



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

3 (65) 2024

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

3 (65)

2024

март

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 617.7-053.2

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ ГЛАЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Маматхужаева Г.Н. <https://orcid.org/0000-0003-3853-4764>

Андижанский государственный медицинский институт, 170127 Узбекистан, Андижан, ул. Атабекова 1 Тел:(0-374)223-94-50. e-mail: info@adti

✓ Резюме

В статье приведен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной показателям иммунных и воспалительных процессов при заболеваниях глаз. Проявления воспалительных заболеваний глаз часто дают представление об основных системных заболеваниях и могут выступать в качестве первого индикатора не диагностированного еще системного заболевания. Заболевания глаз связаны с иммунными и воспалительными процессами, поэтому актуально выявление в слезах профилей цитокинов и хемокинов в различных клинических подгруппах пациентов с воспалительными процессами.

Биомаркеры слезы потенциально могут использоваться в диагностике, прогнозировании, фармакодинамическом ответе, стратификации пациентов и оценке риска. Протеазы и ингибиторы протеаз являются основными индикаторами в качестве потенциальных биомаркеров слезы из-за их обилия в слезе, чувствительности к обнаружению в анализах и связи с патофизиологией заболевания.

Ключевые слова: заболевания глаз, интерлейкины, протеазы, ингибиторы протеаз, дети, подростки.

BOLALAR VA O'SMIRLARDA KO'Z KASALLIKLARIDA IMMUNITET VA YALLIG'LANISH JARAYONLARINING O'ZARO BOG'LIQLIGI

Mamatxujaeva G.N. <https://orcid.org/0000-0003-3853-4764>

Andijon davlat tibbiyot instituti O'zbekiston, Andijon, Otabekov 1 Tel: (0-374) 223-94-60. E.mail: info@adti

✓ Rezyume

Maqolada bolalar va o'smirlarda ko'z kasalliglarida immunitet va yallig'lanish jarayonlari ko'rsatkichlariga bag'ishlangan mahalliy va xorijiy adabiyotlarga sharh berilgan. Ko'zning yallig'lanish kasalliklarining namoyon bo'lishi ko'pincha asosiy tizimli kasalliklar haqida tushuncha beradi va hali aniqlanmagan tizimli kasallikning birinchi ko'rsatkichi bo'lishi mumkin. Ko'z kasalliklari immunitet va yallig'lanish jarayonlari bilan bog'liq, shuning uchun yallig'lanish jarayonlari bilan og'rigan bemorlarning turli klinik kichik guruhlarida ko'z yoshida sitokin va hemokininlarning profillarini aniqlash muhimdir.

Ko'z yoshi biomarkerlari diagnostika, prognozlash, farmakodinamik javob, bemorlarning tabaqalanishi va xavfni baholashda potentsial qo'llanilishi mumkin. Proteazlar va proteaz ingibitorlari ko'z yoshlarining ko'pligi, tahlillarda aniqlashga sezgirligi va kasallikning patofiziologiyasi bilan bog'liqligi sababli potentsial ko'z yoshi biomarkerlari sifatida asosiy ko'rsatkichlardir.

Kalit so'zlar: ko'z kasalliklari, interleykinlar, proteazlar, proteaz ingibitorlari, bolalar, o'smirlar.

RELATIONSHIP OF IMMUNE AND INFLAMMATORY PROCESSES IN EYE DISEASES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Mamatxujaeva G.N. <https://orcid.org/0000-0003-3853-4764>

Andijan State Medical Institute, 170100, Uzbekistan, Andijan, Atabekova st.1 Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti

✓ *Resume*

The article provides a review of domestic and foreign literature on indicators of immune and inflammatory processes in eye diseases. Manifestations of inflammatory eye diseases often provide insight into underlying systemic diseases and can act as a first indicator of an as yet undiagnosed systemic disease. Eye diseases are associated with immune and inflammatory processes, so it is important to identify cytokine and chemokine profiles in tears in various clinical subgroups of patients with inflammatory processes.

Tear biomarkers have potential applications in diagnosis, prognosis, pharmacodynamic response, patient stratification, and risk assessment. Proteases and protease inhibitors are leading indicators as potential tear biomarkers due to their abundance in tears, sensitivity to detection in assays, and association with disease pathophysiology.

Key words: *eye diseases, interleukins, proteases, protease inhibitors, children, adolescents.*

Актуальность

Любое заболевание организма всегда влияет на состояние органа зрения, особенно у детей и подростков [7].

Проявления воспалительных заболеваний глаз часто дают представление об основных системных заболеваниях и могут выступать в качестве первого индикатора не диагностированного ещё системного заболевания.

