

## Экспрессия про- и противовоспалительных факторов при фемтосекундном лазерном сопровождении факоэмульсификации на фоне применения различных нестероидных противовоспалительных средств

Б.Э. Малюгин<sup>1</sup>, Н.С. Анисимова<sup>1</sup>, Н.П. Соболев<sup>1</sup>, С.В. Петричук<sup>2</sup>, Ю.А. Комах<sup>1</sup>,  
С.А. Борзенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Провести сравнительный анализ уровня интерлейкинов (IL) (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, интерферона- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), TNF- $\beta$  во внутриглазной жидкости (ВГЖ) у пациентов после фемтосекундного лазерного сопровождения факоэмульсификации (ФЛСФЭ) и перед стандартной факоэмульсификацией (ФЭ), выполненных на фоне предоперационной инстилляций различных нестероидных противовоспалительных средств.

**Материал и методы.** Проведено проспективное одноцентровое исследование. Образцы ВГЖ были получены у 24 пациентов после ФЛСФЭ в группах с применением препарата бромфенак 0,09% (группа I, 12 глаз) и индометацин 0,1% (группа II, 12 глаз) в предоперационной схеме инстилляций и перед ФЭ у групп сравнения (группа III и IV, соответственно 12 и 17 глаз) с аналогичной схемой предоперационной подготовки. Определение концентрации цитокинов выполняли мультиплексным количественным методом с использованием набора Human Th1/Th2 11plex BMS810FF (eBioscience) на проточном цитофлуориметре Cytomics FC500. Исследование образцов ВГЖ проводили на основе анализа концентрации 11 цитокинов с помощью программы Flowcytomic Pro 3.0 (eBioscience).

Офтальмохирургия. – 2018. – № 2. – С. 16–22.

**Результаты.** Выявлено увеличение показателя IL-6 в группе I по сравнению с группой III,  $p < 0,05$ . При анализе IL-6 во группе II по сравнению с группой IV статистически значимых различий выявлено не было. При построении корреляционных сетей с установлением порога коэффициента корреляции  $> 0,7$  обнаружено отсутствие корреляционной зависимости IL-6 по отношению к другим исследуемым цитокинам в группе I. В группе II присутствует корреляционная взаимосвязь IL-6 с сетью цитокинов при аналогичном пороге коэффициента корреляции. В группах III и IV корреляционная взаимосвязь отсутствует при анализе IL-6.

**Заключение.** НПВС в некоторых случаях могут быть неэффективны для нейтрализации активации IL-6. В частности выявлено, что индометацин 0,1% по сравнению с препаратом бромфенак 0,09% обладает наименьшей активностью в нейтрализации IL-6, и выявлено наличие связи IL-6 с корреляционной сетью цитокинов при установленном пороге коэффициента корреляции  $> 0,7$ , в отличие от препарата бромфенак, где связь IL-6 с цитокиновой сетью отсутствовала.

**Ключевые слова:** фемтосекундное сопровождение факоэмульсификации, катаракта, цитокины, корреляционные сети. ■

**Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.**

### ABSTRACT

#### Expression of cytokines/chemokine in patients undergoing femtosecond laser-assisted cataract surgery vs. conventional phacoemulsification with different preoperative NSAIDs pretreatment

B.E. Malyugin<sup>1</sup>, N.S. Anisimova<sup>1</sup>, N.P. Sobolev<sup>1</sup>, S.V. Petrichuk<sup>2</sup>, Y.A. Komah<sup>1</sup>, S.A. Borsenok<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow;

<sup>2</sup> The Federal Research Center of Children's Health, Moscow

**Purpose.** To perform a comparative analysis of 11 cytokines concentration after femtosecond laser-assisted phacoemulsification (FLACS) and before conventional phacoemulsification (CPE) with preoperative instillations of various nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID).

**Material and methods.** Prospective single center study was carried out. Aqueous humor samples were obtained in 24 patients immediately after FLACS or before CPE. Preoperatively in the first and second groups

(FLACS) the patients were administered (QD and QID) with either topical bromfenac 0.09% (group I, 12 eyes) or indomethacin 0.1% (group II, 12 eyes). In two control (CPE) groups the same regimen of instillations of NSAIDs was used. The samples were aspirated from the anterior chamber through paracentesis right at the beginning of the surgery. The analysis of cytokines was performed with the FlowCytomics FC 500 Pro 3.0 Software (Bender MedSystems).

**Results.** An increase of IL-6 in the group I was revealed as compared with the group III,  $p < 0.05$ . In the analysis of IL-6 in the group II, there were no statistically significant differences compared to the group IV. The construction of correlation networks with the establishment of a correlation coefficient threshold  $> 0.7$ , revealed the absence of correlation dependence of IL-6 in relation to other cytokines in the group I. In the group II, there was the correlation relationship between IL-6 and the network of cytokines. In the groups III and IV the IL-6 had no correlation to cytokine network.

