

Статья поступила в редакцию 29.06.2022 г.

Созуракова Е.А., Громакина Е.В., Канаева О.А., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И.,  
Мозес К.Б., Черных Н.С., Золото Е.В.

Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева,  
Кемеровский государственный университет,  
Кемеровский государственный медицинский университет,

г. Кемерово, Россия,

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,  
г. Донецк, Россия

## ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ КЛЕТОЧНЫХ МЕССЕНДЖЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ТРАВМАХ ГЛАЗА (ОБЗОР)

Травмы органа зрения составляют приблизительно 20 % глазной патологии. Клеточные и гуморальные реакции, направленные на поддержание гомеостаза внутренней среды организма, в том числе глаза, имеют индивидуальные конституциональные особенности. Одними из важных регуляторов степени выраженности этих реакций являются цитокины, которые могут их стимулировать и/или тормозить. Исследования особенностей регуляции воспаления через систему интерлейкинов, синтезируемых клетками роговицы и радужки или имеющих внеглазное происхождение, для дополнительной диагностики патологии глаза предлагались неоднократно. Основными биологическими жидкостями для исследования цитокинов были кровь и слеза. Исследование цитокинов в слезной жидкости не всегда патогенетически обосновано, так как изменение их концентрации в слезной жидкости не отражает процессы, происходящие в глазу. Концентрации цитокинов во влаге передней камеры глаза на людях исследовались в единичных экспериментах. По литературным данным, конституциональные особенности продукции тех или иных цитокинов могут сдвигать их баланс, приводя к формированию патологии роговицы и хрусталика. В связи с уникальными физиологическими особенностями органа зрения и его иммунной привилегированностью, проблема травмы глаза и его терапии носит мультидисциплинарный характер. Одна из задач при травме глаза – регуляция фазы воспаления с уменьшением явлений вторичного повреждения и оптимизацией регенерации.

**Ключевые слова:** травма глаза; фаза воспаления; цитокины; иммунитет локальный

**Sozurakova E.A., Gromakina E.V., Kanaeva O.A., Moses V.G., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Moses K.B., Chernykh N.S., Gold E.V.**

Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo State University,  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia,  
Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

### FEATURES OF THE CONTENT OF CELLULAR MESSENGERS OF INFLAMMATION IN EYE INJURIES (REVIEW)

Injuries to the organ of vision account for approximately 20% of ocular pathology. Cellular and humoral reactions aimed at maintaining homeostasis of the internal environment of the body, including the eyes, have individual constitutional features. The important regulators of the severity of these reactions are cytokines, which can stimulate and/or inhibit them. Studies of the regulation of inflammation through the system of interleukins synthesized by the cells of the cornea and iris or of extraocular origin for additional diagnostics of eye pathology have been repeatedly proposed. The main biological fluids for the study of cytokines were blood and tears. The pathogenetic study of cytokines in the lacrimal fluid is not always justified, since the change in their concentration in the lacrimal fluid does not reflect the processes occurring in the eye. The concentrations of cytokines in the moisture of the anterior chamber of the eye in humans were studied in single experiments. According to the literature data, the constitutional features of the production of certain cytokines can shift their balance, leading to the formation of pathology of the cornea and lens. Due to the unique physiological characteristics of the organ of vision and its immune privilege, the issue of eye injury and its therapy is a multidisciplinary one. The regulation of the inflammation phase with a decrease in the phenomena of secondary damage and optimization of regeneration is one of the tasks in eye injury.

**Key words:** eye injury; inflammation phase; cytokines; local immunity

Травмы органа зрения составляют приблизительно 20 % глазной патологии. В 50 % случаев повреждения являются причиной односторонней слепоты и приблизительно в 20 % – двусторонней. Частота глазного травматизма в России, по данным последних лет, достигает 114,5 человек на 100 тысяч

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2022-4-4-11



TYOTQB

Созуракова Е.А., Громакина Е.В., Канаева О.А., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Мозес К.Б., Черных Н.С., Золото Е.В. ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ КЛЕТОЧНЫХ МЕССЕНДЖЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ТРАВМАХ ГЛАЗА (ОБЗОР) // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №4(91). С. 4-11.



населения. До 32 % коечного фонда офтальмологических стационаров занято пациентами с травмами глаз. Этим объясняется повышенный интерес широкого круга офтальмологов к проблеме диагностики, лечения и профилактики травматических повреждений органа зрения и их последствий [1-5].

