

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2026-19-2-164-169>



Пигментный эпителиальный дериватный фактор как возможный предиктор реакции отторжения трансплантата роговицы

А.М. Быстров^{1,2✉}, А.А. Кузнецов¹, Е.В. Давыдова^{1,2}, Т.В. Гаврилова³

¹ ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», ул. Воровского, д. 70, Челябинск, 454048, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Воровского, д. 64, Челябинск, 454141, Россия

³ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614990, Россия

Кератопластика остается одним из самых эффективных методов восстановления зрения при заболеваниях и травмах глаза, приводящих к помутнению роговицы. Несмотря на успехи современной хирургии, реакция отторжения трансплантата роговицы является наиболее частой причиной неудачных операций. Пигментный эпителиальный дериватный фактор (PEDF) известен своими антиангиогенными и противовоспалительными свойствами, которые играют важную роль в поддержании иммунной привилегии глаза и делают его одним из значимых регуляторов интраокулярной среды. Целью работы явилось изучение концентрации PEDF в слезной жидкости (СЖ) в динамике после проведения сквозной кератопластики и оценка его роли в реализации реакции отторжения трансплантата роговицы. Материал и методы. В исследовании приняли участие 48 пациентов в возрасте 35–60 лет (в среднем $48,1 \pm 5,4$ года), в том числе 30 мужчин и 18 женщин. Подгруппу 1 ($n = 35$) составили пациенты, у которых в наблюдаемый период не зафиксирована реакция отторжения трансплантата роговицы, подгруппу 2 ($n = 13$) — пациенты, у которых в течение года после операции был эпизод реакции отторжения. В контрольную группу вошли 15 здоровых лиц без офтальмологической патологии. Уровень PEDF (нг/мл) в СЖ в течение послеоперационного периода определяли при помощи мультиплексного анализа на иммуноанализаторе Lumiplex Magpix 100 (США) с использованием тест-системы для мультиплексного анализа Bio-Rad (США). Состояние трансплантата оценивали с помощью биомикроскопии и оптической когерентной томографии с ангиографией переднего отрезка. Результаты. В течение года после операции выявлено значимое увеличение объема васкуляризации с максимальным нарастанием показателя на 360-е сутки в подгруппе 2. Концентрация PEDF в подгруппе 1 увеличилась до референсных значений на 120-е сутки с сохранением данного уровня к концу исследования. Напротив, в подгруппе 2 уровень PEDF до конца периода наблюдения оставался сниженным и значимо отличался от показателя контрольной группы, что, наряду с увеличением объема васкуляризации и прогрессивным снижением максимальной скорректированной остроты зрения, может свидетельствовать о нарушении контроля над процессами неоваскуляризации и способствовать отторжению трансплантата. Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение PEDF, играющего важнейшую роль в сдерживании процессов неоваскуляризации роговицы, можно расценивать как предиктор развития реакции отторжения трансплантата.

Ключевые слова: кератопластика; роговица; пигментный эпителиальный дериватный фактор; слезная жидкость; отторжение; неоваскуляризация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН, номер госрегистрации 122020900136-4.

Для цитирования: Быстров А.М., Кузнецов А.А., Давыдова Е.В., Гаврилова Т.В. Пигментный эпителиальный дериватный фактор как возможный предиктор реакции отторжения трансплантата роговицы. Российский офтальмологический журнал. 2026; 19 (2): 164–9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2026-19-2-164-169>

Pigment Epithelium-Derived Factor as a possible predictor of corneal transplant rejection reaction

Aleksey M. Bystrov^{1,2}✉, Andrey A. Kuznetsov¹, Evgeniya V. Davydova^{1,2}, Tatyana V. Gavrilova³

¹The Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, 70, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454048, Russia

²South-Ural State Medical University, 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454141, Russia

³Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia
highvision@bk.ru

*Keratoplasty remains one of the most effective methods of restoring vision in diseases and injuries of the eye that lead to the cornea opacity. Despite the success of modern surgery, corneal transplant rejection is the most common cause of unsuccessful operations. Pigmented epithelial derivative factor (PEDF) is known for its antiangiogenic and anti-inflammatory properties, which play an important role in maintaining the immune privilege of the eye and make it one of the important regulators of the intraocular environment. **Purpose** of the work was to study the concentration of PEDF in the tear fluid (TF) after penetrating keratoplasty and to evaluate its role in the development of the corneal transplant rejection reaction. **Material and methods.** 48 patients aged 35 to 60 years (average age of 48.1 ± 5.4) including 30 men and 18 women participated in the study. Subgroup 1 ($n = 35$) consisted of patients who had no episodes of corneal transplant rejection during the observed period, subgroup 2 ($n = 13$) consisted of patients who demonstrated an episode of rejection reaction during one year after surgery. The control group included 15 healthy individuals without ophthalmological pathology. The level of PEDF (ng/ml) in the TF was determined during postoperative period using multiplex analysis on a Luminex Magpix 100 immunoanalyzer (USA) by the Bio-Rad multiplex analysis test system (USA). The graft condition was assessed using biomicroscopy and optical coherence tomography with angiography of the anterior segment. **Results.** In postoperative period a significant increase in the volume of vascularization with a maximum increase on day 360 in subgroup 2 was revealed. The concentration of PEDF in subgroup 1 increased to reference values on day 120, while maintaining this level at the end of the study. On the contrary, in subgroup 2, the PEDF level remained reduced until the end of the follow-up period and significantly differed from the indicator of the control group, which, along with an increase in the volume of vascularization and a progressive decrease in maximally corrected visual acuity, may indicate a violation of control over the processes of neovascularization and contribute to graft rejection. **Conclusion.** Given the crucial role of PEDF in curbing corneal neoangiogenesis, its decrease can be considered as a predictor of the development of a graft rejection reaction, as evidenced by the data we have obtained.*

Keywords: keratoplasty; cornea; pigment epithelial derivative factor; tear fluid; rejection; neovascularization

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: Bystrov A.M., Kuznetsov A.A., Davydova E.V., Gavrilova T.V. Pigment Epithelium-Derived Factor as a possible predictor of corneal transplant rejection reaction. Russian ophthalmological journal. 2026; 19 (2): 164-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2026-19-2-164-169>

Трансплантация роговицы является методом выбора в лечении широкого спектра офтальмологической патологии, к которой относятся эктазии, дистрофии, рубцовые помутнения, травматические повреждения роговицы в исходе кератита и другие состояния [1, 2]. Основными составляющими успешного исхода кератопластики являются сохранность иммунной толерантности внутренних сред глаза, качество и правильный подбор донорского материала и адекватное послеоперационное ведение пациента. Однако, несмотря на соблюдение оптимальных условий кератопластики, риск отторжения трансплантата остается высоким, составляя около 10–20 % случаев в течение первых пяти лет после операции [3, 4].

Ключевыми факторами, влияющими на риск развития реакции отторжения трансплантата, являются наличие провоспалительного фона и формирование зон неоваскуляризации, приводящих к нарушению оптических свойств роговицы и снижению функционального результата операции. Одним из наиболее значимых регуляторов ангиогенеза

внутренних сред глаза является фактор, вырабатываемый пигментным эпителием (Pigment epithelium-derived factor, PEDF), — гликопротеин, относящийся к суперсемейству ингибиторов сериновых протеаз, серпинам [5]. Впервые он был идентифицирован как фактор дифференцировки нейронов, выделяемый клетками пигментного эпителия сетчатки глаза человека, а затем было обнаружено, что он является самым мощным ингибитором патологического ангиогенеза в глазах млекопитающих. PEDF обладает выраженными антиангиогенными свойствами и способен ингибировать рост новообразованных сосудов, что делает его важным компонентом терапии различных заболеваний, связанных с патологическим ангиогенезом, включая диабетическую ретинопатию, возрастную макулярную дегенерацию и сосудистые опухоли. В контексте трансплантации роговицы PEDF приобретает особое значение благодаря своей способности подавлять реакцию отторжения трансплантата за счет ингибирования пролиферации и миграции эндотелиоцитов, что критически важно для поддержания аваскулярного состо-

яния роговицы. Кроме того, PEDF оказывает противовоспалительное действие, снижая экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), интерферон гамма (IFN- γ) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), подавляет активацию Т-цитотоксических лимфоцитов и фибробластов роговицы путем регуляции экспрессии α -гладкомышечного актина (α -SMA), отличительного маркера зрелых миофибробластов, в целом снижая риск развития фиброзной пролиферации в зоне трансплантата [6]. Конститутивно клетки эпителия роговицы активно экспрессируют иммунорегуляторные молекулы, одной из которых является PEDF, что позволяет детектировать его в слезной жидкости (СЖ) [6]. Снижение концентрации PEDF в СЖ пациентов с высоким риском отторжения трансплантата после сквозной кератопластики (СК) может служить предиктором развития воспалительных процессов и неоангиогенеза, что повышает риск отторжения [7].