**Conclusion.** NSAIDs may not be effective in neutralizing the activation of IL-6 in some cases. In particular, it was found that indomethacin 0.1% compared with bromfenac 0.09% has the lowest activity in neutralizing IL-6 and switching it off from the correlation network at a threshold of the correlation coefficient of  $> 0.7$ .

**Key words:** femtosecond laser-assisted phacoemulsification, cataract, cytokines, correlation networks. ■

**No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.**

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.– 2018.– No. 2.– P. 16–22.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Белки, больше известные как интерлейкины (IL) и хемокины, выполняют разнообразные биологические функции и обеспечивают нормальное функционирование организма [14].

Термин IL изначально был адресован белкам, сходным по своей структуре, которые секретируются определенными лейкоцитами (продуцирующими клетками) и воздействуют на различные клетки (клетки цели) [9, 10].

Исследователями было показано изменение уровней провоспалительных цитокинов при механическом воздействии на различные клеточные культуры [15, 22, 18, 23]. Опосредованное механическое воздействие может быть оказано и при воздействии лазерного излучения из-за раздвижения тканей при фотодисрупции и коллатерального эффекта при образовании кавитационных пузырей газа.

Некоторые цитокины и хемокины могут напрямую или через каскад биохимических реакций влиять на интраоперационное состояние диафрагмы радужки [20]. Оценка уровня цитокинов и корреляционных взаимосвязей концентрации различных цитокинов может помочь решить вопросы необходимости и адекватности применения той или иной терапии для профилактики возникновения воспалительной реакции и снижения рисков появления или активации триггеров миоза зрачка [7]. Понимание изменения уровней цитокинов при различных формах хирургии может предсказать развитие ранних или отдаленных послеоперационных осложнений и при-

вести к правильному выбору медикаментозной терапии.

Кроме того, в исследованиях Chen H. и соавт. отмечено наличие дисбаланса в уровнях цитокинов, хемокинов и фактора роста опухоли в группе после проведенного фемтосекундного лазерного сопровождения (ФЛС) без применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [8]. С введением НПВС в схему предоперационной подготовки выявлено статистически значимое снижение концентрации простагландинов. Результаты оценки цитокинового профиля не полностью раскрывают механизмы метаболического ответа, возникающие в ответ на ФЛС, что препятствует пониманию механизмов возникновения клинически значимого интраоперационного миоза, который может возникнуть даже на фоне применения инстилляций НПВС [13].

## ЦЕЛЬ

Сравнительный анализ уровня цитокинов после проведения ФЛС и перед стандартной ФЭ, выполненных на фоне предоперационной инстилляций различных НПВС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование представляет собой рандомизированное проспективное одноцентровое исследование. Фон НПВС создавался путем 4-кратной инстилляции раствора индометацина 0,1% (Индоколлир) или однократной инстилляции раствора бромфенака 0,09% (Броксинак) за сутки и в день операции.

Экспериментальное исследование образцов внутриглазной жидкости (ВГЖ) проводили на основе анализа концентрации цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ ) с помощью программы Flowcytomix Pro 3.0 (eBioscience). Определение концентрации цитокинов выполняли мультиплексным количественным методом с использованием набора Human Th1/Th2 11plex BMS810FF (eBioscience) на проточном цитофлуориметре Cytomics FC500.

Образцы ВГЖ были получены у 24 пациентов после ФЛСФЭ в группах с применением препарата бромфенака (группа I, 12 глаз) и индометацина (группа II, 12 глаз) в предоперационной схеме инстилляций и перед ФЭ у групп сравнения (группа III и IV, соответственно 12 и 17 глаз) с аналогичной схемой предоперационной подготовки.

Характеристика пациентов по половому и возрастному составу отображена в табл. 1. Статистически значимые различия по возрасту ( $p > 0,05$ , F-критерий) и по полу ( $p > 0,5$ , критерий  $\chi^2$  для таблицы 4x2) между группами отсутствовали.

Во всех группах неразведенные образцы ВГЖ (70–100 мкл) были аспирированы с помощью шприца с канюлей 27G из передней камеры.

