



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-3-158-165>

Изменение метаболизма слезной жидкости при патологии сетчатки

Н.Б. Чеснокова✉, Н.В. Нероева, Т.А. Павленко, О.В. Безнос

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

В обзоре представлены сведения об изменении состава слезной жидкости (СЖ) при наиболее распространенных заболеваниях сетчатки: диабетической ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации, ретинопатии недоношенных, острых нарушениях кровообращения, витреоретинальной патологии, а также при моделировании атрофии ретинального пигментного эпителия и трансплантации индуцированных плюрипотентных клеток. Несмотря на то, что СЖ и сетчатка непосредственно не соприкасаются, существует взаимосвязь между состоянием сетчатки и метаболическими процессами в СЖ, обусловленная общими путями регуляции. Состав СЖ в большей степени, чем состав крови, отражает локальные процессы в глазу, в том числе и в сетчатке. Прослеживается взаимосвязь между уровнем некоторых метаболитов СЖ и стадией патологического процесса в сетчатке, в то время как в крови такая зависимость не всегда выявляется. Приведены сведения об изменении содержания в СЖ различных метаболитов, играющих ключевую роль в патогенезе этих заболеваний: факторов, принимающих участие в воспалении, ангиогенезе, апоптозе, гемостазе, окислительном стрессе, а также микроРНК. Акцентировано внимание на взаимосвязи этих изменений с характером течения патологического процесса, обуславливающей возможность выявлять начало болезни и развитие осложнений на ранней стадии, до клинических проявлений, что важно для проведения своевременной терапии. В последние годы СЖ все чаще рассматривают в качестве материала для проведения так называемой жидкостной биопсии, которая позволяет исследовать метаболизм органа, не прибегая к его повреждению. Неинвазивный способ забора СЖ также является преимуществом, а развитие технологий измерения содержания различных веществ в малом количестве материала способствует дальнейшему внедрению в клиническую практику определения в СЖ биомаркеров различных глазных болезней.

Ключевые слова: слезная жидкость; диабетическая ретинопатия; возрастная макулодистрофия; ретинопатия недоношенных; острая сосудистая патология сетчатки; витреоретинопатия; трансплантация клеток; микроРНК; факторы роста; цитокины

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Чеснокова Н.Б., Нероева Н.В., Павленко Т.А., Безнос О.В. Изменение метаболизма слезной жидкости при патологии сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (3): 158-65. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-3-158-165>

Changes of tear metabolism in retinal pathology

Natalya B. Chesnkova✉, Natalia V. Neroeva, Tatyana A. Pavlenko, Olga V. Beznos,

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
nchesnokova2012@yandex.ru

The review is devoted to the changes in tear composition in the most widespread retinal disorders: diabetic retinopathy, age macular degeneration, retinopathy of prematurity, acute blood circulation disorders, vitreoretinal pathology and also in the experimental transplantation of induced pluripotent stem cells in the model of retinal pigment epithelium dystrophy. Despite the fact that retina and tear fluid are not in touch, there is a connection between the retinal state and tear fluid metabolism due to the common regulatory pathways. Tear composition display

the local physiological changes in the eye even more than blood one. Correlation between concentration of certain metabolites in tears but not in blood and stage of the pathological process in retina was revealed. The review represents data about changes of a number of metabolites playing the key role in pathogenesis of retinal diseases — factors participating in the inflammation, angiogenesis, apoptosis, hemostasis, oxidative stress. The connection between these changes in tear composition and progress of the diseases are specially highlighted because it can be used for the early diagnostics and prediction of complications that is critical for the development of optimal therapeutic strategy. Tear fluid is recently often regarded as a body fluid used for the liquid biopsy that serves for the non-invasive investigation of pathological process. Easy and non-invasive way of tear fluid collection is one more preference of the method. Progress in the detection technology that allows using of very small samples makes it possible to introduce tear fluid analysis for biomarkers to the clinical practice.

Keywords: tear fluid; diabetic retinopathy; age macular degeneration; retinopathy of prematurity; acute blood circulation disorders; vitreoretinopathy; cell transplantation; micro-RNA; growth factors; cytokines

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Chesnkova N.B., Neroeva N.V., Pavlenko T.A., Beznos O.V. Changes of tear metabolism in retinal pathology. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (3): 158-65 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-3-158-165>

Начало исследований метаболизма слезной жидкости (СЖ) при глазной патологии можно отнести к 70-м гг. прошлого столетия, и приоритет в этом направлении принадлежит отечественным работам, проведенным в МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца. В последние годы интерес к исследованию СЖ значительно возрос во всем мире в связи с появлением возможности использовать ее наравне с кровью и другими биологическими жидкостями в качестве материала для проведения так называемой жидкостной биопсии, а также в связи с развитием технологий, позволяющих проводить измерения в небольшом количестве материала. Преимуществом СЖ является неинвазивный способ забора и возможность оценивать ее метаболизм в динамике патологического процесса, что важно для персонализированного контроля лечения. Состав СЖ изменяется при поражении не только поверхностных, но и внутренних структур глаза, в том числе при различных ретинопатиях, а также при системных заболеваниях. Продукция СЖ находится под влиянием системных и локальных механизмов регуляции, и нередко метаболические процессы в СЖ реагируют на патологические процессы в сетчатке в большей степени, чем в крови. Показано, что повреждение сетчатки может даже изменять экспрессию определенных генов в клетках слезных желез, что сказывается на составе СЖ [1]. В настоящем обзоре представлены сведения об изменении состава СЖ при наиболее распространенных заболеваниях сетчатки, взаимосвязь этих изменений с характером течения патологического процесса, позволяющая выявлять начало заболевания или развитие осложнений еще до клинических проявлений, что важно для проведения своевременной терапии.

