

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2021-1-82-87>  
УДК 617.713-089.843

## Прогностическая и профилактическая роль различных факторов в отторжении роговицы после кератопластики

С.Н. Сахнов<sup>1,2</sup>, В.В. Мясникова<sup>1,2</sup>, А.О. Марцинкевич<sup>1</sup>, К.И. Мелконян<sup>2</sup>, Т.В. Русинова<sup>2</sup>, Я.А. Юцкевич<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

### РЕФЕРАТ

Обзор литературы посвящен анализу современных публикаций об иммунологических и патогенетических механизмах отторжения трансплантированной роговицы, факторах риска, предикторах и методах профилактики этого осложнения. Профилактика отторжения роговицы является достаточно сложной задачей. В настоящее время отсутствует единый алгоритм методов прогнозирования отторжения кератотрансплантата, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования в этой области.

**Цель.** Обобщение современных данных об иммунологических и неиммунологических предикторах послеоперационных осложнений

Офтальмохирургия. 2021;1: 82–87.

после кератопластики. Представлен анализ современных публикаций об иммунологических и патогенетических механизмах отторжения трансплантированной роговицы, факторах риска, предикторах и методах профилактики этого осложнения. Использовались базы данных CyberLeninka, PubMed, Medline. Акцент делался на публикациях последних 10 лет.

**Заключение.** Данные, представленные в обзоре, позволяют выявить признаки отторжения кератотрансплантата и своевременно назначить лечение, а также осуществить методы профилактики этих осложнений.

**Ключевые слова:** роговица, кератопластика, кератотрансплантат, отторжение, цитокины, иммунная привилегия глаза. ■

### ABSTRACT

#### Prognostic and preventive role of various factors in corneal rejection after keratoplasty

S.N. Sakhnov<sup>1,2</sup>, V.V. Myasnikova<sup>1,2</sup>, A.O. Martsinkevich<sup>1</sup>, K.I. Melkonyan<sup>2</sup>, T.V. Rusinova<sup>2</sup>, Ya.A. Yutskevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Krasnodar Branch;

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar

The literature review is devoted to the analysis of modern publications on the immunological and pathogenetic mechanisms of transplanted corneal rejection, risk factors, predictors and methods of the prevention of this complication. The prevention of corneal rejection is challenging. Currently, there is no single algorithm for the predicting methods of the corneal graft rejection, so further research in this area is needed.

**Purpose.** To assemble the current data on immunological and non-immunological predictors of postoperative complications after keratoplasty. The analysis of modern publications on the immunological and pathogenetic mechanisms of corneal transplant rejection, risk factors,

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2021;1: 82–87.

predictors and methods of prevention of this complication is presented. The databases used were CyberLeninka, PubMed, and Medline. The focus was on the publications of the last 10 years.

**Conclusion.** The data presented in the review make it possible to identify signs of corneal transplant rejection and to determine treatment in a timely manner, as well as to implement methods for preventing these complications.

**Key words:** cornea, keratoplasty, keratograft, rejection, cytokines, ocular immune privilege. ■



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Патология роговицы, возникающая в результате травм, ожогов, дистрофических и дегенеративных заболеваний, является на сегодняшний день значительной проблемой в офтальмологии. Основным решением данной проблемы служит хирургическая операция – кератопластика, при которой поврежденный участок роговицы пациента заменяется трансплантатом донора. Известно, что результаты кератопластики в значительной степени зависят от этиологии патологии роговицы. Так, у пациентов с кератоконусом и с некоторыми формами дистрофии роговицы вероятность успешного приживления трансплантата довольно высока и составляет почти 90% [1]. Особо сложным случаем является кератопластика «высокого риска», когда у реципиента имеются васкуляризованное бельмо роговицы, вторичный иммунодефицит, а также системные или гормонозависимые заболевания. У пациентов данной группы в 18–79% случаев кератопластика заканчивается помутнением или отторжением трансплантата, что может быть связано с качеством трансплантата, интра- или послеоперационными осложнениями (uveитом, васкуляризацией трансплантата), с развитием иммунного конфликта [2–4]. Следствием недостаточности трансплантата роговицы является необратимая потеря его оптимальных рефракционных свойств.

