

УДК 617.7:577.1

Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней

ЕРИЧЕВ В.П., д.м.н., профессор, зам. директора по инновационной деятельности¹;

ПЕТРОВ С.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы¹;

СУББОТ А.М., к.м.н., старший научный сотрудник группы клеточных технологий¹;

ВОЛЖАНИН А.В., ординатор¹;

ГЕРМАНОВА В.Н., клинический ординатор²;

КАРЛОВА Е.В., к.м.н., заведующая отделением³.

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Рассолимо, 11А;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра офтальмологии, 443068, Российская Федерация, Самара, ул. Ново-Садовая, 158.

³ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского», глаукомное отделение, 443068, Российская Федерация, Самара, ул. Ново-Садовая, 158.

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

Цитокины — группа белковых медиаторов, выполняющих регуляторную функцию. Они играют ключевую роль в развитии и регулировании защитной воспалительной реакции, а также пластических и репаративных процессов. Цитокины синтезируются множеством клеток и являются важным звеном гуморального иммунитета. На уровне организма цитокины представлены сложной саморегулирующейся системой, которую объединяют под понятием цитокиновой сети. В обзоре представлена краткая история развития исследований цитокинов от первых опытов W. Coley до введения современной классификации. Описаны наиболее часто исследуемые в офтальмологии семейства цитокинов, дан обзор научных работ, посвященных изменению системного и локального цитокинового профиля при глазных заболеваниях. Описано влияние различных групп цитокинов на механизмы внутриглазного воспаления при различных видах увеита. Дан обзор клинических и лабораторных

исследований роли цитокинов при развитии глаукомной оптической нейропатии и ряда других офтальмопатологий. Благодаря исследованиям такого рода стало возможным понимание механизмов иммунной привилегированности органа зрения и изучение патогенеза большинства известных глазных заболеваний на молекулярном уровне. Так, во многом благодаря исследованиям цитокинов был обнаружен хронический воспалительный компонент при первичной открытоугольной глаукоме и кератоконусе, объяснены различные варианты течения воспаления при вторичных увеитах, открыты новые прогностические методики. Развитие области знаний о роли цитокинов при офтальмопатологии сделало возможным появление новых направлений патогенетически ориентированной терапии глазных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цитокины, интерлейкины, трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухолей, увеит, глаукома.

Для контактов:

Волжанин Андрей Вячеславович, e-mail: avolzhanin@mail.ru

ENGLISH

Role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Deputy Director for Innovation¹;

PETROV S.YU., Ph.D., Leading Research Associate¹;

SUBBOT A.M., Ph.D., Research Associate of Cell Technology Group¹;

VOLZHANIN A.V., Resident¹;

GERMANOVA V.N., Resident²;

KARLOVA E.V., Ph.D., Head of Department³.

¹Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

²Samara State Medical University, Ophthalmology Department, 158 Novo-Sadovaya str., Samara, Russian Federation, 443068;

³T.I. Eroshevsky Samara Regional Clinical Ophthalmologic Hospital, Glaucoma Department, 158 Novo-Sadovaya str., Samara, Russian Federation, 443068.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

Cytokines are a group of regulatory protein mediators. They perform a key role in the development and regulation of inflammatory response, reparative and plastic processes. Cytokines are an important part of humoral immunity and can be synthesized by a variety of cells. On the organism level cytokines create a complex self-regulating system, collectively referred to as the cytokine network. This review provides a brief history of cytokines development, from the first experiments of Coley W. to the introduction of modern classification. The review describes cytokine families that are most frequently studied in the ophthalmologic researches; studies of local and system cytokine profile changes in patients with eye diseases are summed up. Reviewed clinical and laboratory studies relate the influence of different cytokine groups

on the inflammation process in patients with various forms of uveitis, effect of cytokines on the development of glaucomatous optic neuropathy and cytokines' role in other ophthalmic diseases. These researches allow a better understanding of the mechanism of ocular immune privilege and study of ocular diseases pathogenesis on the molecular level. Cytokine research also helped discover the chronic inflammatory component of primary open-angle glaucoma and keratoconus, explain different kinds of inflammatory response in secondary uveitis, and discover new prognostic methods. This new data enables the development of new methods of pathogenetically oriented eye diseases therapy.

KEYWORDS: cytokines, interleukins, transforming growth factor, tumor necrosis factor, uveitis, glaucoma.

Цитокины — группа медиаторов межклеточного взаимодействия белковой природы с молекулярной массой до 30 килодальтон. Цитокины являются основным неспецифическим гуморальным фактором иммунитета, обеспечивающим инициацию и развитие воспалительного ответа при появлении защитной иммунной реакции.

Продуцентами цитокинов являются множество типов клеток. Функции этих веществ также разнообразны и включают регуляцию течения воспалительной реакции, участие в иммунном ответе, пластических и регенераторных процессах на том или ином уровне интенсивности.

Для цитокинов характерны очень низкая концентрация, при которой происходит ответ, кратко-

временная секреция и преимущественно паракринное действие — через рецепторы соседних клеток.

В организме наблюдаются сложные взаимодействия между различными представителями этого класса медиаторов. Такая саморегулирующаяся система часто называется цитокиновой сетью. В ней, наряду с взаимозаменяемостью некоторых элементов, наблюдается как синергизм, так и антагонизм представителей, присутствуют растворимые рецепторы, ингибиторы, работают положительные и отрицательные обратные связи [1-5].

Результат действия стимулирующего фактора зачастую может быть диаметрально противоположным и зависеть от общего «цитокинового фона» организма.

История и классификация

Первые вещества из группы цитокинов были описаны задолго до появления этого классификационного понятия. К концу XIX века было опубликовано около 50 заметок о том, что инфекционные заболевания благотворно влияли на лечение сопутствующей онкопатологии. Так, Р. Bruns (1888) ввел пациенту с онкопатологией стрептококк, что привело к регрессу опухоли [6]. Это произошло благодаря секреции во время острого инфекционного процесса вещества, известного сейчас как фактор некроза опухоли и являющегося одним из основных провоспалительных цитокинов. Основываясь на этих работах, W. Coley впервые применил этот метод в клинической практике на трех пациентах с саркомой и опубликовал свои наблюдения в 1891 г. [7]. В дальнейшем цитокины часто оказывались случайными находками, так, интерлейкин-1 был впервые выделен в 1943-1948 гг. Е. Menkin и Р. Beeson при изучении перитонеального экссудата у кроликов в ходе исследования, посвященного патогенезу лихорадки. Не имея в то время собственного названия, полученное вещество было описано как «субстанция, полученная из полиморфнонуклеарных лейкоцитов» [8]. Позже это же вещество было выделено в других экспериментах как фактор митоза тимоцитов, резорбции хрящевой и мышечной ткани и стимулятор острофазного воспалительного ответа [9, 10]. Таким же случайным оказалось открытие интерферона I типа (1957). За ним последовало открытие ингибитора миграции макрофагов (1966). D. Dumonde (1969) сделал первую попытку классифицировать эти вещества — он предложил разделить их на лимфокины и монокины, в зависимости от продуцирующей клетки — лимфоцита или моноцита. Однако позже эта классификация показала свою несостоятельность, и в 1974 г. S. Cohen предложил новый термин для веществ этого класса — цитокины [11].

Наибольшее распространение получила классификация цитокинов, предложенная в 1979 г. на Втором международном лимфокиновом симпозиуме, уже во время широкого их применения в иммунологии. На симпозиуме были приняты правила идентификации — цитокины, открытые после 1979 г., получали название «интерлейкины» (ИЛ) и порядковый номер [12]. Новое название отражало свойство молекул опосредовать межлейкоцитарные взаимодействия, а также являлось отсылкой к месту проведения симпозиума — швейцарскому городу Интерлакену. Новое правило не распространялось на уже открытые вещества, имеющие собственное название — интерфероны, колониестимулирующий фактор и фактор некроза опухолей (ФНО).

Несмотря на то что классификация цитокинов по их функциям в чистом виде мало применима из-за того, что каждый цитокин часто имеет

более одной функции и может продуцироваться разными клетками, биологические функции легли в основу объединения цитокинов в семейства. Так, названия цитокинов со временем стали названиями семейств, когда были открыты разные их подтипы. Помимо интерлейкинов выделяют семейства интерферона, фактора некроза опухоли, фактора роста, лимфокины и хемокины. Основные цитокины, их свойства, продуценты и концентрации во влаге передней камеры глаза представлены в табл. 1.

После успешного клонирования генов человеческого и мышинного интерферона в 80-х годах появилось новое направление — синтез рекомбинантных молекул цитокинов и применение их в терапии различных заболеваний. Так, с созданием рекомбинантного интерферона и терапии онкозаболеваний искусственно полученным ИЛ-2 появилось направление цитокиновой и антицитокиновой терапии. Есть несколько основных направлений цитокино-терапии: иммуномодуляция и активация защитных механизмов, иммуносупрессивная терапия и цитокиновая генотерапия, направленная на усиление противоопухолевого иммунитета [2-4]. Также препараты цитокинов могут быть применены как иммуноадъюванты при вакцинации [13].

Основные семейства цитокинов и их свойства

Первоочередной функцией цитокинов является обеспечение местной защитной реакции путем инициации и регуляции воспалительного процесса. К основным провоспалительным цитокинам относят ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, основной хемокин воспаления ИЛ-8. При активации системы распознавания патогенов также запускается синтез интерферонов I типа (ИФН- α и ИФН- β). Наиболее значимыми и наиболее часто изучаемыми из них являются ИЛ-1 и ФНО.

Надсемейство интерлейкина-1 (ИЛ-1) включает в себя 11 цитокинов, обозначаемых индексами от F1 до F11, из которых наиболее активной провоспалительной активностью обладают F1 и F2 (классические названия: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β). Их активность регулируется цитокином F3 (ИЛ1-Ra — рецептор antagonist), который выступает их естественным антагонистом. Эта изоформа используется для угнетения воспаления в лечении ревматоидного артрита [14]. Провоспалительные цитокины семейства ИЛ-1 секретируются в виде белков-предшественников и активируются ферментом каспазой-1 (ИЛ1-конвертазой) или матриксными металлопротеиназами.

