



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2019-3-48-50>

УДК 617.7-007.57:616.441-092

Е.С. Таскина, С.В. Харинцева

ЗНАЧЕНИЕ ТКАНЕВОЙ ГИПОКСИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

Читинская государственная медицинская академия, 672000, ул. Горького, 39а, тел. 8-(3022)-35-16-59, г. Чита

Резюме

Обследовано 47 человек (18 мужчин и 29 женщин) в возрасте 43 [35; 50] лет. Сформированы 2 группы: клиническая группа – 32 пациента с ЭОП средней степени тяжести и контрольная группа – 15 здоровых лиц. Проводилось офтальмологическое обследование и забор крови на определение концентрации антител к рецептору тиреотропного гормона (TSAbs), гипоксией индуцибельного фактора (HIF-1 α) и растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 (sVCAM-1). Увеличение концентрации sVCAM-1 обнаружено у пациентов клинической группы, чем в контроле ($p<0,05$). Не выявлено статистически значимых различий в уровне HIF-1 α в группах исследования ($p>0,05$). Выявлены прямые корреляции между содержанием sVCAM-1 и HIF-1 α ($r=0,343$; $p<0,05$), которые, вероятно, указывают на то, что факторы, способствующие развитию гипоксии тканей, могут дополнительно активировать эндотелиальные клетки и усиливать воспалительные процессы мягких ретробульбарных тканей.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, тканевая гипоксия, HIF-1 α , эндотелиальная активация, sVCAM-1.

E.S. Taskina, S.V. Kharintseva

THE ROLE OF TISSUE HYPOXIA AND ENDOTHELIAL ACTIVATION IN THE PATHOGENESIS OF GRAVES' OPHTHALMOPATHY

Chita State Medical Academy, Chita

Summary

The study included 47 people (18 men and 29 women) at the age of 43 [35; 50] years. A clinical group was formed by 32 patients with moderate severity of GO. The control group consisted of 15 healthy individuals. Ophthalmologic examination and blood sampling were conducted to determine the concentration of antibodies to the thyroid stimulating hormone receptor (TSAbs), hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1). An increase in the sVCAM-1 concentration was revealed in all patient of the clinical groups in comparison with the control ($p<0,05$). There were no statistically significant differences in HIF-1 α level in all groups ($p>0,05$). A direct correlation between sVCAM-1 and HIF-1 α concentration was found ($r=0,343$; $p<0,05$), which probably indicates that factors contributing to the development of tissue hypoxia can activate endothelial cells and may intensify the inflammatory processes of soft retrobulbar tissues.

Key words: Graves' ophthalmopathy, endocrine ophthalmopathy, tissue hypoxia, HIF-1 α , endothelial activation, sVCAM-1.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) рассматривается как заболевание орбиты, которое характеризуется аутоиммунным воспалением мягких тканей орбиты,

проходящее в своем развитии стадии от отека и лейкоцитарной инфильтрации до развития фиброза мягких ретробульбарных тканей [1]. Важную роль в патогене-

незе лейкоцитарной инфильтрации ретробульбарных тканей и запуску иммунных реакций отводят активации эндотелия сосудов, при котором локально экспрессируются молекулы адгезии [1, 4, 5]. Молекула адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин, который под воздействием протеолитических ферментов отщепляется с клеточной мембраны и выходит в системный кровоток [4]. Растворимую форму VCAM-1 (sVCAM-1) можно использовать в качестве дополнительного лабораторного маркера для оценки активации эндотелия и интенсивности воспалительного процесса при различных патологических состояниях [1, 4].

