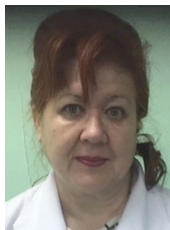


Современные представления о воспалении и регенерации при проникающих ранениях роговицы



Е.А. Созуракова



Е.В. Громанина



В.Г. Мозес

ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»
пр. Октябрьский, 22, Кемерово, 650056, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(2):181–187

Травма органа зрения является одной из актуальных проблем современной офтальмологии. Среди всех подобных травм наибольшую значимость представляют проникающие ранения роговицы. Новые данные о течении воспаления при травме роговицы позволяют прогнозировать течение посттравматического периода и улучшать исходы лечения. Иммунная привилегия роговицы является уникальной системой защиты собственных тканей от повреждений, вызванных реакциями системного иммунитета, которая реализуется при помощи нескольких механизмов. Современные исследования показывают, что заживление при травме роговицы представляет собой сложный каскад клеточных реакций, понимание которого еще далеко от завершения. Описан регенераторный потенциал клеточных популяций роговицы при ее повреждении. Нарушение барьерных свойств при ранениях роговицы лишает орган зрения иммунной привилегированности. Это инициирует запуск пулов мессенджеров ангиогенеза, ремоделирования и воспаления. Кроме изучения взаимодействия клеточных мессенджеров при травме и воспалении роговицы большое внимание исследователи уделяют клеточным реакциям. Рекрутирование иммунных клеток при травме роговицы опосредуется провоспалительными цитокинами, высвобождаемыми при повреждении из эпителиальных клеток и кератоцитов.

Ключевые слова: роговица, ранение роговицы, регенерация роговицы, воспаление при ранении роговицы

Для цитирования: Созуракова Е.А., Громанина Е.В., Мозес В.Г. Современные представления о воспалении и регенерации при проникающих ранениях роговицы. *Офтальмология*. 2020;17(2):181–187. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-2-181-187>

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

Конфликт интересов отсутствует



Features of the Content of Cellular Messengers of Inflammation in Eye Injuries

E.A. Sozurakova, E.V. Gromakina, V.G. Mozes

Hemerovo Regional Clinical Hospital

Oktyabrskiy ave, 22, Hemerovo, 650056, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(2):181–187

Eye injury is one of the actual problems in modern ophthalmology. Penetrating wounds of the cornea are the most significant among all eye injuries. New data on the course of inflammation in corneal injury will allow us to predict the course of the post-traumatic period and improve treatment outcomes. The corneal immune privilege is a unique system of protecting one's own tissues from damage caused by systemic immunity reactions, which is realized through several mechanisms. Modern research shows that healing from corneal injury is a complex cascade of cellular reactions, the understanding of which is still far from consummation. It was described the regenerative potential of cell populations of the cornea when it was damaged. Contravention of barrier properties in injuries of the cornea deprives the organ of vision of immune privilege. This violation initiates the launch of the messenger pools of angiogenesis, remodeling and inflammation. Besides studying the interaction of cellular messengers in cornea trauma and inflammation, researchers pay great attention to cellular reactions. Recruitment of immune cells during corneal injury is mediated by pro-inflammatory cytokines released during damage from epithelial cells and keratocytes.

Keywords: cornea, corneal injury, corneal regeneration, inflammation in corneal injury

For citation: Sozurakova E.A., Gromakina E.V., Mozes V.G. Features of the Content of Cellular Messengers of Inflammation in Eye Injuries. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(2):181–187. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-2-181-187>

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

There is no conflict of interests

Травма органа зрения является одной из актуальных проблем современной офтальмологии. Несмотря на то что эпидемиология травмы глаза точно не установлена, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире регистрируется около 55 миллионов случаев травмы органа зрения [1], из которых примерно 203 тысячи сопровождаются проникающим ранением глазного яблока [2]. В Российской Федерации частота травматического повреждения глаз в настоящее время составляет 114,5 человека на 100 тысяч населения [3].

Травма глаза всегда связана с риском серьезных медицинских последствий, среди которых особое место отводится снижению остроты зрения вплоть до односторонней или двусторонней слепоты [4]. Кроме того, травма органа зрения несет в себе бремя прямых и косвенных экономических потерь, обусловленных не только временной и стойкой нетрудоспособностью пострадавших, но и затратами на оказание медицинской помощи [5]. Например, в США среднегодовые расходы здравоохранения, связанные с травмами органа зрения у детей, в 2012–2014 гг. составили 66 миллионов долларов [6], а расходы на стационарную помощь в 2001–2014 гг. оценивались в 1,75 миллиарда долларов [7].

Среди всех травм органа зрения наибольшую значимость представляют проникающие ранения глаза, которые являются причиной слепоты или потери органа у 19 миллионов человек в мире [8, 9]. Среди проникающих ранений глаза наиболее часто встречаются роговичные. Такие травмы отличаются, кроме непосредственного повреждения роговицы, непредсказуемостью заживления и течения посттравматического периода,

что негативно сказывается на исходах лечения таких пациентов [10–14]. В связи с этим новые данные о течении воспаления и процессах регенерации при травме роговицы позволяют прогнозировать течение посттравматического периода и улучшать исходы лечения [15].

