЇ

Пасечнікова Н. В., Величко Л. М.

*ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова
НАМН України»; Одеса, Україна*

Актуальність. Для більш раціонального клінічного підходу до лікування захворювань ока важливо зрозуміти імунологічні та молекулярні механізми, що беруть участь у імуноопосередкованих запальних реакціях. Аномальна активація імунної системи може призводити до аутоімунних процесів, які у свою чергу руйнують око та пов'язані з ним тканини.

На сьогоднішній день відомо понад 350 поверхневих молекул, розташованих на мембрані клітин, які потребують детального вивчення для розуміння механізмів розвитку та прогресування патологічних процесів у оці.

Вивчення експресії різних молекул на поверхні імунокомпетентних клітин дозволить глибше зрозуміти характер імунопатологічних реакцій, які не мають захисного або обмежувального характеру, а сприяють розвитку імунного запалення в тканинах ока.

Видається актуальним вивчення взаємозв'язку між типом імунного реагування та тяжкістю патологічного процесу, а також вивчення впливу даного типу імунного реагування на перебіг захворювання. Вивчення молекулярного профілю лімфоциту дозволяє оцінити функціонування системи імунного гомеостазу за різних форм офтальмопатології.

Даний напрямок досліджень ставить питання про пошук нових таргетних препаратів, які сприяють відновленню порушеного імунного гомеостазу.

Важливим є розуміння біологічного значення тих чи інших молекулярно-рецепторних змін лімфоцитів при різній офтальмопатології для виявлення молекулярних терапевтичних мішеней.

Вивчення експресії поверхневих мембранних рецепторів лімфоцитів, що забезпечують міжклітинні контакти та регуляторні функції, призведе до розробки нових технологій лікування захворювань ока.

Мета. Вивчення рівня експресії молекулярних маркерів активації та регуляції лімфоцитів при різній патології ока (герпетичний кератит, синдром сухого ока, увеїт, неоваскулярна глаукома).

Матеріал і методи. Було обстежено 220 хворих, які перебували на лікуванні у ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України». Вивчення експресії маркерів активації у обстежених хворих проводилося імуногістохімічним методом з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) CD 25 (рецептор IL-2), CD 5 (маркер аутоагресії), CD 95 (маркер апоптозу), CD 54 (маркер міжклітинної адгезії ICAM-1), CD 15 (маркер активації нейтрофілів). Обстеження пацієнтів проводилось у лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України».

Статистична обробка проводилася з використанням методів параметричного та непараметричного аналізу. Накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації, візуалізація одержаних результатів та статистичний аналіз проводилися в електронних таблицях з використанням програми STATISTICA 8.0 (StatSoft.Inc).

Результати. Дослідження, проведені у ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» з вивчення рівня експресії молекули міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1) CD 54 на лімфоцитах периферичної крові у хворих на стромальний герпетичний кератит у різні періоди захворювання показали, що за абсолютними та відносними значеннями даний показник перевищує норму в 4,0-3,1 рази. У період рецидиву хронічного герпетичного кератиту експресія маркера ICAM-1 на 16 % вища, ніж у спокійний період хронічного перебігу (Храменко Н.И., Гайдамака Т.Б., Дрожжина Г.И., Величко Л.Н., Богданова А.В., 2020).

Незважаючи на інтенсивну протівірусну та протизапальну терапію, значний відсоток пацієнтів не реагує на лікування медикаментами щодо герпетичного стромального кератиту.

Імунні фактори, що секретуються інфікованими та неінфікованими епітеліальними клітинами, рекрутують і призводять до активації лімфоцитів, які можуть викликати деструктивні ефекти в стромі рогівки.

Дефіцит або дисфункція регуляторних механізмів активації імунокомпетентних клітин можуть спричиняти імунообумовлений запальний процес.

Взаємодія циркулюючих імунокомпетентних клітин з активованим епітелієм – центральна подія у процесі запалення.

Вивчення молекулярних механізмів пошкодження рогівки при синдромі сухого ока у хворих на цукровий діабет II типу показало, що у пацієнтів, які мали пошкодження рогівки рівень експресії маркера активації нейтрофілів CD 15 становив 46,7 %,

тоді як у пацієнтів без пошкодження рогівки цей показник становив 28,5 % ($p=0,001$) (Жмудь Т.М., Величко Л.М., Дрожжина Г.І., Богданова О.В., 2022).