ИЛ-1 является медиатором острого и хронического воспаления и является одним из первых цитокинов, выделяющихся в ответ на повреждение или проникновение патогена.

Основные цитокины, их свойства и концентрация во влаге передней камеры

Таблица 1

Цитокин	Продуценты в тканях глаза	Основные эффекты	Концентрация в водянистой влаге, пг/мл
ИЛ-1	Клетки Лангерганса, макрофаги, клетки конъюнктивы, эпителий и строма роговицы, В-лимфоциты	Дифференциация лимфоцитов, хемоаттракция; рост адгезивности сосудистого эндотелия, прокоагулянтной активности, дегрануляция базофилов, секреция провоспалительных цитокинов, простагландинов, коллагена, фибронектина	ИЛ-1 α 0,5-5 ИЛ-1 β 0,7-24
ИЛ-2	Активированные Т-лимфоциты и NK-клетки	Дифференциация Т- и В-лимфоцитов, активация моноцитов и макрофагов, секреция провоспалительных цитокинов	1,42-24
ИЛ-4	Базофилы, Th2-клетки	Пролиферация и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов, снижение секреции ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6; рост цитотоксической активности и миграции макрофагов, стимуляция секреции колониестимулирующих факторов	1,85-10
ИЛ-6	Базофилы, макрофаги, эпителий роговицы и конъюнктивы, строма роговицы, сосудистый эндотелий, Th2-клетки	Регуляция уровня воспаления, регуляция кроветворения, секреция плазматических клеток, ингибирование синтеза ИЛ-1 и ФНО	5,8-438
ИЛ-8	Строма роговицы, макрофаги, эндотелий сосудов	Хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, стимуляция ангиогенеза	4,94-64
ИЛ-10	Эпителий конъюнктивы и роговицы, Th2-клетки, моноциты, макрофаги	Снижение продукции провоспалительных цитокинов, секреция антагониста рецепторов к ИЛ-1, снижение адгезивности лейкоцитов	0,7-7
ФНО	Макрофаги, Т- и В-клетки, эндотелий роговицы и конъюнктивы, трабекулярная сеть, базофилы	Провоспалительная активность, схожая с ИЛ-1 и ИЛ-6	0,88-3,1
ИФН- γ	Строма роговицы, активированные Т-лимфоциты, NK-клетки	Рост секреции макрофагов, ингибирование секреторной активности Th2-клеток	1,49-5,1
ИФН- α , ИФН- β	Эпителий роговицы; ИФН- α — моноциты, макрофаги, фибробласты, В-лимфоциты; ИФН- β — фибробласты, макрофаги	Стимуляция синтеза ИЛ-1 и ИЛ-2. В высоких концентрациях ингибируют гуморальный и клеточный иммунитет, в умеренных осуществляют иммунорегуляцию	—
ТФР- β	Макрофаги, клетки цилиарного тела и трабекулярной сети	Ингибирование воспаления, роста эндотелия, ангиогенеза, пролиферации клеток цилиарного тела; синтез внеклеточного матрикса, активация фибробластов	ТФР- β 1 — остаточное количество ТФР- β 2 39,9-1680
Тромбоцитарный фактор роста	Эпителий роговицы, тромбоциты	Пролиферация роговичного эпителия, стимуляция миграции фибробластов и эпителия, хемоаттракция, синергизм действия ТФР- β на фибробласты	Остаточное количество
Фактор роста фибробластов	Эндотелий роговицы и сосудов	Стимуляция митоза клеток эпителия и стромы роговицы, снижение синтеза ТФР- β	1,07-20,66
Сосудистый эндотелиальный фактор роста	Кератоциты, эпителий роговицы, тромбоциты, макрофаги	Ангиогенез, ингибирование апоптоза, АПК, индуцирование протеиназ	7,8 $\pm$ 5,9

Основными его эффектами являются стимуляция созревания лимфоцитов, выброс простагландинов и белков острой фазы, дегрануляция тучных клеток, местная и общая гипертермия.

Цитокины этой группы могут секретироваться многими клетками — фагоцитирующими мононуклеарами, которые есть почти во всех тканях организма, Т- и В-лимфоцитами, фибробластами, кератиноцитами, эндотелиоцитами. Именно наличие ИЛ-1 в виде белка-предшественника в цитоплазме клеток эпителия кожи, альвеол, пищеварительного тракта позволяет этим структурам обеспечивать первую линию неспецифической защиты, проявляющуюся в виде воспаления [15].

В ходе воспалительной реакции цитокины семейства ИЛ-1 могут инициировать синтез других цитокинов. Так, ИЛ1-F4 (традиционное название — ИЛ-18) регулирует созревание Th1-клеток, являясь, таким образом, ключевым элементом в продукции ими гамма-интерферона [16]. Инициация дифференцировки Th2-клеток при этом определяется наличием в системе ИЛ1-F11 (традиционное название — ИЛ-33) [17]. ИЛ-1 обеспечивает хемотаксис макрофагов и лимфоцитов, что вкупе с его действием на увеличение проницаемости сосудистой стенки обеспечивает клеточную инфильтрацию в очаге воспаления [18]. Путем активации фибробластов ИЛ-1 участвует в пролиферативных процессах [19]. Была предложена экспериментальная модель пролиферативной витреоретинопатии у кроликов, индуцируемая рекомбинантным ИЛ-1 [20].

Также ИЛ-1 может инициировать катаболические процессы в тканях, в частности, протеолиз мышечных волокон и резорбцию хрящевой и костной ткани [21]. Было подтверждено цитотоксическое действие ИЛ-1 β на островки Лангерганса, что обозначило новое направление в патогенезе и лечении сахарного диабета II типа [22, 23].

Нарушение продукции ИЛ-1 является ключевым звеном патогенеза в развитии аутоиммунных воспалений, таких как болезнь Бехчета, пиодермия, ревматоидный артрит [24]. В настоящее время существует группа препаратов ингибиторов ИЛ-1, предназначенных для коррекции таких состояний.

Фактор некроза опухоли (ФНО) составляет семейство из 18 цитокинов, основным свойством которых является инициация апоптоза поврежденных клеток и защита от внутриклеточных паразитов. Они обозначаются индексами SF1-18. Первые два представителя этого семейства, ранее известные как ФНО- α и ФНО- β , сейчас носят названия собственно фактора некроза опухоли и лимфотоксина- α [25]. ФНО синтезируется в виде мембранного белка-предшественника, который активируется с помощью ФНО-конвертирующего фермента. Естественным антагонистом цитокинов этого семейства является противовоспалительный ИЛ-10.

ФНО секретируется преимущественно макрофагами, однако может выделяться и множеством других клеток — эндотелиоцитами, кардиомиоцитами, фибробластами, клетками эндотелия и нейронами.

ФНО способен вызывать геморрагический некроз опухолевой ткани, причем это действие потенцируется интерферонами и химиотерапией [26]. Он также активизирует катаболические процессы в организме, что обуславливает участие ФНО в патогенезе кахексии и анемии при онкозаболеваниях (что обосновало раннее название этого цитокина — кахексин) [27].

По своему биологическому действию при воспалении ФНО является синергистом цитокинов семейства ИЛ-1: при системном воспалительном ответе он воздействует на температурный центр гипоталамуса, инициируя гипертермию и стимулируя выброс печенью белков острой фазы воспаления; при формировании локального очага он действует как хемоаттрактант, привлекая нейтрофилы и усиливая проявления воспаления [28].

ФНО участвует в патогенезе защитной реакции организма при инфекциях. Он угнетает репликацию вирусов, действуя совместно с интерферонами [29], и участвует в системном воспалительном ответе при бактериемии и паразитарной инфекции [30, 31]. Антагонисты ФНО широко применяются в лечении псориаза, несмотря на риск развития онко- и инфекционных осложнений.

Важным элементом воспаления как защитной реакции является восстановление целостности поврежденных тканей. Этот процесс реализуется, как правило, с помощью активации фибробластов и синтеза коллагена. Регуляция этого процесса также является одной из функций системы цитокинов. Белковые вещества, контролирующие этот процесс, относят к ростовым факторам — известны сосудистый, фибробластный, эпидермальный, фактор роста нервов и т.д. К ним же относят колониестимулирующий фактор и фактор стволовых клеток [5]. Из них наиболее распространенным и изучаемым благодаря своей полифункциональности является трансформирующий фактор роста β (ТФР- β).

Трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) существует в виде трех изоформ: ТФР- β 1, ТФР- β 2, ТФР- β 3 и может иметь латентную и активную форму. Он играет важную роль в репаративных процессах, контролируя клеточную пролиферацию и дифференцировку путем влияния на фибробласты. Он угнетает секрецию матриксных металлопротеиназ, усиливает секрецию их ингибиторов и стимулирует синтез белков внеклеточного матрикса. Также одним из основных свойств ТФР- β является контроль клеточного роста при гемопоэзе, дифференцировке мезенхимальных и эпителиальных клеток. Это обеспечивается влиянием ТФР- β на стадию клеточного цикла G1 и процесс перехода

к митозу. Ряд исследований показывает роль нарушения этого механизма при малигнизации пластических процессов [32, 33].

Установлено, что ТФР- β участвует в патогенезе соматических заболеваний, сопровождающихся повышенным фиброзированием (ревматические заболевания, цирроз, гломерулонефрит, рубцовые процессы) [34]. В эксперименте на крысах ТФР- β стимулировал процессы ранозаживления и улучшал прочность рубца [35, 36]. При этом в недавнем исследовании было показано, что нормальный репаративный процесс после ожогов кожи сопровождается заметным повышением ТФР- β в плазме крови, однако при развитии гипертрофического рубца не наблюдается избыточного повышения ТФР- β [37].

Интересно, что действие ТФР- β является бимодальным — было выявлено, что умеренная концентрация ТФР- β стимулирует процесс заживления, а высокая — ингибирует [4].