Диабетическая ретинопатия. Количество людей, страдающих сахарным диабетом (СД), нарастает во всем мире, и у трети из них развивается диабетическая ретинопатия (ДР), приводящая к ухудшению зрения. У некоторых пациентов ДР развивается без традиционных факторов риска, таких как большая продолжительность СД, плохой контроль уровня глюкозы в крови и артериального давления, а также дислипидемия. И наоборот, есть люди с давним СД и неадекватным контролем гликемии, у которых не развивается ДР. Поэтому прогноз развития ДР при СД является актуальной проблемой. Метаболические нарушения при СД приводят к развитию нейропатии и микроциркуляторных нарушений во всем организме. Помимо патологии сетчатки, СД вызывает значительные изменения в переднем сегменте глаза, оказывающие влияние на состав СЖ [2]. При диабетической микроангиопатии конъюнктивы происходит повышение

проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, что способствует активному поступлению компонентов плазмы крови в СЖ. Поскольку микрососудистые нарушения в конъюнктиве отражают степень изменения микроциркуляции в сетчатке [2, 3], то и по составу СЖ можно судить о состоянии сосудов сетчатки. Диабетическая микроангиопатия затрагивает и слезную железу, в которой при СД возникают морфологические изменения [4]. Нарушение функции мейбомиевых желез вызывает истончение липидного слоя слезной пленки и снижение ее стабильности. Дисфункция мейбомиевых желез при СД более распространена и носит более тяжелый характер, чем при синдроме сухого глаза без СД [5, 6]. В конъюнктиве при СД снижается содержание бокаловидных клеток, что сказывается на составе СЖ [7]. Изменения в СЖ при СД могут происходить и вследствие диабетической нейропатии, которая приводит к нарушению иннервации слезных желез. Концентрация глюкозы в СЖ коррелирует с уровнем ее в крови [8], что послужило основанием для разработки различных неинвазивных методов мониторинга уровня глюкозы в организме путем определения ее содержания в СЖ. Известно, что повышенный уровень глюкозы приводит к гликированию функциональных и структурных белков с изменением их свойств, и в СЖ при СД увеличивается содержание гликированных белков [9]. Конечные продукты гликирования белков оказывают токсическое действие, что служит одним из патогенетических факторов развития как ДР, так и изменений в переднем отделе глаза при СД [10]. Определение концентрации гликированного гемоглобина в крови как показателя усредненного уровня гипергликемии в течение трех месяцев широко используется для гликемического контроля. В качестве неинвазивного метода оценки гипергликемии за предшествующие 2 нед предлагается определять в СЖ содержание гликированного альбумина, концентрация которого в ней достоверно коррелирует с его содержанием в крови [11, 12].

Многие метаболиты, увеличенные системного содержания которых отмечено при СД II типа, такие как карнитин, тирозин, мочевая кислота и валин, обнаружены в СЖ пациентов с СД в повышенном количестве. Они могут быть использованы в качестве новых биомаркеров СД [13].

Работы, посвященные сравнению состава СЖ при СД без ДР и на разных стадиях ДР, свидетельствуют о том, что биомаркеры СЖ позволяют неинвазивно выявлять пациентов с повышенным риском развития ДР или прогрессирования заболевания, помогая таким образом как повысить точность диагностики, так и лучше понять патофизиологию

заболевания. К таким перспективным биомаркерам можно отнести фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста нервов (NGF), фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), липокалин 1, лактоферрин, лакритин, лизоцим С, липофилин А и лямбда-цепи иммуноглобулинов, LCN-1, HSP27 и B2M, показатели окислительного стресса, эндотелин, нейронспецифическую енолазу (NSE), лизоцим [14–16], VEGF-A [17–20].

Обнаружено, что снижение уровня L-аргинина в СЖ при ДР может указывать на повышенное потребление этой аминокислоты при ишемии сетчатки для образования монооксида азота (NO). Измерение уровня L-аргинина в СЖ может служить неинвазивным методом ранней диагностики ишемических изменений сетчатки [21].

В СЖ при пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) выявлено повышение активности альфа-2-макроглобулина (α_2 -МГ) — полифункционального белка, повышение активности которого отмечено и при других заболеваниях, сопровождающихся нейровоспалительными и нейродегенеративными процессами как в глазу, так и в центральной нервной системе [22, 23].

При диабетическом макулярном отеке (ДМО) в СЖ обнаружено повышение содержания ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Антиангиогенная терапия нормализовала его уровень. Это указывает на возможность раннего прогнозирования развития ДМО и контроля эффективности проводимой терапии путем определения содержания АПФ в СЖ [24].

Дисфункция слезного аппарата и другие проявления СД приводят к изменению содержания в СЖ различных медиаторов воспаления, в том числе цитокинов. При СД в СЖ увеличивается содержание цитокинов, участвующих в воспалительной реакции и ангиогенезе [25]. У пациентов с непролиферативной ДР обнаружено повышение концентрации провоспалительных цитокинов IL-2, -4, -5, -18 и TNF, что указывает на возможность использования их определения в СЖ в качестве биомаркеров начала развития ДР [26]. В то же время при ПДР эти авторы выявили снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-13 и TNF в СЖ по сравнению с группой с непролиферативной ДР. Другие авторы, напротив, обнаружили увеличение содержания TNF в СЖ при ДР, зависящее от стадии заболевания. Это может быть связано с использованием различных методов определения [27]. При сравнении содержания гемокинов в СЖ пациентов с СД с ДР и без нее было выявлено при ДР более низкое содержание гемокинов GRO α /CXCL1, RANTES/CCL5, MIP-1 α /CCL3 и более высокое MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10 и SDF1 α /CXCL12 [28].

Наличие синдрома сухого глаза при СД сопровождается более высоким уровнем в СЖ провоспалительных интерлейкинов IL-6 и IL-8, чем при СД с отсутствием симптомов сухого глаза или при синдроме сухого глаза без СД [29].

Таким образом, при СД независимо от наличия ДР происходят изменения метаболизма СЖ, однако выявлены специфические для ДР изменения, что дает возможность на основе анализа СЖ прогнозировать развитие ДР и контролировать эффективность лечения.

Возрастная макулярная дегенерация. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из наиболее распространенных глазных патологий среди лиц старшей возрастной группы. В России диагноз ВМД поставлен у более чем 6 млн человек [30].