Особую актуальность приобретает разработка методов прогнозирования риска отторжения трансплантата и поиск предикторов послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших кератопластику [5]. Известно, что результат приживления кератотрансплантата примерно в 80% случаев зависит от исходного состояния иммунитета и динамики его показателей после операции: количества циркулирующих иммунных комплексов, уровней антител и цитокинов в слезной жидкости и сыворотке крови, соотношения разме-

ров популяций иммунокомпетентных клеток, а также от наличия сенсибилизации к антигенам роговицы [6]. Именно поэтому в последние годы в зарубежной и отечественной литературе активно обсуждается прогностическая роль составляющих иммунной системы при реакциях отторжения кератотрансплантата [7]. На основании этих данных можно утверждать, что понимание иммунологических и патофизиологических механизмов, лежащих в основе послеоперационных осложнений при пересадке роговицы, позволит разработать оптимальные схемы профилактической терапии реакции отторжения у пациентов группы высокого риска.

## ЦЕЛЬ

Обобщение современных данных об иммунологических и неиммунологических предикторах послеоперационных осложнений после кератопластики.

### Иммунологические и патофизиологические особенности недостаточности трансплантата роговицы

Успех кератопластики относительно трансплантаций других органов и тканей заключается в особом механизме, реализуемом посредством локальной и системной иммунорегуляции, – иммунной привилегии глаза. Тем не менее идея изоляции глаза от иммунной системы в настоящее время рассматривается на основе феномена, известного как иммунное отклонение, связанное с передней камерой глаза (Anterior Chamber Associated Immune Deviation – ACAID). Данное состояние поддерживается антигенпрезентирующими клетками (АПК), мигрирующими из глаза в лимфатические узлы и индуцирующими специфические регуляторные Т-лимфоциты, которые системно подавляют отторжение трансплантата. Кроме того, одна из стратегий сохранения иммунной привилегии глаза заключается в существовании имму-

носупрессивной внутриглазной микросреды [8, 9].

Основным механизмом иммунологического распознавания является система HLA (Human Leukocyte Antigens – человеческие лейкоцитарные антигены), осуществляющая контроль трансплантационных антигенов, синтез поверхностных клеточных молекул и формирование иммунного ответа. К I классу относятся классические антигены – А, В и С (Ia), и неклассические, включающие HLA-E, HLA-F и HLA-G (Ib) молекулы. В ряде исследований было показано, что антигены HLA-G способны регулировать баланс провоспалительных (TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов путем сдвига в сторону последних. В то же время установлено, что IL-10 повышает уровень транскрипции гена HLA-G в клеточных культурах трофобластов и положительно регулирует клеточную поверхность экспрессию HLA-G в моноцитах периферической крови, а экзогенно введенный IL-10 индуцирует секрецию растворимого HLA-G мультипотентными мезенхимными стволовыми клетками (ММСК) [10–12].

В основе иммунопосредованного отторжения трансплантата лежит сложная взаимосвязь между лимфангиогенезом (афферентным звеном), гемангиогенезом (эфферентным звеном) и воспалением, что в конечном итоге приводит к потере иммунной привилегии роговицы. Аvascularная природа роговицы, уникальная физиология передней камеры, низкая или отсутствующая экспрессия антигенов гистосовместимости I и II класса в клетках роговицы, покоящиеся АПК и присутствие апоптотических факторов Т-клеток, таких как Fas-лиганды, являются критериями высокой выживаемости аллотрансплантатов ро-

## Для корреспонденции:

Мясникова Виктория Владимировна, д.м.н.  
ORCID ID: 0000-0003-1748-7962  
e-mail: vivlad7@mail.ru,  
myasnikova\_vv@okocentr.ru

говицы. Процесс отторжения кератотрансплантата включает фазу индукции, которая начинается с сенсибилизации хозяина к донорским антигенам и активации АПК, которые, в свою очередь, сенсибилизируют и индуцируют пролиферацию Т-клеток в дренирующих лимфатических узлах. Эфферентная фаза, опосредованная доставкой иммунных эффекторов кровеносными сосудами к участку трансплантата, ответственна за конечную атаку донорского материала через эффекторный механизм CD8+ и CD4+-Т-клеток, которые вырабатывают воспалительные цитокины (IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4 и IL-10), что впоследствии приводит к отторжению трансплантата [13].

