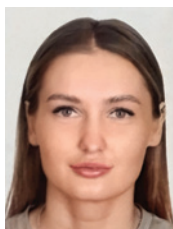


Протеомный анализ слезы как перспективный метод диагностики синдрома сухого глаза

Л.Р. Тахаюва^{1,2}О.И. Кривошеина¹И.А. Попов^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация

² ФГБУН «Северский биофизический научный центр» Федерального медико-биологического агентства России
пер. Чекист, 7, корп. 2, Северск, Томская область, 636039, Российская Федерация

³ ФГАБОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»
Институтский пер., 9, Долгопрудный, Московская область, 141701, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(2):264–269

Одним из наиболее распространенных заболеваний органа зрения, характеризующихся потерей гомеостаза слезной пленки с нарушением ее стабильности и гиперосмолярности, является синдром сухого глаза (ССГ). В статье представлен обзор современной научной литературы, отражающий распространенность и основные факторы патогенеза ССГ, а также перспективы применения протеомного картирования, оказывающего существенную помощь в изучении закономерностей развития и прогрессирования заболевания. Детально рассматриваются методологические основы забора слезной жидкости для исследования, а также анализируются современные данные об изменениях биохимического состава слезной жидкости при ССГ.

Ключевые слова: синдром сухого глаза, глазная поверхность, слеза, протеомный анализ, офтальмология

Для цитирования: Тахаюва Л.Р., Кривошеина О.И., Попов И.А. Протеомный анализ слезы как перспективный метод диагностики синдрома сухого глаза. *Офтальмология*. 2024;21(2):264–269. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-2-264-269>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Proteomic Analysis of Tears as a Promising Method for Diagnosing Dry Eye Syndrome

L.R. Takhauova^{1,2}, O.I. Krivosheina¹, I.A. Popov³

¹ Siberian State Medical University
Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Seversk Biophysical Research Center of the Center of the Federal Medical and Biological Agency
Chekist Lane, 2/7, Seversk, Tomsk Region, 636039, Russian Federation

³ Moscow Institute of Physics and Technology
Institute Lane, 9, Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(2):264–269

One of the most common diseases of the organ of vision, characterized by a loss of homeostasis of the tear film, with a violation of the stability of the tear film and its hyperosmolarity, is the dry eye syndrome (DES). The article presents a review of modern scientific literature, reflecting the prevalence and main factors of the pathogenesis of DES, as well as evaluating the prospects for the use of proteomic mapping, which provides significant assistance in studying the patterns of development and progression of the disease. The methodological foundations of tear collection for research are considered in detail, and current data on changes in the biochemical composition of tear fluid in DES are analyzed.

Keywords: dry eye syndrome, ocular surface, tear fluid, proteomic analysis, ophthalmology

For citation: Takhauova L.R., Krivosheina O.I., Popov I.A. Proteomic Analysis of Tears as a Promising Method for Diagnosing Dry Eye Syndrome. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(2):264–269. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-2-264-269>

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

There is no conflict of interests.

Синдром сухого глаза (ССГ) является одним из наиболее часто встречающихся в мире поражений глазной поверхности и представляет собой мультифакториальное заболевание, характеризующееся нарушением гомеостаза слезной пленки с изменением ее стабильности и сопровождающееся офтальмологическими симптомами [1, 2].

Распространенность ССГ среди населения во всем мире колеблется от 5 до 75 % [1, 3], что позволяет отнести данную нозологию к одной из актуальных проблем охраны здоровья [4]. Кроме того, в настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости ССГ [5]. За последние 30 лет частота встречаемости ССГ увеличилась в 4,5 раза, и заболевание диагностируется почти у каждого второго пациента, впервые обратившегося к офтальмологу [6–9].

Как известно [10, 11], качество жизни является составной частью комплексной характеристики физического, психологического и социального функционирования человека, основанной на субъективном восприятии своего состояния, а с медицинской точки зрения оно связано с состоянием здоровья. Согласно наблюдениям, наличие ССГ оказывает заметное негативное влияние на качество жизни пациентов, вплоть до профессиональной непригодности в тяжелых случаях [12, 13].