Потеря функциональности глаза приводит к серьезным последствиям, таким как снижение качества жизни, самочувствия, изменение социального статуса, характера трудовой деятельности. Одной из основных причин, приводящих к слепоте или потере глаза как органа, являются травматические повреждения, в частности проникающее ранение глаза [6-8].

В настоящее время перспективным направлением в понимании и прогнозировании течения посттравматического периода при открытых травмах глаза является определение и оценка молекулярных маркеров воспаления. В последние пять лет получены революционные данные об участии в воспалении различных групп клеток и клеточных мессенджеров, о процессе регенерации тканей глаза, обновляющие наше представление о патогенезе воспаления и открывающие широкие возможности для предикции и разработки новых методов лечения таких пациентов.

Клеточные и гуморальные реакции, направленные на поддержание гомеостаза внутренней среды организма, в том числе глаза, имеют индивидуальные конституциональные особенности и сопровождают весь онтогенез человека. Одними из важных регуляторов степени выраженности этих реакций являются цитокины, которые могут их стимулировать и/или тормозить [9].

Воспаление является проявлением эффекторных реакций врожденного иммунитета, направленных на элиминацию раздражающего фактора (патогена), регуляция которого определена цитокиновой сетью [10]. Конституциональные особенности синтеза иммунорегуляторных молекул (цитокинов) являются эндогенным фактором, определяющим выраженность и характер иммунного воспаления [11].

Современными достижениями молекулярной медицины установлена приоритетная роль про- и противовоспалительных цитокинов в регуляции местного воспалительного процесса после любого тканевого повреждения, в том числе и при физиологической регенерации тканей [12-14].

Известно, что развитие физиологической регенерации возможно только при наличии сбалансированности в функциональном состоянии и синтезе провоспалительных (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-1Ra, IL-10, IL-4) цитокинов, играющих ведущую роль в характере формирования регенераторно-восстановительных реакций. Открытая травма глаза, как и любая другая травма, характеризуется локальным выбросом провоспалительных цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$ , хемокинов и пр.), запускающих процессы травматического воспаления и последующей регенерации

[15]. Иммунная привилегированность органа зрения и его устойчивость к повреждающему действию различных факторов определяется особенностями распределения иммунокомпетентных клеток и их локальным и системным ответами на повреждение глаза [16-20].

Исследования особенностей регуляции воспаления через систему интерлейкинов, синтезируемых клетками роговицы и радужки или имеющих внеглазное происхождение (при системных заболеваниях или травме глаза), для дополнительной диагностики патологии глаза предлагались неоднократно [21-23].

Информация о соотношении провоспалительных и противовоспалительных цитокинов во влаге передней камеры глаза является не только значимой для диагностики патологии структур глаза, но и может определять особенности консервативного и хирургического лечения [24].

Иммунная система играет важную роль в патогенезе воспалительного процесса поврежденного глаза [7, 25-30]. Особое значение имеет иммунная привилегированность органа зрения и его устойчивость к повреждающему действию различных факторов, которые определяют особенности его местной организации и системных механизмов ответа на антиген [31, 32].

С 90-х годов стали появляться единичные работы, посвященные изучению отдельных звеньев иммунного статуса при проникающих ранениях глаз у взрослых и детей [33]. Вместе с тем, остается много нерешенных и малоизученных вопросов, касающихся проблемы патогенеза фазы воспаления раневого процесса в глазу. К их числу относятся особенности иммунного статуса больных с травмой глаза, иммуногенез в динамике острой фазы воспаления травматического процесса, динамика аутоиммунных системных и локальных реакций после травмы. Не определены факторы риска посттравматических увеитов, возникновения вялотекущих, торпидных к проводимому иммуносупрессивному лечению форм воспалительного процесса, не решена проблема коррекции инфекционных осложнений при проникающих травмах глаз [34]. Однако известно, что в развитии воспалительного процесса в глазу на аутоиммунной основе важную роль играют иммунные нарушения, в том числе иммунологическая недостаточность.

Такие структурно-функциональные компоненты глаза, как, например, эндотелий роговицы, нейросенсорная сетчатка, не способны к регенерации после повреждения и воспаления, что приводит к слепоте [28].

Травма глаза служит примером ограниченного по объему повреждения, при котором развиваются не только локальные реакции с нарушением механизмов иммуносупрессии непосредственно в органе зрения, но и выявляются признаки вторичной иммунной недостаточности [7, 27, 35-38].

Главная задача при открытых травмах глаза – регуляция воспаления с уменьшением явлений вто-

ричного повреждения и оптимизацией регенерации [26].

