

Особливості імунологічного статусу та чутливості Т-лімфоцитів периферичної крові до функціональних нейротрансмітерів у хворих на неврит зорового нерва

Н. І. Храменко¹, канд. мед. наук; Л. М. Величко¹, д-р мед. наук; Н. В. Коновалова^{1,2}, д-р мед. наук; О. В. Богданова¹, канд. біол. наук; Т. М. Серебріна¹, канд. мед. наук; Ю. О. Журавок^{1,2}, канд. мед. наук

¹ ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»;

² Одеський національний медичний університет
Одеса (Україна)

Актуальність. Неврит зорового нерва (НЗН) належить до запальних уражень зорового нерва. Вивчення патернів експресії субпопуляцій імунних клітин і їх генів має вагомий значення для виявлення ролі та впливу кожної з них у ранньому патологічному процесі на перебіг НЗН.

Мета: вивчити стан імунологічного статусу та чутливості Т-лімфоцитів периферичної крові до нейротрансмітерів адреналіну й ацетилхоліну у хворих на неврит зорового нерва та його наслідки.

Матеріал і методи. Обстеження пройшли 45 хворих з НЗН нез'ясованої етіології (ідіопатичний), які становили 3 групи: 1-а група – хворі з гострим первинним НЗН, 2-а група – хворі з переходом НЗН до часткової атрофії зорового нерва (ЧАЗН), 3-я група – хворі з наслідками НЗН зі структурною патологією заднього полюса; 4-а група – контроль – 27 здорових волонтерів. Специфічну чутливість лімфоцитів до адреналіну й ацетилхоліну оцінювали за допомогою комплексної методики оцінювання індивідуальної чутливості організму до лікарських засобів за допомогою методу паралельних проб.

Результати. У гострому періоді ідіопатичного НЗН підвищена активність клітинного імунітету: кількості клітин у субпопуляціях CD3, CD4, CD8. Імунорегуляторний індекс (ІРІ) при гострому НЗН не відрізнявся від норми. Відзначали підвищення активності елементів гуморального імунітету: підвищення абсолютної кількості В-лімфоцитів, рівня IgA, IgM при гострому НЗН. Характерним при наслідках НЗН було зниження до норми абсолютної кількості CD3 і CD4 порівняно з гострим НЗН, знизився порівняно з контролем рівень CD8. Абсолютна кількість Т-клітин периферичної крові, чутливих до адреналіну в 1-й, 2-й і 3-й групах, була вищою, відповідно, у 3,4 раза, 2,4 раза, 1,7 раза у хворих на НЗН і його наслідки, ніж у контролі. Абсолютна кількість Т-клітин периферичної крові, чутливих до ацетилхоліну в 1-й і 2-й групах, була вищою, відповідно, у 2,8 раза і 2,6 раза, ніж у контролі. Визначено значущі прямі кореляційні зв'язки рівня Т-клітин з експресією рецепторів до адреналіну й ацетилхоліну з кількістю лейкоцитів і з субпопуляціями лімфоцитів: CD3; CD4; CD8; CD19; CD16.

Висновки. У групі гострого НЗН підвищені рівні деяких елементів клітинної ланки імунітету: CD3, CD4, CD8, а також елементів гуморального імунітету: В-лімфоцитів, IgA, IgM, ніж у контрольній групі. Фактор латеральності НЗН у всіх хворих вплинув тільки на відносну кількість лімфоцитів, CD8% та ІРІ. У хворих на НЗН і його наслідки абсолютна кількість Т-лімфоцитів периферичної крові, чутливих до адреналіну й ацетилхоліну, була вищою, ніж у контролі. Визначено значущі прямі кореляційні зв'язки рівня Т-лімфоцитів з експресією рецепторів до адреналіну й ацетилхоліну з кількістю лейкоцитів і з деякими субпопуляціями лімфоцитів.

Ключові слова:

зоровий нерв, неврит зорового нерва, імунограма, Т-лімфоцити з експресією рецепторів до адреналіну й ацетилхоліну

Вступ. Неврит зорового нерва (НЗН) належить до запальних уражень зорового нерва, які можуть призводити до гострих або підгострих порушень зорових функцій. Найчастіше НЗН зустрічається в людей молодого віку, може бути першим проявом захворювань центральної нервової системи [1, 2]. За даними сучасної літератури, більшість випадків НЗН є ідіопатичними [3, 4]. Також НЗН може бути пов'язаним із

рецидивуючими демієлінізуючими захворюваннями, найчастіше із розсіяним склерозом (РС), рідше зі спектрами захворювань, пов'язаних з антитілами: оптикомієлітом і хворобою мієлінових олігодендроцитарних