Заболевания глаз у детей и подростков могут являться отражением ряда системных заболеваний, к которым относится туберкулёз. Установление патофизиологической связи между системными заболеваниями особенно туберкулёзом и воспалительными заболеваниями глаз может помочь в их лечении и профилактике [39].

Отсутствие четких диагностических критериев затрудняет диагностику заболеваний глаз при туберкулезе. В настоящее время большинство офтальмологов диагностируют это состояние на основании типичных особенностей глаз, признаков туберкулеза в других частях тела и реакции на противотуберкулезные препараты. Ситуация может быть еще более сложной у пациентов с ослабленным иммунитетом из-за атипичных результатов, таких как отрицательная реакция Манту [43].

Цель исследования – обзор доступных публикаций, посвященных изучению взаимосвязи иммунных и воспалительных процессов при заболевании глаз.

Материал и методы

Проведен поиск доступных полнотекстовых публикаций в зарубежных и российских базах данных.

Результаты и обсуждение

За последнее десятилетие чувствительность технологий профилирования значительно улучшилась в плане чувствительности обнаружения, что позволяет проводить количественный анализ мельчайших образцов, например жидкостей организма, которые раньше было трудно анализировать. Как следствие, резко возросло количество исследований слезной жидкости, преимущественно в области заболеваний глазной поверхности. Поскольку слезы представляют собой более доступную и менее сложную жидкость организма (чем сыворотка или плазма), а отбор проб гораздо менее инвазивный, исследования начинают фокусироваться на том, как болезненные процессы влияют на протеомный, липидомный и метаболомный состав слезной пленки. Путем определения композиционных изменений в профилях слезы можно определить важнейшие пути прогрессирования заболевания [32].

Слёзы имеют высокую концентрацию белков по сравнению с другими биологическими жидкостями, и заметную часть белков слёз составляют протеазы и ингибиторы протеаз. Эти компоненты присутствуют в хрупком равновесии, которое поддерживает гомеостаз поверхности глаза в ответ на физиологические и временные сигналы. Нарушение регуляции активности протеазы и ингибиторов протеазы в слезах происходит при заболеваниях поверхности глаза. Измерение этих изменений может предоставить общую информацию о состоянии поверхности глаза и, во все большей степени, может дать конкретные подсказки относительно диагностики заболеваний и рекомендаций по лечению [30].

Заболевания «сухого глаза» подразделяются на «сухой глаз с испарением» и «сухой глаз с дефицитом водного раствора». Сухой глаз с дефицитом водного раствора в основном вызван дисфункцией мейбомиевых желез /блефаритом. В основе синдром сухого глаза с дефицитом слезной жидкости (ADDE) лежит нарушение секреции слезной железы и синдром сухого глаза с повышенным испарением (EDE)

Сухой глаз с испарением характеризуется преждевременным испарением слезной пленки на фоне нормальной секреции слезных желез. Блефарит является основной причиной сухого глаза с дефицитом водного раствора, и его также можно разделить на два подкласса: передний и задний блефарит [29]. Дисфункция мейбомиевых желез, часто используемая как синоним заднего блефарита, связана с изменением липидного состава в мейбомиевой железе и приводит к снижению содержания неполярных липидов в слезах и увеличению их испарения [47].

Уровни про-MMP-9, определенные с помощью ИФА, были значительно повышены в слезах 12 пациентов с блефаритом, диагноз которых был основан на клинических симптомах и истории болезни, по сравнению со слезами 18 здоровых людей из контрольной группы, хотя критерии диагностики «сухого глаза» в этом исследовании не были такими же хорошими [23].

Конъюнктив обладает антимикробными и противоинфекционными свойствами, защищая поверхность глаза и слезу, в ней также высвобождаются активаторы воспаления для регулирования иммунных реакций [24]. Воспаление роговицы (кератит) и конъюнктивы (конъюнктивит) вызвано аллергическими или инфекционными факторами, и в обоих случаях изменяются протеазы слезы. Изменения металлопротеиназ связаны с конъюнктивитом и кератитом из-за их роли в ремоделировании внеклеточного матрикса (ECM) и модуляции воспаления.

Преыдушие исследования показали, что уровни воспалительных цитокинов увеличиваются в слезной жидкости глаз с близорукостью высокой степени [31]. Проводилось изучение содержания воспалительных цитокинов и уровня окислительного стресса в слезной жидкости пациентов с низкой и высокой степенью близорукости, чтобы изучить роль слабого внутриглазного воспаления и дисбаланс окислительного стресса в возникновении и развитии близорукости. Результаты показали, что по сравнению с группой с низкой близорукостью концентрации провоспалительных интерлейкинов IL-1 β и IL-6, а также матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2) были значительно выше, а уровни общей антиоксидантной способность (Т-АОС) были значительно ниже в группе с высокой близорукостью. Эти результаты позволили предположить, что слабое внутриглазное воспаление и дисбаланс окислительного стресса могут быть связаны с близорукостью. Необходимы дальнейшие эксперименты для подтверждения роли слабого внутриглазного воспаления и дисбаланса окислительного стресса в возникновении и развитии близорукости [52, 53].