Изучению состава СЖ при ВМД посвящено гораздо меньше работ, чем при ДР. Наиболее полное исследование протеома СЖ при ВМД проведено группой M. Winiarczyk

и соавт. [31, 32], в котором с помощью времяпролетной масс-спектрометрии с матричноассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) в СЖ было идентифицировано 342 белка. Некоторые белки были обнаружены только у пациентов с ВМД. Это белки, которые играют важную роль в ключевых клеточных процессах, таких как адгезия, миграция, поляризация, цитокинез и митогенез: shootin-1, гистатин-3, fidgetin-подобный белок 1, ингибитор сигнализации SRC-киназы, белок — переносчик болезни Грейвса, цитоплазматический актин 1, пролактининдуцируемый белок 1 и белок S100-A7A. При влажной форме ВМД в СЖ отмечено увеличение содержания белков, участвующих в ангиогенезе и воспалении (VEGF, матриксные металлопротеиназы, IGF-1, RASA1, STAT3), а также миозина-13. Установлено, что, в отличие от содержания в крови, уровень VEGF в СЖ зависит от тяжести ВМД, поэтому содержание VEGF в СЖ может быть использовано в качестве неинвазивного биомаркера прогрессирования ВМД. В СЖ при ВМД выявлены белки теплового шока, которые участвуют в поддержании правильной структуры белков, нарушенной при нейродегенеративных процессах. У больных ВМД отмечено снижение содержания в СЖ ферментов, участвующих в защите от окислительного стресса (глутатион-S-трансфераза, альдокеторедуктаза A1). В СЖ пациентов с неоваскулярной ВМД обнаружено повышение содержания аннексина A1 и A4, которые важны для процесса аутофагии и принимают участие в формировании цитоскелета, клеточной мембраны, а также в передаче межклеточных сигналов. Более низкий уровень лактоферрина, наблюдаемый у пациентов с ВМД, может быть связан с более низкой концентрацией ионов железа и окислительным стрессом, сопровождающим заболевание.

У пациентов с неэкссудативной формой ВМД уже на начальной стадии заболевания в СЖ обнаружено снижение антиоксидантной защиты, усиление свободнорадикальных процессов и изменения в энергетическом обмене клеток, на что указывает повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида) и снижение активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы, а также повышение активности лактатдегидрогеназы и снижение активности креатинфосфокиназы [33].

В СЖ пациентов с ВМД выявлено значительное повышение активности α_2 -МГ [22]. Это полифункциональный белок, способный инактивировать практически все протеолитические ферменты, является переносчиком и регулятором содержания различных цитокинов, выполняет также роль внеклеточного шаперона и принимает участие в нейровоспалении, нейродегенерации, ангиогенезе. Повышение уровня α_2 -МГ при ВМД намного превосходит повышение его активности при других заболеваниях глаза, связанных с нейродегенерацией и нейровоспалением, — глаукоме и ПДР, при которых его активность в СЖ увеличивается в среднем в 1,5 раза. При ВМД активность α_2 -МГ увеличивается в СЖ в среднем в 3,5 раза, достигая у некоторых пациентов десятикратного увеличения. Высокий уровень активности α_2 -МГ в СЖ при ВМД отражает наличие активного деструктивного процесса в сетчатке, что можно использовать для прогноза течения ВМД, а также в качестве показателя эффективности терапии.

В СЖ (наряду с сывороткой крови) пациентов с ВМД выявлено повышение титров IgA, что указывает на напряженность иммунной системы [34].

Изменение содержания некоторых металлов и металлопротеинов в СЖ при ВМД свидетельствует о нарушении металло-лигандного гомеостаза. У пациентов с ВМД на-

блюдается значительное повышение уровней металлопротеина 1А и кальцийсвязывающего белка А6, а также снижение уровней лактоферрина, железа, магния и меди по сравнению с контролем [35]. Авторы работы полагают, что эти изменения могут быть связаны с аномальной агрегацией белка в макуле и что диагностическая панель, состоящая из металлопротеина 1А, натрия и магния, предсказывает заболевание ВМД в 73% случаев.

Таким образом, в СЖ при ВМД происходит изменение содержания факторов, участвующих в основных звеньях патогенеза ВМД — воспалении, ангиогенезе, нарушении протеостаза, окислительном стрессе.

Ретинопатия недоношенных. Ретинопатия недоношенных (РН) является ведущей причиной нарушения зрения и детской слепоты во всем мире. На ранней стадии, когда ребенок находится в инкубаторе в условиях гипероксии, последняя приводит к развитию окислительного стресса и уменьшению синтеза фактора, индуцированного гипоксией (HIF), что влечет за собой снижение выработки ангиогенных факторов и замедлению или прекращению роста ретинальных сосудов. В последующем нарастающая гипоксия усиливает экспрессию ангиогенных факторов, что приводит к вазопротиферации [36].

Сравнение содержания ангиогенных факторов в СЖ недоношенных младенцев с РН и без нее обнаружило в ранние сроки более низкое содержание VEGF и более высокие уровни ангиогенина при РН [37]. Еще более низкое содержание VEGF наблюдалось у младенцев, у которых в последующем развивалась ретинопатия. Самые низкие уровни VEGF и ангиогенина были у младенцев с первоначально выявляемой ретинопатией с прогрессирующим течением. Таким образом, низкое содержание VEGF в СЖ в ранние сроки после рождения у недоношенных младенцев указывает на риск развития РН и ее неблагоприятное течение. В другом исследовании показано, что уровни ангиогенных факторов в СЖ при РН зависят от стадии заболевания [38]. Так, содержание VEGF в СЖ на III стадии РН было почти на 50% ниже, чем на более ранних стадиях. Содержание ангиопоэтинов Ang-1 и Ang-2 — сосудистых факторов роста, участвующих в эмбриональном и постнатальном ангиогенезе, зависело от последующего развития ретинопатии. Соотношение Ang-1/Ang-2 в СЖ у младенцев с тяжелым течением РН ниже, чем у детей с легким течением РН и у здоровых.

Мощным ингибитором ангиогенеза является витамин D. Установлено, что дефицит витамина D связан с патогенезом многих заболеваний, связанных с неоваскуляризацией, включая различные заболевания глаз [39]. Сопоставление уровней VEGF и витамина D в СЖ при различных стадиях РН выявило наличие положительной корреляции на ранней стадии РН и отрицательной корреляции на поздней стадии РН. Эти данные свидетельствуют о том, что добавки с витамином D могут потенциально изменить течение и исход РН [40].

Как гипероксия на ранних стадиях РН, так и гипоксия на более поздних стадиях усиливают свободнорадикальные процессы и способствуют развитию воспаления. Об этом свидетельствует повышенная экспрессия в СЖ маркеров воспаления, таких как IL-1 α , MMP-2, MMP-9, IL-8, и цитокина RANTES на разных стадиях РН [41, 42].

