

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-65-70>



Провоспалительные хемокины при развитии системной органоспецифической сенсibilизации у пациентов с инфекционными язвами роговицы центральной локализации

Н.В. Балацкая, И.Г. Куликова, Л.А. Ковалева, П.В. Макаров

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

Цель работы — определить содержание провоспалительных хемокинов (CXCL1/GRO- α , CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 α , CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin) в сыворотке крови при язвах роговицы (ЯР) и их взаимосвязь с клеточным иммунным ответом на антигены роговицы и увеаретинальной ткани. **Материал и методы.** Обследовано 96 пациентов в возрасте от 28 до 77 лет с ЯР и 38 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу. Определение хемокинов проводилось методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США) в программе xPONENT3.1 с помощью магнитных флуоресцирующих микросфер и набора Procarta Plex (eBioscience, США). Для выявления аутоиммунного компонента использовали микромодификацию реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с экстрактами ткани роговицы и увеаретинальной ткани бычьих глаз. По результатам РТМЛ пациенты были распределены на две группы: 1-я группа — 33 сенсibilизированных пациента (34 %, положительный ответ на тканевые антигены), 2-я группа — 63 не-сенсibilизированных пациента (66 %, отрицательный ответ на тканевые антигены). **Результаты.** В группе больных по сравнению с контрольной группой повышены концентрации (в 2–10 раз) следующих хемокинов: CXCL8/IL-8, CXCL12/SDF-1 α , CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES. Показано, что развитие системного клеточного иммунного ответа на антигены тканей глаза у пациентов с центральной ЯР ассоциировалось с усилением продукции CXCL8/IL-8 ($p < 0,05$). **Заключение.** Выявленные изменения уровней хемокинов СХС- и СС-классов в крови больных характеризуют ЯР как иммунопатологический процесс, дают основание для проведения дальнейших исследований диагностической информативности представленного спектра медиаторов как биологических маркеров для прогноза ЯР и их осложнений в более широких клинических выборках.

Ключевые слова: язва роговицы; хемокины; аутосенсibilизация к антигенам роговицы; реакция торможения миграции лейкоцитов

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Балацкая Н.В., Куликова И.Г., Ковалева Л.А., Макаров П.В. Провоспалительные хемокины при развитии системной органоспецифической сенсibilизации у пациентов с инфекционными язвами роговицы центральной локализации. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 65–70.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-65-70>

Proinflammatory chemokines in the development of systemic organ-specific sensitization in infectious corneal ulcers

Natalia V. Balatskaya, Irina G. Kulikova, Lyudmila A. Kovaleva, Pavel V. Makarov

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

Purpose. The aim is to estimate the content of proinflammatory chemokines (CXCL1/GRO- α , CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 α , CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin) in blood serum in corneal ulcers and their relationship to the cellular immune response to corneal and uveoretinal tissues. **Material and methods.** 96 patients with corneal ulcer and 38 apparently healthy subjects, who made up the control group, were examined. Chemokines were determined by multiplex analysis using xMAP technology (Luminex, USA) in the xPONENT3.1 program using magnetic fluorescent microspheres and a ProcartaPlex kit (eBioscience, USA). To identify the autoimmune component, a micromodification of the leukocyte migration inhibition reaction (MIRL) with extracts of the corneal and the uveoretinal tissue of bovine eyes were used. Based on MIRL results, the patients were divided into two groups: 1 group — sensitized patients (positive response to tissue antigens) — 33 (34 %) patients, 2 group — nonsensitized patients (negative response to tissue antigens) — 63 (66 %) patients. **Results.** The group of patients showed 2–10 times higher concentrations of the following chemokines, with respect to the control group: CXCL8/IL-8, CXCL12/SDF-1 α , CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES. Shifts of CXC-chemokines (CXCL8/IL-8, CXCL12/SDF-1 α , CXCL1/GRO- α , CXCL10/IP-10) in patients with central corneal ulcer were associated with increased systemic cellular immune response to eye tissue antigens; the most expressed dynamics was noted for chemokine CXCL8/IL8. **Conclusions.** The revealed changes in CXC- and CC-classes chemokine levels in patients' blood characterize the corneal ulcers an immunopathologic process and validate the necessity of further research into diagnostic informativeness of the presented mediator spectrum as biological markers for the prognosis of corneal ulcers and their complications in wider clinical samples. Concentration of serum CXC chemokines, and most directly CXCL8/IL-8 can serve as an additional marker for the development of a cellular immune response to eye tissue antigens in patients with a central corneal ulcer.