В ранее проведенных исследованиях сделано предположение, что при склерите возникает дисбаланс матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов. Установлено повышение уровня провоспалительного цитокина TNF α в слезной жидкости у пациентов с некротизирующим склеритом. TNF α является мощным индуктором продукции ММП фибробластами склеры [45]. Кроме того, было обнаружено, что тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы (ТИМП-1), природный ингибитор ММП, менее экспрессируется в пораженной ткани склеры [28]. В редких сообщениях о склерите было указано на увеличение количества MMP-3 и -9 в ткани склеры и слезах пациентов с некротизирующим склеритом [28, 51]. Этот избыток ММП может вызвать деградацию коллагена, что наблюдается по распутыванию коллагена на гистопатологических снимках. Тем не менее, точный патофизиологический процесс некроза склеры еще не выяснен.

Не дифференцированный стимул может привести к выработке провоспалительных цитокинов. Эти цитокины (включая IL-1, TNF α , IL-6 и IL-17) могут активировать выработку ММП фибробластами и другими иммунологическими клетками. Когда уровень ММП, МТ-ММП и А дезинтегрин и металлопротеиназы с тромбоспондином (ADAMTS) повышается, баланс между ММП и их ингибиторами может быть нарушен. Избыток ММП может привести к деградации коллагеновой ткани при склеритах. Ингибирование ММП можно обеспечить несколькими способами. Сначала происходит ингибирование провоспалительных цитокинов и иммунологических клеток. Во-вторых, прямое ингибирование ММП и, наконец, ингибирование путей передачи сигнала [49].

Предыдущие исследования действительно обнаружили повышенные уровни IL-1b, TNF α , IL-22, MMP-9 и IL17, экспрессирующих T-клетки в крови и/или слезной жидкости пациентов с активным склеритом [40, 44, 45]. Несмотря на пока неизвестную прогностическую ценность, они являются потенциальными кандидатами в биомаркеры. TNF α и IL-22 продуцируются клетками Th17, которые могут размножаться с помощью IL-2 и ингибироваться с помощью IFN γ . В связи с этим можно предположить роль клеток TH17 и IL-22 в патогенезе склерита [36]. Туберкулез может быть единственной системной ассоциацией при склеритах [37].

Заболевания глаз связаны с иммунными и воспалительными процессами, поэтому существует большое количество исследований, посвященных, в частности, выявлению в слезах профилей цитокинов и хемокинов в различных клинических подгруппах пациентов с воспалительными процессами. Развитие технологий мультиплексного анализа, сделала возможным измерение множества молекул в мельчайших объемах образцов, что было полезно при измерении цитокинов в образцах слезы. До этого технологического развития анализ слезного белка был ограничен требованиями к количеству образца, необходимыми для других методов анализа [32].

Как было сказано ранее заметную часть белков слёз составляют протеазы и ингибиторы протеаз, которые находятся в равновесии и поддерживает гомеостаз поверхности глаза. При заболеваниях поверхности глаза, включая сухость глаз и инфекции, а также при состояниях поверхности глаза, включая заживление ран после рефракционной хирургии и ношения контактных линз происходит нарушение регуляции активности протеаз и ингибиторов протеаз в слезах. [30].

Не смотря на то, что значительное внимание сосредоточено на взаимосвязи между протеазами слезы, их ингибиторами и заболеваниями поверхности глаза, ряд исследователей показали, что состав слезы может пролить свет на системные заболевания [21, 33, 48].

Слезы можно собирать с использованием различных методов, включая сбор с помощью тупых капилляров, удерживаемых в латеральном слезном мениске, или с помощью полоски для сбора слез с местной анестезией или без нее для базальных и рефлекторных слез соответственно. Менее часто используемые методы включают сбор слез с помощью полиэфирных палочек или методы промывания, при которых слезы собираются после добавления глазных капель [34, 38].

