

УДК 617.713-002-02:616.523

Особенности экспрессии маркера молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) на лимфоцитах в крови больных стромальным герпетическим кератитом в разные периоды заболевания

Н. И. Храменко, канд. мед. наук; Т. Б. Гайдамака, д-р мед. наук;

Г. И. Дрожжина, д-р мед. наук, проф.; Л. Н. Величко, д-р мед. наук; А. В. Богданова, канд. биол. наук

ГУ «Институт
глазных болезней и
тканевой терапии им.
В.П.Филатова НАМНУ»;
Одесса (Украина)

E-mail: khramenkon@gmail.com

Введение. В настоящее время, несмотря на интенсивную противовирусную и противовоспалительную терапию стромального герпетического кератита (ГК), выздоровление пациента достигается не всегда. Факторы, участвующие в реактивации вируса простого герпеса (ВПГ), многочисленны, в том числе важная роль отводится характеру воспалительного ответа хозяина-носителя ВПГ, сложной системе иммунной защиты. ICAM-1 (маркер молекулы межклеточной адгезии) известен своей ролью в обеспечении адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и проникновении лейкоцитов через стенку сосудов. Этот фактор расценивается как биомаркер воспаления. Учитывая то, что проявления воспаления при рецидивирующем стромальном кератите не всегда выражены клинически четко, требуются дополнительная диагностика для проведения обоснованного противовоспалительного лечения.

Цель: изучить уровень экспрессии маркера молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) на лимфоцитах в крови больных первичным и рецидивирующим стромальным герпетическим кератитом в разные периоды заболевания при различной частоте рецидивирования.

Материал и методы. Обследовано 56 больных стромальным ГК, получавших консультации и лечение на базе отделения патологии роговицы Института им. В. П. Филатова. Возраст больных колебался от 20 до 60 лет. Первичный ГК был у 10 человек, срок заболевания до 6 месяцев. Рецидивирующий кератит - у 46 человек, срок заболевания до 20 лет. Часто рецидивирующее течение расценивали как такое при частоте рецидивирования кератита более одного раза в год. Контрольную группу составили 27 офтальмологически и соматически здоровых добровольцев аналогичного возраста. Определяли абсолютный и относительный уровни экспрессии маркера межклеточных молекул адгезии ICAM-1 (CD-54) на лимфоцитах. Молекулярные маркеры активации лимфоцитов ICAM-1 (CD-54) исследовали с помощью моноклональных антител крови иммуноцитохимическим методом.

Результаты. У пациентов контрольной группы экспрессия ICAM-1 на лимфоцитах в периферической крови по абсолютному количеству была – $Me = 113,3$ кл/мкл с варьированием 87-168 кл/мкл по нижнему и верхнему квартилю; относительное количество ICAM-1 равнялось 8,5 (2,0)%. Вся группа больных ГК (56 человек) имела значимо более высокие показатели абсолютного количества экспрессирующих ICAM-1 (кл/мкл) лимфоцитов, чем в группе контроля: $Me = 450$ (326--552) (кл/мкл), что в 4,0 раза выше в сравнении с нормой ($p=0,0001$). У пациентов с рецидивирующим стромальным ГК в период ремиссии относительное количество ICAM-1 не зависело от частоты рецидивов и в среднем было равно 23,4 (4,0)%. Это выше нормы в 2,8 раза ($p=0,000$). В группах с частыми и редкими рецидивами в период активации процесса этот показатель не имел отличий, в среднем имел значение 26,8 (4,6)%, что в 3,3 раза выше, чем в группе контроля, ($p=0,000$), а также на 15,8% выше, чем у пациентов с ремиссией ГК – 23,4 (4,1)% ($p=0,001$). У больных с первичным процессом показатель был на 16% ($p=0,0075$) выше, чем в ремиссии ГК и не отличался от данных в период рецидива рецидивирующего ГК.