Исследование уровня цитокинов в слезной жидкости и/или в сыворотке крови может быть одним из способов прогнозирования характера течения послеоперационного периода и своевременной диагностики осложнений. Известно, что в ответ на хирургическое вмешательство при кератопластике происходит выброс цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-0, а также наблюдается повышение уровня IL-2 и/или IFN- $\gamma$  в сыворотке крови в раннем послеоперационном периоде [14].

На долю иммунного отторжения приходится более 50% случаев нарушений его нормального функционирования. К неиммунным причинам недостаточности кератотрансплантата относят глаукому (10%), воспалительные заболевания глаза (10%), эндотелиальную клеточную недостаточность (8%) и герпетическую инфекцию (7%). Причины оставшихся случаев нередко остаются невыясненными. Данные о частоте отторжения роговичного трансплантата в различных исследованиях варьируют от 2,3 до 68% [15–17].

Снижение плотности эндотелиальных клеток роговицы, которое может возникнуть через несколько лет после трансплантации роговицы, также опосредовано факторами иммунной системы. В многочисленных исследованиях было по-

казано, что на поверхности эндотелия трансплантированной роговицы присутствуют клетки иммунной системы: дендритные, CD4+-Т-хелперные клетки, CD8+-цитотоксические Т-клетки, CD20+-В-лимфоциты, CD68+-макрофаги и нейтрофилы [18–19]. В эксперименте на кроликах с помощью конфокальной сканирующей микроскопии было описано, что главной причиной поздней эндотелиальной недостаточности являлись иммунные клетки, которые продуцировали провоспалительные цитокины TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . При этом некоторые эндотелиальные клетки роговицы, расположенные рядом с этими иммунными клетками, проявляли признаки апоптоза [18].

#### **Факторы риска отторжения роговицы после кератопластики**

При подготовке пациентов к кератопластике, а также в послеоперационном периоде необходимо учитывать факторы риска формирования несостоятельности трансплантата роговицы. На функциональную состоятельность кератотрансплантата значительное влияние оказывает несовместимость донора и реципиента по системе АВ0 и генотипу HLA. Анализ 199 сквозных кератопластик показал, что в группе высокого риска «выживаемость» трансплантата была выше в АВ0-совместимой подгруппе ( $p=0,0002$ ). В группе низкого риска «выживаемость» трансплантата в обеих подгруппах была сходной [20].

Совместимость по генотипу HLA может положительно влиять на приживление роговичного трансплантата. Однако необходимость соответствия HLA-антигенов ставится под сомнение: в экспериментах с использованием мышиных моделей было показано, что «минорные» (Н) антигены HLA могут быть более значимыми при отторжении трансплантата, чем основной комплекс гистосовместимости [8].

Такие факторы, как метод консервации донорской роговицы, причина смерти донора, не оказывают зна-

чительного влияния на результат кератопластики. Однако в исследовании М. Simon и соавт. (2004) анализ 210 случаев аллотрансплантации роговиц показал, что хранение ткани роговицы в среде при температуре 37 °С (тепловая консервация) может снизить частоту отторжения аллотрансплантата [21].

Другими исследованиями было отмечено, что при гендерной несовместимости трансплантация роговицы связана с более высоким риском отторжения кератотрансплантата [22]. При этом время между различными этапами подготовки кератотрансплантата не влияет на риск отторжения, но может повлиять на его качество.