Сбор с использованием стеклянных капилляров происходит медленно, и может быть трудно получить достаточный объем образца у субъектов с низкой слезопродукцией. Кроме того, пациенты могут чувствовать себя некомфортно, если рядом с глазом находится заостренный предмет. Также важно избегать контакта с веками и конъюнктивой, чтобы избежать потенциального загрязнения и рефлекторного слезотечения (если желательны базальные слезы). Сбор слез с помощью полосок для сбора слез обычно хорошо воспринимается пациентами, но может произойти загрязнение слезы эпителиальными клетками [41]. [

Кроме того, степень извлечения из полоски может варьироваться в зависимости от белка, а также от используемого метода элюирования [26]. Давно известно, что метод сбора слез влияет на состав и относительное содержание специфических белков [25, 46].

Один из недавних примеров этого был описан в исследовании, сравнивающем методы сбора образцов для анализа глазных муцинов. Сбор при помощи стеклянных капилляров, которые обычно считаются базальными слезами, дает самую высокую относительную концентрацию MUC16. Напротив, сбор слезной полоски Ширмера без анестезии, обычно рассматриваемый как рефлекторные слезы, дал самую высокую концентрацию MUC5AC [22].

В обзоре Rentka A. обсуждались преимущества и недостатки наиболее часто используемых методов сбора слезы на основе последующего анализа [42]. К сожалению, недостаточно исследований влияния методов сбора на активность и содержание специфических протеаз и ингибиторов, обсуждаемых в конкретных условиях поверхности глаза, представляющих интерес здесь. Поскольку метод сбора и обработка образца после сбора могут повлиять на состав слезы и результаты, желательно использовать стандартизированные методологии для сравнения между исследованиями. Поскольку на конкретные белки воздействуют по-разному, такие стандарты могут все же различаться в зависимости от интересующего белка.

Биомаркеры слезы потенциально могут использоваться в диагностике, прогнозировании, фармакодинамическом ответе, стратификации пациентов и оценке риска. Протеазы и

ингибиторы протеаз являются привлекательными кандидатами в качестве потенциальных биомаркеров слезы из-за их обилия в слезе, чувствительности к обнаружению в анализах и связи с патофизиологией заболевания. Водный компонент слезной пленки богат протеазами и ингибиторами протеаз. Эти белки активно вырабатываются тканями, способствуя образованию слезной жидкости для поддержания гомеостаза поверхности глаза, а также в ответ на такие проблемы, как сухость, инфекции и ранения. Протеазы слезной жидкости оказывают мощное воздействие на роговицу, включая активацию сигнальных путей, расщепление провоспалительных цитокинов и других белков слезы, а также ремоделирование подлежащей стромы. Эти действия происходят физиологически, но когда они продолжительны или нарушены, они могут отражать патогенез заболевания. В свою очередь, протеазы, вырабатываемые в тканях роговицы и конъюнктивы в ответ на ранение и воспаление, могут быть обнаружены в слезах как индикаторы гомеостатических и/или патогенных процессов на поверхности глаза. Взаимосвязь между составом слезы и целостностью поверхности глаза взаимозависима. Дисфункция слезной протеазы может нарушить целостность поверхности глаза, обнажить и сенсибилизировать болевые ноцицепторы, а также вызвать иммунные ответы посредством рекрутирования Т-клеток на поверхность глаза. И наоборот, белки, повышенная активность которых наблюдается в роговице при заболеваниях поверхности глаза, могут напрямую способствовать изменениям состава слезы. Некоторые изменения в составе протеаз и ингибиторов протеаз, таких как MMP-9 и ее эффекторы, уже предоставляют важную информацию о восстановлении поверхности глаза после травмы и/или состояния воспаления [30].

Развитие, течение и исход туберкулезного процесса определяются состоянием лимфоцитарно-макрофагального звена иммунной системы и продукцией цитокинов, осуществляющих координацию иммунокомпетентных клеток в ходе иммунного ответа [8]. В зависимости от спектра цитокинов, продуцируемых клетками в процессе развития туберкулезной инфекции, формируется иммунный ответ Th1 и/или Th2 [9]. Биологические свойства микобактерии туберкулеза (МБТ) влияют на параметры иммунитета, а исход туберкулезного процесса определяется состоянием иммунной защиты [13, 15]. При остром туберкулезном процессе наблюдается, как правило, гиперергическая реакция иммунитета, в развитии которой основная роль принадлежит провоспалительным цитокинам [4]. Вместе с тем неконтролируемая высокая продукция провоспалительных цитокинов является одной из причин прогрессирования патологического процесса при туберкулезе легких (ТЛ) [13]. Инфицирование МБТ лиц с нарушениями иммунитета приводит к развитию вялотекущих иммунных реакций вследствие функциональной недостаточности клеток лимфоцитарно-макрофагального ряда, что обуславливает развитие остро прогрессирующих или хронически протекающих форм заболевания [5].