Выводы. Экспрессия маркера межклеточной адгезии ICAM-1 на лимфоцитах в периферической крови у больных стромальным ГК по абсолютным и относительным значениям превышает норму в 4,0-3,1 раза соответственно. У пациентов с первичным процессом и в период рецидива хронического ГК экспрессия маркера ICAM-1 на 16% выше, чем в спокойный период хронического течения ГК.

Ключевые слова:

герпетический кератит,
воспаление, диагностика,
маркеры межклеточной адгезии
ICAM-1

Введение. ICAM-1 (англ. Inter-Cellular Adhesion Molecule) также CD54, (англ. Cluster of Differentiation 54, «кластер дифференцировки 54») – молекула межклеточной адгезии. ICAM-1 принадлежит к суперсемейству иммуноглобулиновых белков и содержит пять иммуноглобулиноподобных доменов. Он экспрессируется на клеточной поверхности лейкоцитов, эндотелиальных клеток, кератиноцитов и эпителиальных клеток, регулирует доставку и функционирование лейкоцитов в места воспаления [1].

В настоящее время ICAM-1 рассматривается как функциональный биомаркер воспаления. ICAM-1 взаимодействует с интегринами (LFA-1 и MAC-1) на поверхности лейкоцитов при их трансэндотелиальной миграции в места воспаления и осуществления функции в качестве ко-стимуляторных молекул для активации Т-клеток. ICAM-1 экспрессируется на поверхности клетки и активируется в ответ на различные медиаторы воспаления, включая провоспалительные цитокины, гормоны, клеточные стрессы и вирусную инфекцию [2]. LFA-1 является членом семейства $\beta 2$ интегринов, экспрессируемых на клеточной поверхности лейкоцитов. LFA-1 с высоким сродством связывается к ICAM-1, его главному лиганду, и с более низким сродством к ICAM-2 и ICAM-3. Связывание ICAM-1 с LFA-1 приводит к передаче сигналов внутрь клетки, при этом на плазматической мембране собирается ряд ключевых молекул. ICAM-1 важен для миграции лимфоцитов из крови через эндотелий сосудов в лимфатические узлы или воспаленные ткани (например, поверхность глаза). Во время воспаления экспрессия ICAM-1 активируется провоспалительными цитокинами (один из ключевых – TNF- α) на эндотелиальных клетках не только кровеносных сосудов, но и лимфатической системы, а также других тканевых клетках. Лимфатический эндотелий способствует выходу лейкоцитов из ткани в афферентную лимфу через индуцированную экспрессию молекул адгезии ICAM-1 [3].

Молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) активируется при воспалении несколькими типами клеток – эндотелиальными клетками и лейкоцитами. Недавно было показано, что макрофаги экспрессируют ICAM-1. Тканевые макрофаги играют критическую роль в удалении апоптотических / некротических клеток при воспалении и повреждении. Этот процесс называется эффероцитозом (efferocytosis). Выявлена роль ICAM-1 в стимулировании эффероцитоза макрофагов, критического процесса в разрешении воспаления и восстановлении гомеостаза ткани [4]. Взаимодействие интегрин LFA-1 и ICAM-1 описано при болезни сухого глаза, особенности влияния этой структуры на афферентный и эфферентный путь иммуно-воспалительного процесса. Основываясь на имеющихся данных, авторы делают вывод, что ингибирование взаимодействия LFA-1 / ICAM-1 представляет собой рациональный целевой подход в лечении синдрома сухого глаза и рассматриваются эффективность препарата в виде

глазных капель Lifitegrast, блокирующих взаимосвязь ICAM-1 с интегрином [1].

Факторы некроза опухоли, интерлейкин-1, интерферон- γ , провоспалительные цитокины, стимулируют эндотелиальные клетки, которые экспрессируют молекулы адгезии, такие как молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) [5]. IL-10 не ингибирует экспрессию ICAM-1, а ингибируется глюкокортикоидами [6]. ICAM-1 играет роль в воспалительных процессах и в опосредованной Т-клетками системе защиты хозяина [7].