Исследования наличия и концентрации цитокинов и острофазовых белков в крови, слезе и во влаге передней камеры глаза проводились неоднократно. Основными биологическими жидкостями для исследования цитокинов были кровь и слеза. Концентрации цитокинов во влаге передней камеры глаза на людях исследовались в единичных экспериментах. Изучение цитокинов в слезной жидкости не всегда патогенетически обосновано, так как изменение их концентрации в слезной жидкости не отражает процессы, происходящие в глазу [39]. По данным исследований Гавриловой Т.В. с соавт. [37], в раннем периоде травмы (1-3-и сутки после проникающего ранения глаза) повышаются уровни С-реактивного белка, IL-1 $\beta$ , лактоферрина в периферической крови. Этими же исследователями было доказано, что динамика иммунологических показателей зависит как от срока травматического процесса, так и от проводимой терапии. Кроме того установлено, что в ранний травматический период отмечается повышение уровня маркеров воспаления: лактоферрина и С-реактивного белка, а также провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-8 по сравнению с контролем [26]. Помимо этого, выявлено повышение уровня С5 компонента комплемента, что, по-видимому, как и увеличение концентрации IL-1 $\beta$  и IL-8, отражает развитие воспалительного ответа и активацию его синтеза в клетках моноцитарно-макрофагального ряда. Повышение продукции основного протеина острой фазы воспаления С-реактивного белка, вероятно, связано с увеличением его синтеза в печени под действием провоспалительных цитокинов, в частности IL-1. Параллельное нарастание уровня основного представителя СХС-хемокинов IL-8, обладающего мощной хемоаттрактантной активностью по отношению прежде всего к нейтрофилам, и лактоферрина, участвующего в кислороднезависимой микробицидности этих клеток, также может отражать активацию гранулоцитарных лейкоцитов при повреждении тканей и структур глаза [40].

Открытые травмы глаза часто осложняются развитием увеита, который является одной из основных причин потери зрения. Актуальной задачей является поиск лабораторных маркеров, которые отражают выраженность воспалительного процесса в сосудистом тракте. Изучены частота выявления и динамика концентрации TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и неоптерина в слезной жидкости 93 пациентов с острыми посттравматическими увеитами различной локализации. Установлено, что неоптерин является наиболее надежным и информативным маркером внутриглазного воспаления. Несмотря на то, что средние уровни TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  коррелируют с выраженностью увеита, у многих больных концентрации этих цитокинов были ниже уровня детекции. Из данных работы следует, что с учетом того, что у многих пациентов, впрочем, как и у здоровых доноров, концентрации TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  были ниже уровня обнаружения,

гораздо более надежным и информативным маркером внутриглазного воспаления для каждого индивидуально взятого больного следует признать неоптерин. При осложненном течении посттравматического увеита повышение иммунологических маркеров воспаления в слезной жидкости было более стойким. Даже через 3 месяца после травмы, на фоне проводимой традиционной терапии, уровни TNF- $\alpha$  и неоптерина достоверно превосходили референсные значения. В это время средняя концентрация IL-1 $\beta$  была также вдвое выше нормы, но вариабельность этого показателя и у здоровых доноров, и у пациентов с проникающими ранениями глаза делала это отличие недостоверным. Более высокий процент определения неоптерина в слезной жидкости связан как с большей продолжительностью жизни данного цитокина, так и с более высокой инертностью его продукции иммунокомпетентными клетками. Острофазные цитокины TNF и IL-1, обладая коротким периодом жизни, не всегда адекватно отражают тяжесть воспалительного процесса, и частота их выявления значительно снижается в период стихания воспалительного процесса [12].

Изучение показателей иммунологической реактивности при травме глаза различной этиологии позволяет обнаружить, как на системном, так и на локальном уровне, ее изменения. В частности, гиперпродукция провоспалительных цитокинов коррелирует с тяжестью течения посттравматического процесса [41]. При этом выявляемая разнонаправленность характера изменений цитокинового профиля на локальном и системном уровнях свидетельствует о преобладании роли местного иммунитета над системным при повреждении иммунологически привелигированного глаза [15].

По данным Стеблюк А.Н. с соавт. [42], при исследовании цитокинов во влаге передней камеры глаза у кроликов контрольной группы и с проникающим ранением роговицы достоверных различий не получено.