В первой и второй группах забор ВГЖ производился через 10–15 минут после проведения ФЛС и перед проведением ФЭ. Доступ в переднюю камеру осуществляли через сформированный одноплоскостной разрез роговицы фемтосекунд-

## Для корреспонденции:

Анисимова Наталья Сергеевна, аспирант  
E-mail: mdnsanisimova@gmail.com

Таблица 1

## Характеристика пациентов по половому и возрастному составу

Table 1

## Demographics data of the patients

| Параметры отбора<br>Parameters      | Группа I<br>Group I | Группа II<br>Group II | Группа III<br>Group III | Группа IV<br>Group IV |
|-------------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| Пациенты (глаза)<br>Patients (eyes) | 12 (12)             | 12 (12)               | 12 (12)                 | 17 (17)               |
| Возраст, лет М±σ<br>Age, years М±σ  | 68,3±11,6           | 70,3±12,0             | 62,1±9,7                | 68,2±10,1             |
| Пол, муж/жен<br>Male/female         | 5/7                 | 6/6                   | 7/5                     | 8/9                   |

Таблица 2

## Уровни интерлейкинов после проведения ФЛС в сравнении с интактными глазами перед ФЭ с применением различных НПВС в предоперационной подготовке

Table 2

## Levels of interleukins after FLACS as compared with intact eyes before CPE using different NSAIDs in the preoperative preparation

| Показатель<br>Ме (25/75 квартиль)<br>Index | I группа<br>Group I | II группа<br>Group II | III группа<br>Group III | IV группа<br>Group IV |
|--------------------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| IL-1β                                      | 59,4 (52,7/105,9)   | 55,5 (45,2/59,0)      | 65,7<br>(46,1/74,3)     | 67,1 (42,4/125,8)     |
| IL-2                                       | 104,0 (72,9/135,0)  | 108,8 (61,1/306,4)    | 122,8 (80,7/384,4)      | 148,2 (72,9/753,6)    |
| IL-4                                       | 81,7 (64,1/248,0)   | 66,7 (63,0/151,5)     | 85,8 (63,0/146,7)       | 124,3 (55,5/362,2)    |
| IL-5                                       | 91,8 (79,8/125,9)   | 103,8 (74,0/431,9)    | 113,1 (60,4/383,2)      | 245,9 (53,7/592,0)    |
| IL-6                                       | 89,3* (28,9/221,7)  | 47,0 (7,1/162,1)      | 24,0* (7,8/51,2)        | 39,6 (23,4/104,1)     |
| IL-8                                       | 15,7 (11,4/57,5)    | 12,2 (9,4/163,6)      | 12,9 (9,8/126,0)        | 74,4 (9,4/427,4)      |
| IL-10                                      | 46,5 (43,7/94,9)    | 52,3 (39,9/62,2)      | 58,1 (38,1/71,0)        | 55,8 (27,0/97,6)      |
| IL-12p70                                   | 20,7 (19,3/157,3)   | 22,4 (17,6/74,8)      | 20,7 (16,6/26,0)        | 30,2 (16,4/178,4)     |
| IFN-γ                                      | 72,4 (59,6/207,9)   | 66,6 (58,1/148,1)     | 97,2 (51,1/205,4)       | 120,5 (46,9/306,8)    |
| TNF-α                                      | 56,5 (42,6/103,4)   | 51,9<br>(36,6/78,4)   | 65,6 (32,2/97,0)        | 123,3 (28,0/189,7)    |
| TNF-β                                      | 39,7 (27,8/81,4)    | 35,9 (30,6/72,7)      | 59,4 (35,9/100,5)       | 87,3 (26,2/149,2)     |

\*Статистически значимые различия (p&lt;0,05, U-критерий Манна-Уитни).

\*Statistically significant differences (p&lt;0.05, Mann-Whitney U-test).

ным лазером шириной 1,2 мм на 9 часах путем вскрытия его специализированным микрохирургическим шпателем.

В третьей и четвертой группе доступ в переднюю камеру осуществлялся путем формирования парacentеза копьевидным микрохирургическим ножом 20G (Mani Inc., Япония) на 9 часах.

Все образцы были собраны в стерильных условиях одним хирургом и были незамедлительно перелиты в стерильные пластиковые пробирки Эппендорфа объемом 1,5 мл и помещены на хранение в холодильную камеру – 80°C до момента проведения анализа.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе

StatPlus 6.2.2.0 (AnalystSoft Inc., США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Статистическую значимость различий между группами определяли непараметрическими методами с помощью U-критерия Манна-Уитни. Корреляционную зависимость определяли с помощью коэффициента ранговой корреля-

ции Спирмена. Оценку корреляционной зависимости проводили с помощью построения корреляционной сети с помощью программы Cytoscape 3.5.1 (США) и приложения к программе Metscape 3.1.3 с установлением порогов коэффициента корреляции  $>0,7$  и  $>0,9$  [16]. Тепловые карты совместно с кластерным анализом составляли в собственной программе на основе библиотеки Seaborn на языке программирования Python. Кластерный анализ проводили по методу ближайших соседей.