Тем не менее ССГ и на современном этапе остается одним из недооцененных заболеваний в офтальмологии [14]. Медико-экономические проблемы, связанные с ССГ, подразделяются на две категории: прямые расходы, такие как оплата медицинских услуг, приобретение

лекарств, и косвенные расходы, такие как отсутствие на работе по болезни, снижение производительности [15]. По данным японских ученых [16], ежегодные прямые затраты на медицинские расходы, связанные с ССГ, в 2021 г. составили 530 долларов на человека, а косвенные затраты — 741 доллар.

Основными причинами развития ССГ являются возрастные физиологические изменения органа зрения, наличие сопутствующих системных и местных заболеваний (синдром Шегрена, аутоиммунные заболевания и др.), а также воздействие внешних факторов, приводящих к повышенному испарению слезной жидкости и пр. С возрастом наблюдается постепенное снижение секреции слезы и ее составных компонентов — муцина, липидов — слезными и мейбомиевыми железами, что сопровождается нарушением состава и стабильности слезной пленки. Кроме того, под воздействием внешних факторов происходит ускоренное испарение слезной пленки, способствуя развитию ксеротических изменений роговицы и конъюнктивы [17–19].

Глазная поверхность является чувствительной структурой, постоянно подвергающейся воздействию различных экзо- и эндогенных факторов: от неблагоприятной экологической обстановки до аутоиммунных и аллергических заболеваний, применения ряда лекарственных средств (антигистаминные препараты, оральные контрацептивы, диуретики и др.) [20–24]. Негативное влияние на состояние глазной поверхности оказывает проведение различных оперативных вмешательств на органе

зрения (рефракционные операции, факоэмульсификация и др.), а также работа во вредных и/или опасных условиях труда, например при хроническом воздействии ионизирующего излучения на объектах использования атомной энергии [25–27]. Выявление указанных факторов является важным условием своевременной и правильной постановки диагноза ССГ.

В настоящее время основными патогенетическими механизмами ССГ являются уменьшение слезопродукции и чрезмерное испарение слезной жидкости, приводящие к гиперосмолярности слезы [28]. Это, в свою очередь, сопровождается повышением синтеза и секреции провоспалительных цитокинов, например интерлейкинов, фактора некроза опухоли альфа и матриксной металлопротеиназы, которые путем воздействия на муцин гликокаликса бокаловидных клеток конъюнктивы и активизации Т-хелперов — Th1, Th17 и CD4 нарушают целостность эпителия глазной поверхности [29, 30].

Не менее важная роль в патогенезе ССГ отводится дисфункции мейбомиевых желез, секрет которых участвует в образовании липидного слоя слезной пленки. Патогенетически различают две формы дисфункции мейбомиевых желез — рубцовую и нерубцовую. Рубцовая форма возникает при сужении протоков мейбомиевых желез, трахоме и эритеме, что, в свою очередь, приводит к уплотнению мейбума и ухудшению его оттока. Нерубцовая форма возникает вследствие атрофии мейбомиевых желез на фоне различных дерматологических заболеваний (акне, псориаз, дерматит), вызывающих гиперкератинизацию выводных протоков [28].

Однако необходимо отметить, что многие аспекты патогенеза ССГ до настоящего времени остаются дискуссионными. Существенную помощь в изучении механизмов развития и прогрессирования данного заболевания может оказать протеомное картирование, позволяющее анализировать белковый состав того или иного биологического материала пациента, например слезной жидкости. Обнаружение так называемых «биологических маркеров» различных заболеваний, например глазной поверхности, существенно облегчит проведение дифференциально-диагностического поиска [31, 32].

Для протеомного анализа ССГ используется слеза, являющаяся одной из самых доступных биологических жидкостей [33].

