

# Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с врожденной аниридией



А.А. Воскресенская<sup>1</sup> А.Р. Галемникова<sup>2</sup> Н.С. Анисимова<sup>3</sup>

Т.А. Васильева<sup>4</sup>, Л.Н. Доментьева<sup>1</sup>, С.В. Бойчук<sup>2</sup>, А.Н. Трунов<sup>5</sup>, Н.А. Поздеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
пр. Тракторостроителей, 10, Чебоксары, 428028, Российская Федерация

<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет  
ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Российская Федерация

<sup>3</sup> Глазной центр «Восток-Прозрение»  
ул. П. Осипенко, 10/1, Москва, 123007, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБНУ «Медино-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»  
ул. Москворечье, 1, Москва, 115478, Российская Федерация

<sup>5</sup> Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Колхидская, 10, Новосибирск, 630071, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2019;16(4):472–478

**Цель:** изучить содержание цитокинов и факторов роста внутриглазной жидкости (ВГЖ) у пациентов с врожденной аниридией.

**Пациенты и методы.** Было обследовано 10 пациентов (10 глаз) основной группы с врожденной аниридией и помутнениями в хрусталике без предшествующих интраокулярных вмешательств в анамнезе, 10 пациентов (10 глаз) с возрастной катарактой (группа сравнения). Забор ВГЖ осуществляли в ходе фактоэмульсификации катаракты перед началом интраокулярных манипуляций. В обеих группах был выполнен анализ цитокинов, хемокинов и факторов роста ВГЖ с использованием набора Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 27-plex Assay и Bio-Plex Pro™ TGFβ 3-plex Assay (Bio-Rad, CLIA) методом проточной флуориметрии с использованием прибора Bio-Rad MAGPIX (Luminex Corp. Austin). **Результаты.** Сравнительный анализ показал статистически значимое повышение концентрации IL-7 ( $p = 0,004$ ), IL-15 ( $p = 0,008$ ) и снижение содержания IL-9 ( $p = 0,008$ ), IL-10 ( $p = 0,034$ ) и GM-CSF ( $p = 0,045$ ) у пациентов с врожденной аниридией по сравнению с группой возрастной катаракты. Показатели медиаторов воспаления (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17A, MCP-1) и индуктора ангиогенеза (VEGF) в основной группе пациентов статистически не отличались от показателей группы сравнения. **Выводы.** Установлены статистически значимые различия в содержании IL-7, IL-9, IL-10, IL-15, GM-CSF во влаге передней камеры глаза у пациентов с врожденной аниридией. Концентрация других определяемых в исследовании цитокинов, обладающих провоспалительными, ангиогенными и профибротическими свойствами значимо не отличалась относительно группы сравнения.

**Ключевые слова:** врожденная аниридия, аниридийный фиброзный синдром, цитокин, внутриглазная жидкость

**Для цитирования:** Воскресенская А.А., Галемникова А.Р., Анисимова Н.С., Васильева Т.А., Доментьева Л.Н., Бойчук С.В., Трунов А.Н., Поздеева Н.А. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с врожденной аниридией. Офтальмология. 2019;16(4):472–478. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-4-472-478

**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Конфликт интересов отсутствует**

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-015-00122.



# Aqueous Humor Levels of Cytokines and Growth Factors in Patients with Congenital Aniridia

A.A. Voskresenskaya<sup>1</sup>, A.R. Galembikova<sup>2</sup>, N.S. Anisimova<sup>3</sup>, T.A. Vasilyeva<sup>4</sup>, L.N. Domentyeva<sup>1</sup>, S.V. Boichuk<sup>2</sup>, A.N. Trunov<sup>5</sup>, N.A. Pozdeyeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Traktorstroiteley ave., 10, Cheboksary, 428028, Russian Federation

<sup>2</sup> Hazan State Medical University  
Butlerova str., 49, Hazan, 420012, Russian Federation

<sup>3</sup> Private Eye Center Vostok-Prozrenie  
P. Osipenko str., 10/1, Moscow, 123007, Russian Federation

<sup>4</sup> Research Centre for Medical Genetics  
Moskvorechie str., 1, Moscow, 115478, Russian Federation

<sup>5</sup> Novosibirsk branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Kolkhidskaya str., 10, Novosibirsk, 630071, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2019;16(4):472–478**