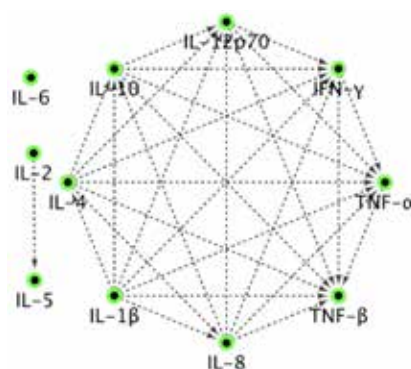
По общепринятому определению узлами (node) сети называли цитокины, а наличие их взаимосвязи – ребрами (edge). Для сравнительного определения уровня активности узлов проводили подсчет коэффициента связей ( $k$ ) (количество ребер) для каждого узла корреляционной сети без учета направления связи [6].

Исследование одобрено этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

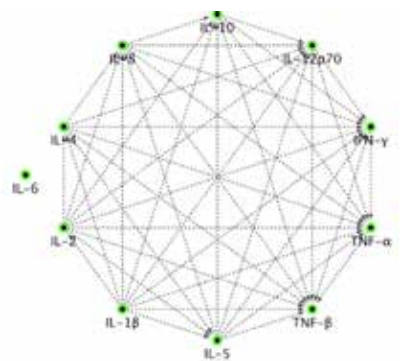
Проведенный анализ уровня цитокинов в разных группах показал увеличение показателя IL-6 в первой группе по сравнению с третьей группой,  $p < 0,05$  (табл. 2). При анализе IL-6 во второй группе по сравнению с 4 группой статистически значимых различий выявлено не было.

Построение корреляционных сетей с установлением порога значения корреляционного коэффициента (средней и сильной зависимости) позволило выявить взаимосвязь исследуемых цитокинов после проведения ФЛС. При установлении значения порога коэффициента корреляции  $>0,7$  обнаружено отсутствие корреляционной зависимости IL-6 по отношению к другим исследуемым цитокинам в группе I ( $kIL-6=0$ ) по сравнению с группой II, где присутствует корреляционная зависимость IL-6 с IL-4 ( $kIL-6=1$ ) (рис. 1, 2). В группах III и IV IL-6 полностью утрачивает взаимосвязь с установленным порогом корреляционного коэффициента  $>0,7$  ( $kIL-6=0$ ) (рис. 3, 4). Более того, в группах сравнения III и IV коэффициент



**Рис. 1.** Графическое изображение корреляционной сети концентрации цитокинов (с порогом корреляционного коэффициента  $>0,7$ ) определенных во ВГЖ с наличием возрастной катаракты после проведения ФЛС на фоне инстилляции препарата бромфенак (группа I)

**Fig. 1.** Schematic representation of correlation network based on aqueous humor cytokines concentrations calculated at the threshold of  $>0.7$  correlation coefficient (Group I)

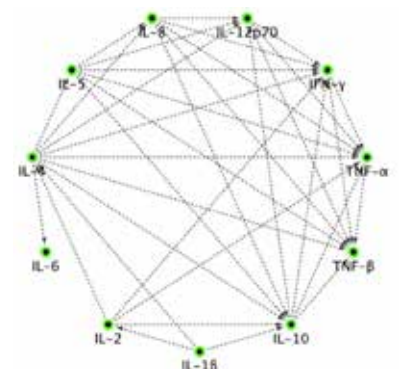


**Рис. 3.** Графическое изображение корреляционной сети концентрации цитокинов (с установленным порогом корреляционного коэффициента  $>0,7$ ), определенных во ВГЖ с наличием возрастной катаракты на фоне инстилляции препарата бромфенек (группа III)

**Fig. 3.** Schematic representation of correlation network based on aqueous humor cytokines concentrations calculated at the threshold of  $>0.7$  correlation coefficient (Group III)

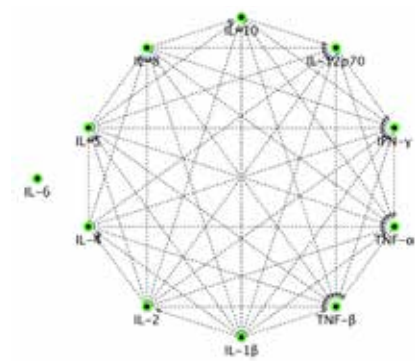
связей (k) был одинаковым по всему ряду цитокинов.

При увеличении порога до 0,9 визуализированы наиболее сильные корреляционные взаимосвязи. В группе I по сравнению с группой II провоспалительные цитокины IL-8, TNF имеют меньше корреляционных взаимосвязей с установленным порогом коэффициента. В группе I  $k_{IL-8}=1$ ,  $k_{TNF-\alpha}=4$ ,  $k_{TNF-\beta}=4$  (рис. 5), в группе II  $k_{IL-}$



**Рис. 2.** Графическое изображение корреляционной сети концентрации цитокинов (с установленным порогом корреляционного коэффициента  $>0,7$ ), определенных во ВГЖ с наличием возрастной катаракты после проведения ФЛС на фоне инстилляций препарата индометацин (группа II)