Исследования последних лет дали возможность выявить несколько ключевых анатомических и функциональных особенностей роговицы, которые вносят свой вклад в воспалительный и регенераторный процесс при ее травме.

Особенностью роговицы является наличие феномена различного регенеративного потенциала ее основных клеточных популяций — эпителия, эндотелия и кератоцитов стромы [16]. Известно, что роговица выполняет барьерную функцию, поэтому ее эпителий каждые 7–10 дней обновляется и соответственно обладает самым высоким регенеративным потенциалом [17]. Популяция эпителиальных клеток поддерживается находящимися на периферии роговицы стволовыми клетками области лимба (limbal stem cells, LSC), которые порождают временно делящиеся клетки (transient amplifying cell, TAC) [18]. TAC пролиферируют и мигрируют к центру, где совершают свое последнее деление, дифференцируются и поднимаются все ближе к поверхности, постоянно отшелушиваются с верхнего слоя роговицы. У пациентов с дефицитом LSC, обусловленным травмой (часто встречается при химической травме области лимба) или наследственными заболеваниями, посттравматический период протекает тяжелее и чаще сопровождается потерей зрения [19]. Кератоциты при травме запускают процесс ремоделирования поврежденного коллагена, однако имеют меньший

регенеративный потенциал [20, 21]. Наименьшей митотической активностью и регенеративной способностью обладает эндотелий роговицы [22], поэтому травмы с обширным поражением эндотелиальных клеток чаще сопровождаются помутнением роговицы из-за чрезмерного накопления жидкости в строме [23].

Течение посттравматического периода связано с такими известными феноменами, как ангиогенная и иммунная привилегия роговицы [24]. Несмотря на то что ангиогенная и иммунная привилегия роговицы описаны достаточно давно, данные о механизме их реализации постоянно обновляются [25–28]. Считается, что ангиогенная и иммунная привилегия роговицы тесно взаимосвязаны. Доказательством этого утверждения является тот факт, что при развитии патологической неоваскуляризации роговица, как правило, теряет иммунную привилегию [29].

Роговица является одной из немногих тканей, здоровое состояние которой определяется полным отсутствием кровеносных и лимфатических сосудов. В отличие от других тканей, незначительные повреждения и ангиогенные раздражители не приводят к ангио- и лимфогенезу в роговице [30]. Существует несколько предположений, объясняющих этот феномен. В нескольких исследованиях было установлено, что эпителий роговицы экспрессирует растворимые формы трех основных рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF): sVEGFR-1, sVEGFR-2, sVEGFR-3, которые, как предполагается, выступают в качестве рецепторов-ловушек, связывая ключевые ангиогенные факторы роста VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D, тем самым поддерживая аваскулярность роговицы [31, 32]. Есть данные, что в роговице экспрессируются дополнительные мощные антиангиогенные белки: ангиостатин (образуется при расщеплении белка плазмина), эндостатин (С-терминальный фрагмент коллагена типа XVIII), тромбоспондин-1 и тромбоспондин-2 (адгезивные белки, регулирующие взаимодействие клеток между собой и с внеклеточным матриксом, TSP1, TSP2) и фактор пигментного эпителия (Pigment epithelium-derived factor, PEDF) [33]. Основной антиангиогенный эффект этих белков связан с блокированием миграции и пролиферации эндотелиальных клеток сосудов [34]. Дополнительными молекулярными факторами ангиогенной привилегии роговицы считаются экспрессируемый ею белок IPAS (ингибитор домена PAS) и ингибирующий HIF-опосредованную (Hypoxia-inducible factor, HIF) активацию VEGF в роговице при гипоксии [35]. Тем не менее при тяжелой травме существующая антиангиогенная система роговицы может подавляться чрезмерной активацией ангиогенных факторов, что ведет к вторичному вращанию кровеносных и лимфатических сосудов из лимбальной области в роговицу [36, 37]. Считается, что воздействие травмы на это звено патогенеза является перспективным направлением в профилактике последующих осложнений.

Иммунная привилегия роговицы — уникальная система защиты собственных тканей от повреждений, вызванных реакциями системного иммунитета, которая реализуется при помощи нескольких механизмов [38].

Первым из них является блокада индукции иммунного ответа, в основе которой лежат морфологические особенности глазного яблока. Возможности внутриорганной сенсибилизации лимфоцитов ограничиваются отсутствием во внутренних отделах глаза лимфатической дренажной системы, а гематоофтальмический барьер препятствует миграции лейкоцитов, макрофагов и гранулоцитов через сосудистую стенку и непроницаем для макромолекул (антител, комплемента и факторов свертывания) [39–42].

Следующим механизмом является иммунологическое игнорирование, которое реализуется экспрессией поверхностных полиморфных белков, так называемых антигенов главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC), и антигенпрезентирующими клетками (antigen-presenting cell, APC) [43]. Исследования последних лет изменили представление о содержании APC в роговице, которые являются ключевым звеном иммунитета, экспонируя чужеродный антиген в комплексе с MHC на своей поверхности. Предположение, что APC в ткани роговицы практически отсутствуют, в настоящее время опровергнуто, при этом доказано, что в эпителии и строме роговицы представлены практически все типы иммунных клеток [44, 45].