глікопротеїнових антитіл [5]. Ще виділяють хронічну/рецидивну запальну оптичну нейропатію (CRION) та НЗН, асоційований із саркоїдозом [4]. Номенклатуру, що визначає різноманітні підтипи НЗН, уточнюють, доки немає єдиної експертної оцінки стосовно їх. Такі досягнення в галузі імунології, як серологічна діагностика з визначенням біомаркерів-антитіл до демієлінізуючих захворювань, розширили наші знання з частини підтипів НЗН. Але не для всіх підтипів виділено специфічні серологічні та радіологічні біомаркери [5]. Більше ніж два десятиріччя тому вивчали роль CD4+ і CD8+ Т-клітин, експресію білка-попередника амілоїду в пошкоджених аксонах при демієлінізації [6], роль В-клітин CD19 (+) у патогенезі дебюту гострого демієлінізуючого НЗН [7], характеристики субпопуляції Т-лімфоцитів при ідіопатичному невриті зорового нерва [8]. Але патофізіологія і природний перебіг ідіопатичного неврити зорового нерва вивчені недостатньо [9]. Дослідження патернів експресії субпопуляцій імунних клітин і їх генів має вагомe значення для виявлення ролі та впливу кожної з них у ранньому патологічному процесі НЗН [7]. У сучасній літературі в поодиноких роботах приділяють увагу особливостям експресії адренергічної та ацетилхолінової рецепції на імунокомпетентних клітинах крові при запальних процесах [10]. Відомо, що лімфоцити мають різної щільності й чутливості адренергічні рецептори [11], а також мускаринові та нікотиніві ацетилхолінові рецептори [12]. Участь цих компонентів імунної системи в патофізіології запального процесу при патології зорового нерва вивчено недостатньо. Сьогодні стверджується, що своєчасна діагностика високого рівня необхідна для швидкого ухвалення рішення про відповідне лікування НЗН, важлива для максимального відновлення зору та приведення до мінімуму можливості рецидивів [4].

Мета: вивчити стан імунологічного статусу та чутливості Т-лімфоцитів периферичної крові до нейротрансмітерів адреналіну й ацетилхоліну у хворих на неврит зорового нерва та його наслідки.

Матеріал і методи

У лабораторії імунології та лабораторії функціональних методів дослідження органу зору ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМНУ» пройшли обстеження 45 хворих з НЗН нез'ясованої етіології (ідіопатичний НЗН), серед них – 25 жінок і 20 чоловіків (хворих очей – 82), які становили 3 групи, з них 1-а група – 27 хворих (38 очей) із гострим первинним невритом зорового нерва (термін захворювання від перших симптомів до діагнозу із цим обстеженням (Median (Q 1-u)) – 12 (7–30) діб, у всіх хворих 1-ої групи реєстрували клінічну картину неврита (папіліту); 2-а група – 9 хворих (13 очей) із переходом неврита зорового нерва в часткову атрофію зорового нерва (ЧАЗН), серед них – 5 хворих із монолатеральним невритом (5 очей), 4 хворих – із білатеральним невритом (8 очей), термін захворювання від

перших симптомів до діагнозу (Median Q (1-u)) – 1080 (180–1825) діб; 3 група – 9 хворих (14 очей) із наслідком неврита зорового нерва з ускладненнями (набряк у ділянці макули, дистрофія ділянки макули, відшарування заднього гіалоїду з тракцією в зоні макули), серед них – 4 хворих із монолатеральним невритом (4 ока), 5 хворих із білатеральним невритом (10 очей), термін захворювання від перших симптомів до діагнозу (Median (Q 1-u)) – 700 (150–1440) діб. Вік хворих – $37,8 \pm 11,3$ року. 4 групу (контрольну) становили 27 здорових волонтерів аналогічного віку.

У роботі передбачено заходи щодо забезпечення безпеки та здоров'я пацієнтів, дотримання їхніх прав, людської гідності й моральних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини й відповідних законів України. Письмова інформована згода отримана від кожного учасника після докладного пояснення характеру дослідження. Автори вжили всіх необхідних заходів щодо забезпечення анонімності даних після залучення індивідуальної згоди на використання даних з історії хвороби.

Усім пацієнтам проведено клінічне офтальмологічне обстеження, включаючи гостроту зору, тонометрію, біомікроскопію, офтальмоскопію з розширенням зіниці, вимірювання осевої довжини ока, поріг електричної чутливості зорового нерва та критичної частоти злиття мелькань по фосфену, кінетичну периметрію, периметрію Humphrey (стандарт 24-2 SITA; CarlZeissMeditec); у разі уточнення діагнозу – ОКТ ділянки макули, диска зорового нерва та перипапілярної сітківки. Пацієнти проходили консультації невропатолога, МРТ та КТ головного мозку. Випадки із розсіяним склерозом і діабетом виключено з обстеження.

Субпопуляції лімфоцитів і молекулярних маркерів активації лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл гістоімуноцитохімічним методом. Забір крові проводили з ліктьової вени одноразовою вакуумною системою, 4–5 мл гепаринізованої крові розбавляли 0,9% розчином NaCl у 2 рази. Мікроскопія – при збільшенні об'єктива $\times 80$, окуляра $\times 15$. Клітини, які містять антиген, що зв'язується з пероксидазою хрому, мають по краю цитоплазми темний обідок коричневого кольору. Для оцінювання специфічної чутливості лімфоцитів до адреналіну й ацетилхоліну використовували комплексну методику оцінювання індивідуальної чутливості організму до препаратів, розроблену в лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» за допомогою методу паралельних проб [13, 14]. Вона полягає в отриманні лімфоцитів, проведенні їх специфічної культивуації з досліджуваними препаратами та подальшим використанням імуногістохімічного ПАП-методу за допомогою моноклональних антитіл [15].

