

В.В. Рахманов¹, Д.И. Соколов^{1,2}, С.А. Сельков^{1,2},
Ю.С. Астахов¹, С.Ю. Астахов¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии
имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Роль цитокинов в патогенезе открытоугольной глаукомы

Глаукома, по данным ВОЗ, является одной из ведущих причин необратимой слепоты во всем мире и относится к ассоциированным с возрастом заболеваниям. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), псевдоэкссфолиативная (ПЭ) глаукома являются наиболее частыми формами глаукомы. Повышение внутриглазного давления (ВГД) является одним из основных факторов риска прогрессии глаукомы. Трабекулярная сеть на протяжении всей жизни выполняет функцию регуляции и поддержания постоянного уровня ВГД. В настоящее время обсуждается роль хронического воспаления, изменений врожденного и приобретенного иммунитета в развитии глаукомы. Водянистая влага (ВВ) содержит цитокины и ростовые факторы, которые выступают важнейшим звеном в процессах межклеточного взаимодействия и продуцируются клетками различных структур глаза как в физиологических условиях, так и при патологических состояниях. Изучение спектра, уровней и соотношения различных медиаторных молекул у пациентов с глаукомой до настоящего времени не имеет систематизированного подхода, полученные данные носят противоречивый характер, что связано с использованием для этого различных биологических жидкостей (сыворотка крови, ВВ, слеза), методов определения, а также вариабельностью исследуемых групп пациентов как по количеству, так и по нозологии. Задача настоящего обзора — систематизация накопленных знаний о роли цитокинов и клеток иммунной системы в патогенезе глаукомы. Исследования в этом направлении позволяют не только выявить новые прогностические биомаркеры, но и разработать современные подходы в терапии глаукомы.

Ключевые слова: цитокины, трабекулярная сеть, глаукома, воспаление

Для цитирования: Рахманов В.В., Соколов Д.И., Сельков С.А., Астахов Ю.С., Астахов С.Ю. Роль цитокинов в патогенезе открытоугольной глаукомы. Вестник РАМН. 2020;75(6):609–616. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1289>

609

Введение

Глаукома представляет собой группу оптических нейропатий, характеризующихся прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки с развитием типичной глаукомной атрофии зрительного нерва, и сужением периферических границ полей зрения и, по данным ВОЗ, является одной из ведущих причин необратимой слепоты во всем мире [1]. К 2040 г. ожидается увеличение числа та-

ких больных до 111,8 млн [2]. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), псевдоэкссфолиативная (ПЭ) глаукома являются наиболее частыми клиническими формами глаукомы. Несмотря на ряд общих черт с ПОУГ, для ПЭ-глаукомы характерны устойчивость к медикаментозной терапии и более быстрое прогрессирование симптомов [3]. Возраст является одним из факторов риска развития глаукомы [1], а повышение внутриглазного давления (ВГД) — одним из основных факторов риска прогрес-

V.V. Rakhmanov¹, D.I. Sokolov^{1,2}, S.A. Selkov^{1,2}, Yu.S. Astakhov¹, S.Yu. Astakhov¹

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
Saint Petersburg, Russian Federation

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology Named after D.O. Ott,
Saint Petersburg, Russian Federation

Role of Cytokines in the Pathogenesis of Glaucoma

Glaucoma is one of the leading causes of irreversible blindness worldwide and belongs to age-related diseases. However, its pathogenesis is not fully understood. Primary open-angle glaucoma (POAG), pseudoexfoliative (PE) glaucoma are the most common forms of glaucoma. Increased intraocular pressure (IOP) is one of the main risk factors for glaucoma progression. The trabecular meshwork participates in regulating and maintaining a constant level of IOP throughout life. Impairment of intercellular interactions, development of cellular dysfunction and the associated imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines and growth factors underlie the development of most age-related diseases. The role of chronic inflammation, changes in innate and acquired immunity in the development of glaucoma is currently being discussed. Aqueous humor (AH) contains cytokines and growth factors, which are the most important link in the processes of intercellular interaction and are produced by cells of various structures of the eye both in physiological and in pathological conditions. The study of the spectrum, levels, and ratio of different mediator molecules in patients with glaucoma has not yet had a systematic approach. The data obtained are contradictory, which is due to the use of various biological fluids (plasma, AH, tear), determination methods, and the variability of the studied groups of patients. The purpose of this review was to systematize the accumulated knowledge about the role of cytokines and immune system cells in the pathogenesis of glaucoma. Research in this direction will not only reveal new predictive biomarkers, but also develop new approaches in glaucoma therapy.

Keywords: cytokines, trabecular meshwork, glaucoma, inflammation

For citation: Rakhmanov VV, Sokolov DI, Selkov SA, Astakhov YuS, Astakhov SYu. Role of Cytokines in the Pathogenesis of Glaucoma. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(6):609–616. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1289>

сии ПОУГ [4]. Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о роли иммунной системы в развитии глаукомы. Вместе с тем ее патогенез остается не до конца изученным.