Keywords: corneal ulcer; chemokines; organ-specific sensitization to corneal antigens; leukocyte migration inhibition reaction

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: Balatskaya N.V., Kulikova I.G., Kovaleva L.A., Makarov P.V. Proinflammatory chemokines in the development of systemic organ-specific sensitization in infectious corneal ulcers. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 65–70 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-65-70>

Среди воспалительных заболеваний глаз наибольшие трудности в диагностике и лечении представляют язвы роговицы (ЯР). Это обстоятельство связано с недостаточностью сведений о патогенезе ЯР, в частности с неполным пониманием роли иммунологических механизмов в развитии и прогрессировании заболевания.

Традиционно считалось, что истинно иммунную природу (нарушения аутоиммунной регуляции) имеют краевые ЯР (например, язва Мурена) [1, 2]. Однако в настоящее время показано, что системный клеточный ответ на антигены тканей глаза (роговицы и/или хрусталика, увеа, сетчатки) развивается более чем у трети пациентов с центральной инфекционной ЯР и коррелирует с ее тяжестью [3–5].

Как известно, роговица является иммунологически привилегированной тканью со слабой экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС), наличием факторов, строго регламентирующих миграцию иммунокомпетентных клеток, наличием иммуносупрессивных веществ во влаге передней камеры глаза (ВПК) [6, 7].

Действие повреждающих агентов (в частности, инфекции, травмы, в т. ч. хирургической) может привести к срыву иммунной привилегии — патологической активации сначала локальных, затем и системных иммунологических механизмов: усилению продукции клетками эпителия роговицы целого ряда медиаторов, ответственных за развитие

направленного иммунного ответа, миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, репаративные процессы и т. д. [8, 9].

Важнейшими медиаторами этих процессов являются хемоаттрактантные цитокины (хемокины, или белки-хемоаттрактанты) [10–12]. Хемокины представляют собой подсемейство небольших белковых молекул, размером 8–10 кДа, названных так за их главную функцию — направленную миграцию лейкоцитов. После связывания хемокина с соответствующим рецептором на лейкоците запускается несколько сигнальных путей, в результате которых осуществляется движение клетки по градиенту концентрации, транс-эндотелиальная миграция и далее, через соединительную ткань, в орган-мишень.

На сегодняшний день известно порядка 47 хемоаттрактантных медиаторов, которые подразделяются на 4 класса в зависимости от расположения консервативных цистеинов в белковой молекуле (СХС, СС, СХЗС, С), тем самым различаясь спектром действия на разные клетки иммунной системы (нейтрофилы, моноциты и лимфоциты и т. д.) и функциональной ролью: индуцибельные/провоспалительные и гомеостатические.

Провоспалительные хемокины помимо своей ключевой функции: активации лейкоцитов и привлечения их в очаг воспаления — проявляют ангиогенные свойства, принимают участие в регуляции гемопоэза, гипоксии, реконструкции

поврежденных стенок сосудов, обладают противомикробным действием [13]. Установлено также, что хемокины и их рецепторы играют важную роль в развитии ряда злокачественных новообразований, метастазировании, что открывает новые возможности в создании целенаправленной терапии онкологических заболеваний [14].

Получены убедительные доказательства участия хемотаксических медиаторов в патогенезе инсулиновой резистентности, метаболического синдрома, сахарного диабета II типа и тесно связанных с этой патологией таких тяжелых заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая недостаточность, продемонстрирована роль этих медиаторов в развитии аутоиммунных заболеваний [15, 16]. Интенсивно изучаются хемоаттрактантные белки при воспалительных заболеваниях глаз: выявлены тесные корреляционные взаимосвязи между количественным и качественным накоплением хемокинов СС-класса во ВПК и активностью воспалительного процесса при эндогенных увеитах (связанных с HLA-B27, саркоидозом, болезнью Бехчета, Фогта — Коянаги — Харады) [17, 18].

Показано значительное повышение локальной (в слезной жидкости, СЖ) продукции хемотаксических цитокинов у пациентов с аллергической офтальмопатологией. По мнению J. Shoji и соавт. [19], одновременное определение CCL17/TARC, CCL24/Eotaxin-2 и L-16 в СЖ может быть использовано в качестве панели биомаркеров для оценки острого и хронического воспаления при аллергических конъюнктивальных расстройствах.