Роговицу отличает повышенное содержание двух иммуномодулирующих белков: Fas-лиганд (CD95L) и *лиганд 1 запрограммированной клеточной смерти* (PD-L1) [46]. Fas-лиганд является трансмембранным белком типа II, принадлежит к семейству факторов некроза опухолей и представляет собой так называемый рецептор смерти, расположенный на поверхности клеток, активация которого приводит к апоптозу. *Лиганд 1 запрограммированной клеточной смерти* — это мембранный белок надсемейства иммуноглобулинов, который играет важную роль в отрицательной регуляции иммунной системы посредством предотвращения активации Т-лимфоцитов, что снижает аутоиммунность и повышает аутоотолерантность [47]. Оба белка способны подавлять чрезмерные иммунные ответы, ингибируя пролиферацию Т-клеток и вызывая их апоптоз.

Важной составляющей формирования иммунной привилегии роговицы является феномен «иммунного отклонения, связанного с передней камерой» — ACAID (anterior chamber associated immune deviation), подавляющий клеточные иммунные реакции, которые могут быть вызваны повреждением тканей [48]. Феномен ACAID изучен не до конца и заключается в создании иммуноотолерантности, обусловленной антигенспецифическим подавлением реакций гиперчувствительности замедленного типа, осуществляемой цитотоксическими Т-лимфоцитами, при ингибированной продукции антител В-лимфоцитами [49].

Современные исследования показывают, что заживление при травме роговицы представляет собой сложный каскад клеточных реакций, понимание которого еще далеко от завершения.

Регенерация эпителия при травме роговицы наиболее изучена. Эпителий роговицы, являясь наружным слоем, наиболее подвержен травматизации, поэтому для предупреждения инфицирования глубоких слоев эволюцией выработаны механизмы его быстрой регенерации [50]. В патофизиологии регенерации эпителия роговицы, наряду с пролиферацией и дифференцировкой базальных клеток, ключевое значение имеют сигнальные молекулы: эпидермальный фактор роста (Epidermal Growth Factor, EGF), белок, стимулирующий клеточный рост и клеточную дифференцировку эпителиального покрова; трансформирующий ростовой фактор β (Transforming growth factor beta, TGF- β), белок, контролирующий пролиферацию, клеточную дифференцировку; фактор роста гепатоцитов (HGF), гликопротеин, стимулирующий пролиферацию некоторых типов эпителиоцитов, а также клеток сосудистого эндотелия и меланоцитов; фактор роста кератиноцитов (keratinocyte growth factor KGF) [51].

Помимо этого, в регенерации эпителия участвуют роговичные нервы, опосредуя его пролиферацию такими сигнальными молекулами, как субстанция P (нейропептид из семейства тахикининов), кальцитонин-ген-связанный пептид (Calcitonin gene-related peptide, CGRP) и фактор роста нервов (nerve growth factor NGF) [52, 53]. Этот факт косвенно подтверждают данные о том, что у пациентов с дегенерацией роговичных нервов, например, при герпетической инфекции или диабетической полинейропатии, заживление эпителия роговицы протекает более длительно, тогда как применение рекомбинантных NGF и EGF его ускоряет [54, 55].

Поврежденные эпителиальные клетки играют важную роль в процессе регенерации стромы роговицы, выделяя цитокины IL-1 α , IL-1 β , CD95L, TNF α и запуская апоптоз кератоцитов в ране [56]. Граничащие с поврежденной областью стромы кератоциты дифференцируются в фибробласты и начинают мигрировать в рану. Процесс трансформации и миграции кератоцитов регулируется несколькими сигнальными белками: TGF β , тромбоцитарным фактором роста (platelet-derived growth factor, PDGF), основным фактором роста фибробластов (*basic fibroblast growth factor*, FGF-2) и EGF [57–59]. Интересные данные получены в отношении количества миофибробластов в ране стромы роговицы в зависимости от механизма травмы — наибольшее их количество определяется при разрывах, так как одной из важных функций миофибробластов является сокращение раны для более быстрого заживления [60]. После того как миофибробласты закрывают рану, их количество в строме медленно сокращается и начинается процесс ремоделирования стромы, который может занимать несколько лет [61].

Эндотелиальные клетки роговицы человека обладают низкой митотической активностью, поэтому заживление поврежденного эндотелия обычно ограничивается процессом реорганизации оставшихся клеток, которые закрывают поврежденный участок, возобновляют насосную функцию и ремоделируют базальную мембрану. При травме роговицы описан механизм эндотелиально-мезенхимального перехода (endothelial mesenchymal transition, EnMT), при котором эндотелиальные клетки приобретают свойства фибробластов и начинают пролиферировать [62]. Этот процесс считается патологическим, так как может сопровождаться потерей эндотелиальных клеток и помутнением роговицы из-за отложения экстрацеллюлярного матрикса [63]. Поэтому при трансплантации и при травмах роговицы перспективным направлением является использование различных способов ингибирования EnMT. Мишенью потенциальных препаратов могут быть клеточные сигнальные мессенджеры, участвующие в регуляции EnMT — трансформирующий фактор роста β (GF β), FGF-2, IL-1 β , транскрипционный фактор (NF κ B) [64].