В литературе имеются сведения о роли ICAM-1 при аутоиммунной патологии, при тяжелых поражениях сердечно-сосудистой системы (инфарктах), эндокринной патологии (СД, болезни щитовидной железы), психиатрических нарушениях и др.. Внимание ICAM-1 как к биомаркеру воспаления уделено при вирусных заболеваниях, в том числе вызванных вирусом простого герпеса.

При вирусном энцефалите, вызванном вирусом простого герпеса (ВПГ) выявлено увеличение экспрессии ICAM-1. Вирусный энцефалит характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией ЦНС, и одним из механизмов этого ответа предполагается индукция молекулы адгезии с последующим связыванием воспалительных клеток [8].

При проведении экспериментального исследования иммуногистохимически изучали рогаговицы зараженных ВПГ мышей на 14 и 21 день после заражения. ICAM-1 в основном экспрессировался в базальных клетках эпителия рогаговицы и эндотелия. Авторы делают вывод, что молекулы адгезии ICAM-1 вовлечены в прогрессирование кератита при простом герпесе. Они могут ускорить прогрессирование воспаления, опосредуя экстракцию воспалительных клеток из сосудов в инфицированные участки [9].

Elner V. M. с соавт. изучали образцы рогаговицы пациентов со стромальным ВПГ кератитом иммуногистохимически. Результаты показали интенсивную иммунореактивность ICAM-1 кератиноцитов, стромальных кератоцитов и эндотелиальных клеток, преимущественно в областях лейкоцитарной инфильтрации. Авторы делают вывод, что повышенная экспрессия ICAM-1 в областях лейкоцитарной инфильтрации может регулировать связывание лейкоцитов с клетками рогаговицы, тем самым стимулируя иммунные ответы и повреждение активированными лейкоцитами [10].

У человека стромальный кератит ВПГ характеризуется смешанным инфильтратом, состоящим из воспалительных клеток, включая лимфоциты, нейтрофилы и мононуклеарные фагоциты. В исследовании Shtein RM и соавт. экспрессия маркеров HLA-DR и ICAM-1 была обнаружена преимущественно в местах активного кератита и коррелировала с наличием воспаления. Известно, что экспрессия этих молекул улучшает распознавание антигена и последующее отторжение ал-

лотрансплантата, которое, как авторы выяснили, коррелирует с наличием воспаления [11]. В настоящее время для многих воспалительных заболеваний глаз предлагается лечение противовоспалительным интерлейкином - IL-10. Однако *ex vivo* IL-10 значительно ингибировал HLA-DR, IL-8 (и MCP-1, но не снижал экспрессию ICAM-1 [6].

Интеграция знаний, касающихся мембраносвязанного и растворимого ICAM-1, в единую функциональную систему, вероятно, будет способствовать выяснению иммунорегуляторной функции ICAM-1 и ее патофизиологической значимости при различных заболеваниях [7]. Анализ литературы показал, что роль экспрессии молекулы ICAM-1 при ГК в патогенезе рецидивирования ГК у человека недостаточно выяснена. Учитывая то, что проявления воспаления при рецидивирующем стромальном кератите не всегда выражены клинически четко, требуется дополнительная диагностика для проведения обоснованного противовоспалительного лечения.

Цель работы: изучить уровень экспрессии маркера молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) на лимфоцитах в крови больных первичным и рецидивирующим стромальным герпетическим кератитом в разные периоды заболевания при различной частоте рецидивирования.