ЦЕЛЬ работы — изучение концентрации PEDF в СЖ в динамике после проведения СК и оценка его роли в реализации реакции отторжения трансплантата роговицы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В нерандомизированном клинко-иммунологическом исследовании участвовало 48 пациентов с патологией роговицы, которым на базе регионального офтальмологического центра ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» с 2019 по 2023 г. проводилась СК. Среди пациентов было 30 (62,5 %) мужчин и 18 (37,5 %) женщин в возрасте от 35 до 60 лет, средний возраст составил $48,1 \pm 5,4$ года. Отбор пациентов для исследования осуществляли методом сплошной выборки. Всем пациентам проводилась СК по стандартной технологии с наложением непрерывного кругового шва [8].

Для получения референсных значений концентрации PEDF в СЖ в исследование включена контрольная группа, состоящая из 15 здоровых добровольцев (10 мужчин, 5 женщин) без офтальмологической патологии в возрасте $49,8 \pm 2,3$ года.

Начиная с 1-го дня послеоперационного периода все пациенты получали стандартную локальную антибактериальную и противовоспалительную терапию стероидными гормонами.

Период наблюдения за пациентами после проведения СК составил 12 мес. За это время зафиксировано 13 (27 %) случаев отторжения трансплантата. Ретроспективно, по факту наличия реакции отторжения, было сформировано две подгруппы: в 1-ю подгруппу ($n = 35$) вошли пациенты, у которых за наблюдаемый период не выявлено отторжения трансплантата роговицы, во 2-ю ($n = 13$) — пациенты с наличием подтвержденной клиническими и инструментальными методами реакции отторжения трансплантата роговицы в любой срок в течение года после операции.

Для иммунологического исследования в динамике послеоперационного периода проводили забор СЖ методом самотека без стимуляции в градуированные цилиндрические пробирки объемом 2 мл (Россия) ежемесячно в течение первого полугодия после операции, затем каждые 3 мес до конца срока наблюдения. Иммунологическое исследование концентрации PEDF (нг/мл) выполнено методом мультиплексного анализа на иммуноанализаторе Luminex Magpix 100 (США) с использованием тест-системы Bio-Rad (США).

Исследование одобрено решением этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 8 от 02.10.2019, № 7 от 05.11.2024). От пациентов были

получены письменные информированные согласия на забор биологического материала.

Клинко-функциональное исследование включало визометрию с определением максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), оценку состояния переднего отрезка глаза методом биомикроскопии и диагностику неоваскуляризации трансплантата роговицы с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) в режиме ангиографии (ОКТА) с определением площади новообразованных сосудистых пучков (ОКТ Avanti с AngioVue и модулем адаптера для роговицы, Optovue Inc., Фримонт, Калифорния). Степень (объем) неоваскуляризации трансплантата оценивали как процентное соотношение площади неоваскуляризации к общей площади трансплантата в режиме *en face*.

Статистическая обработка результатов проводилась методами непараметрической статистики в рамках пакета прикладных программ Statistica v.10.0 for Windows. Значимость различий между показателем PEDF в динамике исследования оценивали с помощью непараметрических критериев Манна — Уитни и Вилкоксона для зависимых выборок с уровнем статистической значимости $p < 0,05$. Данные представлены как интерквартильный размах (Q_1 ; Q_3) и медиана (Me).

РЕЗУЛЬТАТЫ

За исследуемый период наблюдения в обеих подгруппах пациентов выявлены изменения клинко-функциональных показателей, а также иммунологические сдвиги (PEDF) в СЖ.

Динамическое наблюдение за пациентами в течение года после СК в обеих подгруппах показало значимое увеличение объема васкуляризации по данным биомикроскопии и ОКТА уже на 30-е сутки в сравнении с показателем контрольной группы. За весь период наблюдения в подгруппе 1 зафиксировано нарастание объема васкуляризации от 30-х к 180-м суткам в 2,8 раза, к 270-м суткам — в 5,5 раза, к 360-м суткам — в 8,1 раза. В подгруппе 2 на 30-е сутки показатель объема васкуляризации превышал аналогичный в подгруппе 1 в 2,6 раза с нарастанием к 180-м суткам в 10,8 раза, к 360-м суткам — в 39 раз, что является отражением процессов неоангиогенеза у лиц с наличием клинически и инструментально подтвержденной реакции отторжения трансплантата. Величина МКОЗ в подгруппе 1 на 30-е сутки составила в среднем 0,11, к концу периода наблюдения увеличилась до 0,33; во 2-й подгруппе, напротив, с 30-х суток (0,10) значимо снизилась до 0,04 на 360-е сутки наблюдения, что свидетельствует о прогрессировании реакции отторжения (табл. 1).