Трабекулярный аппарат на протяжении всей жизни выполняет функцию регуляции и поддержания постоянного уровня ВГД. Основное препятствие оттоку водянистой влаги (ВВ) при глаукоме находится в области внутренней стенки шлеммова канала и юкстаканаликулярной ткани [5]. Нормальное функционирование трабекулярного аппарата в постоянно меняющихся условиях возможно только при наличии точного динамического взаимодействия между клетками и экстрацеллюлярным матриксом (ЭЦМ) в трабекулярном аппарате. Это взаимодействие осуществляется посредством выработки различных цитокинов, хемокинов, нейротрофических факторов и других сигнальных молекул, которые участвуют в синтезе, деградации и модификации различных компонентов ЭЦМ трабекулярной сети [6]. В сетчатке и зрительном нерве микроглии, кроме фагоцитарной функции, вырабатывая различные медиаторы, участвует в ремоделировании компонентов ЭЦМ при формировании и нормальном функционировании нейрон-глиальной сети. Сбалансированная и контролируемая активация микроглии — необходимое условие сохранения гомеостаза в сетчатке, а также нейропротекции и регенерации ткани [7].

Снижение количества клеток в трабекулярной сети, смена их фенотипа, а также субклиническое воспаление [8] являются характерными изменениями трабекулярного аппарата, ассоциированными с возрастом. Подобные возрастные изменения происходят и в сетчатке.

Паравоспаление, хроническое воспаление

Субклиническое воспаление (паравоспаление) — неотъемлемая часть возрастных изменений, представляющая собой адаптивный ответ иммунной системы на накопление в тканях низкоуровневых стрессов. Данный процесс характеризуется секрецией различных цитокинов и хемокинов и регулируется главным образом резидентными макрофагами [9]. При продолжительном существовании стрессовых факторов автономная система на клеточном уровне не может обеспечить возврат клеток к нормальному состоянию, и они подвергаются старению или гибели [10]. Стареющие клетки, несмотря на остановку клеточного цикла, выраженную дисфункцию митохондрий, сохраняют секреторную активность и могут продуцировать активные формы кислорода, разнообразные провоспалительные цитокины и хемокины (секреторный фенотип, ассоциированный со старением): интерлейкин-6 (IL-6), IL-8, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-1 α/β , белок хемотаксиса моноцитов-1/2 (MCP-1/2) и CX3CL1 (фракталкин), а также инсулиноподобный фактор роста (IGF)/IGFR и колониестимулирующие факторы (G-CSF, GM-CSF) [11], что связано с активацией p38 MAPK и NF- κ B. Спектр белковых молекул, продуцируемых стареющими клетками, может отличаться в различных тканях. Эти медиаторы оказывают воздействие на соседние клетки, влияя на пролиферацию, дифференцировку или усиливая процессы старения в них. При неэффективности локальных воспалительных реакций резидентные макрофаги высвобождают дополнительные цитокины и хемокины для привлечения циркулирующих моноцитов. При попадании тканевых факторов в общую

циркуляцию может активироваться системное воспаление [9]. В 2014 г. для характеристики ассоциированного с возрастом системного хронического воспаления, которое вызывается стареющими клетками, протекает бессимптомно и является деструктивным для организма, был предложен термин «inflammaging» (инфламэйджинг) [12]. Таким образом, дисрегуляция паравоспаления вследствие увеличения стрессовой нагрузки или генетической предрасположенности ведет к гиперактивации иммунной системы и повышению уровня воспаления, что влияет на гомеостаз тканей, способствует повышению их чувствительности к стрессовым воздействиям и выступает ключевым моментом в развитии большинства глазных и общих заболеваний, связанных с возрастом [13]. Однако тонкие механизмы, посредством которых стареющие клетки приводят к развитию ассоциированных с возрастом заболеваний, недостаточно изучены.

Данных об уровне паравоспаления в переднем отрезке глаза не так много. На примере пациентов с катарактой было показано увеличение с возрастом в ВВ следующих цитокинов: IFN- γ , IL-13, IL-6, IL-12(p70), IL-10, CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α , воспалительный белок макрофагов-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CXCL8 (IL-8), CXCL9 (MIG, монокин, индуцированный интерфероном- γ), CXCL10 (IP-10, индуцированный интерфероном- γ белок 10 kDa), IFN- α 2 и VEGF. IL-17 является единственным цитокином, концентрация которого снижалась с возрастом [14]. Концентрация таких цитокинов, как IL-2, IL-4, IL-5, IL-1 β и TNF- α , была на низком уровне в исследуемых группах. Повышенные уровни IFN- γ , CXCL9, CXCL10, но не IL-2, IL-4 или IL-5 могут указывать на активацию натуральных киллеров [14]. Увеличение уровней IL-13, IL-10, CCL2, CCL3 и CCL4 с возрастом может свидетельствовать об активации резидентных макрофагов по M2-пути. Данные клетки участвуют в Th2-иммунном ответе, репарации и ремоделировании тканей, снижают интенсивность воспаления [15]. Поэтому, несмотря на повышение провоспалительных цитокинов с возрастом, данных об активации воспаления в переднем отрезке глаза получено не было. Подобные изменения уровня цитокинов с возрастом были показаны и в сетчатке [13].