Нарушения функций иммунной системы при травме – наиболее тяжелая и требующая коррекции форма иммунной патологии, которая характеризуется следующими типовыми изменениями:

- системным выбросом провоспалительных цитокинов (IL-1 $\alpha$  и  $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  и  $\beta$ , хемокинов и пр.), который индуцирует развитие острофазного ответа, нейроэндокринных изменений (повышение выброса кортикотропин-рилизинг гормона, адренокортикотропного гормона, глюкокортикоидов, адреналина, изменение экспрессии  $\beta$ -адренорецепторов) и других реакций при участии центральной нервной системы (лихорадка и др.);
- активацией хемотаксиса и эмиграцией неспецифических эффекторных и иммунокомпетентных клеток в зону травматического воспаления, их реакциями, направленными на устранение повреждения и регенерацию тканей;
- развитием ранней травматической иммунодепрессии, связанной со стрессом, токсемией микробного и тканевого происхождения;

- переключением цитокинового профиля с Th1 на Th2 тип, связанным с повышением уровня глюкокортикоидов и катехоламинов.

Перечисленные изменения характерны для механической травмы в целом (вне зависимости от локализации), при этом выраженность иммунных сдвигов определяется тяжестью повреждения. При ограниченных по объему повреждениях, примером которых может служить ранение глаза, развитие подобных системных реакций не столь очевидно. Тем не менее, несмотря на малый размер повреждения, при этой патологии выявлено развитие не только локальных реакций, но и синдрома вторичной комбинированной иммунной недостаточности [43].

Травма глаза не всегда приводит к аутоиммунному повреждению. Возможность развития последнего зависит от ряда факторов: характера травмы, ее тяжести, локализации, степени повреждения увеальных тканей и других, т.е. от первичного пускового фактора, от путей миграции антигенов и особенностей состояния иммунной системы организма.

Именно цитокины являются основными молекулами, регулирующими реакции врожденного и адаптивного иммунитета, в том числе при индукции воспаления.

Выраженность основных фаз воспаления (альтерация, экссудация и пролиферация) изменчива конституционально и тканеспецифично. Кроме того, характер повреждения и повреждающего агента также влияет на доминирование той или иной фазы воспаления. С позиции иммунологического обеспечения воспалительных реакций особое значение имеют регуляторные мессенджеры, стимулирующие клеточное и гуморальное звенья адаптивного и врожденного иммунитета; а с позиции их системности и локальности — это вовлечение в процесс иммунокомпетентных клеток мукозального или системного иммунитета.

При травме глаза идет активация провоспалительного потенциала через активный синтез IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Соответственно, препаратом выбора могут быть лечебные моноклональные антитела, направленные на TNF- $\alpha$  или его рецептор. В модельном эксперименте травмы глаза на C57BL/6 мышях [43] использовали ребамипид как блокатор воспаления через подавление активности TNF- $\alpha$ . Было показано, что у животных, получавших ребамипид, уровень TNF- $\alpha$  в конъюнктиве был значительно ниже, чем в контрольной группе мышей, получавших плацебо (фосфатный буфер). Уровни IL-1 $\beta$  и IL-1 $\alpha$  во всех исследуемых жидкостях и тканях глаза были сопоставимы в опытной и контрольной группах животных. Рана у мышей, получавших ребамипид, заживлялась быстрее, чем в контрольной группе.

Другой экспериментальный подход в поисках лечения травм роговицы был связан с обработкой поврежденной в эксперименте роговицы крыс (Вистар) [44]. Мезенхимальные стволовые клетки

были получены из костного мозга или жировой ткани. Было показано, что у животных с трансплантированными мезенхимальными стволовыми клетками плотность кератоцитов была больше, чем в контрольной группе, а также экспрессия TNF- $\alpha$ , IL-6R и IL-12 $\beta$  значительно снижалась по отношению к контролю. Авторы делают заключение, что аллогенные стволовые клетки способствуют регенерации стромы роговицы и могут быть источником клеток для повторного заселения стромы в пораженной роговице.

Известно, что последствием роговичной травмы может быть неоангиогенез в роговице, который опосредует пролонгацию воспалительного процесса как в самой роговице, так и в прилежащих жидкостях и структурах глаза. Тем самым, одним из значимых профилактических и лечебных подходов является терапия, направленная на подавление ангиогенеза. Эффективная терапия, направленная на подавление неоваскуляризации роговицы кровеносными и лимфатическими сосудами, дает положительный эффект, в том числе и при трансплантации роговицы и внедрении кератопротезов [45].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, приведенные данные обзора литературы свидетельствуют, что аутовоспалительный процесс в структурах глаза сопровождает весь онтогенез человека. Основными регуляторными молекулами этого процесса являются интерлейкины, и соотношение между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами обеспечивает его баланс. В то же время, конституциональные особенности продукции тех или иных цитокинов могут сдвигать их баланс, приводя к формированию патологии роговицы и хрусталика.