Кроме изучения взаимодействия клеточных мессенджеров при травме и воспалении роговицы, большое внимание исследователей уделяется клеточным реакциям. Рекрутирование иммунных клеток при травме роговицы опосредуется провоспалительными цитокинами, высвобождаемыми при повреждении из эпителиальных клеток и кератоцитов. Наиболее значимыми медиаторами воспаления в настоящее время считаются IL-1, IL-6 и TNF α [65–67]. Рекрутированные лейкоциты из кровеносных сосудов лимба попадают в строму и мигрируют к месту раны.

Нейтрофилы первыми проникают в роговицу и обнаруживаются в ней уже через 2 часа после травмы. Установлено, что миграция нейтрофилов в роговицу идет двумя волнами, пики которых приходятся на 18 и 30 часов после травмы [68]. Экспериментальные работы на мышах показали, что нейтрофилы принимают важное участие в процессе заживления раны роговицы — у особей с пониженным содержанием нейтрофилов реэпителизация роговицы после истирания происходила дольше [69].

Следующими после нейтрофилов в поврежденную роговицу из лимбальных сосудов мигрируют макрофаги [70]. Кроме удаления поврежденных клеток при тяжелых травмах, они регулируют два важных механизма заживления: ангиогенез, необходимый для обеспечения процессов заживления, и дифференцировку фибробластов в миофибробласты, необходимую для быстрого закрытия раны. Ангиогенез при воспалении реализуется посредством экспрессии макрофагами высоких уровней VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D, потенцирующих пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов, а процесс дифференцировки реализуется путем экспрессии TGF- β [71].

Клетки естественных киллеров (NK), редко встречающиеся в неповрежденной роговице, при травме

накапливаются вокруг лимбальных сосудов и мигрируют в строуму роговицы от периферии к центру. Считается, что НК-клетки участвуют в организации воспалительного ответа роговицы, однако молекулярные механизмы этого процесса пока не открыты [72].

Первые попытки прогнозирования посттравматического периода при проникающих травмах глаза основывались на определении факторов риска и критериев, позволяющих оценить тяжесть травмы: время оказания помощи; размер, тип инородного тела, травмировавшего глазное яблоко; сроки удаления инородного тела; наличие и локализация разрыва сетчатки глаза и вовлечение в травму других внутриглазных структур и т. п. [73]. Однако, по признанию исследователей, использование предложенных способов прогнозирования в практической работе невозможно из-за двух проблем: низкого удельного веса выявленных факторов риска и сложности объективизации критериев, оценивающих степень тяжести повреждения [74–78]. В качестве примера можно привести обзор 2000 года, авторы которого предприняли попытку предикции посттравматического инфекционного эндофтальмита и пролиферативной витреоретинопатии у 130 пациентов при травмах глаз, вызванных внутриглаз-

ными или ретробульбарными инородными телами [79]. Были выявлены ведущие факторы риска развития посттравматических осложнений — удаление инородного тела через 24 часа после травмы и тип инородного тела. Однако авторы признают, что на результаты могло повлиять отсутствие в оцениваемых исследованиях единых критериев оценки тяжести повреждений [80].