Данные цитокины обеспечивают защитный воспалительный процесс на местном уровне. При его недостаточности они попадают в системный кровоток, инициируя системный воспалительный ответ. В ходе системного воспаления они инициируют секрецию белков острой фазы и компонентов системы комплемента, принимают участие в локальной и общей гипертермии путем изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера и инициации секреции простагландина E₂, стимулируют пролиферацию и дифференцировку Т- и В-клеток и лейкопоэз и т.д. Естественным механизмом отрицательной обратной связи, угнетающим синтез цитокинов, является секреция стероидных гормонов, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием. При недостаточности этого механизма неконтролируемая гиперпродукция цитокинов может привести к развитию патологических состояний, в частности, септического шока [38].

Особенности воспалительного процесса в глазу

Особенность воспалительных процессов в глазном яблоке заключается в участии эволюционно сложившихся противовоспалительных механизмов, которые обеспечивают привилегированный статус глаза для иммунной системы. Впервые это было обнаружено Р. Медавар, который заметил, что искусственные трансплантаты, помещенные в переднюю камеру, не вызывают реакции отторжения [39]. В норме гематоофтальмический барьер ограничивает прохождение крупных молекул, миграция антигенов ограничена слабо выраженной лимфатической системой (лимфатические сосуды обнаружены только в субконъюнктиве), а цитокиновый баланс влаги передней камеры представлен противовоспалительными цитокинами — фактором

угнетения миграции макрофагов, нейропептидами (α -меланин-стимулирующим гормоном, вазоактивными пептидами, соматостатином), ТФР- β , ИЛ-10, рецепторным антагонистом ИЛ-1 [40, 41]. В норме на клетках роговицы не происходит экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости — механизма, обеспечивающего распознавание чужеродного материала. В иммунной системе существует особенность восприятия интраокулярных антигенов (anterior chamber associated immune deviation, ACAID). Она заключается в том, что антигены, попавшие в переднюю камеру глаза, не активируют Т-хелперы 1 и 2 типа, а В-клетки не секретируют антитела, способные к связыванию комплемента. Таким образом, иммунная реакция на такие антитела осуществляется только активированными CD8⁺ Т-цитотоксическими лимфоцитами [42]. Также на поверхности интраокулярных клеток экспрессируются регуляторные молекулы, препятствующие активации Т-клеток (CD86), индуцирующие апоптоз в активированных Т-клетках и активирующие нейтрофилы (Fas-лиганда, CD95) и ингибирующие компоненты активации комплемента (CD46, 55, 59, Crry).

При воспалении же изменяется проницаемость гематоофтальмического барьера, при этом белки плазмы крови переходят в переднюю камеру, ингибируя ее иммуносупрессивные свойства и запуская воспалительный процесс. L. Claudio в эксперименте инициировал дисфункцию гематоофтальмического барьера с помощью интравитреальной инъекции ИЛ-1 и ФНО, после чего меченые пероксидазой сывороточные белки были обнаружены в перипитах, мюллеровских клетках и периваскулярных микроглиальных клетках [43]. При таком нарушении нормального функционирования иммуносупрессивного окружения воспалительные цитокины в первую очередь локально синтезируются активированными моноцитами и макрофагами, затем, в ходе нарастания количества лейкоцитов в очаге воспаления, инициируется местный синтез провоспалительных цитокинов, и количество продуцирующих цитокинов клеток растет. Так, Cubitt (1993) установил, что ИЛ-1 и ФНО могут инициировать синтез ИЛ-8 эпителием роговицы, при этом ИЛ-1 может способствовать углублению воспалительного процесса в строму роговицы [44].

Цитокины в изучении офтальмопатологии

В ходе исследований, посвященных заболеваниям глазного яблока, часто встает задача измерения и оценки уровня воспалительных медиаторов. Существует несколько принципиально различных подходов, позволяющих решить эту задачу. Так, применяется неинвазивный метод измерения концентрации общего белка и форменных элементов крови во влаге передней камеры с помощью

оригинального фотометра [45, 46]. Однако такое исследование не дает информации о том, какие именно белки участвуют в процессе. Принципиально другой подход основан на измерении концентрации провоспалительных цитокинов в тканях и жидкостях глаза иммунохимическими методами. Преимущественно в качестве субстрата для исследования применяют слезу, влагу передней камеры, стекловидное тело. Как правило, проводят измерение наиболее активных провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО [47, 48]. Для исследования внутриглазных жидкостей методом иммуноферментного анализа (ИФА) актуальна проблема малого объема биоматериала, доступного для анализа, однако с развитием технологий мультиплексного анализа и капиллярного электрофореза эта проблема отходит на второй план [49, 50].

Цитокины в исследовании увеитов

Впервые об интраокулярной секреции интерлейкинов сообщил Р. Murray (1990) в своей работе по определению ИЛ-6 во влаге передней камеры в группе из 24 пациентов с гетерохромным циклитом Фукса и токсоплазмозным увеитом. Полученные концентрации ИЛ-6 многократно превышали таковые в контрольной группе, состоящей из пациентов с возрастной катарактой [51]. За ним последовали работы De Boer, в которых он изучал интерлейкины, взятые из стекловидного тела и влаги передней камеры у 75 пациентов с увеитом и 14 пациентов с витреоретинальной патологией. Он показал, что ИЛ-6 является неспецифическим маркером внутриглазного воспаления, обнаружив его в стекловидном теле при пролиферативных витреоретинальных заболеваниях, увеите и остром некрозе сетчатки. В последнем случае концентрация ИЛ-6 оказалась максимальной (1992) [52]. В следующей своей работе он показал, что ИЛ-8 также активно участвует в воспалении, обеспечивая аттракцию и дегрануляцию нейтрофилов при увеите. ИЛ-8 был обнаружен в стекловидном теле почти в половине всех исследуемых случаев в группе из 69 пациентов с увеитом и в четверти случаев в контрольной группе. Также был определен пороговый уровень ИЛ-8 в стекловидном теле, составивший 100 пг/мл, при котором он начинает выполнять хемотаксическую функцию (1993) [53]. V. Perez (2004) показал, что ИЛ-6 является основным провоспалительным цитокином при парспланите и заднем увеите, не обнаружив при этих патологиях в стекловидном теле других маркеров воспаления — ИЛ-1, ИЛ-2 и ФНО [54]. Позже N. Torun (2005) получил иные результаты — при неинфекционном заднем или периферическом увеите он обнаружил рост концентрации ИЛ-2 и ФНО [55]. Последние исследования подтвердили повышение уровня цитокинов практически всех семейств при остром переднем увеите (Chen, 2015) [56].

О.С. Слепова с соавт. показала, что повышение концентраций ФНО и ИЛ-1 в слезной жидкости более выражено при двустороннем увеите, чем при одностороннем. Определение уровня этих цитокинов было предложено как прогностический метод определения риска заболевания второго глаза [57].

W. Franks (1992) изучал концентрацию провоспалительных цитокинов в стекловидном теле и водянистой влаге у пациентов с интраокулярным воспалением, которым предстояла витрэктомия, и сравнивал их с контрольной группой, состоящей из 10 кадаверных глаз. Он сообщил об обнаружении ИЛ-1 в 80% исследуемого материала, однако концентрация этого цитокина лишь эпизодически превышала 3 пг/мл. ФНО был обнаружен при увеите и диабетической ретинопатии, а ИЛ-2 — при увеите, отслойке сетчатки и диабетической ретинопатии [58]. Н. Xiaoli и Y. Changxian (2016) описали изменения цитокинового профиля стекловидного тела при эндофтальмите на основании материала, взятого у 30 пациентов. Было обнаружено повышение ИЛ-1, ИЛ-6 и воспалительного белка макрофагов (macrophage inflammatory protein, MIP) и снижение ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-21 и ТФР-β [59].

Было установлено, что ревматоидные увеиты, увеиты при болезни Бехчета и увеиты при синдроме Рейтера также сопровождаются повышением большинства групп провоспалительных цитокинов [2, 60]. Считается, что при болезни Бехчета ключевое значение имеет ИЛ-8, ответственный за миграцию нейтрофилов. При болезни Бехчета и при симпатической офтальмии было выявлено также повышение ФНО во влаге передней камеры и в сыворотке крови. При этом при симпатической офтальмии концентрация ФНО коррелировала с тяжестью заболевания (Архипова Л.Т., 2000) [61]. Однако в другом исследовании было выявлено, что для достижения и сохранения ремиссии воспалительного процесса оптимальным является не полное подавление ФНО, а поддержание его минимальной концентрации в сыворотке крови (Катаргина Л.А. с соавт., 2012) [62]. Позже этими же авторами было установлено опосредованное влияние антиФНО-терапии на местный и системный цитокиновый статус, в частности, угнетение продукции провоспалительных цитокинов [63]. В другом исследовании установлено, что увеиты, вызванные системными заболеваниями в целом, сопровождаются повышением ИЛ-1 и ИЛ-6 и в слезной жидкости (Дроздова Е.А. с соавт., 2004) [64].

N. Cassoux (2007) была показана корреляционная зависимость значительного повышения противовоспалительного ИЛ-10 с наличием интраокулярной лимфомы, на основании чего было предложено использовать этот показатель как скрининговый метод при риске развития этой патологии [65].

Цитокины при изучении глаукомы

Изучение цитокинового профиля влаги передней камеры позволило установить роль воспаления в патогенезе глаукомы. Так, J. Chua (2012) обнаружил наличие хронического внутриглазного воспаления у пациентов с глаукомой. В водянистой влаге у группы пациентов с глаукомой по сравнению с контрольной было выявлено повышение ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИФН- α и ИФН- γ . Некоторые авторы пошли дальше и попытались понять механизмы появления этих цитокинов, так, N. Wang показал, что интраокулярная секреция ИЛ-1 при глаукоме может происходить в ходе реакции трабекулярной сети на оксидативный стресс [66]. Другими авторами была выявлена разница в цитокиновом профиле водянистой влаги при разных формах заболевания, так, при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) был обнаружен повышенный уровень ИЛ-12, интерферона-гамма и индуцированного им монокина — CXCL9. При первичной закрытоугольной глаукоме (ПЗУГ) было обнаружено повышение CXCL9, а также ИЛ-8. Этими авторами не было выявлено зависимости между длительностью заболевания, внутриглазным давлением и цитокиновым профилем водянистой влаги, однако длительность применения бримонидина или тимолола имела отрицательную корреляцию с концентрацией ИЛ-8 [67]. W. Sawada (2010) обнаружил повышенный уровень другого провоспалительного цитокина — ФНО во влаге передней камеры у пациентов с глаукомой [68].

Многие исследования говорят о роли провоспалительных цитокинов как медиаторов нейродегенерации при глаукоме [69]. Выявленный при глаукоме дисбаланс ФНО и рецепторов к нему свидетельствует о роли этого фактора в развитии глаукомной оптиконеуропатии [70]. Интравитреальное введение ФНО индуцировало процесс дегенерации нервных волокон в эксперименте [71]. И наоборот, блокирование ФНО в области диска зрительного нерва (ДЗН) у мышей при индуцированной глаукоме приводило к нейропротекторному эффекту [72, 73]. В эксперименте *in vitro* показано негативное влияние ФНО на глиальные клетки, что также позволяет обозначить ингибирование ФНО как перспективное направление антиглаукомной терапии [74]. Повышение уровня ИЛ-1 также способствует развитию оптической нейропатии — в эксперименте на мышах было установлено, что это происходит путем увеличения синтеза матриксной металлопротеиназы-9 [75]. Позже было установлено, что ИЛ-1 влияет на метаболизм и выживаемость линий ганглионарных клеток сетчатки *in vitro* [76].

В свою очередь, противовоспалительные цитокины оказывали положительный эффект на поврежденные нервные волокна, так, ИЛ-4 и ИЛ-10 обеспечивали выживание ганглиозных клеток сетчатки

после аксонотомии в течение 14 дней [77]. ИЛ-6, будучи регуляторным цитокином и обладая как про-, так и противовоспалительной функцией, снижал потери ганглиозных клеток сетчатки после экспериментальной ишемии и реперфузии [78].

В ряде исследований был обнаружен увеличенный уровень ТФР- β во влаге передней камеры у пациентов с глаукомой, так, впервые об этом сообщил R. Tripathi (1994). Помимо исследований влаги передней камеры у пациентов с глаукомой, были проведены эксперименты на свинных глазах, в результате которых было установлено, что ТФР- β в латентной форме может синтезироваться клетками трабекулярной сети. Было сделано предположение, что нарушения в этом процессе могут приводить к аккумуляции компонентов экстрацеллюлярного матрикса в путях оттока, что может обосновывать развитие ПОУГ [79]. G. Picht (2001) показал, что уровень ТФР- β повышен у пациентов с ПОУГ и с ювенильной глаукомой, однако может находиться в пределах нормальных значений при псевдоэксфолиативной глаукоме и при благоприятном варианте развития фильтрационной подушки после синусотрабекулэктомии (СТЭ) [80]. В то же время M. Inatani (2001) показал, что уровень активной формы ТФР- β выше у пациентов с ПОУГ, чем у пациентов с ПЗУГ, псевдоэксфолиативной и вторичной глаукомой. При этом общая концентрация ТФР- β оставалась примерно одинаковой во всех группах [81]. H. Seong (2006) обнаружил повышенный уровень ТФР- β как при ПОУГ, так и при вторичной глаукоме при увеите и сахарном диабете. При этом уровень активного ТФР- β не был повышен при постuveальной глаукоме [82]. Y. Ochiai (2002) установил, что ТФР- β повышен при глаукоме и диабетических поражениях глаз [83].

M. Zenkel (2010) в своей работе выявил повышение ИЛ-6 в передней камере при псевдоэксфолиативной глаукоме и предположил, что этот цитокин играет одну из ключевых ролей в патогенезе псевдоэксфолиативного синдрома — индуцирование экспрессии ТФР- β , что, в свою очередь, приводит к началу фибротического процесса [84]. Похожие результаты позже получил Y. Takai (2012) [79]. D. Esson показал повышенное содержание ТФР- β в тканях фильтрационной подушки в послеоперационном периоде после антиглаукомных операций и предположил, что этот цитокин играет ключевую роль в процессе рубцевания созданных путей оттока [85].

Н.И. Курышева с соавт. (2001) применяли комплекс естественных цитокинов «Суперлимф» у пациентов, перенесших антиглаукомную операцию, чем снижали постоперационное рубцевание [86].

О.С. Слеповой (1998) установлено, что уровень ФНО в слезной пленке у пациентов с ПОУГ в три раза превышает уровень у здоровых людей и резко повышается в раннем послеоперационном периоде

[87]. А.В. Кириенко выявила повышение ИЛ-4, ИЛ-17 и растворимого рецептора ИЛ-2 в слезной пленке у больных глаукомой [88].

В.П. Еричев с соавт. (2009) установил, что риск развития рубцевания может быть связан со скоростью стабилизации уровня сильного провоспалительного цитокина ИЛ-17 после антиглаукомной операции, однако при этом концентрация ИЛ-17 сама по себе не оказывает существенного влияния на рубцевание [89].

Медикаментозная терапия также может иметь влияние на цитокиновый профиль глаза. L. Malvitte (2007) показал повышение уровня провоспалительных цитокинов в слезной пленке у пациентов, получающих длительную гипотензивную терапию. У 21 пациента с глаукомой, принимавших антиглаукомные капли в течение как минимум полугода, в слезе обнаружилось значительное повышение ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12 и ФНО по сравнению с группой контроля. Вероятнее всего, это обусловлено наличием консервантов, в частности бензалкония хлорида, в антиглаукомных препаратах [90].

Существует группа исследований, в которой изучался уровень цитокинов при глаукоме не только в слезе или влаге передней камеры, но и в сыворотке крови (СК). Благодаря этим исследованиям был сделан новый шаг в патогенезе глаукомы, позволяющий рассматривать ее как системное заболевание. Так, В.П. Еричев (2001) показал изменения в динамике концентрации ТФР- β в СК и слезной жидкости (СЖ) после антиглаукомных операций. У пациентов с ПОУГ при благоприятном течении концентрация активной формы ТФР- β снижалась как в СЖ, так и в СК, однако при развитии патологического рубцевания снижение ТФР- β в СК было более значимым, а в СЖ при этом его концентрация многократно возрастала. У пациентов с постувеальной глаукомой также наблюдалось снижение ТФР- β , однако при неблагоприятном течении выраженное повышение ТФР- β как в СЖ, так и в СК происходило за счет латентной формы. Было также обнаружено, что местная и системная концентрации ИФН- α , ИЛ-1 и ФНО не повышены и не изменяются при разных исходах операции, что позволило авторам сделать вывод об отсутствии воспалительного компонента в патогенезе глаукомы. У пациентов с постувеальной глаукомой при этом наблюдались эпизодические колебания концентраций ИЛ-4 и ИЛ-6 [91].

Позже Е.В. Маркелова (2014) получила другие результаты — было обнаружено повышение ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17) в СК у больных глаукомой. При этом у пациентов с ПОУГ их концентрация повышалась со стадией заболевания, а у пациентов с ПЗУГ концентрация повышалась скачкообразно к третьей стадии заболевания. Было выявлено, что при ПОУГ преобладает фракция β -2 ТФР, а при ПЗУГ — β -1, при

этом при ПОУГ более выражено снижение противовоспалительных цитокинов [92]. В.А. Соколов (2011) также обнаружил, что при глаукоме повышен уровень ФНО в СК, однако по его данным, в отличие от исследования Е.В. Маркеловой, уровень ИЛ-1 в СК больных глаукомой статистически не отличался от контрольной группы [93]. Был выявлен также повышенный уровень ИНФ- γ и ИЛ-17 при глаукоме [94, 95].

Цитокины при других офтальмопатологиях

Исследование уровня цитокинов в слезе активно используется при изучении патогенеза заболеваний переднего отрезка глаза. Так, V. Galvis (2015) опубликовал обзор 166 публикаций о кератоконусе, в которых было показано увеличение ИЛ-6, ФНО и матриксных металлопротеиназ в слезе у пациентов с кератоконусом [47].

В тканях хрусталика до и во время экстракции катаракты иммуногистохимически обнаружен ряд цитокинов, включающих ТФР- β , ФНО, фактор роста фибробластов, ИЛ-6 (Shigemitsu T., 1999) [96]. В исследованиях В.Е. Klein (2006) установлено значение ИЛ-6 в развитии ядерной катаракты [97]. В эксперименте на культуре клеток эпителия хрусталика было показано влияние ИФН- γ на свободнорадикальное повреждение клеток [98]. ТФР- β и фактор роста фибробластов также вовлечены в процесс помутнения хрусталика [99]. Э.В. Егорова показала, что концентрация ФНО в слезной пленке при вторичной катаракте, индуцированной сопутствующей патологией, выше, чем при сенильной катаракте [100]. Техника выполнения операции также накладывает отпечаток на цитокиновый спектр — установлено, что при фемтосекундном сопровождении операции удаления катаракты уровни ИЛ-1, ИЛ-6 и простагландина Е2 во влаге передней камеры были значительно повышены, что свидетельствует о сравнительно большей выраженности воспалительной реакции [48].

В.А. Шаимова (2004) изучила динамику концентрации ИЛ-1 в слезе при различных вариантах течения бактериального кератита. Так, его гиперпродукция соответствовала присоединению осложнений, а снижение характеризовало длительное течение с развитием деструктивных изменений [101]. Установлено, что усиление локальной секреции ФНО способствует формированию стромальных кератитов [87, 102].

Было установлено, что значительную роль в развитии рубцов роговицы играет ТФР- β [103].

М.М. Бикбов с соавт. в ряде своих исследований показали динамику концентрации провоспалительных цитокинов при герпетическом поражении глаз, что вкупе с уже имеющимися исследованиями позволило сделать вывод о важности интерфероновой системы в противовирусной защите [2].

В ряде исследований также было показано, что герпетический кератит сопровождается резким повышением провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИФН- γ и ТФР- β [104, 105]. Установлено, что источником ИЛ-12 при этом становятся воспалительные клетки, инфильтрирующие роговицу (Kanangat S., 1996) [106]. Концентрация ИФН- γ при этом изменяется в зависимости от стадии заболевания, достигая максимума непосредственно перед рецидивом (Пичугина Л.В. с соавт., 2005) [107]. Е.С. Вахова с соавт. обнаружили, что для вирусных кератоувеитов в целом характерно ослабление способности к системной секреции ИФН- α и ИФН- γ [108]. Эти данные подтверждаются исследованиями, проведенными в НИИ ГБ РАН, в ходе которых обнаружено снижение сывороточной концентрации интерферона у больных герпетическим кератитом [109]. Терапевтически эффективным в этих случаях оказалось и применение персонализированной клеточной терапии. Основу механизма действия при этом составляет сдвиг «цитокиновой доминанты» в сторону противовирусной защиты. Однако такое пролонгированное действие цитокинов оказалось высокоэффективно не только при герпетическом поражении глаз, но и при ряде дистрофических поражений роговицы невирусной этиологии. Так, при введении клеток в процессированной сыворотке, богатой цитокинами и факторами роста, в переднюю камеру пациента с послеоперационной буллезной кератопатией достигался положительный эффект в 56% случаев [110-112].

Установлено влияние цитокинов на воспалительный процесс при конъюнктивитах. Так, Tsubota отмечает рост концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 в тканях роговицы и конъюнктивы при аденовирусном конъюнктивите [113]. Предполагается, что при этом ИЛ-8 отвечает за формирование субэпителиального инфильтрата (Chodosh J., 2000) [114]. М.М. Бикбов обнаружил повышение концентрации ИЛ-6 при эпидемическом кератоконъюнктивите, без значимых изменений концентрации других провоспалительных цитокинов [2]. Выраженная секреция ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИФН- γ и ФНО оказалась характерна для хламидийного конъюнктивита [2, 115].

Установлено, что при дакриоцистите, помимо секреции ряда медиаторов острого воспаления, в слезной жидкости увеличивается содержание ИЛ-8 и ФНО, что типично для заболеваний микробной этиологии. При этом концентрация этих цитокинов, как правило, коррелирует с тяжестью заболевания и риском развития рецидива [2].

Проведен ряд исследований цитокинов при увеальной меланоме. Несмотря на то что в целом результаты соответствовали концепции о продукции цитокинов при онкозаболеваниях, были обнаружены характерные особенности. При далеко зашедшей стадии не выявлялось повышения концентрации ФНО, однако при этом наблюдался

выброс ИФН- α и ИФН- γ . Выявлено снижение продукции ИЛ-2 и растворимого рецептора к этому цитокину, что трактуется авторами как дефицит клеточного иммунитета и показание к терапии рекомбинантным ИЛ-2. Также выявлена гиперпродукция ИЛ-10 на поздних стадиях процесса, сочетающаяся с выраженным подавлением местного и системного противоопухолевого иммунитета. На основании этого авторами предлагается измерение концентрации ИЛ-10 с целью определения прогноза заболевания (Лихванцева В.Г. с соавт.) [116-118].

Ряд недавних исследований показал изменение цитокинового профиля при регматогенных отслойках сетчатки. Т. Nakazawa (2006) в эксперименте на крысах показал увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в тканях сетчатки, в том числе и в интактной ее части. При этом ФНО преобладал в наружном и внутреннем ядерных слоях, а ИЛ-1 — в слое ганглионарных клеток [119]. Установлено, что в сыворотке крови у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки повышены ИЛ-1 и ИЛ-6 и наблюдается тенденция к повышению ИЛ-2. При этом также отмечается тенденция к повышению противовоспалительного ИЛ-4. При этом провоспалительные цитокины преобладают при тотальной отслойке, а противовоспалительный ИЛ-4 — при локальной. В субретинальной жидкости (СРЖ) практически у всех пациентов выявлено повышение ряда провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, ИЛ-2. Соотношение этих цитокинов может варьировать в зависимости от этиологии отслойки сетчатки (Герасименко В.А., 1999; Азнабаев М.Т., 2006; Бикбов М.М., 2008) [2, 120, 121]. Обнаружено, что повышению концентрации провоспалительных цитокинов в СРЖ предшествует повышение их системной продукции на ранних стадиях пролиферативного процесса. При этом высокая концентрация ФНО в СРЖ является фактором риска рецидива отслойки сетчатки [102]. Также выявлена тенденция к повышению VEGF и снижению PEDF (Pigment epithelium-derived factor, ростовой фактор пигментного эпителия) в слезной жидкости (СЖ). После оперативного лечения отслойки сетчатки при благоприятном течении в СРЖ и СЖ снижается концентрация VEGF, а в СРЖ повышается уровень PEDF. Высокое содержание VEGF ассоциируется с неблагоприятным течением послеоперационного периода и развитием пролиферативной витреоретинопатии (Нероев В.В. с соавт., 2012) [122].

Исследование роли цитокинов при различных заболеваниях органа зрения позволяет взглянуть на протекающие патологические процессы уже не на тканевом, а на клеточном и молекулярном уровнях. Обладая знаниями о механизме развития «порочного круга» заболевания, можно подходить к вопросу прогнозирования болезни и подбора патогенетически ориентированной терапии.

Литература/References

1. Шаимова В.А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз. *Цитокины и воспаление* 2005; 2(4):13-15. [Shaimova V.A. The role of pro-inflammatory cytokines in the eye diseases. *Tsitokiny i vospalenie* 2005; 2(4):13-15. (In Russ.)].
2. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Цитокины в клинической офтальмологии. Уфа: ГУ Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней АН РБ, 2008; 152 с. [Bikbov M.M., Shevchuk N.E., Mal'khanov V.B. *Tsitokiny v klinicheskoi oftal'mologii* [Cytokines in clinical ophthalmology]. Ufa: GU Ufimskii nauchno-issledovatel'skii institut glaznykh boleznei AN RB Publ., 2008. 150 p. (In Russ.)].
3. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма. *Цитокины и воспаление* 2002; 1:9-16. [Simbirtsev A.S. Cytokines — the new system of regulation of the organism protective reaction. *Tsitokiny i vospalenie* 2002; 1:9-16. (In Russ.)].
4. Каспарова Е.А. О применении цитокинов и их комплексов в офтальмологии. *Вестник офтальмологии* 2002; 4:47-49. [Kasparova E.A. On the use of cytokines and their complexes in ophthalmology. *Vestn oftalmol* 2002; 4:47-49. (In Russ.)].
5. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010; 752 с. [Yarilin A.A. *Immunologiya: uchebnik* [Immunology: the textbook]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010. 752 p. (In Russ.)].
6. Bruns P. Die Heilwirkung des Erysipelas auf Geschwülste. *Beitr Klin Chir* 1888; 3:433.
7. Coley W.B. II. Contribution to the Knowledge of Sarcoma. *Annals of Surgery* 1891; 14(3):199-220.
8. Beeson P.B. Temperature-elevating effect of a substance obtained from polymorphonuclear leucocytes. *J Clin Invest* 1948; 27(4):524.
9. Gery I., Waksman B.H. Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens. II. The cellular source of potentiating mediator(s). *J Exper Medicine* 1972; 136(1):143-155.
10. Jasin H.E., Dingle J.T. Human mononuclear cell factors mediate cartilage matrix degradation through chondrocyte activation. *J Clin Invest* 1981; 68(3):571-581.
11. Cohen S., Bigazzi P.E., Yoshida T. Commentary. Similarities of T cell function in cell-mediated immunity and antibody production. *Cell Immunology* 1974; 12(1):150-159.
12. Mizel S.B., Farrar J.J. Revised nomenclature for antigen-non-specific T-cell proliferation and helper factors. *Cell Immunology* 1979; 48(2):433-436.
13. Авдеева Ж.И., Алпатова И.А., Медуницын Н.В. Препараты системы цитокинов. *Цитокины и воспаление* 2002; 2:33. [Avdeeva Zh.I., Alpatova I.A., Medunitsyn N.V. The medications of the cytokine system. *Tsitokiny i vospalenie* 2002; 2:33. (In Russ.)].
14. Cunnane G., Madigan A., Murphy E., FitzGerald O., Bresnahan B. The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40(1):62-69.
15. William E.P. *Fundamental Immunology*, 7th edition. 2013:1283 p.
16. Nakanishi K., Yoshimoto T., Tsutsui H., Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Ann Rev Immunology* 2001; 19:423-474. doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.423.
17. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y. et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23(5):479-490. doi:10.1016/j.immuni.2005.09.015.
18. Durum S.K., Schmidt J.A., Oppenheim J.J. Interleukin 1: an immunological perspective. *Ann Rev Immunology* 1985; 3:263-287. doi:10.1146/annurev.iy.03.040185.001403.
19. Postlethwaite A.E., Lachman L.B., Kang A.H. Induction of fibroblast proliferation by interleukin-1 derived from human monocytic leukemia cells. *Arthritis and Rheumatism* 1984; 27(9):995-1001.
20. Хорошилова-Маслова И.П., Лепарская Н.Л., Набиева М.К., Андреева Л.Д. Разработка патогенетически обоснованной стандартной экспериментальной модели пролиферативной витреоретинопатии, индуцированной цитокинами. *Российская педиатрическая иммунология* 2013; 6(1):78-80. [Khoroshilova-Maslova I.P., Leparskaya N.L., Nabieva M.K., Andreeva L.D. Development of the pathogenetically oriented standard experimental model of the cytokine-induced proliferative vitreoretinopathy. *Rossiyskaya pediatricheskaya immunologia* 2013; 6(1):78-80. (In Russ.)].
21. Baracos V., Rodemann H.P., Dinarello C.A., Goldberg A.L. Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E2 release by leukocytic pyrogen (interleukin-1). A mechanism for the increased degradation of muscle proteins during fever. *New England J Medicine* 1983; 308(10):553-558. doi:10.1056/NEJM198303103081002.
22. Mandrup-Poulsen T., Bendtzen K., Nerup J., Dinarello C.A., Svensson M., Nielsen J.H. Affinity-purified human interleukin I is cytotoxic to isolated islets of Langerhans. *Diabetologia* 1986; 29(1):63-67.
23. Katra P., Dereke J., Nilsson C., Hillman M. Plasma levels of the interleukin-1-receptor antagonist are lower in women with gestational diabetes mellitus and are particularly associated with postpartum development of type 2 diabetes. *PloS one* 2016; 11(5):e0155701. doi:10.1371/journal.pone.0155701.
24. Contassot E., Beer H.D., French L.E. Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin. *Swiss Medical Weekly* 2012; 142:w13590. doi:10.4414/smww.2012.13590.
25. Tartaglia L.A., Goeddel D.V. Two TNF receptors. *Immunology Today* 1992; 13(5):151-153. doi:10.1016/0167-5699(92)90116-O.
26. Marquet R.L., Eggermont A.M., de Bruin R.W., Fiers W., Jeekel J. Combined treatment of colon adenocarcinoma in rats with tumor necrosis factor and the interferon inducer ABPP. *J Interferon Res* 1988; 8(3):319-323.
27. Tracey K.J., Wei H., Manogue K.R., Fong Y. et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Experimental Medicine* 1988; 167(3):1211-1227.
28. Cerami A., Beutler B. The role of cachectin/TNF in endotoxic shock and cachexia. *Immunology Today* 1988; 9(1):28-31.
29. Wong G.H., Goeddel D.V. Tumour necrosis factors alpha and beta inhibit virus replication and synergize with interferons. *Nature* 1986; 323(6091):819-822. doi:10.1038/323819a0.
30. Tracey K.J., Cerami A. Studies of cachexia in parasitic infection. *Ann New York Academy Sci* 1989; 569:211-218.
31. Waage A., Halstensen A., Espevik T. Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987; 1(8529):355-357.
32. Massague J., Blain S.W., Lo R.S. TGFbeta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell* 2000; 103(2):295-309.
33. Reiss M. Transforming growth factor-beta and cancer: a love-hate relationship? *Oncology Res* 1997; 9(9):447-457.
34. Penn J.W., Grobelaar A.O., Rolfe K.J. The role of the TGF-beta family in wound healing, burns and scarring: a review. *International J Burns And Trauma* 2012; 2(1):18-28.
35. Shah M., Foreman D.M., Ferguson M.W. Neutralising antibody to TGF-beta 1,2 reduces cutaneous scarring in adult rodents. *J Cell Sci* 1994; 107 (Pt 5):1137-1157.
36. Curtsinger L.J., Pietsch J.D., Brown G.L., von Fraunhofer A. et al. Reversal of Adriamycin-impaired wound healing by transforming growth factor-beta. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1989; 168(6):517-522.

37. Rorison P., Thomlinson A., Hassan Z., Roberts S.A., Ferguson M.W., Shah M. Longitudinal changes in plasma Transforming growth factor beta-1 and post-burn scarring in children. *Burns: J International Society For Burn Injuries* 2010; 36(1):89-96. doi:10.1016/j.burns.2009.03.008.
38. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление* 2004; 2:16-21. [Simbircev A.S. Cytokines: classification and biologic functions. *Tsitokiny i vospalenie* 2004; 2:16-21. (In Russ.)].
39. Medawar P.B. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Brit J Experimental Pathology* 1948; 29(1):58-69.
40. Niederkorn J.Y. K.H.J. Immune response and the eye, 2nd edition. 2007. doi:10.1159/isbn.978-3-318-01404-4.
41. Taylor A. A review of the influence of aqueous humor on immunity. *Ocular Immunology And Inflammation* 2003; 11(4):231-241.
42. Ashour H.M., Niederkorn J.Y. Peripheral tolerance via the anterior chamber of the eye: role of B cells in MHC class I and II antigen presentation. *J Immunology* 2006; 176(10):5950-5957.
43. Claudio L., Martiney J.A., Brosnan C.F. Ultrastructural studies of the blood-retina barrier after exposure to interleukin-1 beta or tumor necrosis factor-alpha. Laboratory Investigation. *J Technical Methods And Pathology* 1994; 70(6):850-861.
44. Cubitt C.L., Tang Q., Monteiro C.A., Lausch R.N., Oakes J.E. IL-8 gene expression in cultures of human corneal epithelial cells and keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(11):3199-3206.
45. Гринев А.Г. Послеоперационное воспаление в хирургии катаракты с интраокулярной коррекцией. *Вестник офтальмологии* 2003; 2:47-50. [Grinev A.G. Postoperative inflammation in cataract surgery with intraocular correction. *Vestn oftalmol* 2003; 2:47-50. (In Russ.)].
46. Lam D.L., Axtelle J., Rath S., Dyer A. et al. A rayleigh scatter-based ocular flare analysis meter for flare photometry of the anterior chamber. *Translational Vis Sci Technology* 2015; 4(6):7. doi:10.1167/tvst.4.6.7.
47. Galvis V., Sherwin T., Tello A., Merayo J., Barrera R., Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye* 2015; 29(7): 843-859. doi:10.1038/eye.2015.63.
48. Wang L., Zhang Z., Koch D.D., Jia Y., Cao W., Zhang S. Anterior chamber interleukin 1beta, interleukin 6 and prostaglandin E2 in patients undergoing femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Brit J Ophthalmol* 2016; 100(4):579-582. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307586.
49. Sharma R.K., Rogojina A.T., Chalam K.V. Multiplex immunoassay analysis of biomarkers in clinically accessible quantities of human aqueous humor. *Molecular Vis* 2009; 15:60-69.
50. Tzovolou D.N., Lamari F., Mela E.K., Gartaganis S.P., Karamanos N.K. Capillary electrophoretic analysis of brimonidine in aqueous humor of the eye and blood sera and relation of its levels with intraocular pressure. *Biomedical chromatography: BMC* 2000; 14(5):301-305. doi:10.1002/1099-0801(200008)14:5<301::AID-BMC4>3.0.CO;2-Q.
51. Murray P.I., Hoekzema R., van Haren M.A., de Hon F.D., Kijlstra A. Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31(5):917-920.
52. de Boer J.H., van Haren M.A., de Vries-Knoppert W.A., Baarsma G.S. et al. Analysis of IL-6 levels in human vitreous fluid obtained from uveitis patients, patients with proliferative intraocular disorders and eye bank eyes. *Curr Eye Res* 1992; 11 Suppl:181-186.
53. de Boer J.H., Hack C.E., Verhoeven A.J., Baarsma G.S. et al. Chemoattractant and neutrophil degranulation activities related to interleukin-8 in vitreous fluid in uveitis and vitreoretinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(12):3376-3385.
54. Perez V.L., Papaliodis G.N., Chu D., Anzaar F., Christen W., Foster C.S. Elevated levels of interleukin 6 in the vitreous fluid of patients with pars planitis and posterior uveitis: the Massachusetts eye & ear experience and review of previous studies. *Ocular Immunology And Inflammation* 2004; 12(3):193-201. doi:10.1080/092739490500282.
55. Torun N., Callizo J., Orlic N., Scherer M., Hartmann C., Pleyer U. Serum cytokine receptor levels in noninfectious uveitis. *Ophthalmic Res* 2005; 37(2):112-116. doi:10.1159/000084271.
56. Chen W., Zhao B., Jiang R., Zhang R. et al. Cytokine expression profile in aqueous humor and sera of patients with acute anterior uveitis. *Current Molecular Medicine* 2015; 15(6):543-549.
57. Слепова О.С., Быковская Г.Н., Катаргина Л.А., Кушнир В.Н., Кордуняну А.В. Клинико-иммунологические факторы риска и подходы к профилактике заболевания парного глаза у больных с односторонними увеитами. *Офтальмохирургия и терапия* 2002; 2(1):49-53. [Slepova O.S., Bykovskaya G.N., Katargina L.A., Kushnir V.N., Kordunyanu A.V. Clinical and immunological risk factors and approaches to prevention of the paired eye impairment in the patients with monolateral uveitis. *Ophthal'mohirurgiya i terapiya* 2002; 2(1):49-53. (In Russ.)].
58. Franks W.A., Limb G.A., Stanford M.R., Ogilvie J. et al. Cytokines in human intraocular inflammation. *Curr Eye Res* 1992; 11 Suppl:187-191.
59. Hao X., Yi C., Wang Y., Li J. et al. Identification of intraocular inflammatory mediators in patients with endophthalmitis. *Molecular Vision* 2016; 22:563-574.
60. Прокаева Т.Б. Циклоспорин А в терапии увеита при болезни Бехчета. *Клиническая офтальмология* 2001; 3:123. [Prokayeva T.B. Cyclosporine A in Behçet's disease-associated uveitis treatment. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2001; 3:123. (In Russ.)].
61. Архипова Л.Т. Симпатическая офтальмия как аутоиммунное заболевание. *Вестник офтальмологии* 2000; 5:37-39. [Arkhipova L.T. Sympathetic ophthalmia as an autoimmune disease. *Vestn oftalmol* 2000; 5:37-39. (In Russ.)].
62. Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Слепова О.С., Любимова Н.В. и др. Влияние ингибиторов фактора некроза опухоли альфа на течение ревматоидных увеитов и динамику иммунологических показателей. *Российская педиатрическая иммунология* 2012; 2:11-14. [Katargina L.A., Denisova E.V., Slepova O.S., Lyubimova N.V. et al. The influence of anti-TNFα drugs on the rheumatoid uveitis progress and the dynamics of the immunologic markers. *Rossiiskaya pediatricheskaya immunologiya* 2012; 2:11-14. (In Russ.)].
63. Катаргина Л.А., Слепова О.С., Денисова Е.В., Старикова А.В. и др. Влияние ингибиторов фактора некроза опухоли альфа на показатели общего цитокинного статуса у детей с неинфекционными увеитами. *Российский офтальмологический журнал* 2014; 7(4):25-30. [Katargina L.A., Slepova O.S., Denisova E.V., Starikova A.V. et al. The influence of anti-TNFα drugs on the systemic cytokine status in children with non-infectious uveitis. *Russian Ophthalmological J* 2014; 7(4):25-30 (In Russ.)].
64. Дроздова Е.А., Тарасова Л.Н., Теплова С.Н., Алехина Т.В. Иммунологические особенности увеитов при системных заболеваниях. *Вестник офтальмологии* 2004; 4:24-26. [Drozdova E.A., Tarasova L.N., Teplova S.N., Alekhina T.V. Immunologic features of the uveitis associated with systemic diseases. *Vestn oftalmol* 2004; 4:24-26. (In Russ.)].
65. Cassoux N., Giron A., Bodaghi B., Tran T.H. et al. IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(7):3253-3259. doi:10.1167/iops.06-0031.

66. Wang N., Chintala S.K., Fini M.E., Schuman J.S. Activation of a tissue-specific stress response in the aqueous outflow pathway of the eye defines the glaucoma disease phenotype. *Nature Medicine* 2001; 7(3):304-309. doi:10.1038/85446.
67. Chua J., Vania M., Cheung C.M., Ang M. et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Molecular Vision* 2012; 18:431-438.
68. Sawada H., Fukuchi T., Tanaka T., Abe H. Tumor necrosis factor-alpha concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(2):903-906. doi:10.1167/iov.09-4247.
69. Alexandrescu C., Dascalu A.M., Mitulescu C., Panca A. et al. Evidence-based pathophysiology of glaucoma. *Maedica* 2010; 5(3):207-213.
70. Tezel G., Li L.Y., Patil R.V., Wax M.B. TNF-alpha and TNF-alpha receptor-1 in the retina of normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(8):1787-1794.
71. Kitaoka Y., Kitaoka Y., Kwong J.M., Ross-Cisneros F.N. et al. TNF-alpha-induced optic nerve degeneration and nuclear factor-kappaB p65. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(4):1448-1457. doi:10.1167/iov.05-0299.
72. Fei F., Krishnan A., Rothstein A.M., Rsander B.R., Gregory-Ksander M.S. Preventing glaucoma by blocking activation of the NLRP3 inflammasome in the optic nerve head. *ARVO 2015 Annual Meeting Abstracts* 2015; 2-3.
73. Nakazawa T., Nakazawa C., Matsubara A., Noda K. et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates oligodendrocyte death and delayed retinal ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma. *J Neuroscience: Official J Society For Neuroscience* 2006; 26(49):12633-12641. doi:10.1523/JNEUROSCI.2801-06.2006.
74. Tezel G., Wax M.B. Increased production of tumor necrosis factor-alpha by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells. *J Neuroscience: Official J Society For Neuroscience* 2000; 20(23):8693-8700.
75. Zhang X., Chintala S.K. Influence of interleukin-1 beta induction and mitogen-activated protein kinase phosphorylation on optic nerve ligation-induced matrix metalloproteinase-9 activation in the retina. *Exper Eye Res* 2004; 78(4):849-860. doi:10.1016/j.exer.2003.10.018.
76. Abcouwer S.F., Shanmugam S., Gomez P.F., Shushanov S. et al. Effect of IL-1beta on survival and energy metabolism of R28 and RGC-5 retinal neurons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(12):5581-5592. doi:10.1167/iov.07-1032.
77. Koeberle P.D., Gauldie J., Ball A.K. Effects of adenoviral-mediated gene transfer of interleukin-10, interleukin-4, and transforming growth factor-beta on the survival of axotomized retinal ganglion cells. *Neuroscience* 2004; 125(4):903-920. doi:10.1016/S0306-4522(03)00398-1.
78. Sanchez R.N., Chan C.K., Garg S., Kwong J.M. et al. Interleukin-6 in retinal ischemia reperfusion injury in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(9):4006-4011.
79. Takai Y., Tanito M., Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(1):241-247. doi:10.1167/iov.11-8434.
80. Picht G., Welge-Luessen U., Grehn F., Lutjen-Drecoll E. Transforming growth factor beta 2 levels in the aqueous humor in different types of glaucoma and the relation to filtering bleb development. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie* 2001; 239(3):199-207.
81. Inatani M., Tanihara H., Katsuta H., Honjo M., Kido N., Honda Y. Transforming growth factor-beta 2 levels in aqueous humor of glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2001; 239(2):109-113.
82. Min S.H., Lee T.I., Chung Y.S., Kim H.K. Transforming growth factor-beta levels in human aqueous humor of glaucomatous, diabetic and uveitic eyes. *Korean J ophthalmology: KJO* 2006; 20(3):162-165. doi:10.3341/kjo.2006.20.3.162.
83. Ochiai Y., Ochiai H. Higher concentration of transforming growth factor-beta in aqueous humor of glaucomatous eyes and diabetic eyes. *Japanese J Ophthalmol* 2002; 46(3):249-253.
84. Zenkel M., Lewczuk P., Junemann A., Kruse F.E., Naumann G.O., Schlotzer-Schrehardt U. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Am J Pathology* 2010; 176(6):2868-2879. doi:10.2353/ajpath.2010.090914.
85. Esson D.W., Popp M.P., Liu L., Schultz G.S., Sherwood M.B. Microarray analysis of the failure of filtering blebs in a rat model of glaucoma filtering surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(12):4450-4462. doi:10.1167/iov.04-0375.
86. Курьшева Н.И., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Шилкин Г.А. Применение комплекса цитокинов для предупреждения избыточного рубцевания при антиглаукомных операциях непроницающего типа. *Офтальмохирургия* 2001; 3:30-37. [Kuryshva N.I., Gankovskaya L.V., Koval'chuk L.V., Shilkin G.A. Use of cytokine complex for preventing excessive scarring after non-penetrating glaucoma surgery. *Ophthalmosurgery* 2001; 3:30-37. (In Russ.)].
87. Слепова О.С., Герасименко В.А., Макаров В.П., Кушнир В.Н. и др. Сравнительное исследование роли цитокинов при разных формах глазных заболеваний. Сообщение 1. Фактор некроза опухоли-альфа. *Вестник офтальмологии* 1998; 114(3): 28-32. [Slepova O.S., Gerasimenko V.A., Makarov V.P., Kushnir V.N. et al. Comparative trial of cytokines' role in different eye diseases. Message 1. Tumor necrosis factor alpha. *Vestn oftalmol* 1998; 114(3):28-32. (In Russ.)].
88. Кириенко А.В., Маркелова Е.В. Оценка локального уровня цитокинов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник уральской медицинской академической науки* 2012; 4:121. [Kirienko A.V., Markelova E.V. Evaluation of local cytokine level in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki* 2012; 4:121. (In Russ.)].
89. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Ганковская О.А., Дугина А.Е. Интерлейкин-17 и его возможное участие в репаративных процессах при глаукоме. *Глаукома* 2009; 1:23-25. [Erichiev V.P., Gankovskaya L.V., Koval'chuk L.V., Gankovskaya O.A., Dugina A.E. Interleukin-17 and its possible involvement in reparative process in glaucoma. *Glaucoma* 2009; 1:23-25. (In Russ.)].
90. Malvitte L., Montange T., Vejux A., Baudouin C. et al. Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs. *Brit J Ophthalmol* 2007; 91(1):29-32. doi:10.1136/bjo.2006.101485.
91. Еричев В.П., Слепова О.С., Ловпаче Д.Н. Цитокиновый скрининг при первичной открытоугольной и вторичной постuveальной глаукоме как иммунологическое прогнозирование избыточного рубцевания после антиглаукоматозных операций. *Глаукома* 2001; 1:11-16. [Erichiev V.P., Slepova O.S., Lovpache D.N. Cytokine screening in primary open-angle glaucoma and secondary postuveal glaucoma as an immune prediction of excessive scarring after anti-glaucoma surgery. *Glaucoma* 2001; 1:11-16. (In Russ.)].

92. Маркелова Е.В., Кириенко А.В., Чикаловец И.В., Догадова Л.П. Характеристика системы цитокинов и ее роль в патогенезе первичных глауком. *Фундаментальные исследования* 2014; 2:110-116. [Markelova E.V., Kirienko A.V., Chikalovets I.V., Dogadova L.P. The cytokine system characteristics and its role in pathogenesis of primary glaucoma. *Fundamental'nye issledovaniya* 2014; 2:110-116. (In Russ.)].
93. Соколов В.А., Науфель М., Никифоров А.А., Никифорова Л.В. Цитокины при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома* 2011; 3:17-19. [Sokolov V.A., Naufel' M., Nikiforov A.A., Nikiforova L.V. Cytokines in primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2011; 3:17-19. (In Russ.)].
94. Рукина Д.А., Догадова Л.П., Маркелова Е.В., Абдуллин Е.А., Осыховский А.Л., Хохлова А.С. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая офтальмология* 2011; 12(4):162-165. [Rukina D.A., Dogadova L.P., Markelova E.V., Abdullin E.A., Osykhovskii A.L., Khokhlova A.S. Immunologic aspects of primary open-angle glaucoma pathogenesis. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2011; 12(4):162-165. (In Russ.)].
95. Рукина Д.А. Исследование содержания интерлейкина-17 у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Фундаментальные исследования* 2011; 9:118-120. [Rukina D.A. Interleukin-17 concentration study in patients with primary open-angle glaucoma. *Fundamental'nye issledovaniya* 2011; 9:118-120. (In Russ.)].
96. Shigemitsu T., Ishiguro K., Shimizu Y., Horiguchi M., Kasahara M., Arakaki S. Immunocytochemical features of lens after cataract tissue--signalling molecules (growth factors, cytokines, other signalling molecules), cytoskeleton proteins, cellular and extracellular matrix proteins. *International Ophthalmology* 1999; 23(3):137-144.
97. Klein B.E., Klein R., Lee K.E., Knudtson M.D., Tsai M.Y. Markers of inflammation, vascular endothelial dysfunction, and age-related cataract. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(1):116-122. doi:10.1016/j.ajo.2005.08.021.
98. Nagai N., Liu Y., Fukuhata T., Ito Y. Inhibitors of inducible nitric oxide synthase prevent damage to human lens epithelial cells induced by interferon-gamma and lipopolysaccharide. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2006; 29(10):2077-2081.
99. Shirai K., Saika S., Tanaka T., Okada Y. et al. A new model of anterior subcapsular cataract: involvement of TGFbeta/Smad signaling. *Molecular Vis* 2006; 12:681-691.
100. Егорова Э.В., Иошин И.Э., Толчинская А.И., Власова Т.И. Иммунологические методы прогноза в хирургии осложненных катаракт. *Офтальмохирургия* 1997; 3:25-32. [Egorova E.V., Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Vlasova T.I. Immunologic methods of prediction in complicated cataract surgery. *Ophthalmosurgery* 1997; 3:25-32. (In Russ.)].
101. Шаимова В.А., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Роль интерлейкина 1 в патогенезе различных форм бактериальных кератитов. *Цитокины и воспаление* 2004; 3(3):30-32. [Shaimova V.A., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S. Interleukin-1 role in pathogenesis of different forms of bacterial keratitis. *Tsitokiny i vospalenie* 2004; 3(3):30-32. (In Russ.)].
102. Слепова О.С. Патогенетическая роль цитокинов при различных заболеваниях глаз как основа для прогнозирования и выбора тактики иммунокорректирующего лечения. *Российский офтальмологический журнал* 2008; 1(3):36-42. [Slepova O.S. Pathogenetic role of cytokines in different eye diseases as a basis for prediction and choosing a tactics of immunocorrecting treatment. *Russian Ophthalmological J* 2008; 1(3):36-42. (In Russ.)].
103. Yamashita H., Tobari I., Sawa M., Hori S. et al. [Functions of the transforming growth factor-beta superfamily in eyes]. *Nippon Ganka Gakkai zasshi* 1997; 101(12):927-947.
104. Черешнева М.В., Бахметьев Б.А., Сидоров Д.В., Дианова Д.Г. Исследование цитокинов в сыворотке крови больных с воспалительными заболеваниями глаз. *Цитокины и воспаление* 2002; 2:135. [Chereshneva M.V., Bakhmet'ev B.A., Sidorov D.V., Dianova D.G. Research of blood serum cytokines in patients with inflammatory eye diseases. *Tsitokiny i Vospalenie* 2002; 2:135. (In Russ.)].
105. Ghanekar S., Zheng L., Logar A., Navratil J. et al. Cytokine expression by human peripheral blood dendritic cells stimulated in vitro with HIV-1 and herpes simplex virus. *J Immunology* 1996; 157(9):4028-4036.
106. Kanangat S., Thomas J., Gangappa S., Babu J.S., Rouse B.T. Herpes simplex virus type 1-mediated up-regulation of IL-12 (p40) mRNA expression. Implications in immunopathogenesis and protection. *J Immunology* 1996; 156(3):1110-1116.
107. Пичугина Л.В., Черноусов А.Д., Пинегин Б.В. Особенности системы IFN γ у пациента с высоким рецидивированием простого герпеса. *Цитокины и воспаление* 2005; 3:28-30. [Pichugina L.V., Chernousov A.D., Pinegin B.V. Features of IFN γ system in patients with severe recurrence of herpes simplex. *Tsitokiny i Vospalenie* 2005; 3:28-30. (In Russ.)].
108. Вахова Е.С., Слепова О.С., Миронкова Е.А. Особенности интерферонового статуса у больных с передними увеитами и кератоевитами различной степени тяжести. *Российский офтальмологический журнал* 2012; 5(3):81-85. [Vakhova E.S., Slepova O.S., Mironkova E.A. Interferone status specifics in patients with anterior uveitis and keratouveitis with different severity levels. *Russian Ophthalmological J* 2012; 5(3):81-85. (In Russ.)].
109. Попкова А.М., Скрипкин К.М. Влияние на иммуноцитотокновый спектр Th через стимуляцию Toll-like рецепторов. *Вестник российского государственного медицинского университета* 2006; 2:414. [Popkova A.M., Skripkin K.M. Influence on the immune cytokine profile via stimulating the Toll-like receptors. *Vestnik rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2006; 2:414. (In Russ.)].
110. Каспаров А.А., Каспарова Евг.А., Фадеева Л.Л., Суббот А.М. и др. Персонализированная клеточная терапия ранней буллезной кератопатии (экспериментальное обоснование и клинические результаты). *Вестник офтальмологии* 2013; 5:53-61. [Kasparov A.A., Kasparova Evg.A., Fadeeva L.L., Subbot A.M. et al. Personalized cell therapy of an early bullous keratopathy (an experimental rationale and clinical results). *Vestn oftalmol* 2013; 5:53-61. (In Russ.)].
111. Каспарова Евг.А., Суббот А.М., Антохин А.И., Павлюк А.С. Клиническая эффективность персонализированной клеточной терапии заболеваний эндотелия роговицы. *Катарактальная и рефракционная хирургия* 2011; 11(2):45-49. [Kasparova Evg.A., Subbot A.M., Antokhin A.I., Pavlyuk A.S. Clinical efficacy of personalized cell therapy of corneal endothelium diseases. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya* 2011; 11(2):45-49. (In Russ.)].
112. Каспаров А.А., Каспарова Евг.А., Павлюк А.С. Локальная экспресс-аутоцитотерапия (комплекс цитокинов) в лечении вирусных и невирусных поражений глаз. *Вестник офтальмологии* 2004; 1:29-32. [Kasparov A.A., Kasparova Evg.A., Pavlyuk A.S. Local express-autocytokine therapy (cytokine complex) in viral and non-viral eye diseases treatment. *Vestn oftalmol* 2004; 1:29-32. (In Russ.)].
113. Tsubota K., Inoue H., Ando K., Ono M., Yoshino K., Saito I. Adenovirus-mediated gene transfer to the ocular surface epithelium. *Exper Eye Res* 1998; 67(5):531-538. doi:10.1006/exer.1998.0557.

114. Chodosh J., Astley R.A., Butler M.G., Kennedy R.C. Adenovirus keratitis: a role for interleukin-8. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(3):783-789.
115. Глазкова Л.К., Акилов О.Е. Практические аспекты персистирующей хламидийной инфекции. ИППП 1999; 4:29-34. [Glazkova L.K., Akilov O.E. Practical aspects of persisting chlamydia infection. IPPP 1999; 4:29-34. (In Russ.)].
116. Лихванцева В.Г., Слепова О.С., Славина Е.Г. Интерлейкин-2 и растворимый рецептор интерлейкина-2 у пациентов с увеальной меланомой. *Медицинская иммунология* 2002; 4(4-5): 553-558. [Likhvantseva V.G., Slepova O.S., Slavina E.G. Interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptor in patients with uveal melanoma. *Meditinskaya immunologiya* 2002; 4(4-5): 553-558. (In Russ.)].
117. Лихванцева В.Г., Слепова О.С. Особенности продукции интерлейкина-10 на различных стадиях увеальной глаукомы. *Медицинская иммунология* 1999; 1(5):61-65. [Likhvantseva V.G., Slepova O.S. Features of interleukin-10 production in different stages of uveal melanoma. *Meditinskaya immunologiya* 1999; 1(5):61-65. (In Russ.)].
118. Лихванцева В.Г., Слепова О.С., Бровкина А.Ф. Кинетика продукции иммунорегуляторных пептидов цитокинового ряда у больных с различными стадиями увеальной меланомы. *Медицинская иммунология* 1999; 1(3-4):39-40. [Likhvantseva V.G., Slepova O.S., Brovkina A.F. Kinetics of cytokine series immunoregulative peptides production in patients with different stages of uveal melanoma. *Meditinskaya immunologiya* 1999; 1(3-4):39-40. (In Russ.)].
119. Nakazawa T., Matsubara A., Noda K., Hisatomi T. et al. Characterization of cytokine responses to retinal detachment in rats. *Molecular vision* 2006; 12:867-878.
120. Азнабаев М.Т., Суркова В.К., Мальханов В.Б., Вавилова О.В., Шевчук Н.Е. Уровни цитокинов в сыворотке крови и субретинальной жидкости при регматогенной отслойке сетчатки. *Вестник офтальмологии* 2006; 122(3):25-27. [Aznabaev M.T., Surkova V.K., Mal'khanov V.B., Vavilova O.V., Shevchuk N.E. Cytokine levels in blood serum and subretinal fluid in rheumatogenous retinal detachment. *Vestn oftalmol* 2006; 122(3):25-27. (In Russ.)].
121. Герасименко В.А., Слепова О.С., Захарова П.О. Исследование цитокинов во внутриглазных жидкостях у больных пролиферативной диабетической ретинопатией при инсулинзависимом сахарном диабете (ИЗСД). *Медицинская иммунология* 1999; 1(3-4):36. [Gerasimenko V.A., Slepova O.S., Zakharova P.O. Research of cytokines in intraocular fluids in patients with proliferative diabetic retinopathy with insulin-dependent diabetes mellitus. *Meditinskaya immunologiya* 1999; 1(3-4):36. (In Russ.)].
122. Нероев В.В., Слепова О.С., Зайцева О.В., Кузнецова И.С. Значение факторов роста (VEGF и PEDF) в патогенезе пролиферативной витреоретинопатии до и после операции по поводу первичной регматогенной отслойки сетчатки. *Российский офтальмологический журнал* 2012; 5(1):57-61. [Neroev V.V., Slepova O.S., Zaitseva O.V., Kuznetsova I.S. The role of growth factors (VEGF and PEDF) in pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy before and after the operation of primary rheumatogenous retinal detachment. *Russian Ophthalmological J* 2012; 5(1):57-61. (In Russ.)].

Поступила 11.12.2016



Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на журнал
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА»
 по каталогу «Газеты и журналы» агентства
 Роспечать в любом отделении связи.

Подписной индекс:

37353