Слезная жидкость представляет собой поликомпонентную систему, в которой активно протекают метаболические, иммунологические, регуляторные и защитные процессы. В состав слезы входит 1–2 % неорганических электролитов и органических веществ с различной молекулярной массой, остальные 98–99 % составляет вода. Среди неорганических веществ слезы обнаруживаются натрий, хлор, кальций, калий, медь, цинк и др., поддерживающие ее кислотно-щелочное равновесие и осмолярность [2].

В органическом составе слезы преобладают белки, роль которых заключается в обеспечении нормальной кислотности и онкотического давления. Общее количество уникальных белков слезы до настоящего времени не определено, однако, согласно публикациям последних лет, на сегодняшний день уже идентифицировано около 1620 вариантов белковых молекул [34]. Среди белков с высокой концентрацией (мг/мл) в общем объеме слезной жидкости присутствуют лизоцим, лактоферрин, сывороточный альбумин, секреторный альбумин А, липокалин-1, липофилин, лакритин и пролин; среди белков со средней концентрацией (от мг/мл до нг/мл) — различные цитокины и факторы роста.

Ферментный состав слезы представлен трансферазой, гидролазой, синтетазой, дигидрогеназой и др., обнаружение которых свидетельствует об активных метаболических процессах в ней [2]. Помимо этого, в слезной жидкости содержатся липиды, холестерин, фосфолипиды и другие продукты обмена жиров [34].

Среди неспецифических факторов защиты глазной поверхности в слезе присутствуют лизоцим, лактоферрин, простагландины группы Е и F, иммуноглобулины класса А, а- и b- сиаловые кислоты, гистамин, а также ингибиторы протеолитических ферментов [35]. В случае воспаления поверхности глазного яблока и его придаточного аппарата в слезной жидкости обнаруживаются медиаторы воспаления, а также С-реактивный белок, интерферон, серотонин и др.

ПРОТЕОМНЫЙ АНАЛИЗ СЛЕЗЫ

Разделение, идентификация и количественное определение белков слезной жидкости при протеомном анализе осуществляются с помощью различных аналитических подходов [36]. Учитывая ограниченный объем получаемой для исследования слезы и существенный диапазон массы входящих в ее состав компонентов, рекомендуется проведение жидкостной хроматографии в сочетании с tandemной масс-спектрометрией [37].

Необходимо отметить, что существенное влияние на результат протеомного картирования слезной жидкости оказывают такие этапы исследования, как сбор, хранение и обработка получаемого материала.

ЗАБОР ПРОБ СЛЕЗЫ ДЛЯ ПРОТЕОМНОГО АНАЛИЗА

В настоящее время для забора слезы используются тест-полоски Ширмера, представляющие собой бумажные полоски, один конец которых перед манипуляцией загибают на 0,5 см и помещают за нижнее веко на 5 минут [38]. Преимуществами данного метода является малоинвазивность, простота транспортировки и хранения, а также легкость проведения диагностической манипуляции, не требующей специального обучения лиц, выполняющих забор проб [32, 39]. Однако при проведении диагностического забора слезы необходимо учитывать, что непосредственное размещение

тест-полоски в конъюнктивальной полости исследуемого глаза вызывает рефлекторное слезотечение, потенциально способное менять белковый состав слезной жидкости [40]. В связи с этим важным и неукоснительно выполняемым требованием забора слезы для протеомного анализа является осторожное размещение тест-полоски за нижним веком.

Существуют различные варианты тест-полосок Ширмера, отличающиеся как по внешнему виду, так и по физико-химическим свойствам, например по объему поглощения слезной жидкости [41].

ПОДГОТОВКА И ХРАНЕНИЕ ПРОБ

При заборе слезы посредством тест-полосок Ширмера используются различные методы извлечения белка из полоски, среди которых наиболее простым является центрифугирование. Тест-полоску, смоченную слезой, помещают в пробирку объемом 0,5 мл и центрифугируют в течение 5 мин при скорости 13 000 об/мин. Под воздействием центробежной силы слезная жидкость вытягивается из полоски фильтрованной бумаги и осаждается на дне пробирки [42, 43].