В настоящее время перспективным направлением в понимании и прогнозировании течения посттравматического периода при травмах глаза является определение и оценка молекулярных маркеров воспаления. В последние пять лет получены революционные данные об участии в воспалении различных групп клеток и клеточных мессенджеров, о процессе регенерации тканей глаза, обновляющие наше представление о патогенезе воспаления и открывающие широкие возможности для предикции и разработки новых методов лечения таких пациентов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Созуракова Е.А. — концепция и дизайн статьи; сбор материала, написание статьи, оформление библиографического списка;
Громакина Е.В. — научное и техническое редактирование;
Мозес В.Г. — сбор материала, написание статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Банта Джеймс Т. Травма глаза. Пер. с англ. М.: Мед. лит.; 2013:256. [Banta James T. *Ocular Trauma*. Moscow: Medicinskaja literatura; 2013:256 (In Russ.).]
2. Hoskin A.K., Mackey D.A., Keay L., Agrawal R., Watson S. Eye Injuries across history and the evolution of eye protection. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(6):637–643. DOI: 10.1111/aos.14086
3. Петраевский А.В., Гндоян И.А., Тришкин К.С., Виноградов А.Р. Глазной травматизм в Российской Федерации. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(4):80–83. [Petraevsky A.V., Gndoyan I.A., Trishkin K.S., Vinogradov A.R. Ocular traumatism in Russian Federation. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2018;134(4):80–83 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma201813404180
4. Sharma S., Thapa R., Bajimaya S., Pradhan E., Poudyal G. Clinical characteristics and visual outcome, prognostic factor, visual acuity and globe survival in posterior segment intraocular foreign body at Tilganga Institute of Ophthalmology. *Nepal J Ophthalmol.* 2018;10(19):66–72. DOI: 10.3126/nepjoph.v10i1.21691
5. Micieli J.A., Easterbrook M. Clin Sports Med. *Eye and Orbital Injuries in Sports*. 2017;36(2):299–314. DOI: 10.1016/j.csm.2016.11.006
6. Luo H., Shrestha S., Zhang X., Saaddine J., Zeng X., Reeder T. Trends in Eye Injuries and Associated Medical Costs among Children in the United States, 2002–2014. *Ophthalmic Epidemiol.* 2018;25(4):280–287. DOI: 10.1080/09286586.2018.1441425
7. Ifikhar M., Latif A., Usmani B., Canner J.K., Shah S.M.A. Trends and Disparities in Inpatient Costs for Eye Trauma in the United States (2001–2014). *Am J Ophthalmol.* 2019;207:1–9. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.05.021
8. Morescalchi F., Duse S., Gambicorti E., Romano M.R., Costagliola C., Semeraro F. Proliferative vitreoretinopathy after eye injuries: an overexpression of growth factors and cytokines leading to a retinal keloid. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:269787. DOI: 10.1155/2013/269787
9. Травмы глаза. Под общ. ред. Гундоровой Р.А. Нероева В.В., Кашникова В.В. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014:560. [Gundorova R.A., Neroev V.V., Kashnikov V.V., editors. *Eye injuries*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2014:560 (In Russ.).]
10. Нероев В.В., Гундорова Р.А., Алексеева И.Б., Галчин А.А. Восстановление жизненных функций глаза: дальнейшие пути и направления работ по проблеме травм органа зрения. *Медицина катастроф*. 2010;3(71):31–33. [Neroev V.V., Gundorova R.A., Alexeeva I.B., Galchin A.A. Eye Functional Recovery: Ways and Directions of Further Work on Eye Trauma Problem. *Emergency Medicine = Medicina katastrof*. 2010;3(71):31–33 (In Russ.).]
11. Reorganized text. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(5):428. DOI: 10.1001/jamaoto.2015.0540
12. Baillif S., Paoli V. Open-globe injuries and intraocular foreign bodies involving the posterior segment. *J Fr Ophthalmol.* 2012;35(2):136–145. DOI: 10.1016/j.jfo.2011.08.003
13. Abouammoh M.A., Al-Mousa A., Gogandi M., Al-Mezaine H., Osman E., Alsharidah A.M., et al. Prophylactic intravitreal antibiotics reduce the risk of post-traumatic endophthalmitis after repair of open globe injuries. *Acta Ophthalmol.* 2018; 96(3):e361–e365. DOI: 10.1111/aos.13531
14. El Chehab H., Renard J.P., Dot C. Post-traumatic endophthalmitis. *J Fr Ophthalmol.* 2016;39(1):98–106. DOI: 10.1016/j.jfo.2015.08.005
15. Baillif S., Paoli V. Open-globe injuries and intraocular foreign bodies involving the posterior segment. *J Fr Ophthalmol.* 2012;35(2):136–145. DOI: 10.1016/j.jfo.2011.08.003
16. Nowell C.S., Raddtke F. Corneal epithelial stem cells and their niche at a glance. *Corneal epithelial stem cells and their niche at a glance. J Cell Sci.* 2017;130:1021–1025. DOI: 10.1242/jcs.198119
17. Dziasko M.A., Tuft S.J., Daniels J.T. Limbal melanocytes support limbal epithelial stem cells in 2D and 3D microenvironments. *Exp Eye Res.* 2015;138:70–79. DOI: 10.1016/j.exer.2015.06.026
18. Bath C., Muttuvellu D., Emmersen J., Vorum H., Hjortdal J., Zachar V. Print 2013. Transcriptional dissection of human limbal niche compartments by massive parallel sequencing. *PLoS One.* 2013;8(5):e64244. DOI: 10.1371/journal.pone.0064244
19. Bian F., Xiao Y., Zaheer M., Volpe E.A., Pflugfelder S.C., Li D.Q., de Paiva C.S. Inhibition of NLRP3 Inflammasome Pathway by Butyrate Improves Corneal Wound Healing in Corneal Alkali Burn. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3). pii: E562. DOI: 10.3390/ijms18030562
20. Nowell C.S., Odermatt P.D., Azzolin L., Hohnel S., Wagner E.F., Fantner G.E., et al. Chronic inflammation imposes aberrant cell fate in regenerating epithelia through mechanotransduction. *Nat. Cell Biol.* 2016;18:168–180. DOI: 10.1038/ncb3290
21. Jumbalatt M.M., Willer S.S. Corneal endothelial repair. Regulation of prostaglandin E2 synthesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(7):1294–1301.
22. Castro-Muñozledo F. Review: corneal epithelial stem cells, their niche and wound healing. *Mol Vis.* 2013;19:1600–1613.
23. Kawakita T., Higa K., Shimmura S., Tomita M., Tsubota K., Shimazaki J. Fate of corneal epithelial cells separated from limbus in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8132–8137. DOI: 10.1167/iiov.11-7984
24. Труфанов С.В., Суббот А.М., Малозен С.А., Крахмалев Д.А. Гипотеза иммунной привилегии роговицы и патофизиология отторжения кератотрансплантата. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(5):117–124. [Trufanov S.V., Subbot A.M., Malozhen S.A., Krakhmalov D.A. Hypothesis of immune privilege of the cornea and pathophysiology of graft rejection. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2016;132(5):117–124 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma20161325117-124
25. Mobaraki M., Abbasi R., Omidian Vandchali S., Ghaffari M., Mozartzadeh F., Mozafari M. Corneal Repair and Regeneration: Current Concepts and Future Directions. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:135. DOI: 10.3389/fbioe.2019.00135
26. Омеляненко Н.П., Ковалев А.В., Сморгчов М.М., Мишина Е.С. Структура собственного вещества роговицы глаза человека. *Морфология*. 2017;151(3):93. [Omelyanenko N.P., Kovalev A.V., Smorchkov M.M., Mishina Ye.S. Structure of the corneal substantia propria of the human eye. *Morphology = Morfologiya*. 2017;151(3):93 (In Russ.).]
27. Parreno J., Cheng C., Nowak R.B., Fowler V.M. The effects of mechanical strain on mouse eye lens capsule and cellular microstructure. *Mol Biol Cell.* 2018;29(16):1963–1974. DOI: 10.1091/mbc.E18-01-0035
28. Шевлюк Н.Н., Радченко А.В., Стадников А.А. Структурно-функциональные основы физиологической и репаративной регенерации тканей роговицы. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2019;8(2):82–90 [Shevlyuk N.N., Rad-