Основні етапи цієї методики полягають у такому: одержання лімфоцитарної суспензії шляхом центри-

фугування (розчин фіколу щільністю $1,076 \text{ г/см}^3$) і дворазового очищення клітин; паралельна інкубація протягом 1 години при 37°C в імунологічному планшеті: 1) 0,05 мл клітинної суспензії лімфоцитів і 0,05 мл фізрозчину; 2) 0,05 мл клітинної суспензії лімфоцитів і 0,05 мл 0,18% розчину адреналіну (для розведення використовувався готовий стерильний розчин, виробник – Дарниця, Україна); 3) 0,05 мл клітинної суспензії лімфоцитів і 0,05 мл 0,1% розчину ацетилхоліну хлориду (виробник – НПФ Сінбіас, Україна) (суху речовину розбавляли готовим фізрозчином). Концентрацію використовуваних розчинів препаратів розробили попередні дослідники [14]. Далі використовували стандартну імуногістохімічну методику визначення Т-лімфоцитів (CD3) з використанням моноклональних антитіл. Під час розрахунку результатів визначали кількість CD3 в дослідних пробах (з адреналіном та ацетилхоліном) і кількість CD3 в контрольних зразках (із фізрозчином). Досліджували молекулярні маркери активації лімфоцитів за допомогою моноклональних антитіл крові імуноцитохімічним методом.

Статистичний аналіз проводили в електронних таблицях із використанням програми STATISTICA 8.0 (StatSoft. Inc). Номінальні дані описували із зазначенням абсолютних значень і відсоткових часток. Кількісні показники оцінювали відповідно до нормального розподілу за Shapiro-Wilk тестом. У разі нормального розподілу дані об'єднували у варіаційні ряди, у яких розраховували середні арифметичні величини (M) і стандартні відхилення (SD), межі 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Під час порівняння середніх величин нормально розподілених сукупностей розраховували t-критерій Стьюдента. Сукупності кількісних показників, розподіл яких відрізнявся від нормального, описували за допомогою значень медіани (Median) і нижнього та верхнього кватилів (Q_{low} - Q_{up}). Для їх порівняння використовували U-критерій Манна-Уїтні. Відмінності показників уважали статистично значущими за рівня значущості $p \leq 0,05$. Силу кореляційних зв'язків досліджували за коефіцієнтами Спірмена-Пірсона. Для виявлення факторів, що характеризують зв'язок між групами ознак, використовували дисперсійний одно- й багатofакторний аналіз (ANOVA), основні результати якого представлені графічно й у прояві ефекту впливу за значенням F-критерію та рівня значимості.

Результати

Кількість лейкоцитів у периферичній крові в 1-й групі при гострому НЗН загалом дорівнює $8,5 \cdot 10^6/\text{л}$ 95% ДІ (7,3–9,7) $\cdot 10^6/\text{л}$, що вище на 41,6%, ніж у 2-й групі – $6,12 \cdot 10^6/\text{л}$ с 95% ДІ (3,4–8,8) $\cdot 10^6/\text{л}$ ($p=0,039$) і 3-й групі – $5,9 \cdot 10^6/\text{л}$ с 95% ДІ (4,6–7,2) $\cdot 10^6/\text{л}$ ($p=0,004$), а також вище на 57% ($p=0,000$), ніж у 4-й групі (контролю) – $5,4 \cdot 10^6/\text{л}$ с 95% ДІ (5,1–5,7) $\cdot 10^6/\text{л}$ (рис. 1). Факторний дисперсійний аналіз виявив вплив фактору перебігу НЗН на рівень лейкоцитів: ефект $F=4,38$

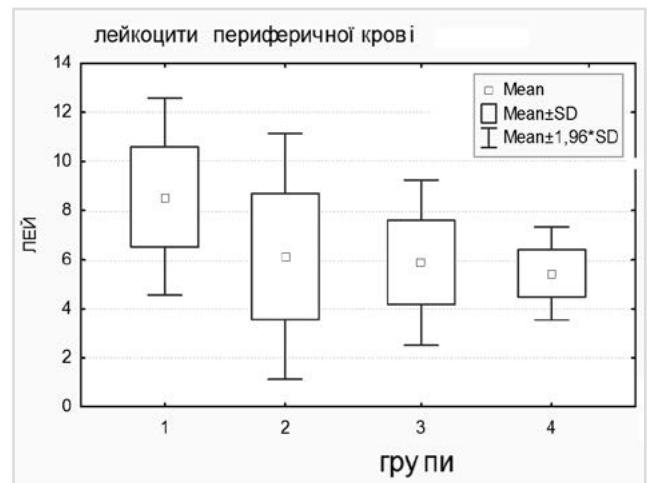


Рис. 1. Кількість лейкоцитів у периферичній крові у хворих на НЗН та його наслідки.