Хранение полученных образцов слезы возможно в течение долгого времени благодаря применению специального метода высушивания и строгому соблюдению температурного режима как при хранении проб — рекомендуемая температура -20°C , так и при их транспортировке с температурой -80°C . В случае несоблюдения температурного режима концентрация белка в образцах слезной жидкости значительно снижается [44].

Четкое соблюдение правил подготовки, хранения и транспортировки проб слезной жидкости позволяет избежать погрешности в определении количественного состава слезы, что обеспечивает возможность корректной идентификации белков-«маркеров» различных заболеваний глазной поверхности, в том числе и при ССГ.

Согласно опубликованным данным [45–48], в ходе протеомного картирования слезы при ССГ выявлено статистически значимое снижение концентрации таких белков, как липокалин-1, лактоферрин, пролактин-индуцированный белок, ангиогенин и альфа-енолаза, что связано прежде всего с уменьшением водного компонента слезной пленки.

При этом снижение уровня лактоферрина в слезе обнаруживается уже на начальной стадии заболевания, что, несомненно, повышает его диагностическую значимость [49]. В то же время пролактин-индуцированный белок не может рассматриваться в качестве биомаркера ССГ, т.к. изменение его концентрации отмечается при различных заболеваниях глаз (блефарит, грибковый кератит, кератоконус) [50].

Диагностически значимыми белками, по мнению ряда исследователей [51, 52], являются ангиогенин и пролин, снижение содержания которых в слезе прямо коррелирует с выраженностью воспалительной реакции глазной поверхности при ССГ.

Одним из лучших биомаркеров данного заболевания считается α -енолаза с точностью диагностики ССГ 85 %, тем не менее ее место и значение в патогенезе данного синдрома до конца не изучены [53].

На сегодняшний день общепризнано, что единственным биомаркером ССГ является повышение экспрессии в слезной жидкости матриксной металлопротеиназы, обнаружение которой стало одним из наиболее важных открытий в области протеомики [38].

ВЫВОДЫ

ССГ является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний глазной поверхности в мире, распространенность которого неуклонно растет с каждым годом вследствие увеличения разнообразных факторов риска. Существенную помощь в изучении закономерностей развития и прогрессирования заболевания может оказать протеомное картирование слезной жидкости. Будучи высоко информативным методом исследования, обеспечивающим получение новых данных фундаментального характера, протеомный анализ открывает перспективы установления индивидуальных особенностей течения патологии и выработки персонализированных подходов к лечению в каждом конкретном клиническом случае.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Тахауова Л.Р. — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста, обзор литературы, подготовка проекта рукописи;
Кривошеина О.И. — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, редактирование текста;
Попов И.А. — сбор данных, редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li JO, Liu H, Ting DSJ, Jeon S, Chan RVP, Kim JE, Sim DA, Thomas PBM, Lin H, Chen Y, Sakamoto T, Loewenstein A, Lam DSC, Pasquale LR, Wong TY, Lam LA, Ting DSW. Digital technology, tele-medicine and artificial intelligence in ophthalmology: A global perspective. *Prog Retin Eye Res.* 2021 May;82:100900. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100900.
- Wu KY, Kulbay M, Tanasescu C. An Overview of the Dry Eye Disease in Sjögren's Syndrome Using Our Current Molecular Understanding. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(2):1580. doi: 10.3390/ijms24021580.
- Aljohani S, Jazzar A. Tear Cytokine Levels in Sicca Syndrome-Related Dry Eye: A Meta-Analysis. *Diagnostics.* 2023;13(13):2184. doi: 10.3390/diagnostics13132184.
- Yamaguchi T. Inflammatory response in dry eye. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2018;59(14):DES192–DES199. doi: 10.1167/iovs.17-23651.
- Dana R, Bradley JL, Guerin A. Estimated prevalence and incidence of dry eye disease based on coding analysis of a large, all-age United States health care system. *American Journal of Ophthalmology* 2019;202:47–54. doi: 10.1016/j.ajo.2019.01.026.
- Litvin I, Zumbulidze N, Parfenova M. Dry eye syndrome: «retribution» for progress. *Vrach.* 2022;33(7):77–81. doi: 10.29296/25877305-2022-07-16.
- Dag U, Çağlayan M, Öncül H. Mask-associated dry eye syndrome in healthcare professionals as a new complication caused by the prolonged use of masks during Covid-19 pandemic period. *Ophthalmic epidemiology.* 2023;30(1):1–6. doi: 10.1080/09286586.2022.2053549.
- Jaiswal S, Asper L, Long J. Ocular and visual discomfort associated with smartphones, tablets and computers: what we do and do not know. *Clinical and Experimental Optometry.* 2019;102(5):463–477. doi: 10.1111/cxo.12851.
- Aghamollaei H, Parvin S, Shahriary A. Review of proteomics approach to eye diseases affecting the anterior segment. *Journal of proteomics.* 2020;225:103881. doi: 10.1016/j.jpro.2020.103881.
- McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical care.* 1993;247–263. doi: 10.1097/00005650-199303000-00006.