Одним из основных факторов риска отторжения роговичного аллотрансплантата является степень васкуляризации воспринимающего ложа реципиента. У пациентов с кератопластикой «низкого риска» разрастание кровеносных и лимфатических сосудов после трансплантации быстро ингибируется, и ангиогенное привилегированное состояние роговицы восстанавливается. При кератопластике «высокого риска» наблюдается утрата данной ангиогенной привилегии: по лимфатическим сосудам происходит транспорт антигенов трансплантата для антигенпрезентации Т-клеткам в лимфоузлах; по кровеносным сосудам осуществляется доставка иммунных эффекторных клеток в место имплантации, что индуцирует иммунное отторжение. При этом степень и глубина васкуляризации прямо пропорциональны увеличению риска отторжения аллотрансплантата [23].

Повторные пересадки роговицы также неблагоприятно влияют на состоятельность кератотрансплантата. Вероятность отторжения трансплантата после первой пересадки составляет около 40%, после второй – 68%, после третьей – 80%. К возможным причинам несостоятельности роговицы в этом случае относят пресенсибилизацию, формирование иммунологической па-

мяти, воспаление и васкуляризацию, вызванные предыдущими хирургическими вмешательствами.

В значительной степени к отторжению аллотрансплантата роговицы или его недостаточности по неиммунологическим причинам предрасполагает острое интраоперационное инфекционное воспаление, так называемая «горячая трансплантация». Кроме того, риск возникновения иммунных реакций увеличивается наличие таких заболеваний, как атопический дерматит и экзема, герпетический кератит, увеит, глаукома, синдром «сухого глаза», а также предыдущие операции на переднем отрезке глаза [24, 25].

Кроме того, у кандидатов на трансплантацию важно учитывать низкое количество лимбальных стволовых клеток из-за деградации лимбальных палисадов Фогта, поскольку это может привести к плохой реэпителизации в послеоперационном периоде и развитию хронического воспаления, рецидивирующей эрозии и конъюнктивизации [26]. С целью профилактики отторжения в данном случае необходимо своевременно выявлять бокаловидные клетки в роговице методом цитологического анализа отпечатков.

Тотальную сквозную кератопластику связывают с более высоким риском отторжения трансплантата из-за его большего диаметра и увеличения доступности к лимбальной сосудистой сети. Послойная кератопластика, при которой заменяется только пораженная часть роговицы, обеспечивает достоверно лучшую выживаемость трансплантата [27–29].

Эндотелиальная кератопластика – одно из современных направлений трансплантации роговицы, заключается в трансплантации задних (эндотелиальных) слоев донорской роговицы. Операции такого типа показывают значительное преимущество, в том числе, в плане риска развития реакции иммунного отторжения (<1%), по сравнению со стандартной сквозной кератопластикой [28, 30].

### Потенциальные мишени для таргетной иммунотерапии кератопластики «высокого риска»

В настоящее время применяются различные хирургические и терапевтические подходы по снижению риска отторжения аллотрансплантата роговицы при кератопластике. Предлагаются варианты малой иммуносупрессивной терапии посредством сотрансплантации аллогенных фрагментов лимба с иммуносупрессивными свойствами [8, 12].

Одним из методов иммуносупрессивной терапии является применение глюкокортикоидов и селективных препаратов [31]. Большой интерес представляют препараты, действие которых направлено на регуляцию или блокаду иммунологических процессов воспаления и отторжения. Например, Такролимус – макролидный антибиотик, член семейства ингибиторов кальциневрина. Препарат супрессирует начальную фазу активности Т-лимфоцитов, что приводит к ингибированию транскрипции IL-2, а также влияет на высвобождение цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и др.).

Успешно применяются для профилактики и лечения неоваскуляризации роговицы некоторые анти-VEGF-А-препараты. Клинические исследования бевацизумаба продемонстрировали безопасность и многообещающие результаты у пациентов после сквозной кератопластики [32].

Вышесказанное позволило выявить потенциальные мишени для иммунотерапии кератопластики «высокого риска», которые могут послужить основой для разработки новых стратегий ведения пациентов данной группы.