Остается открытым вопрос о роли провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в регуляции активной фазы иммунной толерантности по отношению к структурам глаза. Могут ли конституциональные особенности синтеза тех или иных интерлейкинов усиливать не только локальное аутовоспаление, но и способствовать развитию системных осложнений при травме глаза.

В современной офтальмологии идет поиск иммунологических методов диагностики и лечения при травме роговицы и ее последствий. Наиболее перспективными являются лечебные моноклональные антитела против фактора некроза опухоли как метод, ограничивающий аутовоспалительный процесс, регулируемый этим цитокином.

Кроме того, предлагаемые методы трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при травме роговицы позиционируются не только как метод замещения в травмируемой поверхности, но и как источник иммунорегуляторных молекул. Все эти подходы применяются в эксперименте, но далеки от практического применения в офтальмологии. В связи с уникальными физиологическими особенно-

стями органа зрения и его иммунной привилегированностью, проблема травмы глаза и его терапии носит мультидисциплинарный характер. Одна из задач при травме глаза — регуляция воспаления с уменьшением явлений вторичного повреждения и оптимизацией регенерации.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Volkov VV. Open trauma of the eye. SPb: VMedA, 2016. 280 p. Russian (Волков В.В. Открытая травма глаза. СПб.: ВМедА, 2016. 280 с.)
2. Gundorova RA., Bykov VP. The main directions of development of vitreoretinal surgery according to the experience of the Department of Traumatology of the Moscow Research Institute of Eye Diseases. *Helmholtz. Refractive surgery and ophthalmology*. 2010; 10(2): 4-7. Russian (Гундорова Р.А., Быков В.П. Основные направления развития витреоретинальной хирургии по опыту отдела травматологии МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца //Рефракционная хирургия и офтальмология. 2010. Т. 10, № 2. С. 4-7.)
3. Kozariychuk NYa. Modern data on the mechanisms of immune dysfunction in case of damage to the anterior eyeball (literature review). *Clinical and experimental pathology*. 2016; 15(2(1)): 210-214. Russian (Козарийчук Н.Я. Современные данные о механизмах иммунной дисфункции при повреждении переднего отдела глазного яблока (обзор литературы) //Клиническая и экспериментальная патология. 2016. Т. 15, № 2(1). С. 210-214.)
4. Nazaryan MG, Arbukhanova PM. Modern aspects of disability due to the pathology of the organ of vision. *Kazan Medical Journal*. 2015; 2: 224-226. Russian (Назарян М.Г., Арбуханова П.М. Современные аспекты инвалидности вследствие патологии органа зрения //Казанский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 224-226.)
5. Neroev VV, Gundorova RA, Kvasha OI, Al-Daravish D. Bullet wounds of the eye and orbit in peacetime. M.: GEOTAR-Media, 2017. 104 p. Russian (Нероев В.В., Гундорова Р.А., Кваша О.И., Аль-Даравиш Д. Пулевые ранения глаза и орбиты в мирное время. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 104 с.)
6. Gundorova RA, Neroev VV. Eye injuries. M.: GEOTAR-Media, 2014. 560 p. Russian (Гундорова Р.А., Нероев В.В. Травмы глаза. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 560 с.)
7. Chereshneva MV, Shilov Yul, Chereshnev VA. et al. Immunocorrection in the complex treatment of patients with inflammatory diseases of the cornea and choroid of the eye. Ekaterinburg: UrORAN, 2005. 253 p. Russian (Черешнева М.В., Шилов Ю.И., Черешнев В.А. и др. Иммунокоррекция в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями роговой и сосудистой оболочек глаза. Екатеринбург: УрОРАН, 2005. 253 с.)
8. Ketlinsky SA, Simbirtsev AS. Cytokines. SPb: LLC «Izd-vo Foliant», 2008. 552 p. Russian (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: ООО «Изд-во Фолиант», 2008. 552 с.)
9. Simbirtsev AS. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. SPb: Folio, 2018. 511 p. Russian (Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018. 511 с.)
10. Elichev VP, Petrov SYu, Subbot AM, Volzhanin AV, Germanova VN, Karlova EV. Role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases. *National Journal Glaucoma*. 2017; 16(1): 87-101. Russian (Еричев В.П., Петров С.Ю., Суббот А.М., Волжанин А.В., Германова В.Н., Карлова Е.В. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней //Национальный журнал Глаукома. 2017. Т. 16. № 1. С. 87-101.)
11. Shaimova VL. The role of pro-inflammatory cytokines in eye diseases. *Ophthalmic surgery and therapy*. 2004; 3: 30-32. Russian (Шаимова В.Л. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз //Офтальмохирургия и терапия. 2004. № 3. С. 30-32.)
12. Dikinov ZKh, Abidov M.T. Search for reliable and informative molecular markers of inflammation in post-traumatic uveitis. *Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»*. 2013; 4: 58-61. Russian (Дикинов З.Х., Абилов М.Т. Поиск надежных и информативных молекулярных маркеров воспаления при посттравматическом увеите //Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2013. № 4. С. 58-61.)
13. Maïchuk DYu, Vasil'eva OA, Russu LI, Mezentseva MV. Clinical and immunological comparisons of therapeutic regimens for corneal infiltrates secondary to adenoviral keratoconjunctivitis. *Vestnik Oftalmologii*. 2015; 131(4): 49-55. Russian (Майчук Д.Ю., Васильева О.А., Руссу Л.И., Мезенцева М.В. Сравнительная клинико-иммунологическая оценка вариантов терапии инфильтративного поражения роговицы после перенесенного аденовирусного кератоконъюнктивита. Вестник офтальмологии. 2015. Т. 131. № 4. С. 49-55.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131449-55>
14. Masi A, Glozier N, Dale R, et al. The immune system, cytokines, and biomarkers in autism spectrum disorder. *Neuroscience bulletin*. 2017; 33(2): 194-204.
15. Chereshnev VA, Shilov Yul, Chereshneva MV, Samodelkin EI, Gavrilova TV, Gusev EYu, Gulyaeva IL. Experimental models in pathology. Perm, 2014, pp. 276-278. Russian (Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. Экспериментальные модели в патологии. Пермь, 2014. С. 276-278.)
16. Flueckiger F, Kodjikian L, Halberstadt M, Boehnke M, Garweg JG. An ex-vivo, whole-globe porcine model of corneoeptithelial wound healing tested using immunomodulatory drugs. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2005; 21(5): 367-375. doi: 10.1089/jop.2005.21.367