($p=0,024$), але впливу фактору моно- або білатеральності процесу не виявлено $F=0,64$ ($p=0,43$). Взаємодії між цими факторами немає.

Під час однофакторного дисперсійного аналізу визначали вплив латеральності НЗН і його наслідків на відносну кількість лімфоцитів: $F=9,2$ ($p=0,0039$). Загалом за групами хворих при монолатеральному НЗН відносна кількість лімфоцитів дорівнювала $(31,0 \pm 9,3)\%$ із 95% ДІ (27,9–35,1)%, при білатеральному НЗН була на 32% більша ($p=0,004$) – $(41,2 \pm 13,1)\%$ із 95% ДІ (35,3–47,2)% ($p=0,004$).

Під час аналізу клітинної ланки імунітету виявлено, що в групі гострого НЗН рівні абсолютної кількості таких Т-субпопуляцій, як CD3, CD4, CD8, були значно вищими, ніж у контрольній групі (медіани 4-ї групи (контролю): CD3=1007 кл/мл; CD4=645 кл/мл; CD8=274 кл/мл) відповідно 1,8 ($p=0,0008$); 2,05 ($p=0,00002$); 1,44 рази ($p=0,004$). У групі переходу НЗН у ЧАЗН абсолютна кількість CD3 менша в 1,5 рази, ніж за НЗН ($p=0,008$) (табл. 1). У групі переходу з НЗН з ураженням заднього полюса абсолютний рівень CD3 і CD4 не відрізнявся від контролю й був меншим, відповідно, в 1,9 рази ($p < 0,05$) і 1,8 рази, ніж у групі гострого НЗН (табл. 1). Рівні відносної кількості (%) CD3 і CD4 по групах не відрізнялися. Відносний рівень CD8 групи переходу НЗН у ЧАЗН був знижений порівняно з контролем на 33% ($p=0,03$). У контролі CD8 дорівнював $18,2 \pm 5,4\%$ (табл. 1). Загалом у всіх хворих на відносний рівень CD8 впливав фактор білатеральності НЗН ($F=5,4$; $p=0,02$). При монолатеральному НЗН CD8 дорівнює $(15,2 \pm 3,9)\%$, при білатеральному – $(12,8 \pm 3,8)\%$, на 15,7% менше. Імунорегуляторний індекс (IPI, $CD4\%/CD8\%$) при НЗН не відрізнявся від норми ($2,5 \pm 0,9$), але підвищений у 2-й групі на 56% ($p=0,038$) (табл. 1). На IPI впливав фактор білатеральності НЗН ($F=6,1$; $p=0,016$) (рис. 2) у зв'язку з наведеним вище впливом цього фактора на CD8. При білатеральному НЗН IPI на 20% збільшений.

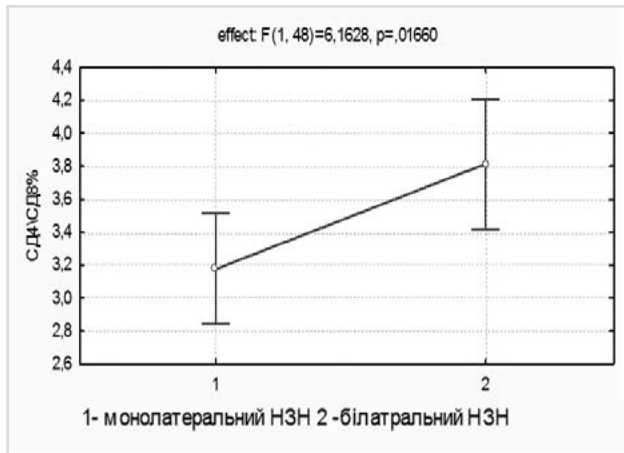


Рис. 2. Вплив фактору білатеральності НЗН у всіх групах на ІРІ (CD4%/CD8%)

Під час розгляду особливостей гуморального імунітету визначали підвищення абсолютної кількості В-лімфоцитів (CD 19) при НЗН порівняно з контролем (медіана 4-ї групи – 236 кл/мл) у 2,05 раза ($p=0,00009$) і в 1,9 раза ($p=0,004$) порівняно з 3-ю групою (таблиця 2). Рівень Ig A був підвищений у 1,5 раза ($p=0,001$) при НЗН і в 1,47 раза ($p=0,02$) у разі його переходу до ЧАЗН порівняно з групою контролю ($1,9 \pm 0,5$) г/л. Рівень Ig M був вищим за норму в 1,4 раза ($p=0,01$) лише в 3-й групі пацієнтів. А ось рівень Ig G у групі НЗН на 12,5% ($p=0,02$) був нижчим за контроль ($14,4 \pm 2,3$) г/л, так само як і в 3-й групі – нижчим на 18,8% ($p=0,007$) (табл. 2).