Количественная оценка в СЖ факторов, участвующих в патогенезе РН, таких, например, как маркеров воспаления, ишемии, регуляторов ангиогенеза, может помочь в раннем прогнозировании прогрессирования РН и способствовать эффективному лечению заболевания.

Острые нарушения кровообращения в сосудах сетчатки. Значительную долю белков СЖ составляют протеолитические ферменты и их ингибиторы, в том числе компоненты систем свертывания крови и фибринолиза [43]. Патологические изменения в системе гемостаза являются одной из ведущих причин нарушения кровообращения в сосудах сетчатки. Имеющиеся в литературе противоречивые данные о содержании в СЖ тканевого (tPA) и урокиназного (uPA) активаторов плазминогена [44] можно объяснить применением разных способов забора СЖ. Так, по данным одних авторов, при свежих тромбозах содержание tPA в СЖ снижено [45], в то время как другие сообщают об отсутствии изменений этого показателя [46]. Однако на основании проведенных исследований системы гемостаза в общем кровотоке и СЖ можно сделать вывод о том, что локальные изменения более выражены, чем системные, и оценка компонентов гемостаза в СЖ в большей степени отражает клиническое течение этого патологического процесса [47]. Определение концентрации плазминогена и uPA в сыворотке крови и в СЖ при воспалительной окклюзии вен сетчатки до комплексного лечения и после него показало, что окклюзия ретинальных вен у большинства больных развивается на фоне сниженного содержания компонентов системного и локального фибринолиза. После комплексного лечения происходит увеличение активности фибринолитической системы, но активация локального фибринолиза наступает раньше, чем системного. Интересно, что в СЖ парного глаза отмечаются изменения, аналогичные обнаруженным в больном глазу [48].

Острые нарушения кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва сопровождаются также повышением индекса коагуляции, снижением фибринолитической активности и повышением активности α_2 -МГ — белка, подавляющего активность практически всех протеолитических ферментов [47].

В СЖ обнаружено гораздо более высокое содержание D-димеров, чем в плазме крови. Особенно сильно оно повышается при окклюзии центральной вены сетчатки [49]. D-димеры представляют собой продукты неполного распада молекулы фибрина. Повышение их содержания в крови свидетельствует о большой вероятности развития тромбоза. Поэтому определение содержания D-димеров в СЖ может быть полезным для прогноза тромбоза сосудов сетчатки, а также в качестве индикатора эффективности терапии.

Имеются данные о повышении содержания VEGF в СЖ у пациентов с окклюзией вен сетчатки [50]. Изменение содержания VEGF в СЖ может указывать на вероятность развития макулярного отека и важно для оценки эффективности лечения.

Витреоретинальная патология. Еще в 90-х гг. прошлого века сотрудниками МНИИ ГБ им. Гельмгольца было показано, что витреоретинальная патология сопровождается изменением иммунологических показателей в СЖ. При дистрофической отслойке сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией, в СЖ и субретинальной жидкости выявлены высокие титры антител к S-антигену сетчатки, повышение уровней IgA и его димерной формы — секреторного sIgA [51]. Периферические витреохориоретинальные дистрофии, сопровождающиеся разрывами сетчатки, вызывают повышение содержания в СЖ антител к S-антигену [52].

Витреоретинальная патология сопровождается усилением свободнорадикальных процессов и снижением антиокислительной активности СЖ. При центральной серозной хориоретинопатии в СЖ выявлено увеличение содержания малонового диальдегида, что указывает на развитие окис-

лительного стресса [53]. Снижение антиоксидантного потенциала СЖ выявлено у пациентов с периферическими витреохориоретинальными дистрофиями и дистрофической отслойкой сетчатки [54].

У детей с семейной экссудативной витреоретинопатией в СЖ увеличивается содержание эндотелина — олигопептида, который помимо вазоконстрикторного действия участвует в регуляции гидродинамики глаза, в воспалительных и пролиферативных процессах [55].

Таким образом, при витреоретинальной патологии в СЖ изменяется интенсивность иммунных и свободнорадикальных реакций, а также содержание белков, участвующих в регуляции воспалительных, пролиферативных и нейродегенеративных процессов.

Экспериментальные исследования по моделированию атрофии пигментного эпителия сетчатки и трансплантации клеток ретинального эпителия. В экспериментальных исследованиях по воспроизведению модели атрофии ретинального пигментного эпителия (РПЭ) у кроликов путем субретинального введения физиологического раствора или бевацизумаба установлено, что при воспроизведении атрофии с помощью физиологического раствора, который оказывал грубое повреждающее действие на сетчатку, содержание α_2 -МГ в СЖ увеличивалось и оставалось повышенным по крайней мере в течение месяца. В то же время при введении бевацизумаба, при котором не наблюдалось выраженной альтерации сетчатки, активность α_2 -МГ нормализовывалась в течение недели. Таким образом, показано, что уровень α_2 -МГ в СЖ отражает степень повреждения сетчатки даже при очень небольшом по площади вмешательстве [56].

Исследование динамики содержания α_2 -МГ и эндотелина в СЖ кроликов после трансплантации в зону атрофии РПЭ индуцированных плюрипотентных стволовых клеток РПЭ (ИПСК-РПЭ) явилось первой работой, демонстрирующей возможность использования СЖ для оценки течения посттрансплантационного процесса в глазу при пересадках клеток и тканей [57]. Установлена корреляция между проявлениями ответной реакции на трансплантацию и уровнем активности α_2 -МГ и содержанием эндотелина в СЖ. Обострение процесса сопровождалось увеличением активности α_2 -МГ и снижением содержания эндотелина как в опытном, так и парном интактном глазу. Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследование биорегуляторов в СЖ может позволить проводить мониторинг локальных метаболических процессов после трансплантации, что важно для проведения своевременной, обособленной и персонализированной медикаментозной коррекции посттрансплантационного процесса.