Материал и методы

Обследованы 56 больных стромальным ГК, получавших консультации и лечение на базе отделения патологии роговицы Института им. В.П. Филатова. Возраст больных колебался от 20 до 60 лет, в среднем составил $42,0 \pm 2,0$ года. 19 мужчин и 37 женщин. Острота зрения варьировала от 0,03 до 1,0. Сопутствующей соматической патологии не было. Первичный ГК был у 10 человек, сроки заболевания до 6 месяцев. Рецидивирующий кератит у 46 человек, сроки заболевания до 20 лет. Часто рецидивирующее течение рассценивали как таковое при частоте рецидивирования кератита более одного раза в год.

Контрольную группу составили 27 офтальмологически и соматически здоровых добровольцев от 20 до 64 лет (в среднем $44,5 \pm 2,0$ года).

Определяли абсолютный и относительный уровень экспрессии маркера межклеточных молекул адгезии ICAM-1 (CD-54) на лимфоцитах. Исследовали молекулярные маркеры активации лимфоцитов ICAM-1 (CD-54) с помощью моноклональных антител крови иммуноцитохимическим методом [12]. Забор крови проводили из локтевой вены с помощью одноразовой вакуумной системы.

Определяли абсолютный (кл/мкл) и относительный (%) уровень ICAM-1. Использовали статистические методы, учитывающие медиану – Ме и квартили (нижний и верхний) – Q (l-u), а также среднее и относительное отклонение М (SD), применяли тесты Mann-Whitney и Kruskal-Wallis, Стьюдента.

Результаты

По данным обследования пациентов контрольной группы, экспрессия ICAM-1 на лимфоцитах в периферической крови составила по медиане Ме = 113,3 кл/мкл с варьированием 87-168 кл/мкл по нижнему и верхнему квартилям. Следует отметить, что вся группа больных ГК (56 человек) имела значимо более высокие показатели абсолютного количества экспрессирующих ICAM-1 (кл/мкл) лимфоцитов, чем в группе контроля Ме = 450 (326--552) (кл/мкл), что превышало в 4,0 раза норму ($p=0,0001$) (табл. 1).

У 10 пациентов с первичным ГК (средний срок заболевания 120 дней) данный показатель по медиане Ме = 583,3 кл/мкл, что в 5,3 раза выше нормы ($p<0,05$), с размахом нижнего и верхнего квартилей Q (l-u) 468,0-728,0 кл/мкл (табл. 1).

Часто рецидивирующий процесс, который характеризуется возникновением рецидивов чаще одного раза в год, отмечен у 22 больных. У этих больных в 8 случаях была ремиссия, в 14 случаях – период рецидива. Экспрессия ICAM-1 в период ремиссии составила Ме = 378,2 кл/мкл, что выше нормы в 3,3 раза ($p<0,05$), а в

№ Группы	Течение ГК	Абсолютное количество ICAM-1 (кл/мкл)		
		Ме	Q (l-u)	p
1	Норма	113,3	87-168	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{1-5}<0,05$ $p_{1-6}<0,05$
2	Первичный ГК	583,3	468,0 - 728,0	
3	Часто рецидивирующий ГК Ремиссия	378,2	275,0 - 481,6	
4	Часто рецидивирующий ГК Рецидив	548,8	328,8 - 551,6	$p_{3-4}=0,08$ $p_{3-5}=0,7$ $p_{4-6}=0,06$ $p_{2-5}=0,02$ $p_{2-6}=0,02$
5	Редко рецидивирующий ГК Ремиссия	380,8	369,6 - 440,8	
6	Редко рецидивирующий ГК Рецидив	316	287 - 434	

Таблица 1. Экспрессия маркера ICAM-1 (кл/мкл) на лимфоцитах периферической крови у больных стромальным ГК в разные периоды заболевания (абсолютное количество (кл/мкл)).

Примечание. Ме – медиана; Q (l-u) – квартили (нижний и верхний); P_{x-y} – уровень значимости различий между группами

период рецидива этот показатель увеличился до 548,8 кл/мкл ($p=0,08$), что выше нормы в 4,8 раза ($p<0,05$). При редко рецидивирующем процессе (20 человек) в период ремиссии и рецидива уровень экспрессии ICAM-1 значимо не изменялся и в среднем составил $Me=384,6$ кл/мкл с размахом $Q(1-u)$ 295,9-450,8 кл/мкл, что выше нормы в 3,4 раза ($p<0,05$). Этот показатель не отличается от аналогичного в периоде ремиссии при частых рецидивах.