Иная картина наблюдалась в подгруппе 2, где уровень PEDF на 30-е сутки и до конца периода наблюдения оставался сниженным и значимо отличался от показателя контрольной группы с 30-х суток и подгруппы 1 со 120-х суток, что, наряду с увеличением объема васкуляризации и снижением МКОЗ, может свидетельствовать о нарушении контроля над процессами неоваскуляризации и способствовать отторжению трансплантата. Концентрация PEDF в подгруппах 1 и 2 на 30-е сутки наблюдения была значимо ниже, чем в контрольной группе, оставаясь в подгруппе 1 на низком уровне до 90-х суток, с нарастанием показателя до нормальных значений к 120-м суткам, и регистрировалась в диапазоне нормы до конца периода наблюдения (табл. 2).

Детальный анализ биомикроскопической картины наблюдаемых пациентов показал, что у пациентов подгруппы 2 практически во всех случаях имеют место признаки воспаления в переднем отрезке глаза (рис. 1), в отличие от паци-

Таблица 1. Клинико-функциональные показатели в динамике наблюдения после сквозной кератопластики (Ме (Q₁; Q₃))
Table 1. Clinical and functional indicators in the dynamics of follow-up after end-to-end keratoplasty (Me (Q₁; Q₃))

Показатель Indicator	Группа контроля Control group n = 15	Подгруппа 1 без отторжения Subgroup 1 without rejection n = 35								Подгруппа 2 с наличием реакции отторжения Subgroup 2 with rejection reaction n = 13							
		сутки наблюдения day of observation								сутки наблюдения day of observation							
		30	60	90	120	150	180	270	360	30	60	90	120	150	180	270	360
Объем васкуляри- зации, % Volume of vasculari- zation, %	0,0 (0,0;0,0)	1,2 (0,9; 1,3)#	1,5 (1,1; 2,1)#	2,4 (2,1; 3,2)#	2,3 (1,1; 3,6)#	3,1 (1,7; 4,4)#	4,3 (2,9; 5,8)#	6,6 (3,1; 7,2)#	9,7 (4,2; 10,1)***	3,2 (1,2; 4,1)*#	4,7 (2,1; 6,6)*#	11,7 (8,5; 12,3)*#	21,6 (17,2; 25,6)*#	25,7 (20,4; 29,7)*#	34,2 (22,2; 39,6)*#	37,8 (24,6; 43,8)*#	47,2 (33,6; 54,6)***
МКОЗ, ед BCVA, un	0,97 (0,86; 1,0)	0,11 (0,08; 0,16) #	0,17 (0,09; 0,2) #	0,27 (0,12; 0,32) #	0,23 (0,15; 0,32) #	0,17 (0,11; 0,23) #	0,26 (0,19; 0,33) #	0,31 (0,21; 0,31) #	0,33 (0,27; 0,37)**	0,11 (0,09; 0,2) #	0,09 (0,08; 0,12)* #	0,08 (0,07; 0,09)* #	0,08 (0,07; 0,08)* #	0,07 (0,07; 0,08)* #	0,06 (0,05; 0,07)* #	0,06 (0,05; 0,07)* #	0,04 (0,03; 0,05)****

Примечание. Здесь и в таблице 2: # — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой контроля; * — с подгруппой 1; ** — между 30-ми и 360-ми сутками.

Note. Here and in the table 2: # — statistically significant ($p < 0.05$) differences with the control group; * — with subgroup 1; ** — between 30 and 360 days.

Таблица 2. Содержание PEDF в слезной жидкости в динамике наблюдения после сквозной кератопластики (Ме (Q₁; Q₃))
Table 2. PEDF content in tear fluid in the dynamics of follow-up after penetrating keratoplasty (Me (Q₁; Q₃))

Показатель Indicator	Группа контроля Control group n = 15	Подгруппа 1 без отторжения Subgroup 1 without rejection n = 35								Подгруппа 2 с наличием реакции отторжения Subgroup 2 with rejection reaction n = 13							
		сутки наблюдения day of observation								сутки наблюдения day of observation							
		30	60	90	120	150	180	270	360	30	60	90	120	150	180	270	360
PEDF, нг/мл PEDF, ng/ml	15,9 (14,7;17,5)	8,90 (7,1; 10,2)#	9,67 (7,7; 10,8)#	10,34 (8,5; 11,6)#	15,5 (13,9; 16,6)	14,2 (12,7; 16,6)	17,2 (15,4; 18,9)	16,7 (14,7; 18,1)	17,5 (17,1; 19,6)**	7,9 (5,4; 9,2)#	6,9 (4,7; 8,3)#	5,7 (4,9; 7,2)*#	8,6 (7,2; 9,9)*#	8,3 (6,4; 10,2)*#	10,2 (8,6; 12,6)*#	9,7 (8,7; 11,2)*#	9,8 (10,5; 13,2)*#