Патология сетчатки и содержание микроРНК в СЖ. Большой интерес в последние годы вызывает исследование содержимого внеклеточных пузырьков (ВП) в качестве доступных маркеров различных патологических процессов. Обнаружение существования ВП привело к открытию нового механизма межклеточного взаимодействия. ВП образуют практически все клетки для передачи межклеточных сигналов и эффекторных молекул через циркулирующие жидкости организма, что делает их очень перспективными для диагностики и терапии. В СЖ обнаружено большое содержание ВП и показано, что в СЖ в них содержится значительно больше уникальных микроРНК (331), чем в водянистой влаге (231), и даже больше, чем в сыворотке крови (327) [58]. МикроРНК представляют собой некодирующие РНК небольшого размера (18–22 нуклеотида), которые служат регуляторами экспрессии генов и, таким образом, оказывают влияние на многие метаболические процессы.

Выявлены существенные изменения в содержании различных микроРНК в СЖ при патологии сетчатки. При ДР в СЖ выявлена повышенная экспрессия miR-151-5p, а при ВМД — miR-422a. Девять микроРНК (miR-25, miR-30d, miR-125b, miR-132, miR-150, miR-184, miR-342-3p, miR-378 и miR-518b) идентифицированы как отличающие лиц с ВМД от здоровых лиц с точностью классификации 91,9% [59].

При ДР выявлено изменение содержания в СЖ miR-145-5p, miR-214-3p, miR-218-5p и miR-9-5p [60]. Также при ДР в СЖ обнаружено значительное снижение содержания микроРНК-23a, подавляющей синтез VEGF, что способствует прогрессированию ДР [61].

Анализ изменения содержания микроРНК в СЖ у пациентов с ДМО до и после проведения анти-VEGF-терапии выявил различия, которые могут дать возможность предсказывать эффективность этой терапии. Хорошая эффективность терапии была у пациентов с повышенной экспрессией miR-214-3p, miR-320d и miR-874-3p, а плохая — при повышенной экспрессии miR-98-5p, miR-196b-5p и miR-454-3p. Это связано с различиями в путях влияния этих микроРНК на ключевые механизмы развития ДМО [62].

Приведенные данные о содержании микроРНК в СЖ при патологиях сетчатки указывают на перспективность исследования состава ВП в СЖ для диагностики прогноза и персонализированной терапии глазных болезней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что СЖ и сетчатка непосредственно не соприкасаются, существует взаимосвязь между состоянием сетчатки и метаболическими процессами в СЖ, что связано с общими путями регуляции. Состав СЖ часто в большей степени, чем состав крови, отражает локальные процессы в глазу, в том числе и в сетчатке. Особенно четко прослеживается взаимосвязь между уровнем некоторых метаболитов в СЖ и стадией патологического процесса в сетчатке, в то время как в крови такая зависимость отмечается далеко не всегда. В последние годы СЖ все чаще рассматривают в качестве материала для проведения так называемой жидкостной биопсии, которая позволяет исследовать процессы, происходящие в органе, не прибегая к его повреждению. Неинвазивный способ забора СЖ также является преимуществом, а развитие технологий измерения содержания различных веществ в малом количестве материала способствует развитию и в дальнейшем внедрению в клиническую практику определения в СЖ биомаркеров различных глазных болезней.

Литература/References

- Ohno Y, Yako T, Satoh K, et al. Retinal damage alters gene expression profile in lacrimal glands of mice. *J Pharmacol Sci.* 2022; 149 (1): 20–6. doi: 10.1016/j.jphs.2022.02.007
- Morya AK, Ramesh PV, Kaur K, et al. Diabetes more than retinopathy, it's effect on the anterior segment of eye. *World J Clin Cases.* 2023; 11 (16): 3736–49. doi: 10.12998/wjcc.v11.i16.3736
- Schuerch K, Frech H, Zinkernagel M. Conjunctival microangiopathy in diabetes mellitus assessed with optical coherence tomography angiography. *Transl Vis Sci Technol.* 2020; 9 (6): 10. doi: 10.1167/tvst.9.6.10
- Xue J, Zhang B, Dou S, et al. Revealing the angiopathy of lacrimal gland lesion in type 2 diabetes. *Front Physiol.* 2021; 12: 731234. doi: 10.3389/fphys.2021.731234
- Yang Q, Liu L, Li J, et al. Evaluation of meibomian gland dysfunction in type 2 diabetes with dry eye disease: a non-randomized controlled trial. *BMC Ophthalmol.* 2023; 23 (1): 44. doi: 10.1186/s12886-023-02795-7
- Abbouda A, Florido A, Avogaro F, et al. Identifying meibomian gland dysfunction biomarkers in a cohort of patients affected by DM type II. *Vision (Basel).* 2023; 7 (2): 28. doi: 10.3390/vision7020028
- Weng J, Ross C, Baker J, et al. Diabetes-associated hyperglycemia causes rapid-onset ocular surface damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023; 64 (14): 11. doi: 10.1167/iovs.64.14.11