Анализ полученных данных показал, что при первичном процессе абсолютное количество ICAM-1 значимо выше, чем при редко рецидивирующем процессе как в ремиссии, так и в рецидиве ($p=0,027$).

Количество клеток, на поверхности которых экспрессируется молекулярный маркер ICAM-1, в процентном отношении к 100 лимфоидным клеткам является относительным показателем экспрессии ICAM-1 (%) на лимфоцитах. Этот показатель мы проанализировали в тех же группах больных.

В контрольной группе относительное количество ICAM-1 было равно 8,5 (2,0)%. Вся группа больных ГК (56 человек) имела значимо более высокие показатели – в 3,1 раза – абсолютного количества ICAM-1 (%) – 26,1 (4,9)%, чем в группе контроля. В группе с первичным процессом – в 3,3 раза выше – 28,0 (4,8)% ($p=0,000$) (табл. 2).

У пациентов с рецидивирующим стромальным ГК в период ремиссии относительное количество ICAM-1 не зависело от частоты рецидивов и в среднем было равно 23,4 (4,0)% (табл. 2). Это выше нормы в 2,8 раза ($p=0,000$). В группах с частыми и редкими рецидивами в период активации процесса этот показатель не имел отличий, в среднем составив 26,8 (4,6)%. Это значимо – в 3,3 раза выше, чем в группе контроля, ($p=0,000$), а также на 15,8% выше, чем у пациентов ГК с ремиссией воспалительного процесса – 23,4 (4,1)% ($p=0,001$).

У больных с первичным процессом данный показатель на 16% ($p=0,0075$) выше, чем в период ремиссии ГК и не отличался в период рецидива рецидивирующего ГК.

Таким образом, из полученных данных следует, что экспрессия ICAM-1 на лимфоцитах в периферической крови у больных стромальным ГК по абсолютным и относительным значениям превышает норму в 4,0–3,1 раза соответственно. При детальном анализе всех пациентов с ГК по характеру течения заболевания выявилось, что при первичном процессе данный показатель превышает норму в 5,3–3,3 раза, у пациентов с рецидивирующим ГК в период обострения – в 4,8–3,3 раза, в спокойный период – в 3,4–2,8 раза. У пациентов с первичным процессом и в период рецидива ГК экспрессия ICAM-1 на 16% ($p=0,007$) выше, чем в спокойный период хронического течения ГК. Таким образом, у больных ГК данный показатель является четким индикатором остроты процесса.

Обсуждение

Несмотря на наличие арсенала эффективных противовирусных и противовоспалительных препаратов, поражение глаз вирусом простого герпеса является серьезной клинической проблемой. После первоначального инфицирования отмечается латентное присутствие ВПГ в тройничных ганглиях в течение всей жизни человека. Во время латентности вирусный геном сохраняется в нейроне, не продуцируя вирусные белки. Рецидивирующее заболевание возникает, когда ВПГ-1 переносится антеградным транспортом в исходный участок инфицирования или в любой другой участок, иннервируемый латентно инфицированными ганглиями, и может реинфицировать ткани глаза. Рецидивирующее заболевание может привести к истончению и непрозрачности стромы роговицы, рубцам и неоваскуляризации и, в конечном итоге, к слепоте. Несмотря на интенсивную противовирусную и противовоспалительную терапию, значительный процент пациентов не реагирует на лечение медикаментами по поводу герпетического стромального кератита. Факторы, участвующие в реактивации ВПГ из латентного периода, многочисленны [13, 14, 15]. Важная роль отводится характеру воспалительного ответа хозяина.