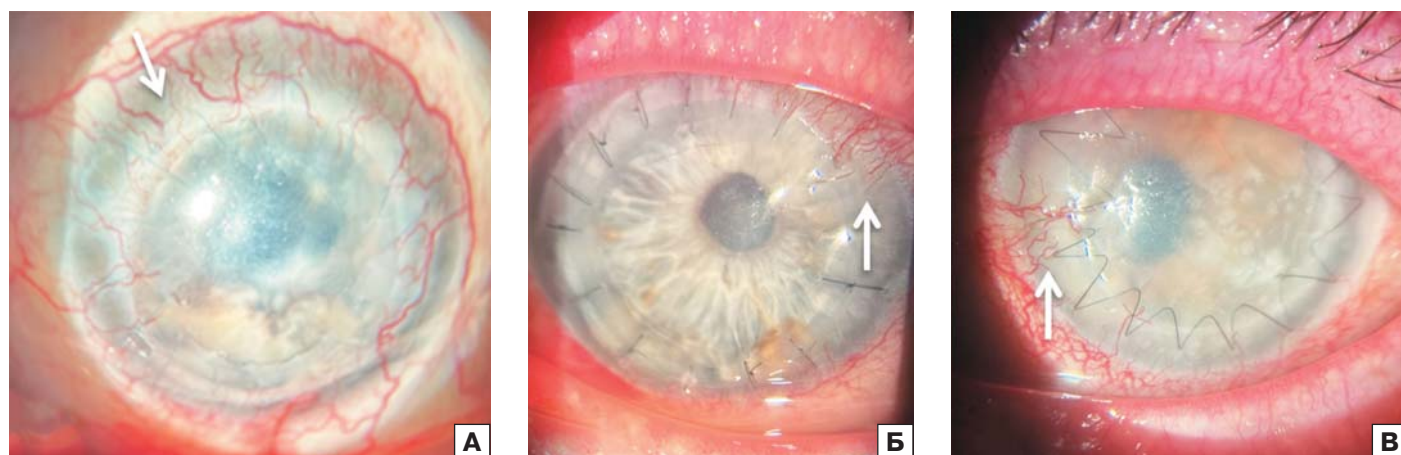


Рис. 1. Биомикроскопическая картина переднего отрезка глаза пациента Д. подгруппы 2. А (270-е сутки) — выраженная васкуляризация (стрелка), эрозированная поверхность трансплантата, рубцовые изменения; Б (120-е сутки) — начальная васкуляризация (стрелка), отек эпителия и стромы трансплантата; В (150-е сутки) — умеренная васкуляризация (стрелка), отек эпителия и стромы трансплантата, поверхность частично эрозирована, участки фиброобразования

Fig. 1. Biomicroscopic image of the anterior segment of the eye of patient D., subgroup 2. A (270th day) — pronounced vascularization (arrow), eroded surface of the transplant, cicatricial changes; Б (120th day) — initial vascularization (arrow), edema of the epithelium and stroma of the transplant; В (150th day) — moderate vascularization (arrow), edema of the epithelium and stroma of the transplant, the surface is partially eroded, areas of fibrosis