11. Arian M, Mirmohammadkhani M, Ghorbani R. Health-related quality of life (HRQoL) in beta-thalassemia major (β -TM) patients assessed by 36-item short form health survey (SF-36): a meta-analysis. *Quality of Life Research*. 2019;28(2):321–334. doi: 10.1007/s11136-018-1986-1.
12. Agarwal P, Craig JP, Rupenthal ID. Formulation considerations for the management of dry eye disease. *Pharmaceutics*. 2021; 13(2):207. doi: 10.3390/pharmaceutics13020207.
13. Sivakumar GK, Patel J, Malvankar-Mehta MS, Mather R. Work productivity among Sjögren's Syndrome and non-Sjögren's dry eye patients: a systematic review and meta-analysis. *Eye*. 2021;35(12):3243–3257. doi: 10.1038/s41433-020-01282-3.
14. Kheirkhah A, Kobashi H, Girgis J. A randomized, sham-controlled trial of intra-ductal meibomian gland probing with or without topical antibiotic/steroid for obstructive meibomian gland dysfunction. *The Ocular Surface*. 2021; 18(4):852–856. doi: 10.1016/j.jtos.2020.08.008.
15. Eguchi A, Inomata T, Nakamura M. Heterogeneity of eye drop use among symptomatic dry eye individuals in Japan: large-scale crowdsourced research using Dry-EyeRhythm application. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2021;65:271–281. doi: 10.1007/s10384-020-00798-1.
16. Morthen MK, Magno MS, Utheim TP. The physical and mental burden of dry eye disease: a large population-based study investigating the relationship with health-related quality of life and its determinants. *The Ocular Surface*. 2021;21:107–117. doi: 10.1016/j.jtos.2021.05.006.
17. Rico-del-Viejo L, Lorente-Velázquez A, Hernández-Verdejo JL. The effect of ageing on the ocular surface parameters. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2018;41(1):5–12. doi: 10.1016/j.clae.2017.09.015.
18. Weng HY, Ho WT, Chiu CY. Characteristics of tear film lipid layer in young dry eye patients. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2021;120(7):1478–1484. doi: 10.1016/j.jfma.2020.10.028.
19. Noland ST, Badian RA, Utheim TP. Sex and age differences in symptoms and signs of dry eye disease in a Norwegian cohort of patients. *The Ocular Surface*. 2021;19:68–73. doi: 10.1016/j.jtos.2020.11.009.
20. Cai Y, Wei J, Zhou J. Prevalence and incidence of dry eye disease in Asia: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmic Research*. 2022;65(6):647–658. doi: 10.1159/000525696.
21. Uchino M, Yokoi N, Shimazaki J. Adherence to eye drops usage in dry eye patients and reasons for non-compliance: a web-based survey. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(2):367. doi: 10.3390/jcm11020367.
22. Abusharha A, Pearce IE, Afsar T. Evaluation of Therapeutic Capability of Emustil Drops against Tear Film Complications under Dry Environmental Conditions in Healthy Individuals. *Medicina*. 2023;59(7):1298. doi: 10.3390/medicina59071298.
23. Mandell JT, Idarraga M, Kumar N. Impact of air pollution and weather on dry eye. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(11):3740. doi: 10.3390/jcm9113740.
24. Khanyuda A, Savada N, Uchino M. Physical inactivity, prolonged sedentary lifestyle, and use of visual displays as potential risk factors for dry eye disease: the JPHC-FOLLOW study. *The ocular surface*. 2020;18:56–63. doi: 10.1016/j.jtos.2019.09.007.
25. Koh S. Contact lens wear and dry eye: beyond the known. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2020;9(6):498–504. doi: 10.1097/APO.0000000000000329.
26. Akkaya S, Atakan T, Acikalin B. Effects of long-term computer use on eye dryness. *Northern clinics of Istanbul*. 2018;5(4):19. doi: 10.14744/nci.2017.54036.