- chenko A.V., Stadnikov A.A. The Structural and Functional Basis of Physiological and Reparative Regeneration of Corneal Tissues. *Journal of Anatomy and Histopathology = Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2019;8(2):82–90. (In Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-2-82-90
29. Niederkorn J.Y. High-risk corneal allografts and why they lose their immune privilege. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:493–497. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328333dffa1
 30. Cursiefen C. Immune privilege and angiogenic privilege of the cornea. *Chem Immunol Allergy*. 2007;92:50–57. DOI: 10.1159/000099253
 31. Kim J.K., Jin H.S., Suh H.W., Jo E.K. Negative regulators and their mechanisms in NLRP3 inflammasome activation and signaling. *Immunol Cell Biol*. 2017;95(7):584–592. DOI: 10.1038/icb.2017.23
 32. Singh N., Tiem M., Watkins R., Cho Y.K., Wang Y., Olsen T., Uehara H., Mamalis C., Luo L., Oakley Z., Ambati B.K. Soluble vascular endothelial growth factor receptor 3 is essential for corneal lymphaticity. *Blood*. 2013 May 16;121(20):4242–4249. DOI: 10.1182/blood-2012-08-453043
 33. Cursiefen C., Masli S., Ng T.F., Dana M.R., Bornstein P., Lawler J., Streilein J.W. Roles of thrombospondin-1 and -2 in regulating corneal and iris angiogenesis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(4):1117–1124. DOI: 10.1167/iov.03-0940
 34. Gao X., Guo K., Santosa S.M., Montana M., Yamakawa M., Hallak J.A., et al. Application of corneal injury models in dual fluorescent reporter transgenic mice to understand the roles of the cornea and limbus in angiogenic and lymphangiogenic privilege. *Sci Rep*. 2019;9(1):12331. DOI: 10.1038/s41598-019-48811-z
 35. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012;148:399–408. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021
 36. Bath C. Human corneal epithelial subpopulations: oxygen dependent ex vivo expansion and transcriptional profiling. *Acta Ophthalmol*. 2013;91 Thesis 4:1–34. DOI: 10.1111/aos.12157
 37. Cursiefen C., Chen L., Dana M.R., Streilein J.W. Corneal lymphangiogenesis: evidence, mechanisms, and implications for corneal transplant immunology. *Cornea*. 2003;22(3):273–281. DOI: 10.1097/00003226-200304000-00021
 38. Niederkorn J. Corneal Transplantation and Immune Privilege. *Int Rev Immunol*. 2013;32(1):57–67. DOI: 10.3109/08830185.2012.737877
 39. Chauhan S.K., Dohlman T.H., Dana R. Corneal Lymphatics: Role in Ocular Inflammation as Inducer and Responder of Adaptive Immunity. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5. PII: 1000256. DOI: 10.4172/2155-9899.1000256
 40. Cunha-Vaz J., Bernardes R., Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21 Suppl 6:S3–9. DOI: 10.5301/EJO.2010.6049
 41. Ji Y.W., Lee J.L., Kang H.G., Gu N., Byun H., Yeo A., et al. Corneal lymphangiogenesis facilitates ocular surface inflammation and cell trafficking in dry eye disease. *Ocul Surf*. 2018;16(3):306–313. DOI: 10.1016/j.jtos.2018.03.008
 42. Гаврилова Т.В., Чуприна В.В., Давыдова Е.В., Черешнева М.В., Черешнев В.А., Шилов Ю.И. Иммуномодулирующее действие миелиноидов при его включении в комплексную терапию пациентов с проникающим ранением глаза. *Медицинская иммунология*. 2008;10(2–3):239–244. [Gavrilova T.V., Chuprina V.V., Davydova E.V., Cheresheva M.V., Chereshev V.A., Shilov Yu.I. Immunomodulatory action of myeloid under its inclusion in complex therapy of patients with penetrating ocular injuries. *Medical Immunology = Medicinskaja immunologija*. 2008;10(2–3):239–244. (In Russ.)].
 43. Chong E., Dana M. Graft failure IV. Immunologic mechanisms of corneal transplant rejection. *International Ophthalmology*. 2007;28(3):209–222. DOI: 10.1007/s10792-007-9099-9
 44. Brissette-Storkus C.S., Reynolds S.M., Lepisto A.J., Hendricks R.L. Identification of a novel macrophage population in the normal mouse corneal stroma. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(7):2264–2271.
 45. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант; 2018:511. [Simbircev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases Sankt-Peterburg: Foliant; 2018:511. (In Russ.)].
 46. Meng Q., Yang P., Li B., Zhou H., Huang X., Zhu L., Ren Y., Kijlstra A. CD4⁺PD-1⁺ T cells acting as regulatory cells during the induction of anterior chamber-associated immune deviation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(10):4444–4452. DOI: 10.1167/iov.06-0201
 47. Hori J., Wang M., Miyashita M., Tanemoto K., Takahashi H., Takemori T., et al. B7-H1-Induced Apoptosis as a Mechanism of Immune Privilege of Corneal Allografts. *J Immunol*. 2006;177(9):5928–5935. DOI: 10.4049/jimmunol.177.9.5928
 48. Wilbanks G.A., Streilein J.V. Studies on the induction of anterior chamber-associated immune deviation (ACAID). I. Evidence that an antigen specific, ACAID-inducing, cell-associated signal exists in the peripheral blood. *J Immunol*. 1991;146(8):2610–2617.
 49. Соломатина М.В., Лихванцева В.Г., Колесников Д.В. Иммунологические аспекты глаукомы. *Практическая медицина*. 1917;3(104):16–21. [Solomatina M.V., Likhvantseva V.G., Kolesnikov A.V. Immunological aspects of glaucoma. *Practical medicine = Prakticheskaya medicina*. 1917;3(104):16–21. (In Russ.)].
 50. Ljubimov A.V., Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res*. 2015;49:17–45. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.07.002
 51. Spadea L., Giammaria D., Trabucco P. Corneal wound healing after laser vision correction. *Br. J. Ophthalmol*. 2016;100:28–33. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306770
 52. Norman Anthony W., Henry Helen L. Hormones. 3rd ed. Elsevier. Academic Press; 2014:430. DOI: 10.1016/C2009-0-02025-X
 53. Yamaguchi T., Hamrah P., Shimazaki J. Bilateral Alterations in Corneal Nerves, Dendritic Cells and Tear Cytokine Levels in Ocular Surface Disease. *Cornea*. 2016;35(Suppl 1):S65–S70. DOI: 10.1097/ICO.00000000000000989
 54. Shaheen B.S., Bakir M., Jain S. Corneal nerves in health and disease. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(3):263–285. DOI: 10.1016/j.survophthal.2013.09.002