**Purpose.** To study the concentration of cytokines and growth factors in the aqueous humor of patients with congenital aniridia. **Patients and methods.** The study comprised 10 patients (10 eyes) with congenital aniridia and 10 patients (10 eyes) with age-related cataract. Aqueous humor was collected at the beginning of routine cataract surgery before the primary incision was created. A concentration of 27 cytokines and the transforming growth factor- $\beta$ 2 (TGF- $\beta$ 2) was determined using a Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 27-plex Assay and Bio-Plex Pro™ and TGF $\beta$  3-plex Assay kit by flow-through fluorometry on a Bio-Rad MAGPIX (Luminex Corp. Austin). Intergroup comparisons were conducted using the Mann-Whitney U test. **Results.** A comparative analysis showed a statistically significant increase in the concentration of IL-7 ( $p = 0.004$ ), IL-15 ( $p = 0.008$ ) and a decrease in the content of IL-9 ( $p = 0.008$ ), IL-10 ( $p = 0.034$ ) and GM-CSF ( $p = 0.045$ ) in patients with congenital aniridia compared with the age-related cataract group. Inflammatory mediators (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17A, MCP-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the aniridia group did not statistically differ from the comparison group.

**Conclusion.** Statistically significant difference was detected in IL-7, IL-9, IL-10, IL-15, GM-CSF concentrations in the aqueous humor in patients with congenital aniridia when comparing to non aniridic patients with age-related cataract. The other cytokines with pro-inflammatory, angiogenic and profibrotic properties did not significantly differ from the comparison group.

**Keywords:** congenital aniridia, aniridic fibrosis syndrome, cytokine, aqueous humor

**For citation:** Voskresenskaya A.A., Galembikova A.R., Anisimova N.S., Vasilyeva T.A., Domentyeva L.N., Boichuk S.V., Trunov A.N., Pozdeyeva N.A. Aqueous Humor Levels of Cytokines and Growth Factors in Patients with Congenital Aniridia. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(4):472–478. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-4-472-478>

**Financial Disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**There is no conflict of interests**

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-015-00122.

Врожденная аниридия (ВА) (ОМIM 106210) — редкий паночулярный генетический дефект развития, характеризующийся, в первую очередь, полным или частичным отсутствием радужной оболочки, обусловленный наличием гетерозиготных мутаций в гене *PAX6* [1, 2]. В отличие от других врожденных пороков развития глаза патологические изменения при ВА прогрессируют в течение всей жизни и могут стать причиной полной слепоты. К 25–30 годам у большинства пациентов наблюдаются признаки нарушения прозрачности роговицы в связи с прогрессирующей недостаточностью лимбальных стволовых клеток. Возникает декомпенсация внутриглазного давления и прогрессирование помутнения хрусталика. Большинство патологических состояний при этом требует хирургического лечения. Сложность оперативного лечения связана с вероятностью развития аниридийного фиброзного синдрома (АФС).

АФС представляет собой невоспалительный фиброзный рубцовый процесс, часто ассоциированный с раз-

витием гипотонии и фтизиса глаза и возникающий после хирургических вмешательств [3]. Пусковым моментом в развитии АФС считают раздражение рудиментарных остатков радужной оболочки различными типами имплантов, расположенных в передней камере глаза (дренажные трубки, гаптические элементы интраокулярной линзы и пр.). Существование подобного триггерного механизма провоцирует рост ретрокорнеальной мембраны, что приводит к декомпенсации роговичного статуса, уменьшению глубины передней камеры, отслойке цилиарного тела, развитию переднего пролиферативного процесса, возникновению длительной гипотонии, отслойки сетчатки и, как следствие, субатрофии глазного яблока.

До настоящего времени не были обнаружены прогностические маркеры, позволяющие прогнозировать развитие АФС в послеоперационном периоде. Однако профибротическая настроенность аниридийного глаза была отмечена в мышинных моделях ВА [4]. Эксперимент показал возникновение спонтанного фиброза в глазах

без каких-либо хирургических вмешательств в анамнезе. Этот факт, наряду с другими особенностями аниридийного глаза, предполагающими изменения цитокинового баланса внутриглазной жидкости (ВГЖ), такими как недоразвитие радужной оболочки, гипоплазия цилиарного тела, послужили поводом для изучения цитокинов и факторов роста в водянистой влаге интактного глаза пациентов с ВА.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, проходили лечение и наблюдение в Чебоксарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» с 2015 по 2017 год. Рабочий протокол был одобрен локальным Этическим комитетом ГОУ ИУВ МЗ ЧР. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на диагностическое обследование и хирургическое вмешательство. В качестве группы контроля выступали пациенты без отягощенного соматического статуса, без сахарного диабета, онкологических заболеваний и артериальных тромбоэмболических событий в анамнезе, направленные на проведение вмешательства с диагнозом начальной или незрелой возрастной катаракты. К критериям исключения относили наличие травматической или осложненной катаракты, воспалительных заболеваний переднего и заднего отрезков глаза, псевдоэкзофалиативного синдрома, аутоиммунных и неопластических процессов любой локализации, первичной или вторичной глаукомы, дегенеративных заболеваний заднего отрезка глаза, отслойки сетчатки и высоких степеней аметропии.