8. Chao C, Lema C, Redfern R, Richdale K. Changes in tear glucose and insulin concentrations following an oral glucose tolerance test. *Clin Exp Optom.* 2023; 106 (7): 752–8. doi: 10.1080/08164622.2022.211204
9. Zhao Z, Liu J, Shi B, et al. Advanced glycation end product (AGE) modified proteins in tears of diabetic patients. *Mol Vis.* 2010; 16: 1576–84. PMID: 20806041.
10. Oshitari T. Advanced glycation end-products and diabetic neuropathy of the retina. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (3): 2927. doi: 10.3390/ijms24032927
11. Aihara M, Jinnouchi H, Yoshida A, et al. Evaluation of glycated albumin levels in tears and saliva as a marker in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023; 199: 110637. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110637
12. Tan Y, De La Toba E, Rubakhin SS, et al. NanoLC-timsTOF-assisted analysis of glycated albumin in diabetes-affected plasma and tears. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2024; 35 (1): 106–13. doi: 10.1021/jasms.3c00331
13. Brunmair J, Bileck A, Schmidl D, et al. Metabolic phenotyping of tear fluid as a prognostic tool for personalised medicine exemplified by T2DM patients. *EPMA J.* 2022; 13 (1): 107–23. doi: 10.1007/s13167-022-00272-7
14. Csösz E, Boross P, Csutak A, et al. Quantitative analysis of proteins in the tear fluid of patients with diabetic retinopathy. *J Proteome.* 2012; 75 (7): 2196–204. doi: 10.1016/j.jprot.2012.01.019
15. Kim HJ, Kim PK, Yoo HS, Kim CW. Comparison of tear proteins between healthy and early diabetic retinopathy patients. *Clin Biochem.* 2012; 45 (1–2): 60–7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.10.006
16. Борзилова Ю.А., Болдырева Л.А., Шлык И.В., Шурыгина И.П., Гацу М.В. Уровень VEGF-A в слезной жидкости при диабетической ретинопатии. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2015; (6): 16–8. [Borzilova Yu.A., Boldyreva L.A., Shlyk I.V., Shurygina I.P., Gatscu M.V. The level of VEGF-A in the lacrimal fluid of diabetic retinopathy. *Kuban scientific medical bulletin.* 2015; 6: 16–8 (In Russ.)]. doi: 10.25207/1608-6228-2015-6-16-18
17. Park KS, Kim SS, Kim JC, et al. Serum and tear levels of nerve growth factor in diabetic retinopathy patients. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145 (3): 432–7. doi: 10.1016/j.ajo.2007.11.011
18. Kangilbaeva G, Bakhritdinova F, Nabieva I, Jurabekova A. Eye hemodynamic data and biochemical parameters of the lacrimal fluid of patients with non-proliferative diabetic retinopathy. *Data Brief.* 2020; 32:106237. doi: 10.1016/j.dib.2020.106237
19. Цыбиков Н.Н., Шовдра О.Л., Пруткина Е.В. Уровни эндотелина, нейрон-специфической енолазы и их аутоантител в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов с сахарным диабетом II типа. *Вестник офтальмологии.* 2010; 126 (4): 14–6. [Tsybikov N.N., Shovdra O.L., Prutkina E.V. The levels of endothelin, neuron-specific enolase, and their autoantibodies in the serum and tear fluid of patients with type 2 diabetes mellitus. *Vestnik oftal'mologii.* 2010; 126 (4): 14–6 (In Russ.)].
20. Ручкин М.П., Маркелова Е.В., Федяшев Г.А. Содержание медиаторов врожденного иммунитета в слезной жидкости пациентов с сосудистыми и нейродегенеративными проявлениями диабетической ретинопатии. *Медицинская иммунология.* 2023; 25 (5): 1007–12. [Ruchkin M.P., Markelova E.V., Fedyashev G.A. Content of mediators of innate immunity in the tears of patients with vascular and neurodegenerative manifestations of diabetic retinopathy. *Medical immunology.* 2023; 25 (5): 1007–12 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-COM-2671
21. Архипова М.М., Нероев В. В., Баратова Л.А., Лысенко В.С. L-аргинин в слезной жидкости больных с диабетической ретинопатией и возможная роль оксида азота в патогенезе ишемии сетчатки. *Вестник офтальмологии.* 2000; 116 (2): 23–4. [Arkhipova M.M., Neroyev V.V., Baratova L.A., Lysenko V.S. L-arginine in the lacrimal fluid of patients with diabetic retinopathy and the possible role of nitric oxide in the pathogenesis of retinal ischemia. *Vestnik oftal'mologii.* 2000; 116 (2): 23–4 (In Russ.)].
22. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Нероева Н.В. и др. Патогенетическая роль полифункционального белка α_2 -макрोगлобулина и его активность в слезе и крови при возрастной макулярной дегенерации и пролиферативной диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2023; 139 (6): 26–32. [Neroyev V.V., Chesnokova N.B., Neroyeva N.V., et al. Pathogenetic role of multifunctional protein alpha-2-macroglobulin and its activity in tears and serum in age-related macular degeneration and proliferative diabetic retinopathy. *Vestnik oftal'mologii.* 2023; 139 (6): 26–32 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma202313906126
23. Bogdanov V., Kim A., Nodel M., et al. A Pilot Study of Changes in the Level of Catecholamines and the Activity of α_2 -Macroglobulin in the Tear Fluid of Patients with Parkinson's Disease and Parkinsonian Mice. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (9): 4736. doi: 10.3390/ijms22094736
24. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Охотимская Т.Д. и др. Влияние интравитреального введения ингибитора ангиогенеза на концентрацию ангиотензинпревращающего фермента в крови и слезной жидкости у больных с диабетическим макулярным отеком (пилотное исследование). *Проблемы эндокринологии.* 2019; 65 (2): 72–8. [Neroyev V.V., Chesnokova N.B., Okhotsimskaya T.D., et al. The effect of intravitreally administered angiogenesis inhibitor on the concentration of angiotensin-converting enzyme in the blood serum and lacrimal fluid in patients with diabetic macular edema. *Problemy Endokrinologii.* 2019; 65 (2): 72–8 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl9710
25. Liu J, Shi B, He S, et al. Changes to tear cytokines of type 2 diabetic patients with or without retinopathy. *Mol Vis.* 2010; 16: 2931–8. PMID: 21203348.
26. Amorim M, Martins B, Caramelo F, et al. Putative Biomarkers in Tears for Diabetic Retinopathy Diagnosis. *Front Med.* 2022; 9: 873483. doi: 10.3389/fmed.2022.873483
27. Costagliola C, Romano V, De Tollis M, et al. TNF-alpha levels in tears: a novel biomarker to assess the degree of diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013:629529. doi: 10.1155/2013/629529
28. Агарков Н.М., Лев И.В. Содержание хемокинов в слезной жидкости пациентов с диабетической ретинопатией и сахарным диабетом II типа. *Медицинская иммунология.* 2023; 25 (1): 127–34. [Agarkov N.M., Lev I.V. Contents of chemokines in lacrimal fluid of the patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskaya immunologiya,* 2023; 25 (1): 127–34 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-COC-2559
29. Byambajav M, Collier A, Shu X, Hagan S. Tear fluid biomarkers and quality of life in people with type 2 diabetes and dry eye disease. *Metabolites.* 2023; 13 (6): 733. doi: 10.3390/etabol13060733
30. Ивахненко О.И., Нероев В.В., Зайцева О.В. Возрастная макулярная дегенерация и диабетическое поражение глаз. Социально-экономические аспекты заболеваемости. *Вестник офтальмологии.* 2021; 137 (1): 123–9. [Ivakhnenko O.I., Neroyev V.V., Zaytseva O.V. Age-related macular degeneration and diabetic eye lesion. Socio-economic aspects. *Vestnik oftal'mologii.* 2021; 137 (1): 123–9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2021137011123
31. Winiarczyk M, Kaamiranta K, Winiarczyk S, et al. Tear film proteome in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018; 256 (6): 1127–39. doi: 10.1007/s00417-018-3984-y
32. Winiarczyk M, Biela K, Michalak K, Winiarczyk D, Mackiewicz J. Changes in tear proteomic profile in ocular diseases. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (20): 13341. doi: 10.3390/ijerph192013341
33. Shahidatul-Adha M, Zunaina E, Aini-Amalina MN. Evaluation of vascular endothelial growth factor (VEGF) level in the tears and serum of age-related macular degeneration patients. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 4423. doi: 10.1038/s41598-022-08492-7
34. Yu H, Yuan L, Yang Y, et al. Increased serum IgA concentration and plasmablast frequency in patients with age-related macular degeneration. *Immunobiology.* 2016; 221 (5): 650–6. doi: 10.1016/j.imbio.2016.01.004
35. Valencia E, Garcia M, Fernández-Vega B, et al. Targeted analysis of tears revealed specific altered metal homeostasis in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022; 63 (4): 10. doi: 10.1167/iov.63.4.10
36. Катаргина Л.А., Осипова Н.А. Роль различных регуляторных факторов в патологической вазопротиферации при ретинопатии недоношенных. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2017; 12 (3): 145–52. [Katargina L.A., Osipova N.A. The role of various regulatory factors in pathological vasoproliferation in the retinopathy of prematurity. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2017; 12 (3): 145–52 (In Russ.)]. doi: 10.18821/1993-1859-2017-12-3-145-152
37. Vinekar A, Nair AP, Sinha S, et al. Tear fluid angiogenic factors: potential noninvasive biomarkers for retinopathy of prematurity screening in preterm infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021; 62 (3): 2. doi: 10.1167/iov.62.3.2
38. Magnani JE, Moinuddin O, Pawar M, et al. Quantitative analysis of tear angiogenic factors in retinopathy of prematurity: a pilot biomarker study. *JAAPOS.* 2023; 27 (1): 14.e1-14.e6. doi: 10.1016/j.jaapos.2022.10.007
39. Jamali N, Sorenson CM, Sheibani N. Vitamin D and regulation of vascular cell function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018; 314 (4): 753–65. doi: 10.1152/ajpheart.00319.2017
40. Murugeswari P, Vinekar A, Prakalapakorn SG, et al. Correlation between tear levels of vascular endothelial growth factor and vitamin D at retinopathy of prematurity stages in preterm infants. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 16175. doi: 10.1038/s41598-023-43338-w
41. Rath S, Jalali S, Patnaik S, et al. Abnormal complement activation and inflammation in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Front Immunol.* 2017; 8: 1868. doi: 10.3389/fimmu.2017.01868
42. Vinekar A, Nair AP, Sinha S, et al. Early detection and correlation of tear fluid inflammatory factors that influence angiogenesis in premature infants with and without retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2023; 71 (11): 3465-72. doi: 10.4103/IJO.IJO_3407_22
43. Fu R, Klingang W, Heur M, Edman MC, Hamm-Alvarez SF. Tear proteases and protease inhibitors: potential biomarkers and disease drivers in ocular surface disease. *Eye Contact Lens.* 2020; 46 (Suppl 2): 70–83. doi: 10.1097/ICL.0000000000000641
44. Hayashi K, Sueishi K. Fibrinolytic activity and species of plasminogen activator in human tears. *Exp Eye Res.* 1988; 46 (2): 131–7. doi: 10.1016/s0014-4835(88)80071-x
45. Сомов Е.Е., Бржеский В.В. Коагуляционная и фибринолитическая активность слезной жидкости у здоровых людей и при острых на-