По данным В.В. Новицкого и соавт. [11], сниженное количество клеток CD3, CD4 и «наивных» (CD45RA+) лимфоцитов у больных туберкулезом связано с угнетением их лимфолиферативной активности на фоне базальной гипопродукции интерлейкинов (ИЛ) -1 и -2, α -фактора некроза опухоли (α -ФНО) в сочетании с недостаточностью системы репарации клеточной ДНК и повышенной готовностью этих клеток к апоптозу. Об этом свидетельствует увеличение числа лимфоцитов, экспрессирующих ранние (CD25) и поздние (CD95) рецепторы к проапоптозным цитокинам (ИЛ-2 и α -ФНО соответственно) [10, 11, 20]. Дефект антигенспецифического Т-клеточного ответа вследствие апоптоза и анергии Т-клеток, формируемый блок клеточного цикла в субпопуляциях клеток CD4+ и CD8+, снижает продукцию ИЛ-2 и интерферона (ИФН) γ . Повышенная продукция ИЛ-4 Т-лимфоцитами CD4+ и CD8+ рассматривается как механизм отсутствия защиты от инфекции, приводящий к некрозу ткани, а повышение ИЛ-10 в циркуляции приводит к состоянию анергии [9].

Клетки моноцитарно-макрофагального ряда, которым принадлежит одна из ключевых ролей в формировании противотуберкулезного иммунитета, отличаются функциональной гетерогенностью. В частности, речь идет о существовании 2 типов макрофагов: классически и альтернативно активированных. Классически активированные макрофаги (Мф-1) продуцируют оксид азота и провоспалительные цитокины, генерируются в их присутствии, формируя иммунный ответ Th1, а альтернативно активированные макрофаги (Мф-2) продуцируют цитокины с противовоспалительной активностью, генерируются в присутствии цитокинов (ИЛ-

4 и ИЛ-10), устанавливая гуморальный иммунный ответ Th2. Мф-1 продуцируют ИЛ-12 и ИЛ-23, ключевые факторы формирования ответа Th1, а ИЛ-23 стимулирует Т-клетки к синтезу гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, необходимого для генерации Мф-1, восстанавливающего соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов [6, 35, 50].

Таким образом, инфекция МБТ контролируется различными факторами, формирующими естественный и адаптивный иммунитет, в котором существенная роль принадлежит макрофагам, взаимно активирующимся цитокинами и антигеном МБТ. Естественный иммунитет, обеспечиваемый макрофагами и НК-клетками, формируют ИЛ-1 и α -ФНО с развитием специфического клеточного иммунитета, в реализации которого участвуют лимфоциты CD4⁺ и CD8⁺, привлекая патоген в очаг воспаления. Ключевую роль играет интерферрон- γ (ИФН- γ), активирующий макрофаги, продукция которого контролируется цитокинами, усиливающими (ИЛ-12, ИЛ-18) и ингибирующими (ИЛ-4, ИЛ-10) их экспрессию. В этот колеблющийся баланс между стимуляцией и ингибированием защитного иммунитета вмешиваются МБТ, обеспечивая распространение инфекции в организме [6, 9, 14, 20].

В терапии туберкулеза с проявлениями иммунного дисбаланса велико значение иммуностимуляторов [18]. Часто употребляемое название этой группы препаратов «иммуностимуляторы» является не совсем точным, поскольку, усиливая какое-либо звено иммунной системы, используемые препараты подавляют активность других звеньев, а конечные иммунологические показатели, полученные в результате применения таких средств, не превышают уровень физиологической нормы, что свидетельствует об отсутствии истинной стимуляции. Поскольку клиническое улучшение состояния пациента, и нормализация лабораторных показателей иммунитета в результате использования иммунофармакологических средств служит проявлением иммуномодулирующего действия применяемого препарата, данную группу иммунофармакологических средств принято называть иммуномодуляторами [3].

Возникновению и течению туберкулёзной патологии сопутствуют различные проявления иммунопатологии, ввиду чего одним из важных компонентов сопроводительной терапии туберкулёзной инфекции также должна выступать иммуномодулирующая терапия [1, 12, 16]. Имеющийся в настоящее время арсенал иммуномодуляторов включает обширный перечень препаратов, разнообразных как по природе, происхождению и строению, так и по характеру действия на механизмы иммуногенеза и, соответственно, лечебной эффективности при разных заболеваниях [2, 8, 17].