Следует отметить, что в аспекте язвенных поражений роговицы большинство исследований хемоаттрактантов проводится в эксперименте [20], а в клинической практике затрагивает ограниченное число медиаторов. Роль СХС- и СС-классов хемокинов в развитии системной органоспецифической сенсibilизации при ЯР также остается неясной.

ЦЕЛЬ работы — определить содержание провоспалительных хемокинов (CXCL1/GRO- α , CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 α , CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin) в сыворотке крови при ЯР и их взаимосвязь с клеточным иммунным ответом на антигены роговицы и увеаретинальной ткани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 96 пациентов в возрасте от 28 до 77 лет (44 мужчины и 52 женщины) с инфекционной ЯР центральной локализации, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз и отделе травматологии и реконструктивной хирургии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца».

Основанием для этиологической диагностики ЯР: бактериальных первичных (БП) и вторичных (БВ), герпетических (Г) исследований — служили данные анамнеза, клинические признаки, выявленные при биомикроскопии [21, 22], результаты лабораторного анализа, включающего иммунофлюоресцентное исследование соскобов с конъюнктивы на вирус простого герпеса, а также микробиологическое обследование (микроскопия мазков с конъюнктивы, посев полученного материала на бульонную среду и среду Сабуро с последующим исследованием культур и определением возбудителя инфекции).

Согласно разработанным в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз критериям оценки степени тяжести течения ЯР, в исследование были включены 15 больных с ЯР (БВ — 7 %, Г — 93 %) легкой степени тяжести (с инфильтратами до 3 мм в диаметре, площадью изъязвления

до 1/4 площади роговицы и глубиной изъязвления не более 1/3 толщины стромы роговицы), 35 пациентов (БП — 3 %, Г — 63 %, БВ — 34 %) — со средней степенью тяжести заболевания (с инфильтратами от 3 до 5 мм в диаметре, изъязвлением от 1/4 до 1/2 площади роговицы и глубиной не более 2/3 толщины стромы роговицы) и 46 больных с ЯР (БП — 9 %, Г — 26 %, БВ — 65 %) — с тяжелой степенью заболевания (с инфильтратами более 5 мм в диаметре, изъязвлением более 1/2 площади роговицы и глубиной до десцеметовой оболочки).

Материалом иммунологического исследования служили образцы сыворотки крови (СК) и цельная кровь: обработано 268 тест-проб от 96 пациентов и 38 практически здоровых людей (группа контроля), сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Периферическая кровь забиралась из локтевой вены натощак в утренние часы (с 9:00 до 10:00) при помощи вакуумных систем в пробирки Vacuette® без активатора свертывания (для получения СК) и с антикоагулянтом К3EDTA (для постановки реакции торможения миграции лейкоцитов, РТМЛ).

Определение хемоаттрактантных медиаторов проводилось методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США) в программе xPONENT 3.1 с помощью магнитных флуоресцирующих микросфер и набора для определения концентрации хемокинов Procarta Plex (eBioscience, Австрия). В каждой тест-пробе СК определяли CXCL8/IL-8, CCL11/Eotaxin, CXCL1/GRO- α , CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CXCL12/SDF-1 α , CCL5/RANTES.

Для выявления аутоиммунного компонента использовали РТМЛ с экстрактами ткани роговицы и увеальной оболочки, полученными из бычьих глаз, нашедшую широкое применение при обследовании больных с различными формами офтальмопатологии. В настоящей работе использовали микромодификацию РТМЛ, подробное описание которой представлено нами ранее [23].

Статистическая обработка данных выполнена в программе Statistica 10.0, SPSS 13.0 ($M \pm m$, критерий Стьюдента). Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$. Оценка диагностической значимости определения CXCL8/IL-8 в СК пациентов с ЯР при развитии органоспецифической сенсibilизации проведена при помощи ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные мультиплексного исследования хемокинов в СК у пациентов с ЯР и здоровых добровольцев представлены в таблице.

Анализ результатов показал наличие практически всего спектра изучаемых хемокинов СК как у пациентов с ЯР, так и у здоровых доноров: в 97–100 % проб выявлены 7 из 9 медиаторов: CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin, CXCL10/IP-10 и CXCL12/SDF-1 α . У 55 % больных в СК обнаруживался CXCL1/GRO- α , в отличие от доноров, у которых он встречался значительно реже, только в 11 % проб.