В основную группу вошли пациенты с PAX6-ассоциированной ВА и показаниями для интраокулярного вмешательства по поводу частичной или неполной осложненной катаракты. Биомикроскопически во всех случаях наблюдалось полное отсутствие радужной оболочки, при этом выраженность аниридийной кератопатии варьировала от I до III стадии согласно классификации U. Eden [5]. Послеоперационный период у всех пациентов с ВА протекал без особенностей и признаков развития АФС.

Локальный уровень цитокинов и факторов роста был определен в 10 глазах 10 пациентов с ВА. Средний возраст пациентов составил  $36,2 \pm 7,5$  года. В контрольную группу вошли 10 пациентов (10 глаз), оперированных по поводу незрелой возрастной катаракты в возрасте  $60,7 \pm 7,6$  года. Разница между группами по полу отсутствовала ( $p = 0,654$ ), по возрасту была клинически значимой ( $p = 0,0003$ ), что объясняется ускоренным процессом катарактогенеза в группе аниридийных пациентов и, соответственно, более ранними показаниями к хирургическому вмешательству.

## АНАЛИЗ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ

Забор камерной влаги осуществляли в стерильных условиях перед началом интраокулярных манипуляций при помощи инсулинового шприца 30G в объеме 75–100 мкл. Образцы ВГЖ немедленно замораживали

при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  и хранили в данном температурном режиме не более 2 месяцев. При необходимости более длительной экспозиции образцы помещали в морозильную камеру  $-80^{\circ}\text{C}$  до проведения исследования. Анализ цитокинов, хемокинов и факторов роста ВГЖ проводили методом мультиплексной иммунодетекции с помощью прибора Bio-Rad MAGPIX (Luminex Corp. Austin) по стандартному протоколу Bio-Plex на проточном флюориметре Bio-Plex (Bio-Rad, США) с использованием тест-системы Bio-Rad. В работе использовали панель для определения уровня 27 цитокинов (Bio-Plex Pro™ Human Cytokine Grp I Panel 27-Plex), включающую следующие изучаемые аналиты: интерлейкины IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17A; основной фактор роста фибробластов (basic FGF), эотаксин (Eotaxin), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF),  $\gamma$ -интерферон (IFN- $\gamma$ ), интерферон- $\gamma$ -индуцированный протеин (IP-10 или CXCL10), тромбоцитарный фактор роста-BB (PDGF-BB), хемоаттрактант для моноцитов, Т-хелперов и эозинофилов (RANTES), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1 или CCL2), макрофагальный белок воспаления 1a (MIP-1a) и 1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$  или CCL4), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), эндотелиальный фактор роста (VEGF). Панель Bio-Plex Pro™ TGF- $\beta$  Panel 3-Plex использовали для исследования изоформ  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3 трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Определение биомаркеров в биологических жидкостях выполняли согласно инструкции, предложенной фирмой-производителем, все измерения проводили в двух повторах.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Данные были статистически проанализированы с помощью пакета прикладных программ Statistica версия 6.1 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро — Уилка, что подтвердило отсутствие нормального распределения в полученных выборках. Данные были представлены в виде медианы (Me) и  $M \pm m$ , где  $M$  — средняя,  $m$  — ошибка средней. Статистическую значимость межгрупповых различий определяли с помощью  $U$ -критерия Манна — Уитни. Условием определения статистически значимых различий считали значение  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В 26,7 % образцов в обеих выборках уровень цитокинов и факторов роста ВГЖ был ниже пределов чувствительности тест-системы. Различия между группой пациентов с возрастной катарактой и пациентами с ВА в доле образцов с уровнем цитокинов ниже предела обнаружения не были выявлены (29,5 и 23,8 % соответственно,  $p = 0,196$ ,  $\chi^2$ ) (рис. 1). Ни в одном случае концентрация биологически активных медиаторов не превышала предел детекции.