Материалы и методы

На базе отделения офтальмологии ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1» за период с 2016 по 2018 годы выполнено одноцентровое одномоментное наблюдательное исследование с параллельными группами, в ходе которого клинико-лабораторные показатели клинической группы (пациенты с разными фазами активности ЭОП) сравнивались с контролем (здоровые лица). В подгруппе пациентов с активной фазой было проведено проспективное наблюдательное исследование клинико-лабораторных показателей до и после проведения пульс-терапии глюкокортикостероидами

В физиологических условиях эндотелиоциты практически не экспрессируют адгезивные молекулы. Экспрессия последних возможна при воздействии различных патогенных факторов (гипоксия, действие провоспалительных цитокинов, оксидантный стресс и т. д.) [4]. Последнее время активно изучается влияние кислород-чувствительного протеинового комплекса – гипоксией – индуцибельного фактора 1 α (HIF-1 α), который обеспечивает быстрый и адекватный ответ на гипоксический стресс [7].

Цель исследования – изучить значение тканевой гипоксии и эндотелиальной активации при различных фазах активности ЭОП.

(ГКС) с интервалом в 2 месяца. Проводили офтальмологический осмотр и забор крови на определение концентрации TSABs, sVCAM-1 и HIF-1 α в сыворотке крови. Статистическую обработку данных проводили при помощи программы «STATISTICA 10.0». Для оценки различий рассчитывали медиану, нижний и верхний квартили (Me [25; 75]), критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Для анализа характера и силы взаимосвязей между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Обследовано 47 человек (18 мужчин и 29 женщин: 94 глаза) в возрасте 43 [35; 50] лет, из числа которых сформированы 2 группы исследования: 32 пациента со средней степенью тяжести ЭОП разных фаз активности (клиническая группа) и 15 здоровыми лицами (контрольная группа). В ходе исследования клиническая группа была разделена на две подгруппы: активная фаза ЭОП до и после проведения пульс-терапии ГКС (n=15) и неактивная ЭОП в стадии фиброза (n=17).

Референсное содержание sVCAM-1 в сыворотке крови составило 172,45 [166,2; 193,15] пг/мл. У пациентов с активной ЭОП уровень данной адгезивной молекулы достигал максимальных значений и был в 1,31 раза выше, чем в контроле ($p<0,05$). Статистически значимых различий по содержанию sVCAM-1 у пациентов с различными фазами активности, а также до и после проведения пульс-терапии ГКС не выявлено ($p>0,05$).

Содержание HIF-1 α в контрольной группе составило 1,12 [0,96; 1,26] нг/мл. Не было обнаружено статистически значимых различий в уровне HIF-1 α в группах исследования ($p>0,05$).

При проведении корреляционного анализа, было выявлено наличие прямых средних по силе взаимосвязей между содержанием TSABs и sVCAM ($r=0,67$, $p<0,001$), но титр данных антител не имел корреляции с уровнем HIF-1 α ($r=0,034$; $p>0,05$). Была обнаружена прямая слабая взаимосвязь между концентрацией sVCAM-1 и HIF-1 α ($r=0,343$; $p<0,05$).

Полученные результаты исследования согласуются с данными других авторов. Popławska-Kita A. и соавто-

ры считают, что активация эндотелия играет важную роль в развитии и прогрессии болезни Грейвса на фоне тиреотоксикоза за счет дисрегуляции сосудистого тонуса [6]. Nowak M. и соавторы определили уровень sVCAM-1 у пациентов с ЭОП до и после проведения пульс-терапии ГКС и сравнили с контролем. После лечения содержание данных молекул адгезии оставалась выше, чем в группе контроля [5]. Muller W.A. и соавторы выявили, что sVCAM-1 обладает селективной лейкоцитарной адгезией, обеспечивая накопление мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления хронической [4].

Также была выявлена прямая корреляция между высокой концентрацией молекул адгезии (sICAM-1, sVCAM-1, sELAM-1) и курением как у пациентов с ЭОП, так и в группе контроля. Причем при повышении их концентрации заболевание протекало в более тяжелой форме [3]. Görtz G.E. и соавторы нашли корреляцию между высокой концентрацией HIF-1 α и активностью ЭОП на фоне курения. При этом HIF-1 α стимулировала орбитальный адипогенез, а также выработку тромбоцитарного фактора роста, что способствовало раннему фиброзированию мягких ретробульбарных тканей [2].