Характерной особенностью группы пациентов с ЯР стала обнаруженная более чем в трети (33 %) случаев системная продукция провоспалительного хемокина CXCL8/IL-8, который не определялся в тест-пробах СК здоровых доноров. Это согласуется с данными экспериментальных работ, убедительно свидетельствующих в пользу ключевой роли CXCL8/IL-8 в патогенезе некоторых типов ЯР [24].

В 2003 г. U. Spandau и соавт. [25] было показано, что в норме в интактной роговице экспрессия гена этого цитокина

Таблица. Провоспалительные хемокины в СК пациентов с центральной ЯР и группы контроля: концентрация (пг/мл), частота обнаружения в тест-пробах (%)

Table. Proinflammatory chemokines in the blood serum (BS) of patients with a central corneal ulcer and control group: concentration (pg / ml), detection rate in test samples (%)

Хемокины Chemokines	Группы Groups			
	группа контроля control group n = 38		пациенты patients n = 96	
	концентрация concentration	частота, % frequency, %	концентрация concentration	частота, % frequency, %
CXCL1/GRO- α	16,60 \pm 8,04	11	20,94 \pm 2,6	55
CXCL8/IL-8	< 2,42 (< чувств.)	0	27,30 \pm 4,98*	33
CXCL12/SDF-1 α	313,14 \pm 39,04	97	1398,8 \pm 72,6*	100
CXCL10/IP-10	23,84 \pm 3,80	100	89,996 \pm 8,200*	100
CCL2/MCP-1	135,5 \pm 3,6	100	257,7 \pm 19,4*	100
CCL3/MIP-1 α	19,58 \pm 2,90	97	14,8 \pm 1,3	100
CCL4/MIP-1 β	217,04 \pm 14,70	97	564,10 \pm 25*	100
CCL5/RANTES	120,7 \pm 23,6	100	1282,6 \pm 158,0	100
CCL11/Eotaxin	157,7 \pm 19,7	100	138,55 \pm 10,30	100

Примечание. n — количество обследуемых человек в группах; * — достоверность различий показателей в группе больных по сравнению с контролем (p < 0,05).

Note. n — the number of people examined in groups; * — reliability of differences in indicators in the group of patients compared with control (p < 0.05).

практически отсутствует; к ее инициации и дальнейшему синтезу белка CXCL8/IL-8 ведет воздействие таких стрессогенных стимулов, как воспаление, УФ-излучение [26], накопление субстанции P [27], возбудители инфекций, травма и др. [28].

Гиперпродукция хемокина CXCL8/IL-8 в тканях роговицы запускает патологический деструктивный процесс, завершаясь в дальнейшем образованием язв посредством сильной хемоаттракции нейтрофилов, ответственных непосредственно уже за разрушение ткани [24].

Как видно из таблицы, количественные показатели подавляющего большинства провоспалительных хемокинов, таких как СХС- и СС-классов основной группы, существенно отличались от таковых в контрольной группе. Так, сывороточные концентрации исследуемых медиаторов были статистически значимо выше у больных с центральной ЯР: содержание CCL2/MCP-1 и CCL4/MIP-1 β увеличивалось в 1,5–2 раза по сравнению с нормой, системная гиперпродукция отмечена для CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 α и десятикратное повышение уровня сывороточного CCL5/RANTES (p < 0,05).

Известно, что основная функция хемоаттрактантных медиаторов СХС-класса осуществляется в рамках врожденного иммунитета, заключается в привлечении нейтрофилов (лимфоцитов) в начальный период острого воспаления. Источником этих медиаторов служат эндотелиальные и эпителиальные клетки, фибробласты, нейтрофилы и моноциты; а основным стимулом к выработке хемокинов является прямое действие патогенов, распознаваемых в основном Толл-подобными рецепторами (TLRs), а также провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-18 и т.д.) [13].

В свою очередь, функциональная активность хемокинов СС-класса проявляется в более поздние сроки воспаления, охватывает широкий спектр клеток-мишеней, помимо основной мишени — моноцитов (CCL2/MCP-1), направлена на NK-лимфоциты, Т-клетки памяти и В-лимфоциты; указанный класс хемоаттрактантов называют связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунным ответом [13].

Свойства хемокинов СХС-класса, которые помимо провоспалительной активности иницируют и регулируют

ангиогенез, усиливая воспаление, описаны рядом авторов при аутоиммунных болезнях, например ревматоидном артрите [29, 30].