 55. Blanco-Mezquita T., Martinez-Garcia C., Prouen R., Zieske J.D., Bonini S., Lambiase A., Merayo-Llones J. Nerve growth factor promotes corneal epithelial migration by enhancing expression of matrix metalloproteinase-9. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(6):3880–3890. DOI: 10.1167/iov.12-10816
 56. Ambrósio R. Jr., Kara-José N., Wilson S.E. Early Keratocyte Apoptosis after Epithelial Scrape Injury in the Human Cornea. *Exp Eye Res*. 2009;89(4):597–599. DOI: 10.1016/j.exer.2009.06.003
 57. Eming S.A., Martin P., Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med*. 2014;6(265):265sr6. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009337
 58. Petroll W.M., Kivanany P.B., Hagenasr D., Graham E.K. Corneal fibroblast migration patterns during intrastromal wound healing correlate with ECM structure and alignment. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:7352–7361. DOI: 10.1167/iov.15-17978
 59. Jester J.V., Ho-Chang J. Modulation of cultured corneal keratocyte phenotype by growth factors/cytokines control in vitro contractility and extracellular matrix contraction. *Exp Eye Res*. 2003;77:581–592. DOI: 10.1016/S0014-4835(03)00188-x
 60. McKay T.B., Hutcheon A.E.K., Zieske J.D. Biology of corneal fibrosis: soluble mediators, integrins, and extracellular vesicles. *Eye (Lond)*. 2020;34(2):271–278. DOI: 10.1038/s41433-019-0736-0
 61. Medeiros C.S., Marino G.K., Santhiago M.R., Wilson S.E. The Corneal Basement Membranes and Stromal Fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(10):4044–4053. DOI: 10.1167/iov.18-24428
 62. Roy O., Leclerc V.B., Bourget J.-M., Thériault M., Proulx S. Understanding the process of corneal endothelial morphological change in vitro. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:1228–1237. DOI: 10.1167/iov.14-16166
 63. Miyamoto T., Sumioka T., Saika S. Endothelial mesenchymal transition: A therapeutic target in retrocorneal membrane. *Cornea*. 2010;29 Suppl 1:S52–S56. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181ef36a
 64. Lee J.G., Ko M.K., Kay E.P. Endothelial mesenchymal transformation mediated by IL-1β-induced FGF-2 in corneal endothelial cells. *Exp Eye Res*. 2012;95:35–39. DOI: 10.1016/j.exer.2011.08.003
 65. Дикинов З.Х. Поиск надежных и информативных молекулярных маркеров воспаления при посттравматическом увеите. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2013;3:33–38. [Dikinov Z.H. A search for reliable and informative molecular markers of inflammation in post-traumatic uveitis. *Bulletin "Man and His Health" = Kursk Scientific and Practical*. 2013;3:33–38. (In Russ.)].
 66. Козарийчук Н.Я. Современные данные о механизмах иммунной дисфункции при повреждении переднего отдела глазного яблока (обзор литературы). *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016;15(2(1)):210–214. [Kozariychuk N.Ya. Current data on the immune dysfunction mechanisms in case of damage to the anterior eyeball (literature review). *Clinical and experimental pathology = Klinichna ta eksperimentalna patologija*. 2016;15(2(1)):210–214. (In Ukr.)].
 67. Mohan R.R., Morgan B.R., Anumanthan G., Sharma A., Chaurasia S.S., Rieger F.G. Characterization of Inhibitor of differentiation (Id) proteins in human cornea. *Exp Eye Res*. 2016;146:145–153. DOI: 10.1016/j.exer.2015.12.003
 68. Li Z., Burns A.R., Smith C.W. Two waves of neutrophil emigration in response to corneal epithelial abrasion: Distinct adhesion molecule requirements. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:1947–1955. DOI: 10.1167/iov.05-1193
 69. Marrazzo G., Bellner L., Halilovic A., Volti G.L., Drago F., Dunn M.W., Schwartzman M.L. The role of neutrophils in corneal wound healing in HO-2 null mice. *PLoS One*. 2011;6:e21180. DOI: 10.1371/journal.pone.0021180
 70. Zhang C., Ding H., He M., Liu L., Li G., Niu B., Zhong X. Comparison of Early Changes in Ocular Surface and Inflammatory Mediators between Femtosecond Lenticule Extraction and Small-Incision Lenticule Extraction. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149503. DOI: 10.1371/journal.pone.0149503
 71. Watari K., Nakao S., Fotovati A., Basaki Y., Hosoi F., Bereczky B., et al. Role of macrophages in inflammatory lymphangiogenesis: Enhanced production of vascular endothelial growth factor C and D through NF-κB activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;377:826–831. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.10.077
 72. Liu Q., Smith C.W., Zhang W., Burns A.R., Li Z. NK cells modulate the inflammatory response to corneal epithelial abrasion and thereby support wound healing. *Am J Pathol*. 2012;181(2):452–462. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.04.010
 73. Bhagat N., Nagori S., Zarbin M. Post-traumatic Infectious Endophthalmitis. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(3):214–251. DOI: 10.1016/j.survophthal.2010.09.002
 74. Szijártó Z., Gaál V., Kovács B., Kuhn F. Prognosis of penetrating eye injuries with posterior segment intraocular foreign body. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(1):161–165. DOI: 10.1007/s00417-007-0650-1
 75. Loporchio D., Mukkamala L., Gorukanti K., Zarbin M., Langer P., Bhagat N. Intraocular foreign bodies: A review. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(5):582–596. DOI: 10.1016/j.survophthal.2016.03.005
 76. Sharma S., Thapa R., Bajimaya S., Pradhan E., Poudyal G. Clinical characteristics and visual outcome, prognostic factor, visual acuity and globe survival in posterior segment intraocular foreign body at Tilganga Institute of Ophthalmology. *Nepal J Ophthalmol*. 2018;10(19):66–72. DOI: 10.3126/nepjoph.v10i1.21691
 77. Волик Е.И., Архипова Л.Т. Особенности клинического течения раневого процесса в глазу. *Вестник офтальмологии*. 2000;116(2):11–13 [Volik E.I., Arhipova L.T. Features of the clinical course of the wound process in the eye. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2000;116(2):11–13. (In Russ.)].