При лечении больных туберкулезом легких с использованием сопроводительной терапии иммуномодуляторами разной природы, несмотря на определенные различия в иммуномодулирующем действии, назначение препаратов в конечном итоге обеспечивает сходные иммунологические и клинические результаты. После шести недель лечения больных туберкулезом иммуномодуляторы с профилем действия как провоспалительного (БЛ), так и противовоспалительного (ИМ) плана [13, 35] оказывали у больных стимулирующее влияние на процессы иммунопоэза и деятельность Т-опосредованных механизмов иммунной защиты. При этом различия в вызываемом тем и другим препаратами влиянии на изменения у больных показателей поглотительной способности фагоцитов и содержание в крови ЦИК представляются отражением фазовых изменений фагоцитарной активности в динамике лечения, связанных с особенностями механизмов их иммуномодулирующего действия [35]. Клинически данные эффекты применения того и другого препаратов сопровождались ускоренной элиминацией микобактерий из организма больных (сокращение сроков ликвидации бактериовыделения), более быстрым снятием воспалительных явлений в очагах и в конечном итоге снижением сроков обратного развития воспалительного процесса и выздоровления больных. Можно заключить, что использование как БЛ, так и ИМ является достаточно безопасным и эффективным методом сопроводительной терапии больных туберкулезом, позволяющим улучшить качество их лечения [19].

Заключение

В современных условиях чрезвычайно актуальным являются сохранение здоровья детей и подростков. Следовательно, необходимо изучить все факторы, приводящие к нарушению со стороны зрительного анализатора.

Проявления воспалительных заболеваний глаз часто дают представление об основных системных заболеваниях и могут выступать в качестве первого индикатора не диагностированного ещё системного заболевания. Заболевания глаз связаны с иммунными и воспалительными процессами, поэтому актуально выявление в слезах профилей цитокинов и хемокинов в различных клинических подгруппах пациентов с воспалительными процессами.

Биомаркеры слезы потенциально могут использоваться в диагностике, прогнозировании, фармакодинамическом ответе, стратификации пациентов и оценке риска. Протеазы и ингибиторы протеаз являются основными индикаторами в качестве потенциальных биомаркеров слезы из-за их обилия в слезе, чувствительности к обнаружению в анализах и связи с патофизиологией заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Авербах М. М., Литвинов В. И. Механизмы защиты органов дыхания при заболеваниях легких. Иммунологические аспекты легочной патологии // М.: Медицина. – 1980.
2. Алсынбаев М.М., Медведев Ю.А., Туйгунов М.М. Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения. // Уфа: РИО филиала «Имунопрепарат» ФГУП «НПО Микроген» МЗ и СР РФ, 2007;100.
3. Белоусов, Ю. Б., Кукес, В. Г., Лепяхин, В. К., & Петров, В. И. Клиническая фармакология: национальное руководство // М.: ГОЭТАР-Медиа. 2009; 854-868.
4. Бородулин Б.Е. Иммунный гомеостаз при туберкулезе легких. // Казанский мед журн. 2003; 2:97-99.
5. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К. Иммунопатология туберкулеза легких // Томск: Издательство ТГУ 2007; 194.
6. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е. Особенности иммунологии туберкулеза. Научные труды Всероссийской научно-практической конференции 29—31 октября 2008 г. «Актуальные вопросы лечения туберкулеза различных локализаций». Под ред. Ю.Н. Левашева. СПб 2008: 227-231.
7. Каспарова Е.А., Каспаров А.А., Левицкий Ю.В., Ципурская О.И. Взаимосвязь фокальных одонтогенных очагов инфекции и воспалительных заболеваний глаза. // Стоматология. 2019; 98(6):124- 130.
8. Кетлинский С.А. Эндогенные иммуностимуляторы / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. – СПб.: Изд-во «Гиппократ», 1992. – 186 с, Сепиашвили Р.И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике // Аллергология и иммунология. 2002; 3(3):325–331.
9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: Фолиант 2008; 552.
10. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И. и др. Особенности поверхностного фенотипа лимфоцитов у больных туберкулезом легких. // Мед иммунол 2005; 7:587-592.
11. Новицкий В.В., Уразова О.И., Стрелис А.К. и др. Мононуклеарные клетки периферической крови у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. // Вестн РАМН 2006; 2:25-30.
12. Останин, А. А., Хонина, Н. А., Норкин, М. Н., Леплина, О. Ю., Никонов, С. Д., Огиренко, А. П., Черных, Е. Р. Функциональные нарушения Т лимфоцитов у больных туберкулезом легких // Российский иммунологический журнал. 2000; 5(1):53-62.
13. Сахарова И.Я., Ариэль Б.М., Скворцова Л.А. и др. Показатели иммунитета и биологические свойства микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких. // Пробл туб и бол лег ких 2005; 11:14-17.
14. Сахно Л.В., Черных Е.Р. Антигенпрезентирующие клетки при туберкулезе легких. // Пробл туб и бол лег ких 2012; 1; 3-9.
15. Селицкая Р.П., Ершов Ф.И. Система защиты в легких. ВИ НИТИ. // Новости науки техники. Сер Мед Вып. Туберкулез 2003; 3:1-10.
16. Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Каюмова Э.Ю. Экспрессия Fas (APO-1/CD95) антигена на лимфоцитах периферической крови у здоровых доноров и больных инфильтративным туберкулезом легких // Rus. J. Immunol. 1999; 1:33–42.
17. Сибиряк С. В., Садыков Р. Ф., Магазов Р. Ш., Сергеева С.А. Иммуномодуляторы: справочник для врачей // Уфа: ГУЛ" Иммунопрепарат. 1999; 145.