Абсолютна кількість природних кілерів у 1-й групі має тенденцію до підвищення, близького до значущого ($p=0,06$) порівняно з контролем (медіана 4-ї групи=196

кл/мл) (табл. 3). Абсолютна кількість фагоцитуючих нейтрофілів при НЗН вища, ніж у контрольній групі (медіана 4-ї групи=2926 кл/мл), на 9,6% ($p=0,0002$), вища, ніж у разі переходу НЗН у ЧАЗН, на 75% ($p=0,001$) і вища, ніж у разі виходу НЗН з ураженням заднього полюса, на 43% ($p=0,03$) (табл. 3).

Факторний дисперсійний аналіз виявив вплив фактору періоду перебігу хвороби НЗН на відносний рівень Т-клітин периферичної крові, чутливих до адреналіну ($F=4,01$, $p=0,013$), впливу фактору моно- або білатеральності процесу не виявлено ($F=1,1$, $p=0,3$).

Абсолютна кількість Т-клітин периферичної крові, чутливих до адреналіну в 1-й, 2-й і 3-й групах, вища, відповідно, у 3,4 раза ($p=0,006$), у 2,4 раза ($p=0,02$), у 1,7 раза ($p=0,03$), ніж у контролі (медіана 4-ї групи=115 кл/мл). Відносна кількість Т-клітин, чутливих до адреналіну, загалом мала такі самі співвідношення, як і їх абсолютна кількість. Абсолютна кількість Т-клітин, чутливих до адреналіну, у 1 групі у 2,06 раза вища ($p=0,007$), ніж у 3 групі (табл. 4).

Факторний дисперсійний аналіз показав вплив фактору періоду перебігу хвороби НЗН на відносний рівень Т-клітин периферичної крові, чутливих до ацетилхоліну ($F=3,7$, $p=0,03$). Впливу фактору моно- або білатеральності процесу не виявлено ($F=0,25$, $p=0,6$). Абсолютна кількість Т-клітин периферичної крові, чутливих до ацетилхоліну, у 1-й і 2-й групах вища, відповідно, у 2,8 раза ($p=0,0005$) і 2,6 раза ($p=0,017$), ніж у контролі (медіана 4-ї групи=129 кл/мл) (таблиця 4). Абсолютна кількість Т-клітин, чутливих до ацетилхоліну, у 1-й групі в 1,9 раза вища ($p=0,001$), ніж у 3-й групі (табл. 4). Відносна кількість Т-клітин, чутливих до ацетилхоліну, переважно мала ту саму пропорцію співвідношень, як й абсолютна кількість Т-клітин.

Таблиця 1. Показники клітинного імунітету у хворих на НЗН і його наслідки

Нозологічна форма	№ групи	CD3		CD4		CD8		CD4/CD8 (імунорегуляторний індекс)
		кл/мл Median (Q_{low-up})	% $M \pm SD$	кл/мл Median (Q_{low-up})	% $M \pm SD$	кл/мл Median (Q_{low-up})	% $M \pm SD$	$M \pm SD$
НЗН (n=27)	1	1805 (1188–2080)	60 \pm 8,4	1325 (886–1390)	45,8 \pm 3,9	395 (282–500)	14,4 \pm 4,5	3,5 \pm 1,1
Перехід НЗН до ЧАЗН (n=9)	2	1227 (954–1517)	59,6 \pm 1,6	872 (731–1208)	45,0 \pm 2,0	257 (207–293)	12,0 \pm 2,5	3,9 \pm 0,8
Інші наслідки НЗН (n=9)	3	954 (1635–1893)	59,9 \pm 4,2	731 (730–1020)	46,3 \pm 4,2	207 (207–388)	13,7 \pm 4,0	3,5 \pm 0,4
Контроль (n=27)	4	1007 (772–1104)	64,8 \pm 5,8	645 (575–736)	43,1 \pm 5,7	274 (198–322)	18,2 \pm 5,4	2,5 \pm 0,9
Рівень значущих відмінностей		$P_{1-4}=0,0008$ $P_{1-3}=0,008$	-	$P_{1-4}=0,00002$ $P_{2-4}=0,02$ $P_{1-2}=0,008$	-	$P_{1-4}=0,004$ $P_{1-3}=0,01$	$P_{2-4}=0,03$	$P_{2-4}=0,038$

Примітка: Median – медіана, Q_{low-up} – нижній-верхній квантилі (25–75%), M – середнє арифметичне, SD – стандартне відхилення; n – кількість пацієнтів, НЗН – неврит зорового нерва, ЧАЗН – часткова атрофія зорового нерва.