**Fig. 2.** Schematic representation of correlation network based on aqueous humor cytokines concentrations calculated at the threshold of  $>0.7$  correlation coefficient (Group II)

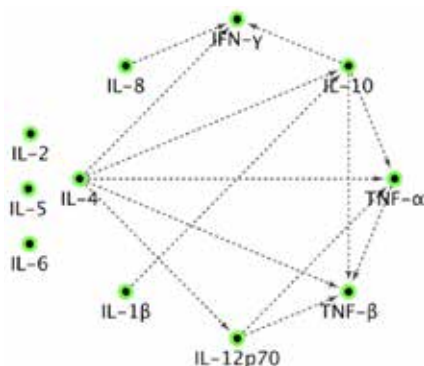


**Рис. 4.** Графическое изображение корреляционной сети концентрации цитокинов (с установленным порогом корреляционного коэффициента  $>0,7$ ), определенных во ВГЖ с наличием возрастной катаракты на фоне инстилляции препарата индометацин (группа IV)

**Fig. 4.** Schematic representation of correlation network based on aqueous humor cytokines concentrations calculated at the threshold of  $>0.7$  correlation coefficient (Group IV)

8=7, kTNF- $\alpha$ =7, kTNF- $\beta$ =7 (рис. 6). Причем IL-1 $\beta$  в обеих группах имеет одинаковый коэффициент связей (kIL-1 $\beta$ =1). Противовоспалительный IL-10 в группе I имеет более низкий коэффициент связей (kIL-10=5), чем в группе II (kIL-10=7).

Тепловые карты визуализируют перераспределение взаимосвязей в различных группах, при этом кластерный анализ выявил более раннее включение IL-6 в иерархию рас-



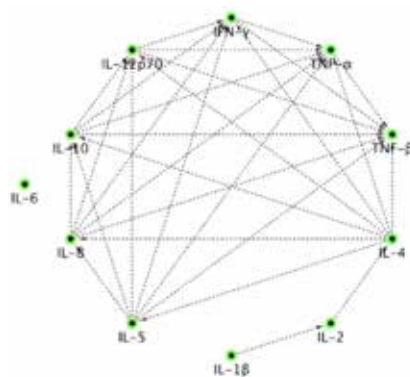
**Рис. 5.** Графическое изображение корреляционной сети концентрации цитокинов (с установленным порогом корреляционного коэффициента  $>0.9$ ), определенных во ВГЖ с наличием возрастной катаракты после проведения ФЛС на фоне инстилляций препарата бромфенак (группа I)

**Fig. 5.** Schematic representation of correlation network based on aqueous humor cytokines concentrations calculated at the threshold of  $>0.9$  correlation coefficient (Group I)

пределения цитокинов в группе II по сравнению с группами I, III и IV (рис. 7).

## ОБСУЖДЕНИЕ

При обработке результатов исследования уровня цитокинов во ВГЖ приходится сталкиваться с определенными трудностями. В первую очередь это большой разброс данных и трудности в получении больших выборок. В такой ситуации статистическая обработка данных не позволяет достоверно сравнить группы исследованных пациентов и вынуждает некоторых авторов просто исключать крайние значения из статистической обработки [5]. Это подразумевает, что значительное отклонение концентрации ИЛ в передней камере является артефактом. Значительный разброс данных, по-нашему мнению, может быть связан с ошибками в хранении материала (высыхание и или сублимация в пробах ВГЖ), в чрезмерной реакции системы цитокинов на вмешательство (высокая популяционная вариабельность ответа на хирургическую травму). Возможны еще какие-то неучтенные или неизвестные нам факторы. Тем не менее, нами замечено, что в случае повышения зна-



**Рис. 6.** Графическое изображение корреляционной сети концентрации цитокинов (с установленным порогом корреляционного коэффициента  $>0.9$ ), определенных во ВГЖ с наличием возрастной катаракты после проведения ФЛС на фоне инстилляций препарата индометацин (группа II)

**Fig. 6.** Schematic representation of correlation network based on aqueous humor cytokines concentrations calculated at the threshold of  $>0.9$  correlation coefficient (Group II)

чений содержания цитокинов в передней камере оно происходит во всем ряду исследованных ИЛ.

Все исследованные субстанции разделяются по своим свойствам на провоспалительные – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , противовоспалительные – ИЛ-4, ИЛ-10 и иммуномодулирующие – ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-12p70, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , которые при определенных условиях могут оказывать как про-, так и противовоспалительный эффект. Такое разделение цитокинов является довольно условным [14].

Для понимания развития иммунологических реакций необходимо учитывать не только содержание отдельных цитокинов, но и их взаимосвязи.