№ группы	Группы	Относительное количество ICAM-1 (%)		
		n	M±SD	p
1	Норма	27	8,5 ± 2,0	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{1-4}=0,000$ $p_{1-5}=0,000$ $p_{1-6}=0,000$ $p_{3-4}=0,03$ $p_{5-6}=0,02$
2	Первичный ГК	10	28,0 ± 4,8	
3	Часто рецидивирующий ГК Ремиссия	8	24,0 ± 2,3	
4	Часто рецидивирующий ГК Рецидив	14	26,8 ± 3,6	
5	Редко рецидивирующий ГК Ремиссия	10	23,3 ± 3,7	
6	Редко рецидивирующий ГК Рецидив	14	26,1 ± 2,7	

Таблица 2. Экспрессия маркера ICAM-1 (кл/мкл) на лимфоцитах периферической крови у больных стромальным ГК в разные периоды заболевания (относительное количество, %).

Примечание. n – количество пациентов; M±SD – среднее и стандартное отклонение; Pх-у – уровень значимости различий между группами

носителя ВПГ, сложной системе иммунной защиты. ICAM-1 наиболее известен своей ролью в обеспечении адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и проникновении лейкоцитов через стенку сосудов. Этот фактор расценивается как биомаркер воспаления [4]. Известно, что при заражении ВПГ повышается экспрессия ICAM-1 [16]. В эксперименте выявлено, что ICAM-1 не влияет на сроки появления или интенсивности воспалительного инфильтрата, но опосредованно способствует продукции гамма-интерферона и обеспечивает более высокую выживаемость экспериментальных животных, зараженных ВПГ [17, 18].

По результатам проведенного исследования, абсолютные значения экспрессии ICAM-1 на лимфоцитах в периферической крови у больных стромальным ГК как при первичном, так и при хроническом течении значительно – в 3,3–5,3 раза – выше нормы. При определении относительных значений экспрессии маркера ICAM-1 на лимфоцитах выявилось значимое повышение этого показателя (на 16%) при рецидиве заболевания и фактически равное этим значениям повышение при первичном процессе. Таким образом, маркер экспрессии ICAM-1 на лимфоцитах в периферической крови можно считать индикатором хронического воспаления и обострения процесса при стромальном герпетическом кератите.

Выводы

1. Экспрессия маркера межклеточной адгезии ICAM-1 на лимфоцитах в периферической крови у больных стромальным ГК по абсолютным и относительным значениям превышает норму в 4,0–3,1 раза соответственно.

2. У пациентов с первичным процессом и в период рецидива хронического ГК экспрессия маркера ICAM-1 на 16% выше, чем в спокойный период хронического течения ГК.