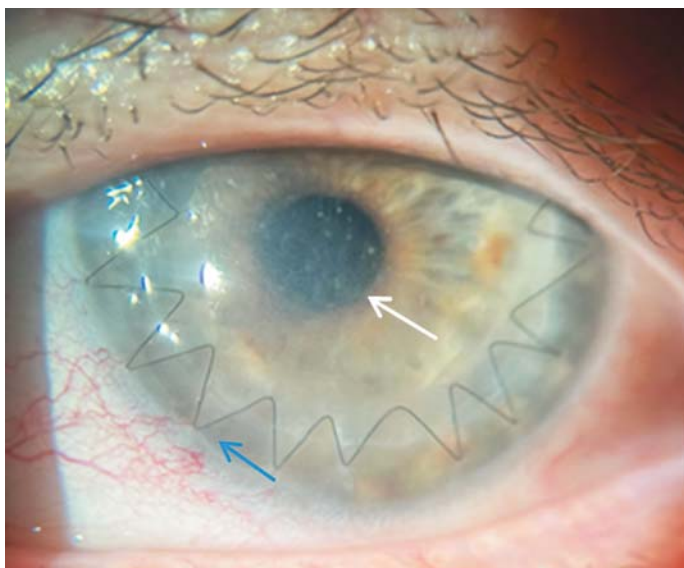


Рис. 2. Биомикроскопическая картина переднего отрезка глаза пациента С. подгруппы 2 (90-е сутки): преципитаты на эндотелии трансплантата (белая стрелка), васкуляризация на границе с трансплантатом (синяя стрелка), отек стромы и эпителия, умеренная инъекция

Fig. 2. Biomicroscopic picture of the anterior segment of the eye of patient S., subgroup 2 (90th day): precipitates on the endothelium of the transplant (white arrow), vascularization at the border with the transplant (blue arrow), edema of the stroma and epithelium, moderate injection

ентов подгруппы 1. Воспалительные явления представлены в виде смешанной инъекции, преципитатов на эндотелии трансплантата роговицы и опалесценции влаги передней камеры (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами в ходе исследования данные о содержании PEDF в СЖ пациентов с отторжением трансплантата указывают на смещение баланса в сторону проангиогенных факторов. Известно, что дисбаланс про- и антиангиогенных факторов лежит в основе неоваскуляризации роговицы [9, 10]. Пигментный эпителиальный дериватный фактор, снижение которого нами зафиксировано в подгруппе 2 на протяжении всего периода наблюдения, секретируется клетками пигментного эпителия сетчатки и является одним из ключевых ингибиторов, связанных с аваскулярным состоянием роговицы, стекловидного тела и внешнего слоя сетчатки глаза. Дисбаланс между PEDF и фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) в клетках пигментного эпителия, индуцируемый окислительным клеточным стрессом, воспалением, травматизацией, может способствовать нарушению регуляции пролиферации эндотелиальных клеток [10, 11]. Сравнительно недавно было показано, что PEDF является не только ингибитором ангиогенеза, но также подавляет окислительный стресс и воспалительные реакции в эндотелиоцитах, Т-лимфоцитах, макрофагах, адипоцитах, обладает антитромботическими и антифибротическими свойствами [11].

Описано несколько механизмов взаимодействия PEDF в качестве конкурентного антагониста проангиогенных молекул и своих основных лигандов, к которым относятся липопротеиновый рецептор (LRP6), рецептор VEGF (VEGFR-1) и рецептор нейропилина-1 (NRP1) на поверхности эндотелиальных клеток [12, 13]. В результате взаимодействия PEDF

и LRP6 происходит активация сигнальных путей, которые блокируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток. LRP6 является корецептором в сигнальном пути Wnt/ β -катенин и его связывание с PEDF приводит к ингибированию данного пути путем блокировки фосфорилирования LRP6, необходимого для активации сигнального пути Wnt/ β -катенин, в результате чего резко снижается накопление β -катенина в цитоплазме и ядре клетки, что препятствует транскрипционной активности генов-мишеней, таких как циклин D1 и с-Мус, которые стимулируют клеточный цикл и пролиферацию эндотелиоцитов [14]. Связывание PEDF с VEGFR-1 (Flt-1) препятствует активации сигнального пути PI3K/Akt, предотвращая фосфорилирование Akt, через каскад реакций, включающий фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K). Вне активации Akt эндотелиальные клетки становятся менее устойчивыми к окислительному клеточному стрессу и могут подвергаться апоптозу [15]. NRP1 служит кофактором для VEGFR-2 и участвует в передаче сигналов от VEGF. Связывание PEDF с NRP1 нарушает передачу сигнала через митогенактивируемые протеинкиназы (MAPK), ингибируя фосфорилирование и активацию ERK1/2, что препятствует пролиферации и выживанию клеток. Кроме того, ERK1/2 участвует в регуляции экспрессии матричных металлопротеиназ (MMPs), необходимых для ремоделирования внеклеточного матрикса и миграции клеток. Блокировка этого пути приводит к снижению активности MMPs и уменьшению способности эндотелиальных клеток мигрировать и формировать новые сосуды. Отдельные данные свидетельствуют о том, что PEDF может влиять на сигнальный путь ядерного фактора каппа В (NF- κ B), подавляя его активацию, чем способствует уменьшению воспалительного ответа и повышению чувствительности клеток к апоптозу [16]. Показанное нами снижение концентрации PEDF в СЖ пациентов подгруппы 2 может служить вероятной причиной развития воспалительных изменений и избыточной васкуляризации роговицы, приводящих к отторжению аллотрансплантата.