Известно, что при трансплантации различных органов у пациентов с признаками воспаления ингибирование продукции интерлейкина 1 (IL-1) помогает подавлять симптомы воспалительного процесса [33]. Особое значение имеет IL-1 $\beta$ , индуцирующий синтез других провоспалительных цитокинов (например, TNF- $\alpha$  и IL-6), медиаторов воспаления (NO и простагланди-

ны) и хемокинов [34]. Высокий уровень IL-1 $\beta$  в сыворотке крови (более 30 пкг/мл) и/или в слезной жидкости может служить прогностическим признаком отторжения кератотрансплантата [3]. В исследовании M. Tahvildari и соавт. (2016) показано, что системное введение низких доз IL-2 увеличивает количество регуляторных Т-лимфоцитов и способствует приживлению трансплантата [35]. Интелейкин 6 (IL-6) в присутствии TGF- $\beta$  ингибирует дифференцировку Treg-клеток, способствуя развитию Th17 в реакциях отторжения кератотрансплантата [36]. Интерлейкин 17A (IL-17A) влияет на индукцию IL-6, IL-8 и простагландина E2 (PGE2), а также усиление экспрессии молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 в фибробластах и кератиноцитах [37]. IL-17A индуцирует секрецию макрофагами TNF- $\alpha$ , IL-1 и стромелизина [38].

Известна прогностическая роль маркера активации Т-лимфоцитов (CD30) при оценке послеоперационных осложнений пересадки почки: острое отторжение аллотрансплантата наблюдалось у реципиентов с высоким уровнем sCD30 в плазме в течение первых 3–5 дней после трансплантации [39].

В исследовании P. Maier и соавт. (2011) у 18 пациентов перед сквозной кератопластикой были определены уровни 6 цитокинов в водянистой влаге. Достоверными предикторами иммунной реакции отторжения в послеоперационном периоде стали IL-4, IL-2, IL-5 и IFN- $\gamma$  [40].

В экспериментальной модели реакции отторжения (сквозная ксенотрансплантация роговицы) наиболее значимыми биомаркерами для прогнозирования отторжения были уровни C3a, CD8 (корцепторов Т-киллеров) и интерферона IFN- $\gamma$  (фактора врожденного и адаптивного иммунитета) в водянистой влаге. C3a является эффектором системы комплемента, выполняющим функции Т-клеточной и макрофагальной активации, стимуляции ангиогенеза, хемотаксиса, дегрануляции тучных клеток [41]. Интерфероны способны



усиливать экспрессию молекул системы HLA, стимулировать продукцию IL-1 $\beta$  и IL-2, активировать клетки-киллеры, тем самым приводя к развитию аутоиммунных реакций и отторжению трансплантата [42].

Отдельного внимания заслуживает генная терапия, направленная на модуляцию Т-клеточного иммунного ответа, развивающегося при трансплантации роговицы. Созданы модифицированные аллогенные композитные трансплантаты для ограничения экспрессии p35. В результате уменьшение числа праймированных CD4+ Т-лимфоцитов было подтверждено значительное снижение пролиферации и более низкий уровень секреции IFN- $\gamma$  в сравнении с контрольными группами [43].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка точной стратификации риска отторжения для каждой отдельной кератопластики может стать первым шагом к созданию индивидуального алгоритма, приводящего к достижению оптимальных результатов при трансплантации роговицы у пациентов с кератопластикой «высокого риска». Поиск новых периоперационных терапевтических стратегий, а также потенциальных молекулярных мишеней для таргетной иммунотерапии осложненных кератопластики является важной задачей в настоящее время.

### Вклад авторов в работу:

**С.Н. Сахнов:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**В.В. Мясникова:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**А.О. Марцинкевич:** написание текста, редактирование.

**К.И. Мелконян:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста.

**Т.В. Русникова:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста.

**Я.А. Юцкевич:** сбор, анализ и обработка материала.

### Author's contribution:

**S.N. Sakhnov:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, writing of the text, editing, final approval of the version to be published.