Результаты сравнительного анализа двух групп представлены в таблице. Сравнение двух исследуемых выборок выявило различия в уровне 5 биологически активных медиаторов (IL-7, IL-9, IL-10, IL-15, GM-CSF), содержание двух из них (IL-7 и IL-15) было выше у пациентов с ВА (рис. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

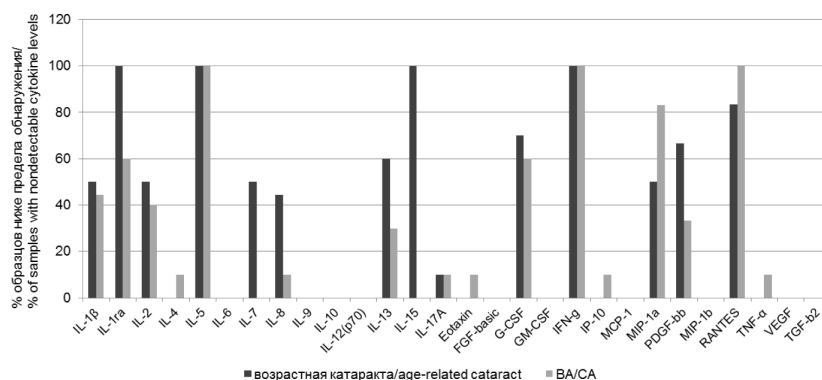
АФС является плохо прогнозируемым и разрушительным процессом, который в большинстве случаев не позволяет сохранить зрительные функции у пациентов с ВА [3].

Литературные данные, посвященные проблеме патогенеза АФС, немногочисленны, однако они подтверждают истинную фиброзную природу удаленных мембран. Результаты иммуногистохимического окрашивания и конфокальной микроскопии обнаруживают в них экспрессию классических фиброзных маркеров, таких как коллаген I типа, фибронектин и  $\alpha$ SMA [4, 6]. Склонность к профибротическим реакциям аниридийного глаза подтверждается прежде всего в экспериментальных работах на мышинных моделях ВА (Pax6<sup>+/tm1Pgr</sup>). В них обнаружена совместная активация Wnt- и TGF- $\beta$ -сигнальных путей, которая приводит к гипертрофированному ответу на травму в виде агрессивного роста мембран за пределами зоны поражения, а также появлению участков спонтанного фиброза в интактных глазах [4].

В связи с невозможностью моделирования патологического процесса в человеческих глазах мы посчитали важным провести анализ особенностей цитокинового профиля ВГЖ у пациентов с ВА. Подобные знания способны расширить представления о патогенезе аниридийного процесса и определить фоновые изменения локального баланса цитокинов в условиях гаплонедостаточности гена *PAX6*. Полученные данные являются первым сообщением, позволяющим характеризовать цитокиновый статус ВГЖ у пациентов с ВА.

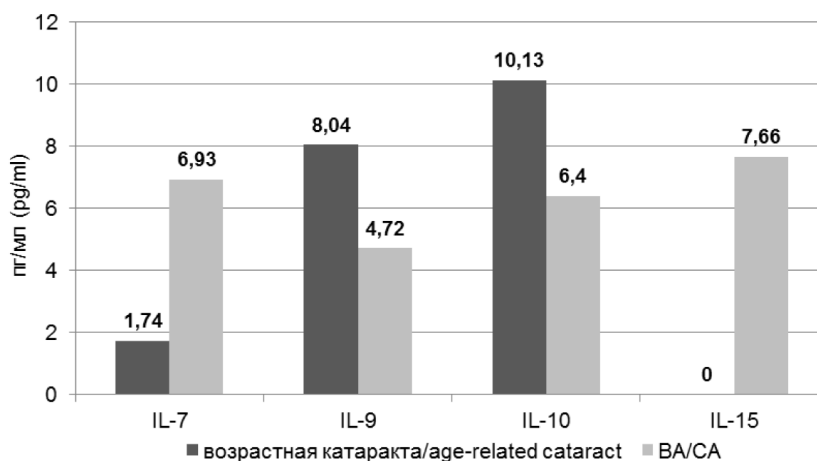
В своей работе мы провели анализ 28 цитокинов, хемокинов и факторов роста, включая про- (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17A, MCP-1) и противовоспалительные медиаторы (IL-4, IL-10), а также биологические активные молекулы, обладающие профибротической (TGF- $\beta$ ) и ангиогенной активностью (VEGF).