17. Kaplan HJ, Streilein JW. Immune response to immunization via the anterior chamber of the eye. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007; 15(3): 179-185.
18. Li Z, Burns AR, Smith CW. Lymphocyte function-associated antigen-1-dependent inhibition of corneal wound healing. *Am J Pathol.* 2006; 169(5): 1590-1600.
19. Okada Y, Ikeda K, Yamanaka O. TNF-alpha suppression of corneal epithelium migration. *Mol Vis.* 2007; 14(13): 1428-1435.
20. Petrescu MS, Larry CL, Bowden RA. Neutrophil interactions with keratocytes during corneal epithelial wound healing: a role for CD18 integrins. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(11): 5023-5029.
21. Kirienco AV, Markelova EV. Evaluation of the local level of cytokines in patients with primary open-angle glaucoma. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science.* 2012; 4: 121. Russian (Кириенко А.В., Маркелова Е.В. Оценка локального уровня цитокинов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой //Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. № 4. С. 121.)
22. Kovalevskaya MA, Vedrintseva NV. A new method for verifying the diagnosis and predicting the results of treatment of cataracts of various origins. *Russian ophthalmology online.* 2014; 13. URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?13012> (Accessed 02.10.2019). Russian (Ковалевская М.А., Ведринцева Н.В. Новая методика верификации диагноза и прогнозирования результатов лечения катаракты различного генеза //Российская офтальмология онлайн. 2014. № 13. URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?13012> (Дата обращения 02.10.2019))
23. Wooff Y, Man SM, Aggio-Bruce RN, et al. IL-1 Family Members Mediate Cell Death, Inflammation and Angiogenesis in Retinal Degenerative Diseases. *Front Immunol.* 2019; 10: 1618.
24. Kovalchuk LV, Kuryshcheva NI, Gankovskaya LV, Uzunyan DG, Shilkin GA, Bochkarev MV. The use of a complex of cytokines to prevent excessive scarring in anti-glaucoma operations of a non-penetrating type. *Ophthalmosurgery.* 2001; 3: 30-37. Russian (Ковальчук Л.В., Курышева Н.И., Ганковская Л.В., Узунян Д.Г., Шилкин Г.А., Бочкарев М.В. Применение комплекса цитокинов для предупреждения избыточного рубцевания при антиглаукомных операциях непроникающего типа //Офтальмохирургия. 2001. № 3. С. 30-37.)
25. Volik EI, Arkhipova LT. Features of the clinical course of the wound process in the eye. *Bulletin of ophthalmology.* 2000; 2: 11-13. Russian (Волик Е.И., Архипова Л.Т. Особенности клинического течения раневого процесса в глазу //Вестник офтальмологии. 2000. № 2. С. 11-13.)
26. Gavrilova TV, Chuprina VV, Davydova EV, Chereshneva MV, Chereshnev VA, Shilov Yul. Immunomodulatory effect of myelopide when it is included in the complex therapy of patients with penetrating eye injury. *Medical Immunology.* 2008; 10(2-3): 239-244. Russian (Гаврилова Т.В., Чуприна В.В., Давыдова Е.В., Черешнева М.В., Черешнев В.А., Шилов Ю.И. Иммуномодулирующее действие миелопада при его включении в комплексную терапию пациентов с проникающим ранением глаза //Медицинская иммунология. 2008. Т. 10, № 2-3. С. 239-244.)
27. Slepova OS. Disturbances in the body's immune system in eye diseases. Basic principles of immunological research in ophthalmic practice. *Bulletin of the Ural medical academic science.* 2005; (1): 24-30. Russian (Слепова О.С. Нарушения в иммунной системе организма при заболеваниях глаз. Основные принципы иммунологических исследований в офтальмологической практике //Вестник Уральской медицинской академической науки. 2005. № 1. С. 24-30.)
28. Shevlyuk NN, Radchenko AV, Stadnikov AA. Structural and functional bases of physiological and reparative regeneration of corneal tissues. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2019; 8(2): 82-90. Russian (Шевлюк Н.Н., Радченко А.В., Стадников А.А. Структурно-функциональные основы физиологической и репаративной регенерации тканей роговицы //Журнал анатомии и гистопатологии. 2019. № 8(2). С. 82-90.)
29. Kong BY, Cho M, Lee HR, Choi YE, Kim SH. Structural evolution of nonoperatively treated high-grade partial-thickness tears of the supraspinatus tendon. *Am J Sports Med.* 2018; 46(1): 79-86. doi: 10.1177/0363546517729164
30. Ashlin TG, Buckley ML, Salter RC, Johnson JL, Kwan APL, Ramji DP. The anti-atherogenic cytokine interleukin-33 inhibits the expression of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-1, -4 and -5 in human macrophages: Requirement of extracellular signal-regulated kinase, c-Jun N-terminal kinase and phosphoinositide 3-kinase signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014; 46: 113-123. doi: 10.1016/j.biocel.2013.11.008
31. Omelyanenko NP, Kovalev AV, Smorchkov MM, et al. The structure of the intrinsic substance of the cornea of the human eye. *Morphology.* 2017; (3): 93. Russian (Омельяненко Н.П., Ковалев А.В., Смorchkov М.М. и др. Структура собственного вещества роговицы глаза человека //Морфология. 2017. № 3. С. 93.)
32. Parreno J, Cheng C, Nowak RB, Fowler VM. The effects of mechanical strain on mouse eye lens capsule and cellular microstructure. *Mol Biol Cell.* 2018; 29(16): 1963-1974. doi: 10.1091/mbc.E18-01-0035
33. Valeeva RG, Grishina BC, Iluridze S. Traumatic uveitis: the problem of pathogenetic therapy (literature review). *Bulletin of Ophthalmology.* 1988; (2): 53-56. Russian (Валеева Р.Г., Гришина В.С., Илуридзе С. Травматические увеиты: проблема патогенетической терапии (обзор литературы) //Вестник офтальмологии. 1988. № 2. С. 53-56.)
34. Li R, Chang Yu, Zhang Yu, Chen X, Zhu Y. Role of a Tween 20-containing antifoaming agent in renaturation of foam-denatured pepsin during defoaming. *J Molecular Liquids.* 2018. doi:10.1016/j.molliq.2018.07.03
35. Korsakova NV. New Fluorescent-Histochemical and Immuno-Histochemical Aspects of Secondary Cataract Pathogenesis in Humans. *Int J Immunol.* 2017; 5(5): 80.
36. Arkhipova LT, Gundorova RA, Kuznetsova IA. Pathogenetic treatment of post-traumatic uveitis for doctors. М., 2002. 17 p. Russian (Архипова Л.Т., Гундорова Р.А., Кузнецова И.А. Патогенетическое лечение посттравматических увеитов для врачей. М., 2002. 17 с.)