Таблиця 2. Показники гуморального імунітету у хворих на НЗН та його наслідки

Нозологічна форма	№ групи	CD19 (В- лімфоцити)		Ig A	Ig M	Ig G
		Кл/мл Median (Q_{low-up})	% M±SD	г/л M±SD	г/л M±SD	г/л M±SD
НЗН n =27	1	486 (339-609)	17,1±2,9	2,9±0,5	1,1±0,2	12,6±2,0
Перехід НЗН до ЧАЗН n=9	2	266 (207-506)	14,0±2,0	2,8±0,2	1,1±0,1	13,3±2,1
Інші наслідки НЗН n =9	3	254 (450-514)	13,5±4,0	2,5±1,2	1,3±0,3	11,7±2,2
Контроль n =27	4	236 (178-278)	15,7±3,4	1,9±0,5	0,9±0,2	14,4±2,3
Рівень значущих відмінностей		$P_{1-4}=0,00009$ $P_{1-3}=0,004$	$P_{1-2}=0,05$	$P_{1-4}=0,001$ $P_{2-4}=0,02$	$P_{3-4}=0,01$	$P_{1-4}=0,02$ $P_{3-4}=0,007$

Примітка: Median – медіана, Q_{low-up} – нижній – верхній квартилі (25-75%), M – середнє арифметичне, SD – стандартне відхилення; n – кількість пацієнтів, НЗН – неврит зорового нерва, ЧАЗН – часткова атрофія зорового нерва.

Таблиця 3. Рівень природних кілерів і фагоцитуючих нейтрофілів у хворих на НЗН і його наслідки

Нозологічна форма	№ групи	CD 16 (природні кілери)		Фагоцитуючі нейтрофіли	
		кл/мл Median (Q_{low-up})	% M±SD	Кл/мл Median (Q_{low-up})	% M± SD
НЗН n=27	1	352 (146–330)	10,4±3,3	3207 (2791–4392)	74,8±11,8
Перехід НЗН до ЧАЗН n=9	2	305 (143–506)	13,7±6,2	1834 (1442–3952)	68,6±13,4
Інші наслідки НЗН n=9	3	178 (143–205)	11,0±2,7	2240 (1422–3255)	64,8±9,9
Контроль n=27	4	196 (102–233)	12,4±3,9	2926 (2162–2954)	67±5,2
Рівень значущих відмінностей		-	-	$P_{1-4}=0,0002$ $P_{1-2}=0,001$ $P_{1-3}=0,03$	$P_{1-4}=0,0002$

Примітка: Median – медіана, Q_{low-up} – нижній-верхній квартилі (25–75%), M – середнє арифметичне, SD – стандартне відхилення; n – кількість пацієнтів, НЗН – неврит зорового нерва, ЧАЗН – часткова атрофія зорового нерва.

Визначено значущі ($p<0,05$) прямі кореляційні зв'язки рівня Т-клітин з експресією рецепторів до адреналіну з кількістю лейкоцитів $r=0,59$ і з субпопуляціями лімфоцитів: 1) CD3 $r=0,74$; 2) CD4 $r=0,74$; 3) CD8 $r=0,69$; 4) CD19 $r=0,63$ 5) CD16 $r=0,69$. Визначено значущі ($p<0,05$) прямі кореляційні зв'язки рівня Т-клітин з експресією рецепторів до ацетилхоліну з кількістю лейкоцитів $r=0,55$; із субпопуляціями лімфоцитів: 1) CD3 $r=0,77$; 2) CD4 $r=0,74$; 3) CD8 $r=0,69$; 4) CD19 $r=0,66$ 5) CD16 $r=0,72$. Величини коефіцієнтів кореляції Т-чутливих клітин до адреналіну й ацетилхоліну до однойменних субпопуляцій лімфоцитів суттєво не відрізнялися.

Обговорення

У сучасній літературі імунологічний статус пацієнтів при НЗН указують переважно в разі демієлінізуючого процесу. Припускають, що аутореактивні CD4+ Т-клітини активуються в периферичній крові чужорідними антигенами, які нагадують білки мієліну центральної нервової системи (ЦНС). Після цього такі клітини CD4+ мігрують через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) за рахунок експресії запальних цитокинів, таких як IFN- γ та IL-1, викликаючи пошкодження мієліну. Також бере участь і гуморальний імунітет: на ранній стадії НЗН активуються CD19+ В-клітини [7]. У роботі в гострому періоді ідіопатичного НЗН ми відзначили підвищення активності клітинного імунітету

Таблиця 4. Показники рівня Т-клітин периферичної крові, чутливих до адреналіну й ацетилхоліну, у хворих на неврит і його наслідки

Нозологічна форма	№ групи	Чутливість Т-лімфоцитів до нейротрансмітерів			
		адреналін		ацетилхолін	
		кл/мл Median (Q_{low-up})	% M±SD	кл/мл Median (Q_{low-up})	% M±SD
НЗН n=27	1	394 (284–460)	14,4±3,8	366 336–394	13,5±2,6
Перехід НЗН до ЧАЗН n=9	2	291 (174–424)	13,4±3,5	334 (190–349)	14,0±2,5
Інші наслідки НЗН n=9	3	191 (113–287)	11,1±5,5	192 (190–219)	11,7±2,9
Контроль n=27	4	115 (86–203)	7,3±2,9	129 (106–199)	7,8±1,9 (6,0–9,4)
Рівень значущих відмінностей		$p_{1-4}=0,006$ $p_{2-4}=0,02$ $p_{3-4}=0,03$ $p_{1-3}=0,007$	$p_{1-4}=0,0001$ $p_{2-4}=0,004$	$p_{1-4}=0,0005$ $p_{2-4}=0,017$ $p_{1-3}=0,001$	$p_{1-4}=0,00002$ $p_{2-4}=0,0009$ $p_{3-4}=0,03$ $p_{1-3}=0,05$

Примітка: Median – медіана, Q_{low-up} – нижній-верхній квартилі (25–75%), M – середнє арифметичне, SD – стандартне відхилення; n – кількість пацієнтів, НЗН – неврит зорового нерва, ЧАЗН – часткова атрофія зорового нерва.