Как в группе пациентов с ВА, так и в группе пациентов с неосложненной катарактой уровень анализов в большинстве случаев приближался к нижним пределам чувствительности тест-системы. В обеих группах



**Рис. 1.** Образцы с уровнем анализов ниже порога чувствительности прибора в обеих группах

**Fig. 1.** Samples with nondetectable cytokine levels (out of range) in both groups



**Рис. 2.** Цитокины, в которых выявлены значимые межгрупповые различия (не включая GM-CSF),  $p < 0,05$

**Fig. 2.** Aqueous humour cytokines with significant intergroup difference (except GM-CSF),  $p < 0.05$

доля образцов с уровнем цитокинов ниже уровня детекции была сопоставимой ( $p = 0,196$ ,  $\chi^2$ ). Сравнение двух исследуемых выборок выявило различия в уровне 5 биологически активных медиаторов (IL-7, IL-9, IL-10, IL-15, GM-CSF), содержание двух из них (IL-7 и IL-15) было выше у пациентов с ВА.

Поскольку интраокулярный фиброз часто ассоциирован с острым или хроническим воспалительным процессом и ангиогенезом (рост эпиретинальных мембран, пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР), возрастная макулярная дегенерация, ретинопатия недоношенных и пр. [7–9]), важно было оценить содержание провоспалительных цитокинов и ангиогенных фактора роста (VEGF) у пациентов с ВА и сравнить их концентрацию с группой пациентов без аниридии. Анализ показал отсутствие статистически значимых различий в уровне основных медиаторов воспаления (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17A и MCP-1) между группами ( $p > 0,05$ ).

Несмотря на незавершенность процессов ангиогенеза в рудиментарных остатках радужной оболочки,



**Таблица.** Сравнительный анализ содержания цитокинов и факторов роста в ВГЖ пациентов двух исследуемых групп**Table.** Comparative analysis of aqueous humour levels of cytokines and growth factors in patients with congenital aniridia and age-related-cataract

Аналиты / Analyte	Концентрация во ВГЖ, пг/мл / Concentrations in the aqueous humor, pg/ml						p*
	группа пациентов с возрастной катарактой / patients with age-related cataract			пациенты с врожденной аниридией / patients with congenital aniridia			
	M ± m	Me	Min-Max	M ± m	Me	Min-Max	
IL-1β	0,14 ± 0,06	0,06	0–0,52	0,12 ± 0,04	0,06	0–0,40	0,939
IL-1ra	7,61 ± 7,61	0,00	0–45,68	58,76 ± 58,76	0,00	0–235,04	0,337
IL-2	1,85 ± 0,76	0,70	0–6,96	1,64 ± 0,58	1,40	0–5,24	1,000
IL-4	0,79 ± 0,23	0,44	0,08–2,10	0,51 ± 0,13	0,46	0–1,40	0,570
IL-5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,967
IL-6	37,58 ± 12,27	34,82	0,96–89,40	9,32 ± 3,32	4,62	1,48–36,48	0,119
IL-7	1,74 ± 0,74	0,68	0–7,04	6,93 ± 1,44	5,24	2,23–16,16	<b>0,004</b>
IL-8	2,15 ± 1,03	1,20	0–8,12	7,21 ± 2,62	4,48	0–20,96	0,177
IL-9	8,04 ± 1,35	6,94	4,72–13,12	3,45 ± 0,71	4,14	0,24–5,20	<b>0,008</b>
IL-10	10,13 ± 1,12	9,08	6,40–17,32	7,58 ± 0,93	7,22	4,60–15,08	<b>0,034</b>
IL-12	8,43 ± 1,71	9,06	1,76–18,20	5,83 ± 1,49	3,28	1,08–13,28	0,384
IL-13	0,46 ± 0,35	0,00	0–3,64	0,91 ± 0,33	0,56	0–3,16	0,185
IL-15	0,00	0,00	0,00	7,66 ± 1,85	6,42	3,48–15,32	<b>0,008</b>
IL-17A	13,17 ± 2,73	12,92	0–31,28	7,94 ± 1,93	10,04	0–13,88	0,177
Eotaxin	3,15 ± 0,73	3,24	0,52–4,92	2,88 ± 0,67	2,94	0–4,92	0,648
FGFbasic	79,55 ± 7,91	72,30	63,92–116,60	72,26 ± 5,91	68,58	58,60–100,24	0,423
G-CSF	2,41 ± 1,37	0,00	0–10,64	3,06 ± 1,87	0,00	0–18,32	0,791
GM-CSF	272,00 ± 12,13	276,96	199,72–328,60	225,95 ± 18,65	240,18	104,28–311,72	<b>0,045</b>
IFN-γ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,967
IP-10	30,80 ± 8,32	29,08	4,52–67,12	55,95 ± 22,09	44,16	0–138,20	0,471
MCP-1	361,61 ± 105,48	218,58	44,16–1024,32	363,15 ± 87,21	259,46	64,00–877,16	0,850
MIP-1a	0,39 ± 0,30	0,12	0–1,88	0,06 ± 0,06	0,00	0–0,40	0,423
PDGF-bb	1,24 ± 1,23	0,00	0–7,44	0,54 ± 0,22	0,44	0–1,20	0,378
MIP-1b	64,04 ± 25,61	28,41	12,12–273,44	28,74 ± 7,32	16,82	12,96–74,16	0,212
RANTES	0,68 ± 0,68	0,00	0–4,08	0,00	0,00	0,00	0,688
TNF-α	3,70 ± 0,71	3,16	1,40–8,24	2,98 ± 0,60	2,88	0–7,36	0,462
VEGF	106,40 ± 14,05	108,78	56,48–153,12	60,89 ± 18,31	53,28	20,84–132,28	0,092
TGFβ2	928,88 ± 337,05	372,48	59,52–2631,04	913,60 ± 300,68	622,48	119,04–2261,28	0,961