- рушениях кровообращения в глазу. *Вестник офтальмологии*. 1992; 3: 38–41. [Somov E.E., Brzheskiĭ V.V. Coagulative and fibrinolytic activities of the lacrimal fluid in health and in acute disorders of blood circulation in the eyes. *Vestnik oftal'mologii*. 1992; 108 (3): 38–41 (In Russ.)].
46. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки. Москва: Воениздат; 2000. [Tankovsky V.E. Thrombosis of retinal veins. Publisher: Voenizdat (Moscow); 2000 (In Russ.)].
 47. Мошетова Л.К., Яценко О.Ю., Яровая Г.А., Нешкова Е.А. Роль слезной жидкости в диагностике острой сосудистой патологии сетчатки и зрительного нерва. *Российские медицинские вестн*. 2004; 4: 50–3. [Moshetova L.K., Yatsenko O.Y., Yarovaya G.A., Neshkova E.A. Tear fluid in diagnostics of the pathology of retina and optic nerve. *Rossijskie meditsinskie vesti*. 2004; 4: 50–3 (In Russ.)].
 48. Павленко Т.А., Кугушева А.Е., Макаров П.В., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В. Изменение содержания компонентов фибринолитической системы в сыворотке крови и слезной жидкости больных в ходе лечения воспалительных окклюзий вен сетчатки. *Российский офтальмологический журнал*. 2014; 7 (3): 38–42. [Pavlenko T.A., Kugusheva A.E., Makarov P.V., Chesnokova N.B., Beznos O.V. The role of the local fibrinolytic system of the eye in the development of corneal graft failure. *Russian ophthalmological journal*. 2014; 7 (3): 38–42 (In Russ.)].
 49. Мошетова Л.К., Косырев А.Б., Сихончук Т.В. и др. Оценка региональной фибринолитической активности слезной жидкости путем определения уровня D-димера у пациентов с окклюзией ретинальных вен. *Офтальмологический журнал*. 2016; 9 (4): 18–29. [Moshetova L.K., Kosyrev A.B., Tsikhonchuk T.V., et al. Assessment of regional fibrinolytic activity of tear fluid by determining the levels of D-dimer in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology journal*. 2016; 9 (4): 18–29 (In Russ.)].
 50. Kasza M, Balogh Z, Biro L, et al. Vascular endothelial growth factor levels in tears of patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253 (9): 1581–6. doi: 10.1007/s00417-015-3030-2
 51. Балашова Л.М., Саксонова Е.О., Зайцева Н.С. и др. Клинико-иммунологические исследования при дистрофической отслойке сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией. *Вестник офтальмологии*. 1996; 112 (2): 38–41. [Balashova L.M., Saksonova E.O., Zaitseva N.S., et al. Clinico-immunological studies in dystrophic retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy. *Vestnik oftal'mologii*. 1996; 112 (2): 38–41 (In Russ.)].
 52. Балашова Л.М., Саксонова Е.О., Зайцева Н.С., и др. Изучение роли иммунологических факторов при периферических витреохориоретинальных дистрофиях и макулярных разрывах сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 1995; 111 (1): 16–8. [Balashova L.M., Saksonova E.O., Zaitseva N.S., et al. Role of immunological factors in peripheral vitreo-chorioretinal dystrophies and macular ruptures of the retina. *Vestnik oftal'mologii*. 1995; 111 (1): 16–8 (In Russ.)].
 53. Daruich A, Sauvain JJ, Matet A, et al. Levels of the oxidative stress biomarker malondialdehyde in tears of patients with central serous chorioretinopathy relate to disease activity. *Mol Vis*. 2020 Oct 15; 26: 722–30. PMID: 33209015.
 54. Каражаева М.И., Саксонова Е.О., Клебанов Г.И., Любицкий О.Б., Гурьева Н.В. Применение флавоноидных антиоксидантов в комплексном лечении больных с периферическими витреохориоретинальными дистрофиями и дистрофической отслойкой сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2004; 120 (4): 14–8. [Karazhaeva M.I., Saksonova E.O., Klebanov G.I., Liubitskiĭ O.B., Gur'eva N.V. The use of flavonoid antioxidants in the complex treatment of patients with peripheral vitreo-chorioretinal dystrophies and dystrophic retinal detachment. *Vestnik oftal'mologii*. 2004; 120 (4): 14–8 (In Russ.)].
 55. Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Денисова Е.В. и др. Роль эндотелина-1 в патогенезе семейной экссудативной витреоретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2023; 139 (5): 14–18. [Katargina L.A., Chesnokova N.B., Denisova E.V., et al. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of familial exudative vitreoretinopathy. *Vestnik oftal'mologii*. 2023; 139 (5): 14–8 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma202313905114
 56. Нероева Н.В., Чеснокова Н.Б., Катаргина Л.А., и др. Изменение активности альфа-2-макроглобулина и содержания эндотелина в слезной жидкости при моделировании атрофии ретинального пигментного эпителия у кроликов. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (3): 112–7. [Neroeva N.V., Chesnokova N.B., Katargina L.A., et al. Changes of alpha-2-macroglobulin activity in tear fluid in experimental retinal pigment epithelium atrophy of rabbits. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (3): 112–7 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-3-112-117
 57. Нероева Н.В., Нероев В.В., Чеснокова Н.Б. и др. Изменение уровня α_2 -макроглобулина и эндотелина-1 в слезной жидкости кроликов после трансплантации клеток ретинального пигментного эпителия, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. *Биомедицинская химия*. 2022; 68 (5): 352–60. [Neroeva N.V., Neroyev V.V., Chesnokova N.B., et al. Changes of α_2 -macroglobulin activity and endothelin-1 concentration in tears of rabbits after transplantation of retinal pigment epithelium cells derived from the induced pluripotent stem cells. *Biomed khim*. 2022; 68 (5): 352–60 (In Russ.)]. doi: 10.18097/PBMC20226805352
 58. Chan HW, Yang B, Wong W, et al. A pilot study on microRNA profile in tear fluid to predict response to anti-VEGF treatments for diabetic macular edema. *J Clin Med*. 2020; 9: 2920. doi: 10.3390/jcm9092920
 59. Torimura A, Kanei S, Shimizu Y, et al. Profiling miRNAs in tear extracellular vesicles: a pilot study with implications for diagnosis of ocular diseases. *Jpn J Ophthalmol*. 2024; 68 (1): 70–81. doi: 10.1007/s10384-023-01028-0
 60. Hu L, Zhang T, Ma H, et al. Discovering the secret of diseases by incorporated tear exosomes analysis via rapid-isolation system: iTEARS. *ACS Nano*. 2022; 16 (8): 11720–32. doi: 10.1021/acsnano.2c02531
 61. Sun L, Liu X, Zuo Z. Regulatory role of miRNA-23a in diabetic retinopathy. *Exp Ther Med*. 2021; 22 (6): 1477. doi: 10.3892/etm.2021.10912
 62. Chan HW, Yang B, Wong W, et al. A pilot study on microRNA Profile in tear fluid to predict response to anti-VEGF treatments for diabetic macular edema. *J Clin Med*. 2020; 9 (9): 2920. doi: 10.3390/jcm9092920