Литература

- Pflugfelder SC, Stern M, Zhang S, Shojaei A. LFA-1/ICAM-1 Interaction as a Therapeutic Target in Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017 Jan/Feb;33(1):5-12. doi: 10.1089/jop.2016.0105. Epub 2016 Dec 1. Review.
- Roebuck KA, Finnegan A Regulation of intercellular adhesion molecule-1 (CD54) gene expression. *J Leukoc Biol.* 1999 Dec;66(6):876-88.
- Johnson LA, Clasper S, Holt AP, Lalor PF, Baban D, Jackson DG. An inflammation-induced mechanism for leukocyte transmigration across lymphatic vessel endothelium. *J Exp Med.* 2006 Nov 27;203(12):2763-77. Epub 2006 Nov 20.
- Wiesolek HL, Bui TM, Lee JJ, Dalal P, Finkelsztejn A, Batra A, Thorp EB, Sumagin R. ICAM-1 functions as an efferocytosis receptor in inflammatory macrophages. *Am J Pathol.* 2020 Feb 5. pii: S0002-9440(20)30021-3. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.12.006.
- F. Sinem Hocaoglu-Emre,, Devrim Saribal, Guven Yenmis, Guvenc Guvenen Vascular Cell Adhesion Molecule 1, Intercellular Adhesion Molecule 1, and Cluster of Differentiation 146 Levels in Patients with Type 2 Diabetes with Complications *Endocrinol Metab* (Seoul). 2017 Mar; 32(1): 99–105. Published online 2017 Mar 20. doi: 10.3803/EnM.2017.32.1.99.
- Shtein RM1, Garcia DD, Musch DC, Elnor VM. HSV keratitis: histopathologic predictors of corneal allograft complications. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008;106:161-68; discussion 168-70.
- van de Stolpe A, van der Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med (Berl).* 1996 Jan;74(1):13-33.
- Brankin B1, Hart MN, Cosby SL, Fabry Z, Allen IV. Adhesion molecule expression and lymphocyte adhesion to cerebral endothelium: effects of measles virus and herpes simplex 1 virus. *J Neuroimmunol.* 1995 Jan;56(1):1-8.
- Zhang T, Wang N, Lou B, Yuan Z. The role of adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in herpes simplex keratitis. *Eye Sci.* 2011 Jun;26(2):61-4. doi: 10.3969/j.issn.1000-4432.2011.02.012.
- Elnor VM1, Dutt S, Pavilack MA, Sugar A, Foster CS, Elnor SG. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and HLA-DR antigens in herpes keratitis. *Ophthalmology.* 1992 Sep;99(9):1400-7.
- Shtein RM, Garcia DD, Musch DC, Elnor VM. Herpes simplex virus keratitis: histopathologic inflammation and corneal allograft rejection. *Ophthalmology.* 2009 Jul;116(7):1301-5. doi: 10.1016/j.optha.2009.03.031.
- Диагностическая иммуногистохимия опухолей / Глузман Д.Ф., Склярченко Л.М., Надгорная В.А., Крячок И.А. – Киев.: Морион, 2003. 155 с.
- Toma HS, Murina AT, Areaux RG Jr, Neumann DM, Bhattacharjee PS, Foster TP, Kaufman HE, Hill JM. Ocular HSV-1 latency, reactivation and recurrent disease. *Semin Ophthalmol.* 2008 Jul-Aug;23(4):249-73. doi: 10.1080/08820530802111085.
- Гайдамака Т.Б., Чаура А.Г., Храменко Н.И. Особенности состояния вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса у больных герпетическими кератитами. *Офтальмол. журн.* 2009. №1:70-72.
- Храменко Н.И., Пономарчук В.С., Гайдамака Т. Б., Дрожжина Г. І. Особливості стану вегетативної нервової системи та її вплив на регіонарну гемодинаміку ока у хворих з різним характером перебігу рецидивуючого герпетичного кератиту. *Офтальмол. журн.* 2013. № 6: 5-11.
- Kim YC, Bang D, Lee S, Lee KH. The effect of herpesvirus infection on the expression of cell adhesion molecules on cultured human dermal microvascular endothelial cells. *J Dermatol Sci.* 2000 Sep;24(1):38-47.
- Jung HW, Jung CR, Choi BK, Vinay DS, Hill JM, Gebhardt BM, Kwon BS. Herpesvirus infection of ICAM-1-deficient mice *Curr Eye Res.* 2004 Aug-Sep;29(2-3):201-8.
- Noisakran S1, Härle P, Carr DJ. ICAM-1 is required for resistance to herpes simplex virus type 1 but not interferon-alpha1 transgene efficacy. *Virology.* 2001 Apr 25;283(1):69-77.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, которые могли бы повлиять на их мнение относительно предмета или материалов, описанных и обсуждаемых в данной рукописи..

Поступила 20.02.2020

Особливості експресії маркера молекул міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) на лімфоцитах в крові хворих стромальних герпетическим кератита в різні періоди захворювання

Храменко Н.І., Гайдамака Т.Б., Дрожджина Г.І., Величко Л.М., Богданова А.В.