Фагоцитоз

Процесс фагоцитоза играет важную роль в поддержании нормального функционирования трабекулярной сети, а также патогенезе как ПОУГ, так и вторичной глаукомы, обусловленной накоплением эритроцитов, пигментных гранул, иммунных клеток, хрусталиковых масс и псевдоэксфолиативного материала [16]. Фагоцитарную функцию выполняют клетки трабекулярной сети, а также резидентные и привлекаемые из окружающих тканей моноциты/макрофаги [17]. В ряде работ было показано наличие дендритных клеток и макрофагов в межтрабекулярном пространстве, а также более выраженное присутствие антигенпрезентирующих клеток в нефилтующей части трабекулярной сети и в области увеосклерального оттока, а также в области наружной стенки шлеммова канала и коллекторных канальцев [18]. На модели пигментной глаукомы было продемонстрировано, что, фагоцитировав пигментные гранулы, моноциты свободно проникали в полость шлеммова канала и далее в венозное русло [17, 19]. Кроме того, была выявлена свободная циркуляция моноцитов в трабекулярной сети и в обычных условиях [20]. С возрастом вследствие «воспалительного старения»

(инфламэйджинга) клеток иммунной системы происходит снижение фагоцитарной функции и дисрегуляция секреции воспалительных цитокинов [21].

Клетки трабекулярной сети, кроме фагоцитарной функции, в физиологических условиях вырабатывают MCP-1, CXCL6 (GCP2, белок хемотаксиса гранулоцитов 2) и IL-8, что способствует привлечению моноцитов из окружающих тканей. Под действием различных стимулов (лазерного излучения, механического растяжения, воздействия провоспалительных цитокинов) клетки трабекулярной сети, а также моноциты, выделяя IL-1 β , IL-1 α , TNF- α , IL-8, IL-6 и др., улучшают отток ВВ, повышая проницаемость эндотелия шлеммова канала. Однако какой подтип моноцитов — CD14^{high}CD16[–] или CD14^{low}CD16⁺ — участвует в этом процессе, не ясно [19]. В то же время известно, что нарушение взаимодействия различных фенотипов моноцитов/макрофагов или длительная активация этих клеток могут приводить к повреждению ткани. Таким образом, в поддержании гомеостаза путей оттока ВВ и постоянства ВГД принимают активное участие клетки иммунной системы, однако точные механизмы взаимодействия макрофагов/моноцитов и эндотелия шлеммова канала / трабекулярной сети и их роль в патогенезе глаукомы остаются недостаточно изученными.

Эпителиально/эндотелиально-мезенхимальная трансдифференцировка

В организме в процессе эмбрионального развития и в течение всей жизни постоянно протекают процессы ремоделирования в различных тканях [22]. Происходящие при этом синтез и деградация компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) являются результатом динамического взаимодействия различных типов клеток, ростовых факторов, воспалительных цитокинов и компонентов ЭЦМ. При нарушении данного взаимодействия происходит выраженное неконтролируемое отложение компонентов ЭЦМ с изменением нормальной структуры ткани, которое лежит в основе многих заболеваний, связанных с фиброзом [23]. Этот процесс, обычно продолжающийся на протяжении многих месяцев/лет, в конечном итоге приводит к полной потере функции органа. Основной фиброзных изменений является эпителиально/эндотелиально-мезенхимальная трансдифференцировка (ЭМТ), при которой различные клетки трансформируются в миофибробласты. Данные клетки синтезируют в повышенном количестве белки ЭЦМ (коллагены I, III, IV, VI, фибронектин, тенаascin-C) и компоненты актинового цитоскелета (α -гладкомышечный актин), приводя к нарушению состава, организации и механических свойств ЭЦМ и ткани в целом. Повышение жесткости матрикса приводит к нарушению функционирования клеток, вызывая хронический стресс, что усугубляет имеющиеся нарушения. Процесс ЭМТ контролируется через Smad-зависимый и независимые (MAPK (p38, JNK, ERK1, ERK2), а также PI3K/Akt/mTOR) сигнальные пути. В норме миофибробласты гибнут вследствие апоптоза. Однако жесткость, плотность тканей/ЭЦМ (механический стресс), локальные ростовые факторы (трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1), эндотелин-1 (ЭЛ-1)) подавляют апоптоз, стимулируют трансформацию и поддерживают активность миофибробластов через положительную обратную связь. Механический стресс, сокращение миофибробластов активируют ла-

тентную форму TGF- β 1, что способствует дальнейшей выработке ЭЦМ и сократимости миофибробластов [24]. Кроме фибробластов, эпителиальных клеток, подобная трансформация происходит и с эндотелиальными клетками. В результате этого комплексного процесса клетки отслаиваются от подлежащего слоя, за счет перестройки цитоскелета становятся вытянутыми, приобретая веретенообразную форму, теряют присущие им маркеры (VE-кадгерин, CD31/PECAM-1, фактор Виллебранда) и приобретают свойства и маркеры миофибробластов (α -гладкомышечный актин, фибробласт специфический белок 1, виментин и коллаген I, IV типов). Также этот процесс характеризуется повышенной продукцией тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ [23]. В регулировании данного процесса принимают активное участие различные цитокины и ростовые факторы: TGF- β 1, TGF- β 2, IL-1 β , TNF- α , эндотелиальный фактор роста сосудов А (VEGFA), ЭЛ-1, фактор, индуцированный гипоксией-1 α (HIF-1 α), кавеолин-1 (играет роль в интернализации, трафике и деградации рецептора к TGF- β), интерферон γ (IFN- γ). Наряду с этим показано сочетанное воздействие ряда цитокинов (TNF- α , IL-1 β , TGF- β 1) на данную трансформацию [25]. Таким образом, в инициации и поддержании ЭМТ активное участие принимают различные медиаторы. Кроме того, трансформированные клетки сами могут продуцировать различные цитокины (IL-6, IL-8 и TNF- α) в значительно большем количестве, чем исходные клетки. Данные цитокины вовлечены в процессы регуляции проницаемости, адгезии иммунных клеток и трансэндотелиальной миграции [26]. Однако причины, по которым мезенхимальные клетки начинают бесконтрольно продуцировать в повышенном количестве коллаген и другие белки ЭЦМ, не совсем ясны.