Наши предыдущие исследования показали, что системная аутоенсибилизация к антигенам тканей глаза развивается более чем у трети пациентов при центральной инфекционной ЯР.

С целью определения степени и характера участия исследуемых хемокинов в формировании реакций органоспецифического иммунитета при ЯР в зависимости от результатов РТМЛ были выделены две подгруппы: 1-ю подгруппу составили 33 пациента (средней — 33 % и тяжелой — 67 % степени, из них БП — 6 %, БВ — 67 %, Г — 27 %) с положительным ответом на антигены роговицы и/или увеальной оболочки (РТМЛ+); 63 больных (легкой — 24 %, средней — 38 %, тяжелой — 38 % степени, из них БП — 5 %, БВ — 33 %, Г — 62 %) с отсутствием ответа на оба антигена вошли во 2-ю подгруппу. В контрольной группе результаты реакции РТМЛ были отрицательными (рис. 1).

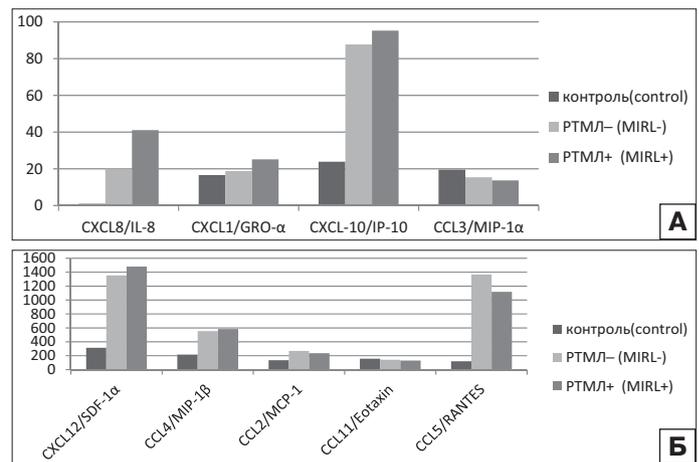


Рис. 1. Динамика концентраций провоспалительных хемокинов в СК (пг/мл) в зависимости от характера иммунного ответа (А, Б)
Fig. 1. Dynamics of concentrations of proinflammatory chemokines in serum (pg/ml) depending on the nature of the immune response (A, B)

Результаты сопоставительного анализа показали, что концентрации всех исследуемых хемокинов СХС-класса в СК больных с ЯР и выявленной органоспецифической сенсibilизацией (РТМЛ+) были выше, чем таковые у пациентов с отсутствием ответа (РТМЛ-); при этом особенностью 1-й подгруппы (РТМЛ+) стал значительный достоверный подъем уровня CXCL8/IL-8 ($p < 0,05$).

При сравнении содержания СС-хемокинов в СК пациентов исследуемых подгрупп существенных различий не обнаружено. Полученные результаты позволяют предположить, что развитие клеточного органоспецифического иммунного ответа при ЯР в большей степени может быть сопряжено с активацией хемокинов СХС-класса и особенно (согласно данным нашего статистического анализа) провоспалительного белка CXCL8/IL-8.

Цитокин CXCL8/IL-8 относится к основным медиаторам, регламентирующим клеточно-опосредованное острофазное воспаление, и является не только сильным аттрактантом для нейтрофильных гранулоцитов, но также способен к подобному действию и в отношении Т-лимфоцитов [31]. Для оценки диагностической значимости определения CXCL8/IL-8 в СК как возможного биомаркера риска возникновения органоспецифической сенсibilизации при ЯР был предпринят операционный ROC-анализ. Значение площади под рабочей характеристической кривой составило 0,680 и не показало высокой чувствительности и специфичности (рис. 2).

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что в СК пациентов с ЯР по сравнению с контрольной группой повышены концентрации практически всех исследованных провоспалительных хемокинов, среди которых наиболее высокие значения отмечены у CXCL8/IL-8, CXCL12/SDF-1 α , CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES.