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України; Одеса (Україна)

Актуальність. В даний час, незважаючи на інтенсивну протівірусну та протизапальну терапію стромального герпетичного кератита (ГК), не завжди досягається одужання пацієнта. Фактори, які беруть участь в реактивації вірусу простого герпесу (ВПГ), численні, важлива роль відводиться характеру запальної відповіді носія ВПГ, складній системі імунного захисту. ICAM-1 (маркер молекули міжклітинної адгезії) відомий своєю роллю в забезпеченні адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин і проникнення лейкоцитів через стінку судин. Цей фактор розцінюється як біомаркер запалення. З огляду на те, що прояви запалення при рецидивуючому стромальному кератиті не завжди виражені клінічно чітко, потрібна додаткова діагностика для проведення обґрунтованого протизапального лікування.

Мета роботи: вивчити рівень експресії маркера молекул міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) на лімфоцитах в крові хворих на первинний та рецидивуючий стромальний герпетичний кератит (ГК) в різні періоди захворювання при різній частоті рецидивування.

Матеріал і методи. Обстежили 56 хворих на стромальний ГК, які отримували консультації і лікування на базі відділення патології рогівки Інституту ім. В.П. Філатова. Вік хворих коливався від 20 до 60 років. Первинний ГК був у 10 осіб, термін захворювання до 6 місяців; рецидивуючий кератит – у 46 осіб, термін захворювання до 20 років. Часто рецидивуючий перебіг розцінювали при частоті рецидивування кератиту більше одного разу на рік. Контрольну групу склали 27 офтальмологічно і соматично здорових добровольців аналогічного віку. Визначали абсолютний і відносний рівень експресії маркера міжклітинних молекул адгезії

ICAM-1 (CD-54) на лімфоцитах. Досліджували молекулярні маркери активації лімфоцитів ICAM-1 (CD-54) за допомогою моноклональних антитіл крові імуноцитохімічним методом.

Результати. У пацієнтів контрольної групи експресія ICAM-1 на лімфоцитах в периферичній крові по абсолютній кількості була – $Me = 113,3$ кл/мкл з варіюванням 87-168 кл/мкл по нижньому та верхньому квартилям; відносна кількість ICAM-1 дорівнювала 8,5 (2,0)%. Вся група хворих на ГК (56 осіб) мала значимо більш високі показники абсолютної кількості експресуючих ICAM-1 (кл/мкл) лімфоцитів, ніж в групі контролю: $Me = 450$ (326–552) (кл/мкл), що вище в 4,0 рази в порівнянні з нормою ($p=0,0001$). У пацієнтів з рецидивуючим стромальним ГК в період ремісії відносна кількість ICAM-1 не залежала від частоти рецидивів і в середньому дорівнювала 23,4 (4,0)%. Це вище норми в 2,8 рази ($p=0,000$). У групах з частими і рідкими рецидивами в період активації процесу це показник не відрізнявся, та в середньому мав значення 26,8 (4,6)%. Це в 3,3 рази вище, ніж в групі контролю, ($p=0,000$), а також на 15,8% вище, ніж у пацієнтів з ремісією ГК – 23,4 (4,1)% ($p=0,001$). У хворих на первинний процес даний показник на 16% ($p=0,0075$) вище, ніж в ремісії ГК і дорівнював такому, як в період рецидиву рецидивуючого ГК.

Висновки. Експресія маркера міжклітинної адгезії ICAM-1 на лімфоцитах в периферичній крові у хворих стромальним ГК за абсолютними і відносними значеннями перевищує норму в 4,0-3,1 рази відповідно. У пацієнтів з первинним процесом і в період рецидиву хронічного ГК експресія маркера ICAM-1 на 16% вище, ніж в спокійний період хронічного перебігу ГК.

Ключові слова: герпетичний кератит, запалення, діагностика, маркери міжклітинної адгезії ICAM-1