37. Gavrilova TV, Usova VV, Shilov Yul, et al. Changes in the functions of the immune system in victims with penetrating eye injury depending on the duration of the traumatic period and therapy. *VI Russian National Ophthalmological Forum: Sat. tr. scient.-pract. conf. with international participation*. М., 2013. P. 479. Russian (Гаврилова Т.В., Усова В.В., Шилов Ю.И. и др. Изменение функций иммунной системы у пострадавших с проникающим ранением глаза в зависимости от срока травматического периода и терапии //VI Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием. М., 2013. С. 479.)
38. Shilov Yul, Gavrilova TV, Chereshneva MV, et al. Mechanisms of changes in the functions of the immune system and the immunocorrective action of myelopide and polyoxidonium in case of penetrating injury of the eye. *Russian immunological journal*. 2013; 7(16)(2-3): 211. Russian (Шилов Ю.И., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В. и др. Механизмы изменений функций иммунной системы и иммунокорректирующего действия миелопида и полиоксидония при проникающем ранении глаза //Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7(16), № 2-3. С. 211.)
39. Csősz É, Deák E, Tóth N, Traverso CE, Csutak A, Tózsér J. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humor reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications. *FEBS Open Bio*. 2019; 9(5): 1020-1028. doi: 10.1002/2211-5463.12637
40. Barandika O, Ezquerro-Inchausti M, Anasagasti A, et al. Increased aquaporin 1 and 5 membrane expression in the lens epithelium of cataract patients. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2016; 1862(10): 2015-2021.
41. Kerimov KT, Jafarov AI, Gakhramanov FS. Eye burns: pathogenesis and treatment. М., 2005. 464 p. Russian (Керимов К.Т., Джафаров А.И., Гахраманов Ф.С. Ожоги глаз: патогенез и лечение. М., 2005. 464 с.)
42. Steblyuk AN, Kolesnikova NV, Günther VE. Monitoring of the cytokine moisture profile of the anterior chamber of the eye during surgical treatment of experimental penetrating wounds of the cornea with titanium nickelide suture material. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014; 4(146): 110-114. Russian (Стеблюк А.Н., Колесникова Н.В., Гюнтер В.Э. Мониторинг цитокинового профиля влаги передней камеры глаза при хирургической обработке экспериментальных проникающих ран роговицы шовным материалом из никелида титана //Кубанский научный медицинский вестник. 2014. № 4(146). С. 110-114.)
43. Tajima K, Hattori T, Takahashi H, et al. Rebamipide suppresses TNF- $\alpha$  production and macrophage infiltration in the conjunctiva. *Veterinary ophthalmology*. 2018; 21(4): 347-352.
44. Demirayak B, Yüksel N, Çelik OS, et al. Effect of bone marrow and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on the natural course of corneal scarring after penetrating injury. *Experim Eye Res*. 2016; 151: 227-235.
45. Abdelfattah NS, Amgad M, Zayed AA, et al. Clinical correlates of common corneal neovascular diseases: a literature review. *Int J Ophthalmol*. 2015; 8(1): 182-193.

**КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:**

ЕЛГИНА Светлана Ивановна,

650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: elginas.i@mail.ru

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

СОЗУРАКОВА Евгения Алексеевна, канд. мед. наук, врач-офтальмолог, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: edel\_86@mail.ru

SOZURAKOVA Evgenia Alekseevna, candidate of medical sciences, ophthalmologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: edel\_86@mail.ru

ГРОМАКИНА Елена Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой офтальмологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: edel\_86@mail.ru

GROMAKINA Elena Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of ophthalmology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: edel\_86@mail.ru

КАНАЕВА Ольга Андреевна, студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

KANAEVA Olga Andreevna, student of the medical faculty, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: edel\_86@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, директор Медицинского института, ФГБОУ ВО КемГУ; зам. главного врача по научной деятельности, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, director of the Medical Institute, Kemerovo State University; deputy chief physician for scientific activities, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.	MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последиplomной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru	CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru
ЗОЛОТО Елена Владимировна, доктор мед. наук, директор НИИ репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи; доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии, ГОУ ВПО ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк, Россия.	ZOLOTO Elena Vladimirovna, doctor of medical sciences, director of the Research Institute of Reproductive Health of Children, Adolescents and Youth; docent of the department of obstetrics, gynecology, perinatology, pediatric and adolescent gynecology, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia.