

© Team of authors, 2021 / © Коллектив авторов, 2021

## Features of the systemic production of pro-inflammatory and chemoattractant mediators in patients with persisting chronic post-traumatic uveitis

N.V. Balatskaya, I.A. Filatova, I.G. Kulikova, V.O. Denisyuk

The National Medical Research Center of Eye Diseases named after Helmholtz, Moscow, Russia

Contacts: Irina Filatova – e-mail: filatova13@yandex.ru

## Особенности системной продукции провоспалительных и хемоаттрактантных медиаторов у пациентов с длительным сроком течения хронического посттравматического увеита

Н.В. Балацкая, И.А. Филатова, И.Г. Куликова, В.О. Денисюк

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Контакты: Филатова Ирина Анатольевна – e-mail: filatova13@yandex.ru

## 长期慢性创伤后葡萄膜炎患者全身产生促炎和化学引诱物介质的特点

N.V. Balatskaya, I.A. Filatova, I.G. Kulikova, V.O. Denisyuk

The National medical research center of eye diseases named after Helmholtz, Moscow, Russia

通讯作者: Irina Filatova – e-mail: filatova13@yandex.ru

Doi: 10.25792/HN.2021.9.2.43-48

**Purpose of the study.** To assess the content of pro-inflammatory and chemoattractant mediators in the peripheral blood in patients with persisting chronic post-traumatic uveitis.

**Material and methods.** We examined 150 patients, most of which were male (59.9%), with the eye trauma outcomes (including surgical trauma). The chronic post-traumatic uveitis duration ranged from 11 months to 21 years after injuries or ophthalmic surgery. The patients were divided into four groups depending on the traumatic impact type. Group I consisted of 57 people (57 eyes) after a penetrating injury of the eyeball, without long-term surgical interventions. Group II included 53 patients (53 eyes) with the outcome of an eye contusion injury without rupture or prolapse of membranes, without surgical interventions in the early and long-term period. Group III included 29 patients with multiple ophthalmic surgical interventions. Group IV consisted of 11 patients (11 eyes) with the outcome of a single intraocular surgery.

**Results.** The multiplex analysis results demonstrated the presence of 11 out of 20 cytokines studied in the blood serum of patients with chronic post-traumatic uveitis: SDF-1 $\alpha$ , RANTES, TGF- $\beta$ 1 in 100% of cases, and EOTAXIN, IP-10, MCP-1, MIP-1 $\beta$  in 90% of blood serum samples. It should be noted that we detected the pro-inflammatory cytokines IL-18, IL-8, and inducible chemoattractant GRO- $\alpha$ , which were absent in the control group blood samples, in almost one third of patients with chronic post-traumatic uveitis. Comparative analysis of the concentrations of the studied mediators in blood serum revealed significant differences with the control group: in EOTAXIN levels for groups II and III, in MIP-1 $\alpha$  level for group I, in SDF-1 $\alpha$ , RANTES, and TGF- $\beta$ 1 for all studied groups. We found a statistically significant increase in the serum EOTAXIN content in groups II (in the outcome of contusion injury) and III (in the outcome of multiple surgical interventions) – 75.9 $\pm$ 4.08 and 72.2 $\pm$ 8.03 pg / ml, respectively. The levels of TGF- $\beta$ 1 in the blood serum of all patients with chronic post-traumatic uveitis were similar and significantly exceeded the value of this cytokine in the blood serum of healthy donors.

**Conclusion.** Thus, long-term chronic post-traumatic uveitis, regardless of the type of injury, is associated with increased systemic production of pro-inflammatory, chemoattractant mediators IL-18, EOTAXIN, GRO-A, IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , SDF-1 $\alpha$ , RANTES, IL-8, with the addition of a compensatory anti-inflammatory response (an increase in the level of TGF- $\beta$ 1 in the blood cells of patients of all studied groups). The most significant shifts were determined for IL-8, IL-18, TGF- $\beta$ 1 levels.

**Key words:** sympathetic ophthalmia, post-traumatic uveitis, chemokines, cytokines, inflammation, vitreoretinal surgery

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study.

**For citation: Balatskaya N.V., Filatova I.A., Kulikova I.G., Denisuk V.O. Features of the systemic production of pro-inflammatory and chemoattractant mediators in patients with persisting chronic post-traumatic uveitis. Head and neck. Russian Journal. 2021;9(2):43–48 (In Russian).**

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

**Цель работы:** исследование состава провоспалительных и хемоаттрактантных медиаторов в периферической крови у пациентов при продолжительных сроках течения хронического посттравматического увеита (ХПТУ).

**Материал и методы.** Обследованы 150 больных, преимущественно мужского пола (59,9%), с исходом глазной травмы (в т.ч. хирургической). Срок давности ХПТУ составил от 11 месяцев года до 21 года после травм или офтальмохирургических вмешательств. В зависимости от вида травматического воздействия пациенты были распределены в четыре группы. Первую группу составили 57 человек (57 глаз) после проникающего ранения глазного яблока, без оперативных вмешательств в отдаленном периоде. Вторая группа включала 53 пациента (53 глаза) с исходом контузионной травмы глаза без разрыва и выпадения оболочек, без хирургических вмешательств в раннем и отдаленном периодах. В III группу вошли 29 пациентов с многократными офтальмохирургическими вмешательствами. Четвертую группу составили 11 пациентов (11 глаз) с исходом однократной внутриглазной хирургии.

**Результаты.** Анализ результатов мультиплексного анализа показал, что в сыворотке крови (СК) пациентов с ХПТУ из 20 выявлялись 11 цитокинов: в 100% случаев – SDF-1 $\alpha$ , RANTES, TGF- $\beta$ 1 и достаточно часто, в 90% образцов СК, обнаруживались EOTAXIN, IP-10, MCP-1, MIP-1 $\beta$ . Следует отметить, что при ХПТУ практически у трети пациентов определялись провоспалительные цитокины ИЛ-18, ИЛ-8, индуцибельный хемоаттрактант GRO- $\alpha$ , отсутствовавшие в СК группы контроля. Достоверные различия в концентрациях изучаемых медиаторов в СК при сравнительном анализе с группой контроля выявлены для медиаторов EOTAXIN в II и III группах, MIP-1 $\alpha$  – в I группе, SDF-1 $\alpha$ , RANTES, TGF- $\beta$ 1 – во всех исследуемых группах. Статистически значимое увеличение содержания сывороточного EOTAXIN зарегистрировано во II (в исходе контузионной травмы) и III (в исходе многократных хирургических вмешательств) группах – 75,9 $\pm$ 4,08 и 72,2 $\pm$ 8,03 пкг/мл соответственно. Уровни TGF- $\beta$ 1 в СК всех пациентов с ХПТУ находились примерно на одной отметке и достоверно превышали значение показателя данного цитокина в СК здоровых доноров.

**Заключение.** Таким образом, ХПТУ длительного течения независимо от вида травмы ассоциируется с усилением системной продукции провоспалительных, хемоаттрактантных медиаторов ИЛ-18, EOTAXIN, GRO- $\alpha$ , IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , SDF-1 $\alpha$ , RANTES, ИЛ-8 с подключением компенсаторной противовоспалительной реакции (повышением уровня TGF- $\beta$ 1 в СК пациентов всех исследуемых групп). Наиболее значимые сдвиги определены для ИЛ-8, ИЛ-18, TGF- $\beta$ 1.

**Ключевые слова:** симпатическая офтальмия, посттравматический увеит, хемокины, цитокины, воспаление, витреоретинальная хирургия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Балацкая Н.В., Филатова И.А., Куликова И.Г., Денисюк В.О. Особенности системной продукции провоспалительных и хемоаттрактантных медиаторов у пациентов с длительным сроком течения хронического посттравматического увеита. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. 2021;9(2):43–48

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

工作目的: 慢性创伤后葡萄膜炎患者外周血中促炎和化学引诱物介质组成的研究。

材料与方法: 检查了150名患者, 主要是男性 (59.9%), 结果是眼外伤 (包括手术)。慢性创伤后葡萄膜炎的限制法规在受伤或眼科手术后11个月至21年不等。根据创伤影响的类型将患者分为四组。第一组由眼球穿透伤后57人 (57只眼) 组成, 无需长期手术干预。第二组包括53名患者 (53只眼), 其结果是眼挫伤而没有破裂和膜损失, 在早期和长期没有手术干预。第三组包括29例接受多种眼科手术干预的患者。第四组由11名患者 (11只眼) 组成, 单次眼内手术结果。

结果: 多重分析结果显示, 慢性创伤后葡萄膜炎患者血清中检测到20种细胞因子中的11种: 100%为SDF-1 $\alpha$ , RANTES, 转化生长因子- $\beta$ 在90%的血清样本中, EOTAXIN, IP-10, MCP-1, MIP-1 $\beta$ 。值得注意的是, 对于慢性创伤后葡萄膜炎, 近三分之一的患者, 促炎细胞因子IL-18, IL-8, 诱导型化学引诱物GRO- $\alpha$ , 检测缺失血清对照。与对照组的比较分析显示, II组和III组中嗜酸性粒细胞趋化因子介质的研究介质在血清中的浓度存在显著差

异, MIP-1 $\alpha$  – 在第一组中, SDF-1 $\alpha$ , RANTES, 转化生长因子- $\beta$ 在所有研究组中, 我们记录了II组 (挫伤损伤的结果) 和III组 (多次手术干预的结果) 中血清嗜酸性粒细胞趋化因子含量的统计学显著增加-75.9 $\pm$ 4.08和72.2 $\pm$ 分别为8.03 pg/ml. TGF $\beta$ 的水平- $\beta$  1在所有慢性创伤后葡萄膜炎患者的血清中大致处于相同水平, 并且显著超过健康供体血清中该细胞因子的值。

结论: 因此, 无论损伤类型如何, 长期慢性创伤后葡萄膜炎都与促炎, 化学引诱物介质IL-18, EOTAXIN, GRO-A, IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , SDF-1 $\alpha$ , RANTES, IL-8加上代偿性抗炎反应 (TGF $\beta$ 水平升高, IL-8水平升高, IL-8水平升高, IL-8水平升高) - $\beta$ 所有研究组患者的血细胞中有1个。确定IL-8, IL-18, TGF $\beta$ 和IL-6的最显著变化- $\beta$ 1。

关键词: 交感神经性眼炎, 创伤后葡萄膜炎, 趋化因子, 细胞因子, 炎症, 玻璃体视网膜手术

利益冲突: 作者没有利益冲突要声明。

基金: 这项研究没有资金。

引用: **Balatskaya N.V., Filatova I.A., Kulikova I.G., Denisuk V.O. Features of systemic production of pro-inflammatory and chemoattractant mediators in patients with long-term course of chronic post-traumatic uveitis. Head and neck. Russian Journal. 2021;9(2):43–48 (In Russian).**

作者负责所提供数据的原创性以及发布说明性材料 (表格, 图形, 患者照片) 的可能性。

## Введение

Травма глаза является одной из ведущих причин монокулярной слепоты во всем мире, особенно в развивающихся странах, и в настоящее время продолжает занимать лидирующие позиции в структуре причин первичной инвалидизации по зрению [1, 2].

Известно, что на течение травматического процесса оказывает влияние хроническое посттравматическое воспаление, выявляемое в 14–28% случаев всех травм глаз. При хроническом посттравматическом увеите (ХПТУ) на любых сроках давности существует угроза возникновения симпатической офтальмии (СО) [3].

В среднем, по данным анализируемых работ, частота СО после проникающих ранений глазного яблока составляет 0,2–0,4 %, а после внутриглазной хирургии – 0,01–0,06% [3–5].

Травма или хирургическое вмешательство сопряжены с повреждением глазных структур и срывом защитного механизма – иммунной привилегии глаза, что приводит к развитию как локальных (интраокулярных) патологических реакций, так и системных (на уровне организма) иммунологических сдвигов (признаки вторичной иммунной недостаточности), способствующих генерализации процесса и развитию тяжелых осложнений [6–9].

Важнейшими соединениями, регулирующими эти процессы являются белки – цитокины с провоспалительными и хемоаттрактантными свойствами (хемокины, или белки-хемоаттрактанты) [10]. Роль данных медиаторов в воспалительной патологии глаз все чаще обсуждается учеными последнее время. Получены доказательства участия системы цитокинов в развитии вирусных и инфекционных заболеваний глаз [6, 7], а также в HLA-B27-ассоциированной офтальмопатологии, дистрофических процессах и отслойках сетчатки [11–13].

Получены доказательства участия ряда провоспалительных хемокинов в процессах, сопряженных с внутриглазным воспалением, в т.ч. опосредованных глазной травмой [14]. Так, недавние исследования (с применением иммуногистохимических методов) представили свидетельства локальной продукции хемоаттрактантных медиаторов MCP-1 и SDF-1 $\alpha$  непосредственно в очаге гранулематозного воспаления, вызванного СО [15].

Однако работ, посвященных изучению системного цитокинового профиля (качественного и количественного состава иммуномедиаторов в системном кровотоке) при ХПТУ – заболевании с доказанными системными сдвигами в клеточной составляющей иммунного статуса пациентов с посттравматической патологией глаза, недостаточно, в связи с чем исследования в этом направлении представляются перспективными.

**Цель работы.** Исследование состава провоспалительных и хемоаттрактантных медиаторов в периферической крови у пациентов при продолжительных сроках течения ХПТУ.

## Материал и методы

Исследование проведено на базе отдела пластической хирургии и глазного протезирования НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца, где пациенты находились на стационарном лечении по поводу удаления глаза.

Обследованы 150 больных, преимущественно мужского пола (59,9%), с исходом глазной травмы (в т.ч. хирургической). Срок давности ХПТУ составил от 11 месяцев до 21 года после травм или офтальмохирургических вмешательств.

Всем пациентам проводили комплексное диагностическое обследование обоих глаз с анализом анамнеза, клинических и инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование – УЗИ сред и оболочек глаза).

Ввиду невозможности сохранения травмированного глаза как анатомического органа из-за угрозы развития симпатического воспаления всем пациентам провели удаление поврежденного глаза.

Критерии исключения пациентов из исследования были следующими: ранний срок после травмы (менее 6 месяцев), опухольные заболевания глаз, ожоговая патология, контузионная травма с разрывом оболочек, контузионная травма с последующими хирургическими вмешательствами, проникающая травма с последующими хирургическими вмешательствами в отдаленном периоде.

В зависимости от вида травматического воздействия пациенты были распределены в четыре группы: I группу составили 57 человек (57 глаз) после проникающего ранения глазного

яблока, без оперативных вмешательств в отдаленном периоде; II группа включала 53 пациента (53 глаза) с исходом контузионной травмы глаза без разрыва и выпадения оболочек, без хирургических вмешательств в раннем и отдаленном периодах; в III группу вошли 29 пациентов с многократными офтальмохирургическими вмешательствами; IV группу составили 11 пациентов (11 глаз) с исходом однократной внутриглазной хирургии.

Иммунологические исследования выполнены на базе отдела иммунологии и вирусологии НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца. Материалом исследования служили пробы сыворотки (СК) крови, взятой из локтевой вены натощак в утренние часы (с 9.00–10.00 часов) при помощи вакуумных систем в пробирки Vacuette® с антикоагулянтом КЗЕДТА и обработанной по стандартной методике.

Образцы СК хранились до проведения исследования при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . Определение воспалительных и хемоаттрактантных цитокинов в каждой тест-пробе проводилось методом мультиплексного анализа (технология xMAP, пакет программ xPONENT 3.1, прибор MAGPIX, Lumiplex, США) при помощи набора Procarta Plex; 20-plex (eBioscience, Австрия).

Концентрацию TGF- $\beta$ 1 в СК определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве контроля обследованы 30 практически здоровых людей (без патологии глаз), сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основных групп. Всего было исследовано 180 образцов СК.

Для статистической обработки результатов использованы программы Biostat, Excel. При анализе различий между группами больных и контролем выполнялась проверка на нормальность распределения и однородность дисперсий (критерий Колмогорова–Смирнова, критерий Шапиро–Уилка, F-критерий). Расчет проводился с помощью параметрического t-критерия Стьюдента; уровень статистической значимости:  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При визометрии травмированного глаза зарегистрированы следующие показатели: 0 (ноль) в 83,3% (125 глаз);  $\text{pr. incertae}$  в 16,7% (25 глаз). Болевой синдром различной степени выраженности отмечали в 81,3% (122 глаза). При УЗИ было выявлено утолщение внутренних оболочек в 84 (56%) больных глазах.

При осмотре наиболее часто обращали на себя внимание гипотония, инъекция сосудов конъюнктивы и склеры, васкуляризация роговицы, рубеоз (см. рисунок). Оптические среды часто были непрозрачными, ввиду чего пациентам проводилось УЗИ глаз, где наиболее часто отмечали грубый фиброз стекловидного тела и тракционную отслойку сетчатки.

Анализ результатов мультиплексного анализа показал, что в сыворотке крови контрольной группы практически здоровых людей из 21 исследуемых цитокинов определялись 9 (SDF-1 $\alpha$ , RANTES, IP-10, EOTAXIN, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ ), среди которых в подавляющем числе образцов биоматериала (практически в 100%) обнаруживались хемоаттрактантные цитокины SDF-1 $\alpha$ , EOTAXIN, IP-10, RANTES, в норме выполняющие гомеостатические функции, а также иммунорегуляторный противовоспалительный трансформирующий фактор роста TGF- $\beta$ 1 (см. таблицу).

В тест-пробах пациентов с ХПТУ из 20 выявили 11 цитокинов: в 100% случаев – SDF-1 $\alpha$ , RANTES, TGF- $\beta$ 1 и достаточно часто, в 90% образцов СК, обнаружили EOTAXIN, IP-10, MCP-1, MIP-1 $\beta$ .



Рисунок. Пациентка с амаврозом и болевым синдромом в исходе многократных витреоретинальных вмешательств по поводу отслойки сетчатки левого глаза

Figure. A patient with amaurosis and pain as a result of multiple vitreoretinal interventions for the left eye retinal detachment

Следует отметить, что при ХПТУ практически у трети пациентов определялись провоспалительные цитокины: интерлейкин-18 (IL-18), IL-8, индуцибельный хемоаттрактант GRO- $\alpha$ , отсутствовавшие в СК группы контроля.

Частота выявления IL-18 в пробах СК пациентов с ХПТУ в среднем составила более 35%, с наибольшим обнаружением в III группе (48,2%). Аналогичная тенденция наблюдалась для GRO- $\alpha$ , чаще обнаруживаемого в крови пациентов с ХПТУ в исходе после многократных хирургических вмешательств (в III группе) – в 44,8% случаев. Следует отметить, что IL-18, являясь плейотропным провоспалительным медиатором, стимулирует продукцию собственно иммунных цитокинов интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1, IL-2, молекул адгезии и факторов апоптоза, увеличивает функциональную активность Т-лимфоцитов и NK-клеток, участвуя в формировании клеточного и гуморального врожденного и приобретенного иммунного ответов [17, 18]. Кроме того, хорошо известна значительная роль данного медиатора в инфекционных и аутоиммунных заболеваниях. Есть данные о том, что IL-18 в ряде случаев может выступать в качестве патогенетического фактора в формировании некоторых заболеваний, сопровождающихся острым и хроническим воспалением [19].

IL-8 выявлялся только в СК пациентов с ХПТУ и приблизительно с одинаковой частотой: от 20,7 до 27,3% случаев. IL-8 является основным медиатором и сильным хемоаттрактантом, ассоциированным с острым воспалением. Интересно, что в последнее время обсуждается роль этого медиатора в аутоиммунном воспалении глаза. В частности, было доказано, что развитие клеточного органоспецифического иммунного ответа ассоциируется с системной продукцией провоспалительного белка CXCL8/IL-8 при язвах роговицы [13]. Не исключено, что повышение системной продукции IL-8, отмеченное практически у трети пациентов в исследуемых группах, вероятно, может быть связано с наличием системной органоспецифической сенсibilизации (к тканям оболочек глаза), выявленной нами ранее у пациентов с ХПТУ, однако это предположение нуждается в целенаправленном исследовании.

Анализ показал статистически значимое повышение концентрации MIP-1 $\alpha$ , зафиксированное в I группе с частотой встречаемости у 35,08% пациентов.

Таблица. Концентрация цитокинов (пкг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПТУ (M±m)  
Table. The concentration of cytokines (pkg / ml) in the blood serum of patients with chronic post-traumatic uveitis (M±m)

Параметры Parameters	Группы Groups									
	Контроль (n=33) Control (n=33)		I (исход проникающего ранения) (n=57) I (outcome of penetrating injury) (n=57)		II (исход контузионной травмы) (n=53) II (outcome of contusion injury) (n=53)		III (исход многократной внутриглазной хирургии) (n=29) III (outcome of multiple intraocular surgery) (n=29)		IV (исход однократной внутриглазной хирургии) (n=11) IV (outcome of a single intraocular surgery) (n=11)	
	%	M±m	%	M±m	%	M±m	%	M±m	%	M±m
IL-18	Не выявл. Not detected		38,5	26,7±2,4*	37,7	29,3±8,1*	48,2	45,3±10,9*	36,4	21,33±6,3*
EOTAXIN	100	43,4±8,97	98,2	61,7±5,6	100	75,9±4,08*	100	72,2±8,03*	100	61,1±5,7
GRO-A	Не выявл. Not detected		28,0	23,04±1,3*	26,4	24,4±2,5*	44,8	15,7±3,5*	27,3%	29,8±4,5*
IP-10	90	14,1±2,8	98,2	21,5±0,5	100	24,6±5,5	100	43,3±7,08	100	24,4±4,9
MCP-1	90	51,2±16,2	100	74±9,1	96,2	85,9±23,9	100	58,8±6,8	100	107,3±31,8
MIP-1α	40	9,7±3,4	35,1	18,1±2,1*	37,7	16,5±3,8	55,7	13,4±3,4	36,4	12,58±1,5
MIP-1β	50	67,2±18,3	94,7	82,5±3,5	98,1	95,8±19,6	100	71,2±11,6	90,9	108,7±25,5
SDF-1α	100	285,6±45,9	100	432,9±28,3*	100	524,5±84,3*	100	468,5±50,6*	100	568,5±107,5*
RANTES	100	19,7±5,6	100	67,8±14*	100	84,02±31,4*	100	144,8±56,2*	100	72,8±4,2*
IL-8	Не выявл. Not detected		26,3	9,7±0,9*	20,7	13,7±2,7*	24,1	9,7±1,5*	27,3	12,4±1,9*
TGF-β1	15875±2062,9		100	28781,9±1949*	100	28287,7±1577,1*	100	28738,8±2365,4*	100	26462±3619,1*

Примечание. N – число человек в группе; % – частота выявления цитокина в пробах биоматериала; \* – достоверность различия параметров у больных исследуемых групп по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Note. N is the number of people in a group; % - frequency of cytokine detection in biomaterial samples; \* - significance of the difference in a parameter between patients of the study groups compared with the control group (p<0.05).

Достоверные различия в концентрациях изучаемых медиаторов в СК при сравнительном анализе с группой контроля выявлены для медиаторов EOTAXIN в II и III группах, MIP-1α – в I группе, SDF-1α, RANTES, TGF-β1 – во всех исследуемых группах. Основная функция GRO-A, SDF-1α, RANTES, также являющихся провоспалительными хемокинами, состоит в активации лейкоцитов и привлечении их в очаг воспаления.

Статистически значимое увеличение содержания сывороточного EOTAXIN зафиксировано нами во II (в исходе контузионной травмы) и III (в исходе многократных хирургических вмешательств) группах – 75,9±4,08 и 72,2±8,03 пкг/мл соответственно. В то время как показатели RANTES (преимущественно ответственного за миграцию Т-клеток) и SDF-1α (участвующего в эвакуации лейкоцитов из первичных и вторичных лимфоидных органов) достоверно повышались в крови пациентов всех исследуемых групп.

Уровни TGF-β1 в СК всех пациентов с ХПТУ находились примерно на одной отметке и достоверно превышали значение показателя данного цитокина в СК здоровых доноров. Известно, что TGF-β1 является одним из главных медиаторов регуляции иммунного ответа, системным противовоспалительным фактором, ключевым цитокином, участвующим в локальных механизмах иммунной привилегии глаза. Определение содержания TGF-β1 в периферической крови рекомендуется при диагностике и прогнозе различных заболеваний, связанных с хроническим воспалительным процессом. В последние время TGF-β1 и различные его изоформы изучаются в аспекте заболеваний роговицы, глаукоматозного процесса, а также ретинопатии недоношенных, при которой наблюдалось значительное снижение его системной продукции, свидетельствующее о нарушении системных механизмов иммунорегуляции. Достоверное повышение уровня TGF-β1, обнаруженное у пациентов с длительным сроком течения ХПТУ, может указывать на развитие компен-

саторной системной иммунологической реакции. Результаты представлены в таблице.

Собственно иммунные цитокины, такие как IL-2, IL-4, IFN-γ, IL-12p70, IL-5, IL-6, IL-1β и TNF-α в СК пациентов с ХПТУ при использовании мультиплексного анализа (на платформе xMAP) не выявлялись.

## Выводы

1. Таким образом, ХПТУ длительного течения независимо от вида травмы ассоциируется с усилением системной продукции провоспалительных, хемоаттрактантных медиаторов IL-18, EOTAXIN, GRO-A, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, SDF-1α, RANTES, IL-8 с подключением компенсаторной противовоспалительной реакции (повышением уровня TGF-β1 в СК пациентов всех исследуемых групп. Наиболее значимые сдвиги определены для IL-8, IL-18, TGF-β1.
2. Определенный качественный состав и выявленные изменения концентраций исследуемых цитокинов в крови пациентов с ХПТУ дают основание для проведения дальнейших углубленных исследований диагностической информативности данных иммуномедиаторов как биологических маркеров для прогноза осложнений и определения отдельных особенностей течения (например, присоединения инфекций, развитие аутоиммунного воспаления) заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Архипова Л.Т. Симпатическая офтальмия. М., 2006. С. 84–122. [Arhipova L.T. Sympath. Ophthalm. M., 2006. P. 84–122. (In Russ.).]
2. Дикинов З.Х., Абилов М.Т. Динамика показателей клеточного иммунитета при посттравматическом увеите. Иммунопатология,

- аллергология, инфектология. 2013;4:62–6. [Dikinov Z.H., Abidov M.T. Dynamics of indicators of cellular immunity in post-traumatic uveitis. *Immunopathol., Allergol., Infectol.* 2013;4:62–6. (In Russ.)].
3. Марачева Я.М. Иммунопатологические варианты течения посттравматического увеита при проникающем ранении глазного яблока. *Вестн. Уральской медицинской академической науки.* 2012;2(39):42–44. [Maracheva Ya.M. Immunopathological variants of the course of posttraumatic uveitis in penetrating injury of the eyeball. *J. Ural Med. Acad. Sci.* 2012;2(39):42–4. (In Russ.)].
  4. Gass J.D. Sympathetic ophthalmia following vitrectomy. *Am. J. Ophthalmol.* 1982;93:552–8.
  5. Makley T.A., Azar A. Sympathetic ophthalmia: A long-term follow-up. *Arch. Ophthalmol.* 1978;96:257–62.
  6. Caspi R.R. Ocular autoimmunity: the price of privilege? *Immunol. Rev.* 2006;213:23–35.
  7. Гундорова Р.А., Макаров П.В., Слепова О.С. и др. Клинико-иммунологические критерии активности воспалительной реакции и аутолимфокинотерапии при проникающих ранениях глаза. *Вестн. офтальмологии.* 1996;112(3):19–21. [Gundorova R.A., Makarov P.V., Slepova O.S. Clinical and immunological criteria for the activity of the inflammatory reaction and autolymphokine therapy for penetrating eye injuries. *Vestn. oftalmologii.* 1996;112(3):19–21. (In Russ.)].
  8. Потаннев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении. *Иммунология.* 1995;4:34–40. [Dikinov Z.H., Abidov M.T. The cytokine network of neutrophils in inflammation. *Immunol.* 1995;4:34–40. (In Russ.)].
  9. Fukuda M., Mishima H., Otori T. Detection of interleukin-1 beta in the tear fluid of patients with corneal disease with or without conjunctival involvement. *Jpn. J. Ophthalmol.* 1997;41(2):63–6.
  10. Yang C.H., Fang I.M., Lin C.P., et al. Effects of the NF-kappaB inhibitor pyrrolidine dithiocarbamate on experimentally induced autoimmune anterior uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005;46:1339–47.
  11. El-Asrar A.M., Struyf S., Kangave D., et al. Cytokine profiles in aqueous humor of patients with different clinical entities of endogenous uveitis. *Clin. Immunol.* 2011;139:177–84.
  12. Балацкая Н.В., Куликова И.Г., Ковалева И.Г., Макаров П.В. Провоспалительные хемокины при развитии системной органоспецифической сенсибилизации у пациентов с инфекционными язвами роговицы центральной локализации. *Рос. офтальмол. журн.* 2020;13(2):65–70. [Balackaya N.V., Kulikova I.G., Kovaleva I.G., Makarov P.V. Pro-inflammatory chemokines in the development of systemic organ-specific sensitization in patients with infectious central corneal ulcers. *Ros. oftalmol. J.* 2020;13(2):65–70. (In Russ.)].
  13. Нероев В.В., Зайцева О.В., Балацкая Н.В., Лазутова А.А. Локальная и системная продукция 45 цитокинов при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии. *Медицинская иммунология.* 2020;22(2):301–10. [Neroev V.V., Zajceva O.V., Balackaya N.V., Lazutova A.A. Local and systemic production of 45 cytokines in complicated proliferative diabetic retinopathy. *Med. Immunol.* 2020;22(2):301–10. (In Russ.)].
  14. Eugenin E.A., Berman J.W. Chemokine-dependent mechanisms of leukocyte trafficking across a model of the blood-brain barrier. *Methods.* 2003;29:351–61.
  15. Abu El-Asrar A.M., Struyf S., Van den Broeck C., et al. Expression of Chemokines and Gelatinase B in Sympathetic Ophthalmia. *Eye (Lond)* 2007;21(5):649–57. doi: 10.1038/sj.eye.6702342.
  16. Dinarello C.A. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999;103:11–24.
  17. Dinarello C.A. Targeting interleukin 18 with interleukin 18 binding protein. *Ann. Rheum. Dis.* 2000;59:17–20.
  18. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. ИЛ-18 и его роль в иммунном ответе. *Медицинская иммунология.* 2005;7(4):355–64. [Yakushenko E.V., Lopatnikova Yu.A., Sennikov S.V. IL-18 and its role in the immune response. *Med. Immunol.* 2005;7(4):355–64. (In Russ.)].

Поступила 20.12.20

Получены положительные рецензии 02.04.21

Принята в печать 10.04.21

Received 20.12.20

Positive reviews received 02.04.21

Accepted 10.04.21

**Вклад авторов:** Балацкая Н.В. — написание текста, научное редактирование. Филатова И.А. — научное редактирование. Куликова И.Г. — обработка материала. Денисюк В.О. — набор материала, статистический анализ, написание текста.

**Contribution of the authors:** Balatskaya N.V. — text writing, scientific editing. Filatova I.A. — scientific editing. Kulikova I.G. — material processing. Denisjuk V.O. — the material collection, statistical analysis, text writing.

#### Информация об авторах:

Наталья Владимировна Балацкая — к.м.н., руководитель отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, Москва, Россия.

Ирина Анатольевна Филатова — д.м.н., руководитель отдела пластической хирургии и глазного протезирования ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, Москва, Россия; e-mail: filatova13@yandex.ru.

Ирина Геннадьевна Куликова — старший научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, Москва, Россия.

Виктория Олеговна Денисюк — аспирант отдела пластической хирургии и глазного протезирования ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, Москва, Россия; e-mail: viktoriya.denisjuk.2012@mail.ru.

#### Information about the authors:

Natalia Vladimirovna Balatskaya — M.D., Ph.D., Head of Immunology and Virology Department, The National Medical Research Center of Eye Diseases named after Helmholtz, Moscow, Russia.

Irina Anatolievna Filatova — M.D., Grand PhD of Medical Sciences, Head of Plastic Surgery and Ocular Prosthetics Department, The National Medical Research Center of Eye Diseases named after Helmholtz, Moscow, Russia; e-mail: filatova13@yandex.ru.

Irina Gennad'evna Kulikova — M.D., Senior Researcher of The Department of Immunology and Virology, The National Medical Research Center of Eye Diseases named after Helmholtz, Moscow, Russia.

Viktoriya Olegovna Denisjuk — M.D., Postgraduate Student, Plastic Surgery and Ocular Prosthetics Department, The National Medical Research Center of Eye Diseases named after Helmholtz, Moscow, Russia; e-mail: viktoriya.denisjuk.2012@mail.ru.