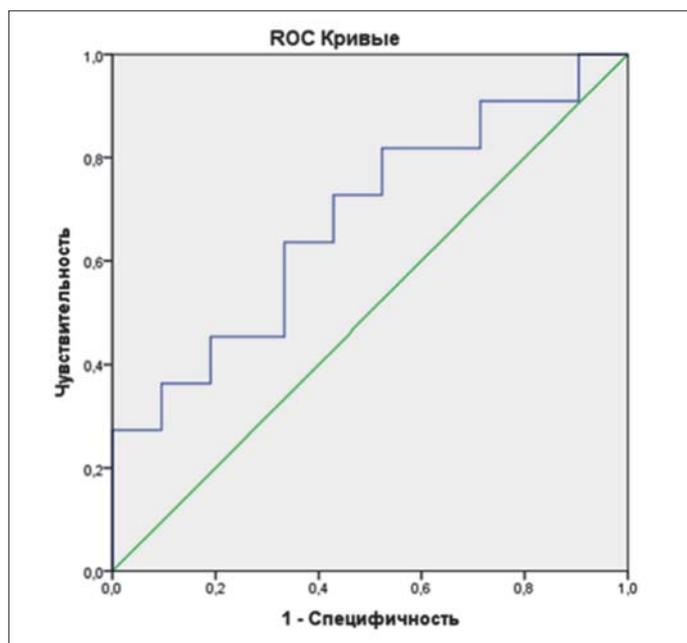


Рис. 2. Операционный анализ / операционное исследование диагностической значимости IL-8 при развитии органоспецифической сенсibilизации (площадь под ROC кривой = 0,680)

Fig. 2. Operational analysis / study of the diagnostic significance of IL-8 in the development of organ-specific sensitization (area under the ROC curve 0.680)

2. Полученные результаты указывают, что развитие клеточного органоспецифического иммунного ответа при ЯР в большей степени может ассоциироваться с системной продукцией хемокинов СХС-класса и особенно провоспалительного белка CXCL8/IL-8.

3. Качественный состав и изменения уровней хемокинов в СК пациентов характеризуют ЯР как иммунопатологический процесс, это дает основание для проведения дальнейших углубленных исследований диагностической информативности представленного ряда хемокинов СХС- и СС-классов как биологических маркеров для прогноза ЯР и ее осложнений при тестировании в более широких клинических выборках.

Литература/References

1. Pleyer U., Bergmann L., Krause A., Hartmann C. Autoimmune diseases of the peripheral cornea. Immunopathology, clinical aspects and therapy. Klin. Monbl. Augenheilkd. 1996; 208 (2): 73–81.
2. Kafkala C., Choi J., Zafirakis P., et al. Mooren ulcer: an immunopathologic study. Cornea. 2006; 25 (6): 667–73. doi: 10.1097/01.ico.0000214216.75496.7e
3. Ковалева Л.А., Слепова О.С., Куликова И.Г., Миронкова Е.А. Роль аутоиммунного компонента при центральных язвах роговицы. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (2): 29–31. [Kovaleva L.A., Slepova O.S., Kulikova I.G., Mironkova E.A. The role of the autoimmune component in central corneal ulcers. Russian ophthalmological journal. 2013; 6 (2): 29–31 (in Russian)].
4. Куликова И.Г., Слепова О.С., Макаров П.В., Ковалева Л.А., Кугушева А.Э. Роль (суб)популяционного дисбаланса лимфоцитов крови в развитии системной органоспецифической сенсibilизации при воспалительной и посттравматической патологии глаз. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (4): 71–5. [Kulikova I.G., Slepova O.S., Makarov P.V., Kovaleva L.A., Kugusheva A.E. The role of (sub)populational imbalance of blood lymphocytes in development of systemic organ-specific sensitization in inflammatory and posttraumatic eye diseases. Russian ophthalmological journal. 2013; 6 (4): 71–5 (in Russian)].
5. Куликова И.Г., Балацкая Н.В., Ковалева Л.А., Макаров П.В. Частота сдвигов от нормы в субпопуляционном составе крови у пациентов с центральной язвой роговицы. Медицинская иммунология. 2018; 20 (2): 263–70. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-263-270 [Kulikova I.G., Balatskaya N.V., Kovaleva L.A., Makarov P.V. Frequency of deviations from normal values in the blood subpopulations profile in the patients with central corneal ulcer. Meditsinskaya immunologiya (Russia). 2018; 20 (2): 263–70 (in Russian). https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-263-270]
6. Niederkorn J.Y. Dynamic immunoregulatory processes that sustain immune privilege in the eye. In: Dartt D. A., Dana R., D'Amore P., Niederkorn J., eds. Immunology, inflammation and diseases of the eye. Amsterdam; Boston: Elsevier: Academic Press; 2011: 38–43.
7. Taylor A.W. Immunosuppressive and anti-inflammatory molecules that maintain immune privilege of the eye. In: Dartt D.A., Dana R., D'Amore P., Niederkorn J., eds. Immunology, inflammation and diseases of the eye. Amsterdam; Boston: Elsevier: Academic Press; 2011: 44–9.
8. Szliter-Berger E.A., Hazlett L.D. Corneal epithelium: response to infection. In: Dartt D.A., Dana R., D'Amore P., Niederkorn J., eds. Immunology, inflammation and diseases of the eye. Amsterdam; Boston: Elsevier: Academic Press; 2011: 79–85.
9. Архипова Л.Т., Филатова И.А. О профилактике симпатической офтальмии: энуклеация или эвисцерация? Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (4): 97–103. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-97-103 [Arkhipova L.T., Filatova I.A. Prevention of sympathetic ophthalmia: enucleation or evisceration? Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (4): 97–103 (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-97-103]
10. Куликова И.Г., Слепова О.С., Денисова Е.В. и др. Цитокины во влаге передней камеры глаза и их роль в развитии системного иммунного ответа на антигены тканей глаза. Медицинская иммунология. 2015; 17 (2): 179–82. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-2-179-182 [Kulikova I.G., Slepova O.S., Denisova E.V., et al. Cytokines in anterior eye chamber liquid: their role in development of systemic immune response to ocular tissue antigens. Meditsinskaya immunologiya (Russia). 2015; 17 (2): 179–82 (in Russian). https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-2-179-182]
11. Жебрун Д.А., Маслянский А.Л., Титов А.Г. и др. Содержание некоторых хемокинов в нормальной синовиальной жидкости. Медицинская иммунология. 2014; 16 (2): 189–94. [Zhebrun D.A., Maslyanskiy A.L., Titov A.G., et al. Angiogenic and angiostatic chemokines level in normal synovial fluid. Meditsinskaya immunologiya (Russia). 2014; 16 (2): 189–94 (in Russian)].