78. Волков В.В. Открытая травма глаза. СПб.: ВМедА; 2016:280. [Volkov V.V. Open eye injury. Saint Petersburg: Military Medical Academy; 2016:280 (In Russ.)].
79. Jonas J.B., Knorr H.L., Budde W.M. Prognostic factors in ocular injuries caused by intraocular or retrobulbar foreign bodies. *Ophthalmology*. 2000;107(5):823–828. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00079-8
80. Нероев В.В., Гундорова Р.А. Диагностика и удаление инородных тел. анализ разработок института за 40 лет. *Офтальмология*. 2010;7(2):7–10. [Neroev V.V., Gundorova R.A. Diagnostics and removal of foreign bodies: Analysis of Institute developments for 40 years. *Ophthalmology = Ophthalmology in Russia* (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГКУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»
Созуракова Евгения Алексеевна
врач-офтальмолог
пр. Октябрьский, 22, Кемерово, 650056, Российская Федерация

ГКУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»
Громакина Елена Владимировна
офтальмолог
пр. Октябрьский, 22, Кемерово, 650056, Российская Федерация

ГКУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»
Мозес Вадим Гельевич
заместитель главного врача по науке
доктор медицинских наук, доцент
пр. Октябрьский, 22, Кемерово, 650056, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Kemerovo Regional Clinical Hospital
Sozurakova Evgenia A.
ophthalmologist
Oktyabrskiy ave., 22, Kemerovo, 650056, Russian Federation

Kemerovo Regional Clinical Hospital
Gromakina Elena V.
ophthalmologist
Oktyabrskiy ave., 22, Kemerovo, 650056, Russian Federation

Kemerovo Regional Clinical Hospital
Mozes Vadim G.
MD, Associate Professor, deputy chief medical officer, head of the Ophthalmology course
Oktyabrskiy ave., 22, Kemerovo, 650056, Russian Federation