Таким образом, эндотелиальная активация имеет важное значение в развитии и прогрессии ЭОП. Необходимо дальнейшее углубленное изучение факторов (курение, тиреотоксикоз, оксидантный стресс), способствующих запуску и хронизации воспаления мягких тканей орбиты.

Выводы

1. ЭОП независимо от фазы активности характеризуется наличием эндотелиальной активации, с мак-

симальным повышением sVCAM-1 в активную фазу заболевания.

2. Факторы, способствующие развитию гипоксии тканей, возможно, могут дополнительно активировать эндотелиоциты сосудов и усиливать инфильтративно-

воспалительные процессы в мягких ретробульбарных тканях.

Литература

1. Bahn R.S. Current insights into the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy // *Horm. Metab. Res.* – 2015. – Vol. 47. – № 10. – P. 773-778. doi: 10.1055/s-0035-1555762.
2. Gortz G.E. Hypoxia-dependent HIF-1 activation impacts on tissue remodeling in Graves' ophthalmopathy – implications for smoking // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 9. P. 4834-4842. doi: 10.1210/jc.2016-1279.
3. Meer J.W.C.V.D., Prummel M.F., Wiersinga W.M. Smoking and disease severity are independent determinants of serum adhesion molecule levels in Graves' ophthalmopathy // *Clinical & Experimental Immunology.* – 2002. – Vol. 127 (2). – P. 316-320.
4. Muller W.A. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration // *Annu. Rev. Pathol.* – 2011. – Vol. 14. – P. 323-344. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130224.

5. Nowak M., Wielkoszyński T., Kos-Kudła B., et al. The blood concentration of intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in patients with active thyroid-associated orbitopathy before and after methylprednisolone treatment // *Endokrynol. Pol.* – 2007. – Vol. 58 (6). – P. 487-491.
6. Popławska-Kita A., Szelachowska M., Modzelewska A., et al. Endothelial dysfunction in Graves' disease // *Adv. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 58(1). – P. 31-37.
7. Zimna A., Kurpisz M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis: applications and therapies // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 549412. doi: 10.1155/2015/549412.

Literature

1. Bahn R.S. Current insights into the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy // *Horm. Metab. Res.* – 2015. – Vol. 47. – № 10. – P. 773-778. doi: 10.1055/s-0035-1555762.
2. Gortz G.E. Hypoxia-dependent HIF-1 activation impacts on tissue remodeling in Graves' ophthalmopathy – implications for smoking // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 9. P. 4834-4842. doi: 10.1210/jc.2016-1279.
3. Meer J.W.C.V.D., Prummel M.F., Wiersinga W.M. Smoking and disease severity are independent determinants of serum adhesion molecule levels in Graves' ophthalmopathy // *Clinical & Experimental Immunology.* – 2002. – Vol. 127 (2). – P. 316-320.
4. Muller W.A. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration // *Annu. Rev. Pathol.* – 2011. – Vol. 14. – P. 323-344. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130224.

5. Nowak M., Wielkoszyński T., Kos-Kudła B., et al. The blood concentration of intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in patients with active thyroid-associated orbitopathy before and after methylprednisolone treatment // *Endokrynol. Pol.* – 2007. – Vol. 58 (6). – P. 487-491.
6. Popławska-Kita A., Szelachowska M., Modzelewska A., et al. Endothelial dysfunction in Graves' disease // *Adv. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 58(1). – P. 31-37.
7. Zimna A., Kurpisz M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis: applications and therapies // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 549412. doi: 10.1155/2015/549412.

Координаты для связи с авторами: Таскина Елизавета Сергеевна – очный аспирант кафедры офтальмологии ЧГМА, тел. +7-924-472-63-32, e-mail: taskins@yandex.ru; Харинцева Светлана Владимировна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой офтальмологии ЧГМА, тел. +7-914-355-23-39, e-mail: s.v.19.28@mail.ru.