В то же время ключевую роль в инициации воспаления в переднем отрезке глаза после кератопластики играет сеть новообразованных сосудов в изначально бессосудистой роговице, благодаря которым осуществляется приток иммуннокомпетентных клеток, таких как Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки, во внутренние среды глаза. Дендритные клетки, в свою очередь, захватывают антигены трансплантата и мигрируют в региональные лимфатические узлы, где презентуют антигены наивным Т-лимфоцитам [17]. Последние подвергаются активации, возвращаются в роговицу и иницируют процессы антигеленезависимой клеточной цитотоксичности. Активация инфламмасом посредством передачи сигнала с TLR приводит к экспрессии генов, в частности ядерного фактора транскрипции NF- κ B, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-18, IL-6, IL-8, прокаспазы 1, ряда хемокинов — CCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL1 и матричных металлопротеиназ (MMP) 1, 12, 10, 3, 9; вазоактивных пептидов и факторов роста в заинтересованных тканях трансплантата роговицы, реализуя воспалительный каскад во внутренних средах глаза, что приводит к прогрессированию отторжения трансплантата и, как следствие, снижению показателя МКОЗ [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы становится все более очевидным, что понимание процессов иммунного реагирования в иммунопривилегированных бессосудистых регионах глаза является ключом к разработке превентивных и лечебных мер у пациентов, перенесших сквозную пластику аллотран-

сплантатом роговицы. Наши исследования подчеркивают важность оценки факторов, влияющих на процессы неоангиогенеза. Низкий уровень PEDF ассоциирован с повышенным риском развития неоваскуляризации и воспалительных изменений после кератопластики. Развитие воспалительного процесса во внутренних средах глаза во многом обусловлено неоангиогенезом в ранее бессосудистых зонах с привлечением иммунокомпетентных клеток и развитием отсроченных клеточных реакций с последующим отторжением трансплантата и прогрессивной потерей зрения.

Литература/References

1. Быстров А.М., Кузнецов А.А. Динамика показателей VEGF и TGF- β в слезной жидкости как предиктор реакции отторжения трансплантата роговицы. *Российский иммунологический журнал*. 2025; 28 (1): 103–8. [Bystrov A.M., Kuznetsov A.A. Dynamics of VEGF and TGF- β indices in tear fluid as a predictor of corneal transplant rejection. *Russian journal of immunology*. 2025; 28 (1): 103–8 (In Russ.).] doi: 10.46235/1028-7221-16977-DOV
2. Patnam M, Dommaraju SR, Masood F, et al. Lymphangiogenesis guidance mechanisms and therapeutic implications in pathological states of the cornea. *Cells*. 2023; 12 (2): 319. doi: 10.3390/cells12020319
3. Hori J, Yamaguchi T, Keino H, Hamrah P, Maruyama K. Immune privilege in corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res*. 2019; 9 (72): 55–61. doi: 10.1016/j.preteyres.2019.04.002
4. Schönberg A, Hamdorf M, Bock F. Immunomodulatory strategies targeting dendritic cells to improve corneal graft survival. *J Clin Med*. 2020; 5 (283): 1280. doi: 10.3390/jcm9051280
5. Major J, Foronczewicz B, Szaflik JP, Mucha K. Immunology and donor-specific antibodies in corneal transplantation. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2021; 11 (69): 32. doi: 10.1007/s00005-021-00636-3
6. Ma B, Zhou Y, Liu R, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) plays anti-inflammatory roles in the pathogenesis of dry eye disease. *The ocular surface*. 2021; 20: 70–85. doi: 10.1016/j.jtos.2020.12.007
7. Mohan RR, Gupta S, Kumar R, et al. Tissue-targeted and localized AAV5-DCN and AAV5-PEDF combination gene therapy abrogates corneal fibrosis