Разом із захисними функціями нейтрофілів показано існування активованого стану нейтрофілів, яке за певних умов може призводити до пошкоджень тканин рогівки. Запобігання або зменшення адгезії лейкоцитів до епітелію може сприяти зменшенню мікроциркуляторних або клітинних дисфункцій.

Отримані результати свідчать про необхідність розробки нових підходів до лікування синдрому сухого ока.

Імунологічні та молекулярні механізми в тканинах ока запобігають та усувають запалення, підтримують гомеостаз і толерантність до аутоантигенів. Активація імунокомпетентних клітин точно регламентована. Аномальна активація імунної системи призводить до виникнення увеїту.

Вивчення рівня експресії маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих при середньому увеїті показало значне збільшення рівня експресії CD 5, CD 54 (ICAM-1), CD 95 в порівнянні з групою здорових осіб (Величко Л.Н., Зборовская А.В., Курьльцев Н.Б., Богданова А.В., 2021). Вивчення рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів CD 54 (ICAM-1), CD 25, CD 5, CD 95 у пацієнтів із заднім увеїтом показало значне збільшення рівня експресії даних маркерів у порівнянні з групою здорових осіб.

При рецидивуючому хоріоретиніті в період рецидиву експресія CD 5 вище на 24 % ($p<0,05$), ніж при ремісії, що вказує на посилення аутоімунних реакцій при рецидиві.

Дисемінований хоріоретиніт характеризується більш високою експресією (на 15-17 %) маркера апоптозу CD 95, ніж вогнищевий хоріоретиніт ($p<0,05$) (Храменко Н.И., Величко Л.Н., Коновалова Н.В., Богданова А.В., 2021).

Застосування при увеїтах протизапальних препаратів, глюкокортикоїдів, повністю не вирішує завдань терапії. Крім того, існує низка обмежень, протипоказань та побічних ефектів та дані препарати лише частково необхідні патогенетично, тому актуально вдосконалення патогенетичної терапії увеїтів за допомогою нових підходів з урахуванням молекулярних механізмів розвитку імуноопосередкованого запального процесу. Мета терапії полягає у запобіганні реактивації Т-клітин та відновленні імунної толерантності. Це є надзвичайно складною проблемою, оскільки зрив толерантності зазвичай є наслідком багаторівневих порушень.

Проведені дослідження з вивчення рівня експресії ICAM-1 (CD 54) у пацієнтів з неоваскулярною глаукомою після транссклеральної лазерциклокоагуляції на фоні тривалої місцевої протизапальної терапії кеторолаком показали значне зниження внутрішньоочного тиску, зменшення симптомів очного дискомфорту та значне зниження рівня експресії ICAM-1 (CD 54) на лімфоцитах периферичної крові.

Таким чином, зниження експресії коstimуляторних молекул є перешкодою для активації запального процесу у тканинах ока (Гузун О.В., Величко Л.М., Богданова О.В., Задорожний О.С., Король А.Р., 2022).

Висновки. Роль імуноопосередкованих запальних реакцій ока завжди була і залишається в центрі уваги, вивчення молекулярних механізмів цього процесу дає нові молекулярні мішені для фармакотерапії.

У майбутньому необхідно вирішити багато проблем, оскільки багато очних захворювань не піддаються лікуванню препаратами, що застосовуються нині.

Необхідно вивчити, яким чином активаційні молекули регулюються, чи можна ними керувати фармакологічно, редагувати їх активність. Проведення даних досліджень дозволить запропонувати нові терапевтичні підходи для лікування офтальмопатології.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РІВНЯ ЕКСПРЕСІЇ МАРКЕРА АКТИВАЦІЇ НЕЙТРОФІЛІВ CD 15 У ХВОРИХ НА УВЕАЛЬНУ МЕЛАНОМУ З РІЗНИМ РЕЗУЛЬТАТОМ ОРГАНОЗБЕРЕЖНОГО ЛІКУВАННЯ

Величко Л. М., Богданова О. В., Науменко В. О.

ДУ «Інститут Очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; Одеса, Україна

Актуальність. Дослідження, що присвячені вивченню молекулярних механізмів протипухлинного захисту, залишаються актуальними, як з патогенетичної, так і з клінічної точок зору. Активовані нейтрофіли в периферичній крові онкологічних хворих стимулюють проліферацію та ангиогенез пухлинних клітин, що призводить до прогресування пухлинного процесу. Вивчення взаємозв'язку між рівнем експресії молекулярних маркерів активації нейтрофілів та прогресуванням пухлинного процесу може дозволити виділити ці молекули як предиктори прогресування пухлинного процесу.