Было выявлено увеличение показателей, отражающих содержание ИЛ-6 в группе I по сравнению с группой III ( $p < 0.05$ ), что подтверждает гипотезу увеличения воспалительной реакции в ответ на ФЛС в интраоперационном периоде. Кроме того, в группах I и II после ФЛС были единичные случаи резкого увеличения показателя ИЛ-6, в то время когда остальные показатели ИЛ в этих случаях определялись близкими по своему значению к медиане каждого ИЛ.

При оценке корреляционных сетей становится очевидным, что дей-

ствие ИЛ-6 и других провоспалительных факторов не удастся полностью заблокировать применением НПВС. Кроме того, менее выраженные взаимосвязи присутствуют при применении препарата бромфенак, что свидетельствует о его высокой эффективности в снижении взаимной индукции цитокинов. Такая находка согласуется с данными некоторых исследований, в которых показано, что активация ИЛ-6 частично происходит вне каскадов с участием простагландинов и может осуществляться при простом механическом раздражении клеток, особенно это характерно для фибробластов [9, 16, 24]. Кроме того, согласно коэффициенту связей корреляционной сети (k) ИЛ-10 в группе I по сравнению с группой II обнаружено меньшее участие этого ИЛ в исследуемой корреляционной сети, что может говорить о его низкой противовоспалительной активности по отношению к другим ИЛ по сравнению с группой II. Согласно механизмам регуляции иммунологических реакций, такое обстоятельство может указывать на меньшую воспалительную активность. Низкая воспалительная реакция будет способствовать менее активному участию противовоспалительного фактора в участии нейтрализации воспалительных факторов.

ФЛСФЭ вполне может быть источником механического раздражения при высвобождении лазерной энергии в области передней, задней камеры и хрусталика с прямым воздействием на клетки радужной оболочки или влиять опосредованно через биохимические реакции.

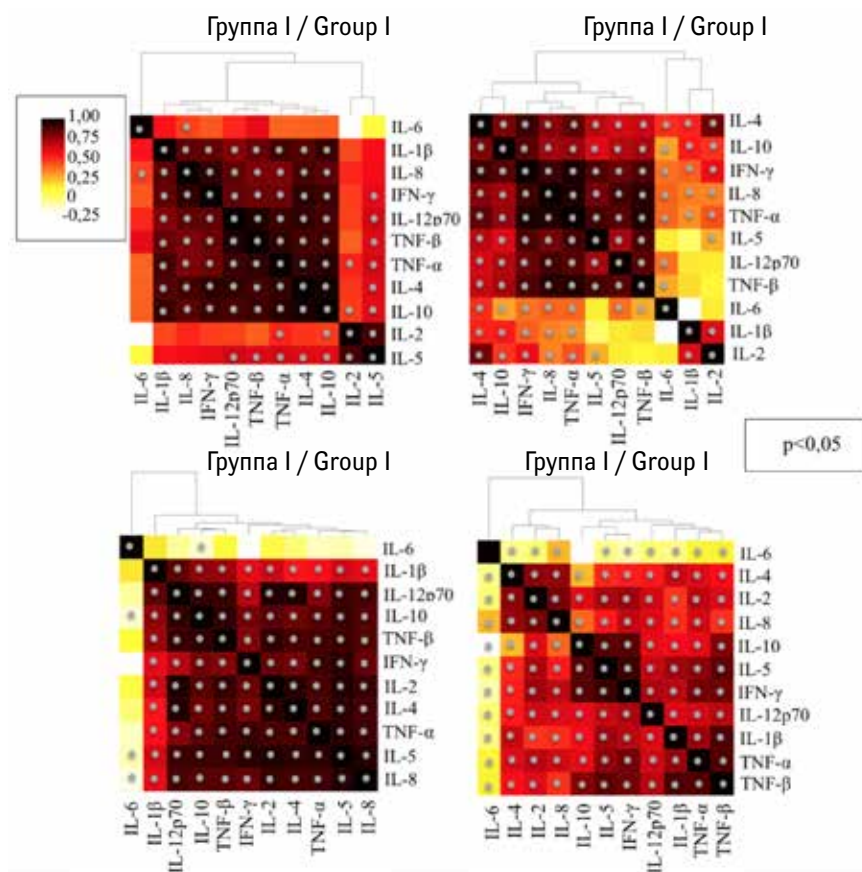
Повышение концентрации ИЛ-6 с наличием положительных корреляционных взаимосвязей с другими воспалительными медиаторами может служить триггером для активации всего каскада воспалительного ответа и может быть главной причиной интраоперационного миоза.