- and concurrent neovascularization in rabbit eyes in vivo. *The Ocular Surface*. 2024; 32: 13–25. doi: 10.1016/j.jtos.2024.01.001
8. Мороз З.И. Кератопластика и кератопротезирование. В кн.: Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетьова Л.К., ред. Национальное руководство по офтальмологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 472–4. [Moroz Z.I. Keratoplasty and keratoprosthesis. In: Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., eds. National Guidelines for Ophthalmology. Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 472–4 (In Russ.).]
 9. Chu X, Yin Y, Chen S, et al. Suppressive role of Pigment Epithelium-derived Factor in a rat model of corneal allograft rejection. *Transplantation*. 2024; 108 (10): 2072–83. doi: 10.1097/TP.0000000000005032
 10. Drzyzga Ł, Śpiewak D, Dorecka M, Wyględowska-Promieńska D. Available therapeutic options for corneal neovascularization: A review. *International Journal of Molecular Science*. 2024; 25 (10): 5479. doi: 10.3390/ijms25105479
 11. Yamagishi SI, Matsui T. Pigment epithelium-derived factor: a novel therapeutic target for cardiometabolic diseases and related complications. *Current Medicinal Chemistry*. 2018; 25 (13): 1480–500.
 12. Yeh SI, Yu SH, Chu HS, et al. Pigment epithelium-derived factor peptide promotes corneal nerve regeneration: an in vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021 Jan 4; 62 (1): 23. doi: 10.1167/jovs.62.1.23
 13. Maharana PK, Mandal S, Kaweri L, et al. Immunopathogenesis of corneal graft rejection. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2023; 71 (5): 1733–8. doi: 10.4103/IJO.IJO_2866_22
 14. Mandal S, Maharana PK, Kaweri L, et al. Management and prevention of corneal graft rejection. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2023; 71 (9): 3149–59. doi: 10.4103/IJO.IJO_228_23
 15. Patnam M, Dommaraju SR, Masood F, et al. Lymphangiogenesis guidance mechanisms and therapeutic implications in pathological states of the cornea. *Cells*. 2023; 12 (2): 319. doi: 10.3390/cells12020319
 16. Chen S, Barnstable CJ, Zhang X, et al. A PEDF peptide mimetic effectively relieves dry eye in a diabetic murine model by restoring corneal nerve, barrier, and lacrimal gland function. *Ocul Surf*. 2024; 32: 1–12. doi: 10.1016/j.jtos.2023.12.002
 17. Di Zazzo A, Gaudenzi D, Yin J, et al. Corneal angiogenic privilege and its failure. *Exp Eye Res*. 2021; 204: 108457. doi: 10.1016/j.exer.2021.108457
 18. Tarte S, Takeuchi O. Pathogen recognition and Toll-like receptor targeted therapeutics in innate immune cells. *Int Rev Immunol*. 2017; 6: 1–17. doi: 10.1080/08830185.2016.1261318

Вклад авторов в работу: А.М. Быстров — разработка дизайна исследования, сбор, анализ и обработка данных, написание статьи; А.А. Кузнецов — сбор и анализ данных; Е.В. Давыдова — разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи; Т.В. Гаврилова — разработка дизайна исследования, написание статьи.

Authors' contribution: A.M. Bystrov — research design development, data collection, analysis and processing, writing of the article; A.A. Kuznetsov — data collection and analysis; E.V. Davydova — research concept and design development, writing of the article; T.V. Gavrilova — research design development, writing of the article.

Поступила: 09.02.2025. Переработана: 16.02.2025. Принята к печати: 17.02.2025

Originally received: 09.02.2025. Final revision: 16.02.2025. Accepted: 17.02.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», ул. Воровского, д. 70, Челябинск, 454048, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Воровского, д. 64, Челябинск, 454141, Россия

Алексей Михайлович Быстров — врач офтальмологического отделения № 1¹, старший лаборант кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины²

Андрей Александрович Кузнецов — канд. мед. наук, заведующий офтальмологическим центром¹

Евгения Валерьевна Давыдова — д-р мед. наук, доцент, заведующая отделением ранней медицинской реабилитации¹, профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины²

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, ул. Петровпавловская, д. 26, Пермь, 614990, Россия

Татьяна Валерьевна Гаврилова — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой офтальмологии

Для контактов: Алексей Михайлович Быстров,

highvision@bk.ru

¹ The Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, 70, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454048, Russia

² South-Ural State Medical University, 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454141, Russia

Aleksey M. Bystrov — researcher of the ophthalmology department¹, laboratory assistant at the department of medical rehabilitation and sports medicine²

Andrey A. Kuznetsov — Cand. of Med. Sci., head of the ophthalmology center¹

Evgeniya V. Davydova — Dr. of Med. Sci., associate professor, head of the department of early medical rehabilitation¹, professor of the department of medical rehabilitation and sports medicine²

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

Tatyana V. Gavrilova — Dr. of Med. Sci., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the department of ophthalmology

For contacts: Aleksey M. Bystrov,

highvision@bk.ru