Примечание. \* p-значение (расчет с помощью критерия Манна — Уитни) / p-value (Mann — Whitney U-test).

определяемых по данным флюоресцентной ангиографии, мы также не обнаружили повышение уровня VEGF в водянистой влаге передней камеры ( $p = 0,092$ ). Полученные результаты позволяют говорить об отсутствии воспалительной активности и склонности к сосудистой проницаемости интактного аниридийного глаза. Оба этих факта сопоставимы с результатами, полученными в эксперименте на мышинной модели ВА, в которых ни патологический ангиогенез, ни воспаление не стали причинами избыточного фиброобразования [4]. В качестве профибротических стимулов автор рассматривает аберрантную активацию TGF-β- и Wnt-сигнальных путей, которые являются источником повышенной пролиферативной активности фиброзной ткани, а хроническая

активация канонического Wnt-сигнального пути приводит к формированию спонтанного фиброза без участия повреждающих факторов.

Роль суперсемейства факторов роста TGF-β хорошо известна в управлении эпителиально-мезенхимальным переходом и в ускорении процессов помутнения задней капсулы хрусталика [10]. В патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) повышенная экспрессия TGF-β индуцирует аномальный синтез белков внеклеточного матрикса и их ремоделирование в трабекулярной сети [11–14]. В нашей работе мы не обнаружили значимой разницы в содержании TGF-β2 в исследуемых группах ( $p = 0,961$ ). Возможно, в глазах с ВА это объясняется эндогенной хронической активацией только Wnt-

сигнального пути, в то время как усиление экспрессии TGF- $\beta$  наблюдается у мышей Рах6<sup>+/tm1Pgr</sup> после нарушения целостности глаза, т.е. в ответ на операционную травму.

Повышенный уровень IL-7, обнаруженный у пациентов с ВА, не характерен для пациентов с катарактальными помутнениями. Известно, что IL-7 продуцируется афферентными лимфатическими сосудами и является потенциальным аутокринным медиатором лимфатического дренажа [15]. В настоящее время ряд исследователей рассматривает усиление экспрессии данного цитокина как один из механизмов развития ПОУГ в связи с нарушением функционального состояния увеосклерального (увеолимфатического) пути оттока [16, 17]. В связи с этим можно предположить, что определенную роль в патогенезе ВА могут играть нарушения лимфатических структур органа зрения и увеосклерального пути, что может объяснять повышение экспрессии IL-7 даже в глазах без признаков декомпенсации внутриглазного давления.

Известно, что IL-15 обладает способностью регулировать активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов и естественных киллеров, а также, по мнению ряда авторов, является цитокином, играющим определенную роль в регуляции лимфоидного гомеостаза [18]. Значимость повышения концентрации IL-15 в аниридийном глазу остается до конца неясной, однако следует отметить, что его экспрессия полностью отсутствовала в группе пациентов с возрастной неосложненной катарактой.

Содержание цитокина IL-10, обладающего противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами, было снижено в ВГЖ пациентов с ВА ( $p = 0,034$ ). В ряде работ повышенная экспрессия данного медиатора объяснялась его иммуномодулирующей компенсаторной функцией, направленной на снижение активности воспалительного процесса [7, 15, 19]. В нашем исследовании не было выявлено повышения концентрации цитокинов, связанных с активацией процессов воспаления и развитием иммунного реагирования по Th1 опосредованному пути, в связи с этим оценка роли снижения концентрации IL-10, так же как IL-9 и GM-CSF, в патогенезе аниридийного процесса требует углубленного изучения и подтверждения полученных данных на большей выборке.