18. Стаханов В.А. Применение неспецифической иммунотерапии в комплексном лечении больных туберкулезом легких. // Пособие для врачей. М 2006.
19. Суханов Д. С. Иммунотропная терапия туберкулезной инфекции // Терапевтический архив. 2013; 85(3):110-117.
20. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Воронкова О.В. и др. Роль Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции. // Туб и бол легких 2011; 3:3-7.
21. Aass C., Norheim, I., Eriksen, E. F., Børnicks, E. C., Thorsby, P. M., Pepaj, M et al. Comparative proteomic analysis of tear fluid in Graves' disease with and without orbitopathy // Clinical endocrinology. 2016; 85(5):805-812.
22. Ablamowicz A. F., Nichols J. J. Concentrations of MUC16 and MUC5AC using three tear collection methods // Molecular vision. 2017; 23:529-537.
23. Acera, A., Rocha, G., Vecino, E., Lema, I., & Durán, J. A. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease // Ophthalmic research. – 2008. – Т. 40. – №. 6. – С. 315-321.
24. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part I: immunology of the eye // Journal of allergy and clinical immunology. – 2000. – Т. 106. – №. 5. – С. 805-816.
25. Copeland J. R., Lamberts D. W., Holly F. J. Investigation of the accuracy of tear lysozyme determination by the Quantiplate method // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 1982. – Т. 22. – №. 1. – С. 103-110.
26. Denisin A. K., Karns K., Herr A. E. Post-collection processing of Schirmer strip-collected human tear fluid impacts protein content // Analyst. – 2012. – Т. 137. – №. 21. – С. 5088-5096.
27. Di Girolamo, N., Lloyd, A., McCluskey, P., Filipic, M., & Wakefield, D. Increased expression of matrix metalloproteinases in vivo in scleritis tissue and in vitro in cultured human scleral fibroblasts // The American journal of pathology. – 1997. – Т. 150. – №. 2. – С. 653-666.
28. Di Girolamo, N., Tedla, N., Lloyd, A., & Wakefield, D. Expression of matrix metalloproteinases by human plasma cells and B lymphocytes // European journal of immunology. – 1998. – Т. 28. – №. 6. – С. 1773-1784.
29. Foulks G. N., Bron A. J. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading // The ocular surface. – 2003. – Т. 1. – №. 3. – С. 107-126.
30. Fu, R., Klingam, W., Heur, M., Edman, M. C., & Hamm-Alvarez, S. F. Tear proteases and protease inhibitors: potential biomarkers and disease drivers in ocular surface disease // Eye contact lens. – 2020. – Т. 46. – №. Suppl 2. – С. S70-S83.
31. Guo, D., Qi, J., Du, Y., Zhao, C., Liu, S., Lu, Y., Zhu, X. Tear inflammatory cytokines as potential biomarkers for myopic macular degeneration // Experimental Eye Research. – 2023. – Т. 235. – С. 109648–109648.
32. Hagan S., Martin E., Enríquez-de-Salamanca A. Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: potential use for predictive, preventive and personalised medicine // Epma Journal. – 2016. – Т. 7. – С. 1-20.
33. Hamm-Alvarez, S. F., Lew, M., Feigenbaum, D., Janga, S. R., Shah, M., Freire, D., Okamoto, C. Tear Proteins as Possible Biomarkers for Parkinson's Disease // Investigative Ophthalmology Visual Science. – 2018. – Т. 59. – №. 9. – С. 4909-490.
34. Jones D. T., Monroy D., Pflugfelder S. C. A novel method of tear collection: comparison of glass capillary micropipettes with porous polyester rods // Cornea. – 1997. – Т. 16. – №. 4. – С. 450-458.
35. Ladel C., Szalay G., Reidel D. et al. Interleukin-12 secretion by Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages. // Infect Immun 1997; 65:1936-1938.
36. Leipe, J., Schramm, M. A., Grunke, M., Baeuerle, M., Dechant, C., Nigg, A. P., ... & Skapenko, A. Interleukin 22 serum levels are associated with radiographic progression in rheumatoid arthritis // Annals of the rheumatic diseases. – 2011. – Т. 70. – №. 8. – С. 1453-1457.
37. Majumder P. D., Ali, S., George, A., Ganesh, S., & Biswas, J. Clinical Profile of Scleritis in Children // Ocular immunology and inflammation. – 2019. – Т. 27. – №. 4. – С. 535-539.
38. Markoulli M., Papas, E., Petznick, A., Holden, B. Validation of the flush method as an alternative to basal or reflex tear collection // Current eye research. – 2011. – Т. 36. – №. 3. – С. 198-207.