Вклад авторов в работу: Н.Б. Чеснокова — концепция обзора, сбор и анализ литературы, написание статьи; Н.В. Нероева — научное редактирование; Т.А. Павленко — сбор и анализ литературы; О.В. Безнос — редактирование, оформление статьи.
Authors' contribution: N.B. Chesnokova — design and writing of the review, literature collection and analysis; N.V. Neroeva — scientific editing; T.A. Pavlenko — literature collection and analysis; O.V. Beznos — editing and preparation of the review for publication.

Поступила: 18.04.2024. Переработана: 14.05.2024. Принята к печати: 15.05.2024
Originally received: 18.04.2024. Final revision: 14.05.2024. Accepted: 15.05.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Наталья Борисовна Чеснокова — д-р биол. наук, профессор, главный специалист отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0002-7856-8005

Наталья Владимировна Нероева — д-р мед. наук, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0002-8480-0894

Татьяна Аркадьевна Павленко — канд. мед. наук, начальник отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0001-8032-4248

Ольга Валерьевна Безнос — врач отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0001-7557-4955

Для контактов: Наталья Борисовна Чеснокова,
nchesnokova2012@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryzskaya St., Moscow, 105062, Russia

Natalya B. Chesnokova — Dr. of Biol. Sci., professor, leading specialist of the department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0002-7856-8005

Natalia V. Neroeva — Dr. of Med. Sci., head of the department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0002-8480-0894

Tatyana A. Pavlenko — Cand. of Med. Sci., head of the department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-8032-4248

Olga V. Beznos — physician, department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-7557-4955

For contacts: Natalya B. Chesnokova,
nchesnokova2012@yandex.ru