– рівня кількості клітин у субпопуляціях CD3, CD4, CD8 порівняно з контролем. IPI при гострому НЗН не відрізнявся від норми. За літературними даними, при НЗН невідомої етіології співвідношення (IPI) індукторних (хелперів) (CD4) та цитотоксичних (CD8) Т-лімфоцитів статистично не відрізнялося від значень контрольної групи [16]. Це відповідає нашим даним. Також відзначали підвищення активності елементів гуморального імунітету: зростання абсолютної кількості В-лімфоцитів, рівня Ig A, Ig M при гострому НЗН порівняно з контролем. У літературі ми знайшли підтвердження активації гуморального імунітету в гострому періоді НЗН [7]. Однак ми зазначаємо зменшення рівня Ig G нижче за рівень контролю. Також у гострому періоді НЗН наявне підвищення рівня фагоцитуючих нейтрофілів порівняно з контролем. Таких даних у доступній літературі немає. Таким чином, у гострому періоді НЗН відзначається активація як клітинного, так і гуморального імунітету.

У роботі проведено порівняльну характеристику імунного статусу при ускладнених наслідках НЗН та при гострому періоді НЗН. Характерними особливостями клітинного імунітету при наслідках НЗН було зниження абсолютної кількості CD3 і CD4 в порівнянні з гострим НЗН, їх нормалізація. При переході НЗН у ЧАЗН порівняно з контролем рівень CD8% знизився. Ось ці характерні пропорції співвідношення імунокомпетентних клітин в результаті відбилися у підвищенні IPI (CD4/CD8) у групах НЗН, що пов'язано зі зменшенням рівня цитотоксичних Т-клітин. Так, зменшувався показник CD8% при переході НЗН в ЧАЗН, що призводить до збільшення IPI на 56%. Таким чином, під час наслідків НЗН нормалізується рівень Т-лімфоцитів

і Т-хелперів, але змінюється співвідношення Т-клітин, пов'язане з недостатністю рівня цитотоксичних Т-клітин. У попередній нашій роботі, присвяченій ускладненим гіпертензією увеїтам, було показано, що при синдромі Познера-Шлоссмана та гетерохромному увеїті Фукса рівень IPI був вищим, ніж при неускладненому ідіопатичному увеїті [17].

При наслідках неврита рівень В-лімфоцитів (CD19) зменшується порівняно з гострим процесом, проте залишаються високими рівні IgA і IgM. І навпаки, рівень IgG залишається нижчим за рівень контролю, як при гострому процесі, так і під час наслідків НЗН. Ця ригідність зміни рівня цих Ig відображає особливості регулювання гуморального імунітету.

Рівень чутливих до адреналіну й ацетилхоліну Т-клітин периферичної крові підвищений у хворих усіх груп НЗН порівняно з контролем. Але рівні цих клітин були найвищими як у гострому періоді НЗН, так і в разі переходу в ЧАЗН. У попередній роботі, присвяченій задньому увеїту, ми визначили, що абсолютний і відносний рівні лімфоцитів із рецепторами до адреналіну/ацетилхоліну у хворих на задній увеїт були підвищені порівняно з нормою. При рецидивах були значущо вищі абсолютні показники рівня експресії рецепторів до адреналіну/ацетилхоліну порівняно з періодом ремісії. Але й у період ремісії показники експресії рецепторів до адреналіну/ацетилхоліну у хворих на задній увеїт залишаються вищими за норму [10].

Ми також виявили кореляцію рівня Т-лімфоцитів, чутливих до цих нейротрансмітерів, до великого масиву субпопуляцій лімфоцитів: CD3, CD4, CD8, CD19, CD16. Це розкриває роль Т-лімфоцитів з експресією рецепторів до нейротрансмітерів, яка проявляється в

унісон з іншими елементами клітинного та гуморального імунітету в періоди запального процесу.

Висновки

1. У групі гострого НЗН рівні таких елементів клітинної ланки імунітету, як CD3, CD4, CD8, були підвищені, ніж у контрольній групі, у 2,0 раза; 1,8 раза; 1,4 раза відповідно, але нормалізувалися в групах виходу з НЗН. У разі переходу НЗН у ЧАЗН зменшується показник CD8, що призводить до збільшення імунорегуляторного індексу (ІРІ) на 56%.