В нашем исследовании мы обнаружили отсутствие влияния ИЛ-6 на другие цитокины после проведения ФЛС. Тем не менее, это не исключает его влияния на другие провоспалительные факторы в метаболических каскадах. ИЛ-6 считается одним из ключевых цитокинов и, в соответствии с общими свойствами провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  и

цитокины группы IL-1), служит важным связующим звеном в развитии реакций острого воспаления, активации природных иммунных механизмов и основных метаболических изменений в организме [10]. Повышение концентрации данного цитокина наблюдается при травме, инфекциях, некоторых иммунных системных заболеваниях [11]. IL-6 участвует в патологических механизмах при развитии глаукомы, вторичной катаракты, диабетического макулярногo отека, окклюзии центральной вены сетчатки [25]. В настоящее время многочисленные исследования сфокусированы на разработке целевой терапии, направленной на ингибирование или полное подавление действия IL-6 и его рецепторных структур [12]. В процессе интраокулярного воспаления IL-6 принимает участие в развитии неоваскуляризации, иммунного ответа, острого и хронического воспаления [1-4]. Тем не менее, не желателен эффект полного блокирования действия IL-6 из-за его мультимодальности и участия в нормальных процессах метаболической активности тканей, поэтому применение соответствующих ингибиторов IL-6 должно проводиться в случаях с ярко выраженной патологией или в группах с определенными показаниями [9].

При анализе корреляционных сетей было выявлено перераспределение и снижение корреляционных параметров между цитокинами в группе с ФЛС по сравнению с группами без ФЛС, несмотря на хирургическое лазерное воздействие, что может подтверждать отсутствие индукции провоспалительных каскадов цитокинов фемтосекундным лазерным воздействием при наличии соответствующей медикаментозной предоперационной подготовки.

При кластерном анализе цитокинового профиля в группах после проведенного ФЛС (группы I и II) выявлен сдвиг распределения цитокинов в сторону объединения провоспалительных цитокинов попарно или в комбинации трех факторов. Кроме того, происходит разгруппирование противовоспалительных цитокинов в более дальние ряды, что может говорить об отсроченном ингибирующем действии на воспалительные факторы.



**Рис. 7.** Кластерный анализ и тепловые карты распределения цитокинов после ФЛС и перед ФЭ при инстиляции различных НПВС

**Fig. 7.** Cluster analysis and heatmaps of cytokine profile in group I, II, III, IV

Причем, в группах сравнения, несмотря на наличие сильных корреляционных взаимосвязей цитокины провоспалительного ряда попарно распределены с противовоспалительными цитокинами, что может говорить о нормальном балансе при отсутствии воспалительного триггера (рис. 7).

Проведенный анализ позволяет сделать вывод, что НПВС индометацин и бромфенак эффективно нейтрализуют выброс провоспалительных цитокинов и нивелируют дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами при ФЛСФЭ.

**Ограничения исследования.** Наше исследование ограничивает малая выборка пациентов в связи с жесткими критериями отбора. Помимо этого, общий иммунный статус, не выявленные хронические заболевания, соматический статус, латентные заболевания, а также факторы внешней среды могут влиять на содержа-

ние цитокинов и хемокинов в различных биологических жидкостях [18]. Более того, не определены нормативные значения концентраций исследуемых цитокинов, характеризующие отсутствие патологического процесса для ВГЖ. Другое ограничение исследования связано с техникой самих хирургических операций, когда забор ВГЖ осуществляется на разных этапах хирургии, а именно в группах сравнения (III и IV группы) невозможно производить забор ВГЖ после проведения капсулорексиса из-за необходимости вводить в переднюю камеру вискоэластические препараты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные описанные цитокины имеют среднюю и сильную корреляционную взаимосвязь друг с другом и могут быть взаимосвязаны как