27. Wong AH, Cheung RK, Kua WN. Dry eyes after SMILE. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2019;8(5):397. doi: 10.1097/O1.APO.0000580136.80338.d0.
28. Bron AJ, Paiva CS, Chauhan SK. TFOS DEWS II pathophysiology report. *The ocular surface*. 2017;15(3):438–510. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.011.
29. Periman LM, Perez VL, Saban DR. The immunological basis of dry eye disease and current topical treatment options. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. 2020;36(3):137–146. doi: 10.1089/jop.2019.0060.
30. Clayton JA. Dry eye. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(23):2212–2223. doi: 10.1056/NEJMr1407936.
31. Periman LM, Mah FS, Karpecki PM. A review of the mechanism of action of cyclosporine A: the role of cyclosporine A in dry eye disease and recent formulation developments. *Clinical Ophthalmology*. 2020;4187–4200. doi: 10.2147/OPTH.S279051.
32. Ponzini E, Santambrogio C, De Palma A. Mass spectrometry-based tear proteomics for noninvasive biomarker discovery. *Mass Spectrometry Reviews*. 2021;1–19. doi: 10.1002/mas.21691.
33. Zhou L, Beuerman RW. The power of tears: how tear proteomics research could revolutionize the clinic. *Expert Review of Proteomics*. 2017;14:189–191. doi: 10.1080/14789450.2017.1285703.
34. Dor M, Eperon S, Lalive PH. Investigation of the global protein content from healthy human tears. *Experimental eye research*. 2019;179:64–74. doi: 10.1016/j.exer.2018.10.006.
35. Onugwu AL, Nwagwu CS, Onugwu OS. Nanotechnology based drug delivery systems for the treatment of anterior segment eye diseases. *Journal of Controlled Release*. 2023;354:465–488. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.01.018.
36. Dayon L, Cominetti O, Affolter M. Proteomics of human biological fluids for biomarker discoveries: Technical advances and recent applications. *Expert Review of Proteomics*. 2020;19(2):131–151. doi: 10.1080/14789450.2022.2070477.
37. Hecht ES, Scigelova M, Eliuk S, Makarov A. Fundamentals and advances of orbitrap mass spectrometry. *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. 2019;1–40. doi: 10.1002/9780470027318.a9309.pub2.
38. Jun JH, Lee YH, Son MJ. Importance of tear volume for positivity of tear matrix metalloproteinase-9 immunoassay. *Plos One*. 2020;15(7):e0235408. doi: 10.1371/journal.pone.0235408.
39. Masoudi S. Biochemistry of human tear film: A review. *Experimental Eye Research*. 2022;220:109101. doi: 10.1016/j.exer.2022.109101.
40. Posa A, Bräuer L, Schicht M. Schirmer strip vs. capillary tube method: non-invasive methods of obtaining proteins from tear fluid. *Annals of Anatomy Anatomischer Anzeiger*. 2013;195(2):137–142. doi: 10.1016/j.aanat.2012.10.001.
41. Martínez V, Franklin V, Wolffsohn JS. The potential influence of Schirmer strip variables on dry eye disease characterisation, and on tear collection and analysis. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2018;41(1):47–53. doi: 10.1016/j.clae.2017.09.012.
42. Qin W, Zhao C, Zhang L. A dry method for preserving tear protein samples. *Biopreservation Biobank*. 2017;15:417–421. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.06.042.
43. Kishazi E, Dor M, Eperon S. Thyroid-associated orbitopathy and tears: a proteomics study. *Journal of Proteomics*. 2018;170:110–116. doi: 10.1016/j.jprot.2017.09.001.
44. Näntinen J, Aapola U, Nukareddy P. Looking deeper into ocular surface health: an introduction to clinical tear proteomics analysis. *Acta Ophthalmologica*. 2022;100(5):486–498. doi: 10.1111/aos.15059.
45. Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film. *Experimental eye research*. 2020;197:108115. doi: 10.1016/j.exer.2020.108115.