ЭМТ, хроническое воспаление, окислительный стресс являются процессами, которые могут усиливать действие друг друга, и они непосредственно вовлечены в процессы ремоделирования тканей и патогенез глаукомы, вызывая эндотелиальную дисфункцию [27]. В трабекулярной сети этот процесс проявляется изменением фенотипических и функциональных характеристик эндотелиальных клеток, снижением количества функционирующих клеток [28] и повышенным отложением ЭЦМ в юкстаканаликулярной ткани вследствие дисбаланса ферментов ЭЦМ и ЭМТ. Это приводит к повышению жесткости тканей, снижению оттока ВВ, вследствие чего повышается ВГД и развивается симптомокомплекс глаукомы [6]. В сетчатке и зрительном нерве срыв механизмов ауторегуляции и хроническая гиперактивация микроглии вследствие продолжительной ее стимуляции под действием различных факторов, в том числе на фоне дисбаланса различных цитокинов, сопровождаются гибелью ганглиозных клеток. При повреждении клеток и ЭЦМ высвобождаются многочисленные антигенные детерминанты, которые участвуют в инициации и поддержании гуморального и клеточного иммунного ответа и способствуют хронизации воспаления. Следует отметить, что у ряда пациентов глаукома прогрессирует даже после нормализации ВГД, а при глаукоме псевдонормального давления развивается при нормальных значениях ВГД. Это позволило некоторым исследователям рассматривать выявленные при глаукоме изменения клеток иммунной системы, такие как активация микроглии, наличие плазматических клеток и CD3+T-клеток, и отложение депозитов IgG в сетчатке как основной механизм развития атрофии зрительного нерва при глаукоме [29]. Различные медиаторы

принимают непосредственное участие в регулировании данных процессов, но точные механизмы, посредством которых осуществляется эта регуляция, неясны.

Исследование цитокинов при глаукоме

В литературе приведены данные исследований, в которых оценивался уровень цитокинов в биологических жидкостях и тканях у больных с различными формами глаукомы: сыворотке крови [30–33], ВВ [33–40], слезе [40, 41, 43–45], лизате клеток трабекулярной сети [46]. Определение уровня цитокинов в ВВ проводилось и при других заболеваниях и изменениях в тканях как переднего, так и заднего отрезка глаза. Основные цитокины, выявленные в биологических средах у больных с ПОУГ и ПЭ-глаукомой, представлены в табл.

А. Micega et al. (2016) при исследовании белкового профиля (лизата) трабекулярной ткани от пациентов с ПОУГ обнаружили повышенные по сравнению с группой контроля уровни IL-10, IL-6, IL-7, IL-12p40/70, VCAM-1 (сосудистая молекула клеточной адгезии 1), MIP-1δ/α, sTNFR1, а также IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, MMP-2 (матриксная металлопротеиназа-2), VEGFA, TGFβ1, что указывает на происходящие процессы ремоделирования тканей и хронического воспаления в трабекулярной сети [46]. Роль выявленных цитокинов в межклеточных взаимодействиях, развитии клеточной дисфункции, в том числе при глаукоме, ранее была продемонстрирована в ряде работ. Показано, что IL-6 самостоятельно или в комбинации с другими цитокинами (TNF-α, IL-1β, INF-γ) способствует повышению сосудистой проницаемости посредством влияния на клеточный цитоскелет и эндотелиальные контакты и привлечение иммунных клеток (макрофагов, лимфоцитов) через повышение экспрессии молекул клеточной адгезии и факторов хемотаксиса VCAM-1, ICAM-1 и MCP-1 [47]. Таким образом, степень повышения концентрации данного цитокина может быть ассоциирована с выраженностью васкулопатии радужной оболочки и хронического нарушения гематоофтальмического барьера, что особенно характерно для ПЭ-глаукомы [48]. Также IL-6 стимулирует образование ЭЦМ в трабекулярной сети посредством влияния на выработку фиброгенного ростового фактора TGF-β1. IL-6 оказывает прямое действие на активность и экспрессию эндотелиальной нитрит-оксид-синтетазы (eNOS), а также повышает содержание супероксида, который инактивирует NO, снижая его биодоступность. Следствием этого является усиление оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции [49]. Экспрессия IL-6 повышается под действием IL-1α/β, TNF-α, ЭЛ-1, INF-γ, PDGF (фактора роста, продуцируемого тромбоцитами), TGF-β1, а также в условиях гипоксии. Повышенные уровни IL-7 могут быть объяснены его способностью противодействовать активности TGFβ1-сигнального пути [50]. С другой стороны, увеличение концентрации IL-10 может опосредовать развитие фиброзных процессов посредством противовоспалительного действия через подавление выделения TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, MIP1α и MIP2α моноцитами и макрофагами, повышения активности тканевых ингибиторов матриксных протеиназ и снижения активности матриксных металлопротеиназ [51]. Полученные А. Micega et al. (2016) данные по ряду медиаторных молекул согласуются с результатами других исследований, в которых оценивался уровень цитокинов в различных биологических средах при глаукоме, и могут

свидетельствовать о неэффективности локальных воспалительных реакций и генерализованной (системной) активации иммунной системы, что характерно для интенсивных или длительных воспалительных процессов.