напрямую между собой, так и опосредованно через другие узлы сети как при применении ФЛС, так и без ФЛС у пациентов с наличием катаракты. Применяемые НПВС в некоторых случаях могут быть неэффективны для нейтрализации активации IL-6. В частности, выявлено, что индометацин обладает наименьшей активностью в нейтрализации IL-6 и выключении его из корреляционной сети при установленном пороге коэффициента корреляции  $>0,7$ . Дальнейшие исследования необходимы для верификации полученных данных и разработки оптимальной терапии, направленной на ингибирование провоспалительных факторов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Друцкая М.С., Носенко М.А., Атретханы К.-С.Н. и др. Интерлейкин-6 от молекулярных механизмов передачи сигнала к физиологическим функциям и терапевтическим мишеням // Молекулярная биология. – 2015. – Т. 49, № 6. – С. 937-943.
- Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Панасюк Е.Ю. Ингибирование интерлейкина-6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51, № 4. – С. 416-427.
- Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 81, № 6. – С. 5-8.
- Черных Д.В., Еремина А.В., Черных В.В. Цитокины и факторы роста в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии // Офтальмохирургия. – 2017. – № 1. – С. 93-97.
- Шпак А.А., Тет А.Б., Дружкова Т.А., Козлова К.И., Гуляева Н.В. Соотношения нейротрофических факторов в слезной жидкости и влаге передней камеры у больных с возрастной катарактой // Офтальмохирургия. – 2017. – № 1. – С. 16-20.
- Barabasi A.L., Oltvai Z.N. Network biology: understanding the cell's functional organization // Nat. Rev. Genet. – 2004. – Vol. 5, № 2. – P. 101-113.
- Chen H., Lin H., Chen W. et al. Topical 0.1% Bromfenac Sodium for Intraoperative Miosis Prevention and Prostaglandin E2 Inhibition in Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery // J. Ocul. Pharmacol. Ther. – 2017. – Vol. 33, № 3. – P. 193-201.
- Chen H., Lin H., Zheng D. et al. Expression of cytokines, chemokines and growth factors in patients undergoing cataract surgery with femtosecond laser pretreatment // PloS one. – 2015. – Vol. 10, № 9. – P. 1-11.
- Ghasemi H. Roles of IL-6 in ocular inflammation: a review // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2017. – P. 1-14.
- Heinrich P.C., Behrmann L., Haan S. et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation // Biochem. J. – 2003. – Vol. 374, № 1. – P. 1-20.
- Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease // Nat. Immunol. – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 448-457.
- Ireland S.J., Monson N.L., Davis L.S. Seeking balance: Potentiation and inhibition of multiple sclerosis autoimmune responses by IL-6 and IL-10 // Cytokine. – 2015. – Vol. 73, № 2. – P. 236-244.
- Jun J.H., Yoo Y.S., Lim S.A., Joo C.K. Effects of topical ketorolac tromethamine 0.45% on intraoperative miosis and prostaglandin E2 release during femtosecond laser-assisted cataract surgery // J. Cataract Refract. Surg. – 2017. – Vol. 43, № 4. – P. 492-497.
- Kamkin A., Kiseleva I. Mechanical Stretch and Cytokines. – Springer Science & Business Media, 2011. – Vol. 5. – P. 4-17.
- Kijlstra A. The role of cytokines in ocular inflammation // Br. J. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 78, № 12. – P. 885-886.
- Kim G.W., Lee N.R., Pi R.H. et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future // Arch. Pharm. Res. – 2015. – Vol. 38, № 5. – P. 575-584.
- Kohl M., Wiese S., Warscheid B. Cytoscape: software for visualization and analysis of biological networks // Methods Mol. Biol. – 2011. – Vol. 696. – P. 291-303.
- Raphael I., Nalawade S., Eagar T.N., Forsthuber T.G. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases // Cytokine. – 2015. – Vol. 74, № 1. – P. 5-17.
- Schett G., Elewaut D., McInnes I.B. et al. How cytokine networks fuel inflammation: toward a cytokine-based disease taxonomy // Nat. Med. – 2013. – Vol. 19, № 7. – P. 822-824.
- Schultz T., Joachim S.C., Stellbogen M., Dick H.B. Prostaglandin release during femtosecond laser-assisted cataract surgery: main inducer // J. Refract. Surg. – 2015. – Vol. 31, № 2. – P. 78-81.
- Singh T., Newman A.B. Inflammatory markers in population studies of aging // Ageing research reviews. – 2011. – Vol. 10, № 3. – P. 319-329.
- Teng M.W., Bowman E.P., McElwee J.J. et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases // Nat. Med. – 2015. – Vol. 21, № 7. – P. 719-729.
- Truong A.D., Kho M.E., Brower R.G. et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation on cytokines in peripheral blood for healthy participants: a prospective, single-blinded Study // Clin. Physiol. Funct. Imaging. – 2017. – Vol. 37, № 3. – P. 255-262.
- Vandenburgh H.H. Mechanical forces and their second messengers in stimulating cell growth in vitro // Am. J. Ophthalmol. Physiol. – 1992. – Vol. 262, № 3. – P. 350-355.
- Zahir-Jouzani F., Atyabi F., Mojtavani N. Interleukin-6 participation in pathology of ocular diseases // Pathophysiology. – 2017. – Vol. 24, № 3. – P. 123-131.

Поступила 23.12.2017

## КНИГИ



Коровенков Р.И.

## ОЧЕРКИ ИЗ ИСТОРИИ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Коровенков Р.И. Очерки из истории офтальмологии. – Санкт-Петербург: Русская коллекция, 2018. – 384 с.

В книге отражены интересные моменты из истории офтальмологии и значимые события в жизни и деятельности более 500 офтальмологов прошлых веков, а также кратко сообщено о знаменитых художниках, писателях, музыкантах, политических и государственных деятелях, имевших проблемы со зрением. Возможно, о многих этих персонах и о событиях в их жизни читатели узнают впервые. Книга представит интерес для практикующих врачей-офтальмологов, преподавателей, аспирантов, ординаторов и студентов медицинских вузов.

Книга предназначена для врачей-офтальмологов.

Издательство «Русская коллекция»