12. *Бибкова А.А., Сысоев К.А., Семенов А.В. и др.* Значимость определения некоторых хемокинов и их рецепторов у больных бронхиальной астмой. Медицинская иммунология. 2012; 14 (1–2): 109–18. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-109-118> [*Bibkova A.A., Sysoev K.A., Semenov A.V., et al.* Evaluation and clinical significance of chemokines and their specific receptors in patients with bronchial asthma. *Meditinskaya immunologiya* (Russia). 2012; 14 (1–2): 109–18 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-109-118>]
13. *Ярилин А.А.* Иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [*Yarilin A.A.* Immunology. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (in Russian)].
14. *Gallagher K.A., Liu Z.J., Xiao M., et al.* High-level expression of chemokine CXCL166 by tumor cells correlates with a good prognosis and increased tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2007 May; 67 (10): 4725–31. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3424
15. *Hojso S., Koizumi K., Tsuneyama K., et al.* Diabetic impairments in NO-mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 alpha. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (5): 1249–59. doi: 10.1172/JCI29710
16. *Aukrust P., Yndestad A., Smith C., et al.* Chemokines in cardiovascular risk prediction. *Thromb. Haemost.* 2007 May; 97 (5): 748–54. PMID: 17479185
17. *Abu El-Asrar A.M., Berghmans N., Al-Obeidan S.A., et al.* The CC chemokines CCL8, CCL13 and CCL20 are local inflammatory biomarkers of HLA-B27-associated uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2019 Feb; 97 (1): e122-128. doi: 10.1111/aos.13835
18. *Pei M., Liu X., Zhao C., et al.* Chemokine and adhesion molecule profiles in aqueous humor of clinically quiescent uveitic cataracts. *Curr. Eye Res.* 2019 Feb; 44 (2): 194–9. doi: 10.1080/02713683.2018.1532012
19. *Shoji J., Aso H., Inada N.* Clinical usefulness of simultaneous measurement of the tear levels of CCL17, CCL24, and IL-16 for the biomarkers of allergic conjunctival disorders. *Curr. Eye Res.* 2017 May; 42 (5): 677–84. doi: 10.1080/02713683.2016.1242755
20. *Azher T.N., Yin X.T., Stuart P.M.* Understanding the role of chemokines and cytokines in experimental models of herpes simplex keratitis. *J. Immunol. Res.* 2017; ID:7261980. doi: 10.1155/2017/7261980
21. *Ченцова Е.В., Веруго Е.Н., Хазамова А.И., Яни Е.В.* Современные аспекты лечения язвенных поражений роговицы. Евразийский союз ученых. 2016; 2 (23): 99–105. [*Chentsova E.V., Verigo E.N., Khazamova A.I., Yani E.V.* Modern aspects of the treatment of corneal ulcerations. *Modern aspects of treatment of cornea ulcerous lesion.* Eurasian Union of Scientists. 2016; 2 (23): 99–105 (in Russian)].
22. *Майчук Ю.Ф.* Терапевтические алгоритмы при инфекционных язвах роговицы. Вестник офтальмологии. 2000; 3: 35–7. [*Maychuk Yu.F.* Therapeutic algorithms for corneal infectious ulcers. *Vestnik oftal'mologii.* 2000; 3: 35–7 (in Russian)].
23. *Куликова И.Г., Слепова О.С., Илурдзе С.Л.* Модификация тестов, направленных на выявление аутоиммунных реакций при заболеваниях глаз. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (1): 69–72. [*Kulikova I.G., Slepova O.S., Iluridze S.L.* Modification of tests aimed at identifying the autoimmune reaction in eye diseases. *Russian ophthalmological journal.* 2013; 6 (1): 69–72 (in Russian)].
24. *Oka M., Norose K., Matsushima K., Nishigori C., Herlyn M.* Overexpression of IL-8 in the cornea induces ulcer formation in the SCID mouse. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90 (5): 612–5. doi: 10.1136/bjo.2005.084525
25. *Spandau U.H.M., Toksoy A., Verhaart S., et al.* High expression of chemokines Gro-α (CXCL-1) IL-8 (CXCL-8), and MCP-1 (CCL-2) in inflamed human corneas in vivo. *Arch. Ophthalmol.* 2003 Jun; 121(6): 825–31. doi: 10.1001/archoph.121.6.825
26. *Kennedy M., Kim K.H., Harten B., et al.* Ultraviolet irradiation induces the production of multiple cytokines by human corneal cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997 Nov; 38 (12): 2483–91. PMID: 9375566
27. *Tran M. T., Lausch R.N., Oakes J.E.* Substance P differentially stimulates IL-8 synthesis in human corneal epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41: 3871–7. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2162503>
28. *Oka M., Berking C., Nesbit M., et al.* Interleukin-8 overexpression is present in pyoderma gangrenosum ulcers and leads to ulcer formation in human skin xenografts. *Lab. Invest.* 2000; 80 (4): 595–604. doi: 10.1038/labinvest.3780064
29. *Kuan W.P., Tam L.S., Wong C.K., et al.* CXCL 9 and CXCL 10 as sensitive markers of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2010 Feb; 37 (2): 257–64. doi: 10.3899/jrheum.090769
30. *Szekanecz Z., Vegvari A., Szabo Z., Koch A.* Chemokines and chemokine receptors in arthritis. *Front. Biosci. (Schol Ed).* 2010; 2: 153–67. doi: 10.2741/s53
31. *Larsen C.G., Anderson A.O., Appella E., et al.* The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science.* 1989 Mar; 243 (4897): 1464–6. doi: 10.1126/science.2648569