Таким образом, исследование цитокинового статуса ВГЖ у пациентов с ВА не выявило значимого повышения концентрации биологически активных медиаторов, обладающих провоспалительными, ангиогенными и профибротическими свойствами.

#### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Воскресенская А.А. — сбор и обработка материала, концепция и дизайн исследования, написание текста, подготовка иллюстраций;  
Галембикова А.Р. — сбор материала;  
Анисимова Н.С. — концепция и дизайн исследования, техническое редактирование;  
Васильева Т.А. — сбор материала;  
Доментьева Л.Н. — сбор материала;  
Бойчук С.В. — научное редактирование;  
Трунов А.Н. — окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;  
Поздеева Н.А. — окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

#### ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Brauner S.C., Walton D.S., Chen T.C. Aniridia. *Int Ophthalmol Clin.* 2008;48(2):79–85.
- Hingorani M., Hanson I., van Heyningen V. Aniridia. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(10):1011–1017. DOI: 10.1038/ejhg.2012.100
- Tsai J.H., Freeman J.M., Chan C.C., Schwartz G.S., Derby E.A., Petersen M.R., Holland E.J. A progressive anterior fibrosis syndrome in patients with postsurgical congenital aniridia. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(6):1075–1079.
- Wang Y., Riemann C.D., Duncan M.K. Dysregulation of canonical Wnt signaling may result in aniridia fibrosis syndrome (AFS). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(8):2043–2043.
- Edén U., Riise R., Tornqvist K. Corneal involvement in aniridia. *Cornea.* 2010;29(10):1096–1102. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181d20493
- Wang Y., Riemann C.D., Duncan M.K. Molecular mechanisms of aniridia fibrosis syndrome (AFS). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(7):897.
- Zandi S., Tappeiner C., Pfister I.B., Despont A., Rieben R., Garweg J.G. Vitreal cytokine profile differences between eyes with epiretinal membranes or macular holes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:6320–6326. DOI: 10.1167/iov.16-20657
- Friedlander M. Fibrosis and diseases of the eye. *J Clin Invest.* 2007;117:576–586.
- Yu-Wai-Man C., Khaw P.T. Personalized medicine in ocular fibrosis: myth or future biomarkers. *Adv Wound Care.* 2016;5:390–402. DOI: 10.1089/wound.2015.0677
- de Jongh R.U., Wederell E., Lovicu F.J., McAvoy J.W. Transforming growth factor-beta-induced epithelial-mesenchymal transition in the lens: a model for cataract formation. *Cells Tissues Organs.* 2005;179:43–55.
- Saika S. TGF-beta pathobiology in the eye. *Lab Invest.* 2006;86:106–115.
- Wang K., Read A.T., Sulchek T., Ethier C.R. Trabecular meshwork stiffness in glaucoma. *Exp Eye Res.* 2017;158:3–12. DOI: 10.1016/j.exer.2016.07.011
- Braunger B.M., Fuchshofer R., Tamm E.R. The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;95:173–181. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.04.029
- Черных В.В., Коненков В.И., Орлов Н.Б., Ермакова О.В., Ходжаев Н.С., Трунов А.Н. Особенности содержания трансформирующих факторов роста — бета 1, 2, 3 (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3) во внутриглазной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмохирургия.* 2019;2:13–17.
- Черных В.В., Коненков В.И., Орлов Н.Б., Ермакова О.В., Ходжаев Н.С., Трунов А.Н. Features of the content of transforming growth factors — beta 1, 2, 3 (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3) in intraocular fluid in primary open-angle glaucoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Ophthal'mochirurgia.* 2019;2:13–17 (In Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2019-2-13-17
- Iolyeva M., Aebischer D., Proulx S.T., Willrodt A.H., Ecoiffier T., Häner S., Bouchaud G., Krieg C., Onder L., Ludewig B., Santambrogio L., Boyman O., Chen L., Finke D., Halin C. Interleukin-7 is produced by afferent lymphatic vessels and supports lymphatic drainage. *Blood.* 2013;122(13):P. 2271–2281. DOI: 10.1182/blood-2013-01-478073
- Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Обухова О.О., Еремина А.В., Трунов А.Н. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(1):257–265. [Chernykh V.V., Konenkov V.I., Ermakova O.V., Orlov N.B., Obukhova O.O., Eremina A.V., Trunov A.N. Content of cytokines and growth factors in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *Bulletin of Siberian Medicine = Bull'eten sibirskoy medicini.* 2019;18(1):257–265 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-257-265
- Черных В.В., Дружинин И.Б., Еремина А.В., Ходжаев Н.С., Коненков В.И., Борodin Ю.И., Бгатова Н.П., Пожидаева А.А., Трунов А.Н. Роль лимфатической системы в увеосклеральном оттоке внутриглазной жидкости. *Офтальмохирургия.* 2015;2:74–79. [Chernykh V.V., Borodin Y.I., Bgatova N.P., Trunov A.N., Khodjaev N.S., Druzhinin I.B., Eremina A.V., Pozhidaeva A.A., Konenkov V.I. The role of the lymphatic system in the uveoscleral outflow of aqueous humor. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Ophthal'mochirurgia.* 2015;2:74–79 (In Russ.).]
- Ma A., Koka R., Burkett P. Diverse functions of IL-2, IL-15, and IL-7 in lymphoid homeostasis. *Annu Rev Immunol.* 2006;24(1):657–679.
- Трунов А.Н., Черных В.В., Еремина А.В., Черных В.В. Цитокины и факторы роста в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмохирургия.* 2017;1:93–97. [Trunov A.N., Chernykh D.V., Eremina A.V., Chernykh V.V. Cytokines and growth factors in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Ophthal'mochirurgia.* 2017;1:93–97 (In Russ.).]