ПЭ-глаукома характеризуется повышенными уровнями TGF-β1, IL-6, а также CTGF (фактора роста соединительной ткани), bFGF (основного фактора роста фибробластов), VEGFA в ВВ. Причем при ПЭ-глаукоме уровни TGF-β1, IL-8, IL-6 выше, чем при ПОУГ [35]. В то же время Y. Takai et al. (2012) не обнаружили повышения уровня VEGFA в ВВ пациентов с ПЭ-глаукомой по сравнению с пациентами группы контроля и ПОУГ [38]. При ПЭ-синдроме концентрация IL-6 в ВВ была выше, чем при ПЭ-глаукоме. Причем содержание данного цитокина в ВВ пациентов с ПЭ-глаукомой и в группе контроля статистически значимо не отличалось [52]. Активированная форма TGF-β2, экспрессирующаяся клетками трабекулярной сети, обнаруживается в повышенном количестве в ВВ больных ПОУГ [53], и концентрация данного фактора роста при ПОУГ больше, чем при ПЭ-глаукоме.

ПЭ-синдром является фактором риска развития ПЭ-глаукомы [54] и представляет собой ассоциированное с возрастом системное нарушение фибриллогенеза, которое возникает в результате повышенного образования и неправильной сборки компонентов эластиновых микрофибрилл, что приводит к отложению в различных тканях аномального фибриллярного материала [55]. Данный процесс регулируется посредством взаимодействия TGF-β1-сигнального пути, провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, шаперонов и других факторов в условиях оксидативного стресса и затрагивает многие ткани и органы. При ПЭ-глаукоме отложение фибриллярного материала отмечается субэндотелиально на внутренней стенке шлеммова канала. При этом на ранних стадиях не отмечается резкого снижения количества клеток трабекулярной сети [56]. ПЭ-синдром выступает многофакторным процессом, в котором задействованы многие сигнальные пути, однако не ясно, какой из них является пусковым.

Таким образом, ВВ содержит широкий спектр цитокинов, хемокинов, факторов роста и других белковых молекул, которые участвуют в регуляции различных процессов, происходящих в структурах глаза. Данные медиаторы продуцируются как клетками трабекулярной сети и шлеммова канала, так и глиальными клетками сетчатки, эпителиальными клетками цилиарного тела, эндотелиальными клетками, макрофагами и другими клетками иммунной системы [57]. Уровень этих биомолекул ассоциирован с выраженностью изменений различных тканей глазного яблока. При глаукоме состав ВВ отражает происходящие процессы активации апоптоза, повреждения митохондрий, нарушения межклеточных контактов, снижения антиоксидантной защиты, активации иммунной системы и воспаления [58]. Кроме того, на состав ВВ оказывают влияние длительность, количество и характер применяемых лекарственных препаратов для лечения глаукомы, уровень ВГД [59], а также наличие в анамнезе внутриглазных хирургических вмешательств (показано повышение уровня MCP-1 и IL-8) [60]. Мы не нашли работ, в которых исследовался состав супернатанта трабекулярной ткани при ПЭ-глаукоме. В связи с этим определение уровня цитокинов в культуре клеток трабекулярной сети и ВВ, взятых от одного и того же пациента, имеет особый интерес, так как полученные данные позволяют более полно охарактеризовать происходящие в трабе-

Таблица. Цитокины, обнаруженные в различных биологических средах при глаукоме (по данным литературы)