39. Nemet A. Y., Vinker S., Kaiserman I. Associated morbidity of blepharitis // *Ophthalmology*. – 2011. – Т. 118. – №. 6. – С. 1062-1068.
40. Palexas, G. N., Puren, A., Savage, N., Welsh, N. H. Serum interleukin (IL- 1 β) in patients with diffuse scleritis // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 1992. – Т. 36. – С. 171-172.
41. Quah J. H. M., Tong L., Barbier S. Patient acceptability of tear collection in the primary healthcare setting // *Optometry and Vision Science*. – 2014. – Т. 91. – №. 4. – С. 452 -458.
42. Rentka, A., Koroskenyi, K., Harsfalvi, J., Szekanecz, Z., Szucs, G., Szodoray, P., Kemeny-Beke, A. Evaluation of commonly used tear sampling methods and their relevance in subsequent biochemical analysis // *Annals of clinical biochemistry*. – 2017. – Т. 54. – №. 5. – С. 521-529.
43. Rishi, P., Rishi, E., Nair, S., Sudharshan, S., Abraham, S. Tuberculosis in Immunocompromised Patients // *Ocular Tuberculosis*. – 2017. – С. 101-110.
44. Sainz- de- la- Maza, M., Molins, B., Mesquida, M., Llorenç, V., Zarranz- Ventura, J., Sala- Puigdollers, A., Foster, C. S. Interleukin- 22 serum levels are elevated in active scleritis // *Acta Ophthalmologica*. – 2016. – Т. 94. – №. 6. – С. e395-e399.
45. Seo, K. Y., Lee, H. K., Kim, E. K., Lee, J. H. Expression of tumor necrosis factor alpha and matrix metalloproteinase-9 in surgically induced necrotizing scleritis // *Ophthalmic Research*. – 2006. – Т. 38. – №. 2. – С. 66-70.
46. Stuchell, R. N., Feldman, J. J., Farris, R. L., Mandel, I. D. The effect of collection technique on tear composition // *Investigative ophthalmology visual science*. – 1984. – Т. 25. – №. 3. – С. 374-377.
47. Tong, L., Zhou, L., Beuerman, R. W., Zhao, S. Z., Li, X. R. Association of tear proteins with Meibomian gland disease and dry eye symptoms // *British journal of ophthalmology*. – 2011. – Т. 95. – №. 6. – С. 848-852.
48. und Hohenstein-Blaul N. T., Funke S., Grus F. H. Tears as a source of biomarkers for ocular and systemic diseases // *Experimental eye research*. – 2013. – Т. 117. – С. 126-137.
49. Vergouwen, D. P. C., Rothova, A., Ten Berge, J. C., Verdijk, R. M., van Laar, J. A. M., Vingerling, J. R., Schreurs, M. W. J. Current insights in the pathogenesis of scleritis // *Experimental Eye Research*. – 2020. – Т. 197. – С. 108078.
50. Verreck F.A.W., de Boer T., Langenberg D.M.L. et al. Human IL 23-producing type 1 macrophages promote but IL-10-producing type 2 macrophages subvert immunity to mycobacteria. *Proc Natl Sci USA* 2004; 101: 4560—4565.
51. Young, T. L., Scavello, G. S., Paluru, P. C., Choi, J. D., Rappaport, E. F., & Rada, J. A. Microarray analysis of gene expression in human donor sclera // *Mol Vis*. – 2004. – Т. 10. – №. 22-23. – С. 163-176.
52. Yu, Q., Wang, C., Liu, Z., Yue, Y., Hsiao, Y., Zhou, Q., Zhou, J. Association between inflammatory cytokines and oxidative stress levels in aqueous humor with axial length in human myopia // *Experimental eye Research*. – 2023. – С. 109670-109670.
53. Yuan, J., Wu, S., Wang, Y., Pan, S., Wang, P., Cheng, L. Inflammatory cytokines in highly myopic eyes // *Scientific Reports*. – 2019. – Т. 9. – №. 1. – С. 3517-351.

Поступила 20.02.2024