2. У групі гострого НЗН були підвищені рівні таких елементів гуморального імунітету, як CD19, у 2,05 раза, та Ig A, в 1,5 раза, ніж у контрольній групі, а ось Ig G був нижчий на 12,5%. У разі переходу НЗН у ЧАЗН рівень Ig A вищий у 1,5 раза, ніж у контрольній групі.

3. Фактор латеральності НЗН у всіх хворих вплинув тільки на відносну кількість лімфоцитів, CD8% та ІРІ. При білатеральному процесі відносна кількість лімфоцитів на 32% більша, а CD8% – на 15,7% менша, ІРІ – на 20% більша.

4. Абсолютна кількість Т-клітин периферичної крові, чутливих до адреналіну, у 1-й, 2-й і 3-й групах була вищою, відповідно, у 3,4, 2,4, 1,7 раза у хворих на НЗН і його наслідки, ніж у контролі. Абсолютна кількість Т-клітин периферичної крові, чутливих до ацетилхоліну, у 1-й і 2-й групах була вищою, відповідно, у 2,8, 2,6 раза, ніж у контролі.

5. У хворих на НЗН і його наслідки визначено значущі прямі кореляційні зв'язки рівня Т-клітин з експресією рецепторів до адреналіну й ацетилхоліну з кількістю лейкоцитів і з субпопуляціями лімфоцитів: CD3; CD4; CD8; CD19; CD16.

Література

- Song H, Zhou H, Wei S. Update on glial antibody-mediated optic neuritis. *Jpn J Ophthalmol*. 2022 Sep;66(5):405-412.
- Almer Z. [Optic neuritis-classification, management and treatment]. *Harefuah*. 2022 Oct;161(10):645-651. [Hebrew].
- Gospe SM 3rd, Chen JJ, Bhatti MT. Neuromyelitisoptica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disorder-optic neuritis: a comprehensive review of diagnosis and treatment. *Eye (Lond)*. 2021 Mar;35(3):753-768.
- Saitakis G, Chwalisz BK. Treatment and Relapse Prevention of Typical and Atypical Optic Neuritis. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 29;23(17):9769.
- Chwalisz BK. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *ArqNeuropsiquiatr*. 2022 May;80(5):453-454.
- Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*. 2000 Jun;123 (Pt 6):1174-83.
- Feldman A, Gurevich M, Huna-Baron R, Achiron A. The role of B cells in the early onset of the first demyelinating event of acute optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jan 15;56(2):1349-56.
- Guy JR, Feldberg NT, Savino PJ, Schatz NJ, Sergott RC. T-lymphocyte subpopulations in acute unilateral optic neuritis. *Ophthalmology*. 1989 Jul;96(7):1054-7.
- Jonsson S, Suleiman L, Yousef A, Young B, Hart J, Peschl P, et al. Clinical Features and Outcomes of Pediatric Monophasic and Recurrent Idiopathic Optic Neuritis. *J Child Neurol*. 2020 Jan;35(1):77-83.
- Khramenko NI, Velychko LM, Bogdanova OV, Konovalova NV, Zhuravok IuO. Sensitivity of peripheral blood lymphocytes to adrenaline and acetylcholine in patients with primary and recurrent posterior uveitis. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2022;4:3-11.
- Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004 Jul;130(4):601-30.
- Kawashima K, Fujii T. The lymphocytic cholinergic system and its contribution to the regulation of immune activity. *Life Sci*. 2003 Dec 26;74(6):675-96.
- Величко ЛМ, Богданова ОВ. Патент № 103483 «Спосіб дослідження рецептор-модифікуючого впливу фармакологічних імуноотропних препаратів на маркери активації клітин». *Бюл*. 2015;24.
- Дегтяренко ТВ, Макулькин РФ. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность. Том 2. Одесса:Маяк;1997.
- Глузман ДФ, Скляренко ЛМ, Нагорная ВА, Крячок ИА. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. Киев:Морион;2003.
- Guy JR, Feldberg NT, Savino PJ, Schatz NJ, Sergott RC. T-lymphocyte subpopulations in acute unilateral optic neuritis. *Ophthalmology*. 1989 Jul; 96(7):1054-7.
- Khramenko NI, Velychko LM, Konovalova NV, Bogdanova OV, Gheorghe LD, Bobescu DV. Features of hemodynamic and immunological parameters in patients with recurrent uveitis complicated by hypertension, Fuchs heterochromic uveitis and Posner-Schlossman syndrome. *Rom J Ophthalmol*. 2023 Jan-Mar;67(1):20-32.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Храменко Наталія Іванівна – khramenkon@gmail.com

Внесок кожного автора в роботу. Усі автори приймали участь у зборі, аналізі результатів та схвалили остаточний варіант рукопису.

Відмови від відповідальності. Висловлені у поданій статті думки є її власними, а не офіційними позиціями установи.

Джерела підтримки Відсутні.

Конфлікт інтересів Автори засвідчують про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Список скорочень. НЗН – неврит зорового нерва; ЧАЗН – часткова атрофія зорового нерва; РС – розсіяний склероз; CRION- запальна оптична нейропатія; ІРІ – імунорегуляторний індекс

Надійшла 11.05.2023