Вклад авторов в работу: Н.В. Балацкая — разработка концепции исследования, редактирование текста статьи; И.Г. Куликова — лабораторные исследования, написание статьи; Л.А. Ковалева — сбор и анализ клинического материала; П.В. Макаров — предоставление базы для сбора клинического материала и его анализ.

Поступила: 05.06.2019
 Переработана: 17.09.2019
 Принята к печати: 23.09.2019

Originally received: 05.06.2019
 Final revision: 17.09.2019
 Accepted: 23.09.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Наталья Владимировна Балацкая — канд. биол. наук, начальник отдела иммунологии и вирусологии

Ирина Геннадьевна Куликова — старший научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии

Людмила Анатольевна Ковалева — научный сотрудник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

Павел Васильевич Макаров — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела травматологии

Для контактов: Ирина Геннадьевна Куликова, ig-kulikova@yandex.ru

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

Natalia V. Balatskaya — Cand. of Biol. Sci., head of the department of immunology and virology

Irina G. Kulikova — Senior researcher, department of immunology and virology

Lyudmila A. Kovaleva — Researcher, department of infectious and allergic eye diseases

Pavel V. Makarov — Dr. of Med. Sci., leading researcher, department of traumatology

Contact information: Irina G. Kulikova, ig-kulikova@yandex.ru