	Контроль (катаракта)			Первичная открытоугольная глаукома			Псевдоэкзофиальная глаукома		
	Водянистая влага [14, 34, 35–39]	Слез [41–45]	Сыворотка крови [31, 32, 37]	Водянистая влага [35–40]	Слез [40–45]	Сыворотка крови [30, 32]	Водянистая влага [33–35, 38]	Слез [44]	Сыворотка крови [31, 33]
Провоспалительные цитокины	IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12(p70), IL-16, IL-17, IL-23, TNF-α, IFN-γ	IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12(p70), IL-15, IL-17, TNF-α, IFN-γ	TNF-α, IL-2, IL-6, IL-17	IL-1β, IL-2, IL-6, IL-12(p70), IL-15, IL-17, IL-23, TNF-α, IFN-γ	IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12(p70), IL-15, IL-17, TNF-α, IFN-γ	TNF-α, IL-1β	IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-16, TNF-α	TNF-α	TNF-α
Противовоспалительные цитокины	IL-10, IL-13, TGF-β1	IL-10, IL-13, TGF-β1	IL-10, TGF-β1	IL-10, IL-13, TGF-β1	IL-10, IL-13, TGF-β1	TGF-β1	IL-10, TGF-β1	TGF-β1	TGF-β1
Хемокины	IL-8, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL9, CXCL10	IL-8, CCL2, CCL4, CCL5, CXCL9, CXCL10	IL-8, CCL2	IL-8, CCL2, CCL4, CCL5, CXCL9, CXCL10	IL-8, CCL2, CCL4, CCL5, CXCL9, CXCL10	Н/д	IL-8, CCL2, CCL3, CXCL9, CXCL10	Н/д	IL-8
Ростовые факторы	VEGF, GM-CSF, bFGF, bFGF, CTGF	VEGF, GM-CSF, G-CSF, bFGF, PDGF	VEGF	VEGF, GM-CSF, G-CSF, bFGF, PDGF, bFGF, CTGF	VEGF, GM-CSF, G-CSF, bFGF, PDGF	VEGF	GM-CSF, EGF, IGF, VEGF, PDGF, bFGF, CTGF	Н/д	EGF, PDGF, IGF
Другие цитокины	IL-5, IL-7, IL-9	IL-5, IL-7, IL-9	IL-7	IL-7, IL-9	IL-5, IL-7, IL-9	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д

Примечание. Н/д – нет данных.

кулярном аппарате процессы и будут способствовать уточнению механизмов межклеточных взаимодействий при ПЭ-глаукоме.

Заключение

Суммируя описанные в литературе и представленные в табл. 1 данные, необходимо отметить, что спектр оцениваемых белковых молекул, методы, используемые в исследованиях, размер и состав выборок по нозологическим формам отличаются своей вариабельностью. Это относится и к результатам работ, которые часто носят противоречивый характер. Необходимо отметить, что корректное сравнение концентраций цитокинов, полученных в разных работах, затруднено в силу существенного влияния описанных выше факторов. Кроме того, определение уровня цитокинов в сыворотке крови, слезной жидкости не может точно и полностью отражать внутриглазной статус, так как биологически активные молекулы могут секретироваться клетками различных тканей. По этой же причине по изменению уровня медиаторов в ВВ нельзя точно охарактеризовать процессы, происходящие в области трабекулярного аппарата. До настоящего времени, несмотря на достаточно большое количество исследований, нет четкого

представления о характере, механизмах межклеточных взаимодействий и их роли в происходящих структурных, биохимических и функциональных изменениях в трабекулярном аппарате, зрительном нерве и сетчатке при глаукоме. Понимание роли этих изменений в патогенезе данного заболевания позволит выявить прогностические биомаркеры и разработать новые терапевтические подходы в лечении глаукомы.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.В. Рахманов, Д.И. Соколов, С.А. Сельков, Ю.С. Астахов, С.Ю. Астахов — концепция и дизайн обзорной работы; В.В. Рахманов — сбор и обработка материала, подготовка рукописи статьи; Д.И. Соколов, С.А. Сельков, Ю.С. Астахов, С.Ю. Астахов — редактирование. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи до публикации.

614

ЛИТЕРАТУРА

- Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, et al. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4254–4261. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0299>
- Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081–2090. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>
- Holló G, Katsanos A, Konstas AG. Management of exfoliative glaucoma: challenges and solutions. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:907–919. doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S77570>
- Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(1):48–56. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.121.1.48>
- Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: structural and functional aspects. *Exp Eye Res.* 2009;88(4):648–655. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.02.007>
- Carreon T, van der Merwe E, Fellman RL, et al. Aqueous outflow — A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog Retin Eye Res.* 2017;57:108–133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.12.004>
- Yin Y, Cui Q, Li Y, et al. Macrophage-derived factors stimulate optic nerve regeneration. *J Neurosci.* 2003;23(6):2284–2293. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-06-02284.2003>
- Stamer WD, Clark AF. The many faces of the trabecular meshwork cell. *Exp Eye Res.* 2017;158:112–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.07.009>
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):428–435. doi: <https://doi.org/10.1038/nature07201>
- Fossel M, Ann NY. Cell senescence in human aging and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;959:14–23. doi: [10.1111/j.1749-6632.2002.tb02078.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02078.x)
- Tchkonia T, Zhu Y, van Deursen J, Campisi J, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2013;123(3):966–972. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI64098>
- Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(Suppl1):S4–S9. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
- Chen M, Xu H. Parainflammation, chronic inflammation, and age-related macular degeneration. *J Leukoc Biol.* 2015;98(5):713–725. doi: <https://doi.org/10.1189/jlb.3RI0615-239R>
- Zheng Y, Rao YQ, Li JK, et al. Age-related pro-inflammatory and pro-angiogenic changes in human aqueous humor. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(2):196–200. doi: <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.02.03>
- Соколов Д.И., Сельков С.А. Децидуальные макрофаги: роль в иммунологическом диалоге матери и плода // *Иммунология.* — 2014. — Т. 35. — № 2. — С. 113–117. [Sokolov DI, Sel'kov SA. Decidual macrophages: the role in immunologic dialogue of mother and the fetus. *Immunologiya.* 2014;35(2):113–117. (In Russ.)]
- Johnson DH, Richardson TM, Epstein DL. Trabecular meshwork recovery after phagocytic challenge. *Curr Eye Res.* 1989;8(11):1121–1130. doi: [10.3109/02713688909000037](https://doi.org/10.3109/02713688909000037)
- Alvarado JA, Murphy CG. Outflow obstruction in pigmentary and primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(12):1769–1778. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.1992.01080240109042>
- Flugel C, Kinne RW, Streilein JW, Lutjen-Drecoll E. Distinctive distribution of HLA class II presenting and bone marrow derived cells in the anterior segment of human eyes. *Curr Eye Res.* 1992;11(2):1173–1183. doi: [10.3109/02713689208999542](https://doi.org/10.3109/02713689208999542)
- Alvarado JA, Katz LJ, Trivedi S, Shifera AS. Monocyte modulation of aqueous outflow and recruitment to the trabecular meshwork following selective laser trabeculoplasty. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(6):731–737. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.2010.85>
- Shifera AS, Trivedi S, Chau P, et al. Constitutive secretion of chemokines by cultured human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res.* 2010;91(1):42–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.04.001>
- Solana R, Tarazona R, Gayoso I, et al. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune

- system in humans. *Semin Immunol.* 2012;24(5):331–341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2012.04.008>
22. Lin F, Wang N, Zhang. The role of endothelial-mesenchymal transition in development and pathological process. *IUBMB Life.* 2012;64(9):717–723. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.1059>
 23. Piera-Velazquez S, Li Z, Jimenez SA. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. *Am J Pathol.* 2011;179(3):1074–1080. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.06.001>
 24. Wipff PJ, Rifkin DB, Meister JJ, Hinz B. Myofibroblast contraction activates latent TGF-beta1 from the extracellular matrix. *J Cell Biol.* 2007;179(6):1311–1323. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.200704042>
 25. Rieder F, Kessler SP, West GA, et al. Inflammation-induced endothelial-to-mesenchymal transition: a novel mechanism of intestinal fibrosis. *Am J Pathol.* 2011;179(5):2660–2673. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.07.042>
 26. Yu H, Huang X, Ma Y, et al. Interleukin-8 regulates endothelial permeability by down-regulation of tight junction but not dependent on integrins induced focal adhesions. *Int J Biol Sci.* 2013;9(9):966–979. doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.6996>
 27. Vohra R, Tsai JC, Kolko M. The role of inflammation in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(4):311–320. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.08.010>
 28. Alvarado J, Murphy C, Juster R. Trabecular meshwork cellularity in primary open-angle glaucoma and nonglaucomatous normals. *Ophthalmology.* 1984;91(6):564–579. doi: [10.1016/s0161-6420\(84\)34248-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(84)34248-8)
 29. Wax MB, Tezel G, Yang J, et al. Induced autoimmunity to heat shock proteins elicits glaucomatous loss of retinal ganglion cell neurons via activated T-cell-derived fas-ligand. *J Neurosci.* 2008;28(46):12085–12096. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3200-08.2008>
 30. Kondkar AA, Sultan T, Almobarak FA, et al. Association of increased levels of plasma tumor necrosis factor alpha with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:701–706. doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S162999>
 31. Kondkar AA, Azad TA, Almobarak FA, et al. Elevated levels of plasma tumor necrosis factor alpha in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:153–159. doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S155168>
 32. Kuchtey J, Kunkel J, Burgess LG, et al. Elevated transforming growth factor beta1 in plasma of primary open-angle glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(8):5291–5297. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14578>
 33. Sarenac Vulovic T, Pavlovic S, Lutovac M, et al. Regulatory cytokines prescribe the outcome of the inflammation in the process of pseudoexfoliation production. *J Chin Med Assoc.* 2019;82(12):935–940. doi: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000214>
 34. Garweg JG, Zandi S, Pfister IB, et al. Comparison of cytokine profiles in the aqueous humor of eyes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182571. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182571>
 35. Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(1):241–247. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8434>
 36. Chua J, Vania M, Cheung CM, et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol Vis.* 2012;18:431–438.
 37. Ten Berge JC, Fazil Z, van den Born I, et al. Intraocular cytokine profile and autoimmune reactions in retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, glaucoma and cataract. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(2):185–192. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.13899>
 38. Browne JG, Ho SL, Kane R, et al. Connective tissue growth factor is increased in pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(6):3660–3666. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5209>
 39. Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., и др. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2019. — Т. 18. — № 1. — С. 257–265. [Chernykh VV, Konenkov VI, Ermakova OV, et al. Content of cytokines and growth factors in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(1):257–265. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-257-265>
 40. Csósz É, Deák E, Tóth N, et al. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humour reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications. *FEBS Open Bio.* 2019;9(5):1020–1028. doi: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12637>
 41. Gupta D, Wen JC, Huebner JL, et al. Cytokine biomarkers in tear film for primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:411–416. doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S125364>
 42. Martinez-de-la-Casa JM, Perez-Bartolome F, Urcelay E, et al. Tear cytokine profile of glaucoma patients treated with preservative-free or preserved latanoprost. *Ocul Surf.* 2017;15(4):723–729. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.03.004>
 43. Агарков Н.М., Чухраёв А.М., Яблокова Н.В. Диагностика и прогнозирование первичной открытоугольной глаукомы по уровню местных цитокинов // *Медицинская иммунология.* — 2019. — Т. 21. — № 6. — С. 1163–1168. [Agarkov NM, Chukhraev AM, Yablokova NV. Diagnosis and prediction of primary open-angle glaucoma by the level of local cytokine. *Medical Immunology (Russia).* 2019;21(6):1163–1168. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1163-1168>
 44. Баранов В.И., Маркова Е.В. Определение маркеров сосудистой эндотелиальной дисфункции в слезной жидкости при псевдоэксфолиативной глаукоме // *Медицинский вестник Башкортостана.* — 2018. — Т. 13. — № 1. — С. 58–61. [Baranov VI, Markova EV. Determination of vascular endothelial dysfunction markers in the tear fluid in pseudoexfoliation glaucoma. *Bashkortostan Medical Journal.* 2018;13(5):58–61. (In Russ.)].
 45. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., и др. Изменение некоторых иммунологических показателей слезной жидкости при избыточном рубцевании после антиглаукоматозных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // *Вестник офтальмологии.* — 2010. — Т. 126. — № 3. — С. 25–29. [Erichiev VP, Gankovskaia LV, Koval'chuk LV, et al. Changes in various immunological parameters of lacrimal fluid in excessive scarring after antiglaucoma surgery in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestn Ophthalmol.* 2010;126(3):25–29. (In Russ.)].
 46. Micera A, Quaranta L, Esposito G, et al. Differential protein expression profiles in glaucomatous trabecular meshwork: an evaluation study on a small primary open angle glaucoma population. *Adv Ther.* 2016;33(2):252–267. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0285-x>
 47. Ewers M, Mielke MM, Hampel H. Blood-based biomarkers of microvascular pathology in Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2010;45(1):75–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2009.09.005>
 48. Kühle M, Nguyen NX, Hannappel E, Naumann GO. The blood-aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res.* 1995;27(Suppl1):136–142. doi: <https://doi.org/10.1159/000267859>
 49. Didion SP. Cellular and oxidative mechanisms associated with interleukin-6 signaling in the vasculature. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2563. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18122563>
 50. Zhang L, Keane MP, Zhu LX, et al. Interleukin-7 and transforming growth factor-beta play counter-regulatory roles in protein kinase C-delta-dependent control of fibroblast collagen synthesis in pulmonary fibrosis. *J Biol Chem.* 2004;279(27):28315–28319. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.C400115200>
 51. Clarke CJ, Hales A, Hunt A, Foxwell BM. IL-10-mediated suppression of TNF-alpha production is independent of its ability to inhibit NF kappa B activity. *Eur J Immunol.* 1998;28(5):1719–1726. doi:

- [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4141\(199805\)28:05<1719::AID-IMMU1719>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199805)28:05<1719::AID-IMMU1719>3.0.CO;2-Q)
52. Zenkel M, Lewczuk P, Jünemann A, et al. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Am J Pathol.* 2010;176(6):2868–2879. doi: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090914>
 53. Inoue-Mochita M, Inoue T, Kojima S, et al. Interleukin-6-mediated trans-signaling inhibits transforming growth factor- β signaling in trabecular meshwork cells. *J Biol Chem.* 2018;293(28):10975–10984. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.003298>
 54. Ritch R. Exfoliation syndrome—the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 1994;3(2):176–177.
 55. Elhawry E, Kamthan G, Dong CQ, Danias J. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Hum Genomics.* 2012;6(1):22. doi: <https://doi.org/10.1186/1479-7364-6-22>
 56. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(9):1750–1764.
 57. Borrás T. Growth factors, oxidative damage, and inflammation in exfoliation syndrome. *J Glaucoma.* 2018;27(Suppl1):S54–S60. doi: <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000904>
 58. Saccà SC, Pulliero A, Izzotti A. The dysfunction of the trabecular meshwork during glaucoma course. *J Cell Physiol.* 2015;230(3):510–525. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.24826>
 59. Konstas AG, Koliakos GG, Karabatsas CH, et al. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma. *Exp Eye Res.* 2006;82(2):319–322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.07.004>
 60. Inoue T, Kawaji T, Inatani M, et al. Simultaneous increases in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in pseudo-phakic glaucomatous eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(8):1389–1397. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.04.028>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рахманов Вячеслав Владимирович, к.м.н. [*Vyacheslav V. Rakhmanov*, MD, PhD]; адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8 [address: 6/8 L'va Tolstogo str., 197022, Saint Petersburg, Russia]; e-mail: rakhmanoveyes@yandex.ru, SPIN-код: 3964-7662, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9503-1824>

Соколов Дмитрий Игоревич, д.б.н. [*Dmitriy I. Sokolov*, PhD in Biology]; e-mail: falcojugger@yandex.ru, SPIN-код: 3746-0000, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5749-2531>

Сельков Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор [*Sergey A. Selkov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: selkovsa@mail.ru, SPIN-код: 7665-0594, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1560-7529>

Астахов Юрий Сергеевич, д.м.н., профессор [*Yury S. Astakhov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: astakhov73@mail.ru, SPIN-код: 7164-4749

Астахов Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор [*Sergey Yu. Astakhov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: astakhov73@mail.ru, SPIN-код: 7732-1150