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Воскресенская Анна Александровна  
врач-офтальмолог отделения амбулаторной хирургии и консервативных методов лечения  
пр. Тракторостроителей, 10, Чебоксары, 428028, Российская Федерация  
orcid.org/0000-0003-4213-4923

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Галембикова Айгуль Рафиковна  
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей патологии  
ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Российская Федерация  
orcid.org/0000-0002-0293-2974

Глазной центр «Восток-Прозрение»  
Анисимова Наталья Сергеевна  
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог  
ул. П. Осипенко, 10/1, Москва, 123007, Российская Федерация  
orcid.org/0000-0002-6105-1632

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»  
Васильева Татьяна Алексеевна  
кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии  
ул. Москворечье, 1, Москва, 115478, Российская Федерация  
orcid.org/0000-0002-6744-0567

Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Доментьева Луиза Николаевна  
биолог, заведующая клинической лабораторией  
пр. Тракторостроителей, 10, Чебоксары, 428028, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Бойчук Сергей Васильевич  
доктор медицинских наук, профессор, декан медико-биологического факультета, заведующий кафедрой общей патологии  
ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Российская Федерация

Новосибирский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Трунов Александр Николаевич  
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе  
ул. Колхидская, 10, Новосибирск, 630071, Российская Федерация

Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Поздеева Надежда Александровна  
доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе  
пр. Тракторостроителей, 10, Чебоксары, 428028, Российская Федерация  
orcid.org/0000-0003-3637-3645

**ABOUT THE AUTHORS**

Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Voskresenskaya Anna A.  
ophthalmologist of ambulant surgery and conservative treatment department  
Traktorstroiteley pr., 10, Cheboksary, 428028, Russian Federation  
orcid.org/0000-0003-4213-4923

Kazan State Medical University  
Galembikova Aigul R.  
PhD, researcher of the Department of Pathology  
Butlerova str., 49, Kazan, 420012, Russian Federation  
orcid.org/0000-0002-0293-2974

Private Eye Center Vostok-Prozrenie  
Anisimova Natalia S.  
PhD, ophthalmologist  
P. Osipenko str., 10/1, Moscow, 123007, Russian Federation

Research Centre for Medical Genetics  
Vasilyeva Tatyana A.  
PhD, researcher of the laboratory of genetic epidemiology  
Moskvorechie str., 1, Moscow, 115478, Russian Federation  
orcid.org/0000-0002-6105-1632

Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Domyentyeva Luiza N.  
biologist, head of clinical laboratory  
Traktorstroiteley ave., 10, Cheboksary, 428028, Russian Federation

Kazan State Medical University  
Boichuk Sergey V.  
MD, head of the Department of Pathology  
Butlerova str., 49, Kazan, 420012, Russian Federation

Novosibirsk branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Trunov Alexander N.  
MD, deputy director for science  
Kolkhidskaya str., 10, Novosibirsk, 630071, Russian Federation

Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Pozdeyeva Nadezhda A.  
MD, deputy director for science  
Traktorstroiteley ave., 10, Cheboksary, 428028, Russian Federation  
orcid.org/0000-0003-3637-3645