46. Jung JH, Ji YW, Hwang HS. Proteomic analysis of human lacrimal and tear fluid in dry eye disease. *Scientific Reports*. 2017;7:1–11. doi: 10.1038/s41598-017-13817-y.
47. Seen S, Tong L. Dry eye disease and oxidative stress. *Acta Ophthalmologica*. 2018;96(4):e412–e420. doi: 10.1111/aos.13526.
48. Zhan X, Li J, Guo Y, Golubnitschaja O. Mass spectrometry analysis of human tear fluid biomarkers specific for ocular and systemic diseases in the context of 3P medicine. *EPMA Journal*. 2022;12:449–475. doi: 10.1007/s13167-021-00265-y.
49. Nagai N, Otake H. Novel drug delivery systems for the management of dry eye. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2022;114582. doi: 10.1016/j.addr.2022.114582.
50. Kannan R, Das S, Shetty R. Tear proteomics in dry eye disease. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2023;71(4):1203. doi: 10.4103/IJO.IJO_2851_22.
51. Ponzini E, Scotti L, Grandori R. Lactoferrin concentration in human tears and ocular diseases: A meta-analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2020;61(12):9. doi: 10.1167/jovs.61.12.9.
52. Urbanski G, Assad S, Chabrun F. Tear metabolomics highlights new potential biomarkers for differentiating between Sjögren's syndrome and other causes of dry eye. *The Ocular Surface*. 2021;22:110–116. doi: 10.1016/j.jtos.2021.07.006.
53. Huang Z, Du CX, Pan XD. The use of in-strip digestion for fast proteomic analysis on tear fluid from dry eye patients. *PLoS One*. 2018;13(8):e0200702. doi: 10.1371/journal.pone.0200702.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБУН «Северский биофизический научный центр» Федерального
медико-биологического агентства
Тахауова Лилия Равильевна
младший научный сотрудник отдела эпидемиологии радиогенной патологии,
аспирант кафедры офтальмологии
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация
пер. Чекист, 7, корп. 2, Северск, Томская область, 636039, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-6261-9795>

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кривошеина Ольга Ивановна
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7509-5858>

ABOUT THE AUTHORS

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
Seversk Biophysical Research Center of the Center of the Federal Medical
and Biological Agency
Takhauova Lilia R.
junior research associate at the Department of Epidemiology of Radiogenic Pathology,
graduate student at the Department of Ophthalmology
Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation
Chekist Lane, 2/7, Seversk, Tomsk Region, 636039, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6261-9795>

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
Krivosheina Olga I.
MD, Professor, head of the Department of Ophthalmology
Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7509-5858>

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт
(национальный исследовательский университет)»
Попов Игорь Алексеевич
кандидат физико-математических наук, доцент, руководитель лаборатории
ионной и молекулярной физики, руководитель лаборатории
трансляционной медицины
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация
Институтский пер., 9, Долгопрудный, Московская область, 141701,
Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5904-2470>

Siberian State Medical University
Moscow Institute of Physics and Technology
Popov Igor A.
PhD, Associate Professor, head of the Laboratory of ion and molecular physics,
head of the Laboratory of translational medicine
Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation
Institute Lane, 9, Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5904-2470>