**V.V. Myasnikova:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, writing of the text, editing.

**A.O. Martynkevich:** writing the text, editing.

**K.I. Melkonyan:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, writing of the text.

**T.V. Rusnikova:** collection, analysis and processing of the material, writing of the text.

**Ya.A. Yutskevich:** collection, analysis and processing of the material.

**Финансирование:** Авторы не получили конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Авторство:** Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

**Согласие пациента на публикацию:** Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**ORCID ID:** Мясникова В.В. 0000-0003-1748-7962

**Funding:** The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Authorship:** All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

**Patient consent for publication:** No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest.

**ORCID ID:** Myasnikova V.V. 0000-0003-1748-7962

## ЛИТЕРАТУРА

1. Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., Крахмалева Д.А. Гипотеза иммунной привилегии роговицы и патофизиология отторжения кератотрансплантата. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(5): 117–124. [Trufanov SV, Subbot AM, Malozhen SA, Krahmaleva DA. Hypothesis of immune privilege of the cornea and pathophysiology of graft rejection. *Vestnik oftalmologii*. 2016;132(5): 117–124. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalm20161325117-124
2. Газизова И.Р., Батыршин Р.А., Примов Р.Э., Мадьярова Л.Р. Опыт применения местной лекарственной формы циклоспорина А при кератопластике высокого риска. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014;9(2): 178–181. [Gazizova IR, Bатыrshin RA, Primov RE, Madyarova LR. Opyt primeneniya mestnoi lekarstvennoi formy tsiklosporina A pri keratoplastike vysokogo riska. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana*. 2014;9(2): 178–181. (In Russ.)]
3. Патент РФ на изобретение № 2210774/20.08.2003. Макаров П.В., Гундорова Р.А., Слепова О.С., Вardanян И.Р. Способ прогнозирования отторжения роговичного трансплантата после кератопластики по поводу ожоговых бельем. Доступно по: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2210774C2\\_20030820](https://yandex.ru/patents/doc/RU2210774C2_20030820) [Ссылка активна на 18.06.2020]. [Patent RUS № 2210774C2/20.08.2003. Makarov PV, Gundorova RA, Slepova OS, Vardanjan IR. Method for predicting detachment of corneal transplant after keratoplasty in case of burn leucomas. Available from: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2210774C2\\_20030820](https://yandex.ru/patents/doc/RU2210774C2_20030820) [Accessed 18th June 2020] (In Russ.)]
4. Гундорова Р.А., Илуридзе С.Л., Макаров П.В., Данилова Д.Ю., Балаян Т.Г. Иммунологические критерии прогноза кератопластики при бельмах различной этиологии. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2011;11(2): 28–31. [Gundorova RA, Iluridze SL, Makarov PV, Danilova DYu, Baloyan TG. Immunological criteria for keratoplasty prognosis at leukomas of different etiology. *Cataract and refractive surgery*. 2011;11(2): 28–31. (In Russ.)]
5. Плескова А.В., Хватова А.В. Сквозная кератопластика у детей в группе высокого риска: профилактика отторжения трансплантата. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(3): 17–20. [Pleskova AV, Khatova AV. Penetrating keratoplasty in high-risk children: prevention of graft rejection. *Vestnik oftalmologii*. 2014;130(3): 17–20. (In Russ.)]
6. Yamaguchi T, Higa K, Tsubota K, Shimazaki J. Elevation of preoperative recipient aqueous cytokine levels in eyes with primary graft failure after corneal transplantation. *Mol Vis*. 2018;24: 613–620.

7. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Ченцова Е.В., Шамхалова Х.М. Механизмы иммунорегуляции и трансплантационный иммунитет при пересадках роговицы. *Медицинская иммунология*. 2020;22(1): 61–76. [Neroev VV, Balatskaya NV, Chentsova EV, Shamkhalova KM. Mechanisms of immune regulation and transplantation immunity in corneal transplants. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(1): 61–76. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-moi-1768
8. Böhringer D, Spierings E, Enczmann J, Böhringer S, Sundmacher R, Goulmy E, Reinhard T. Matching of the minor histocompatibility antigen HLA-A1/H-Y may improve prognosis in corneal transplantation. *Transplantation*. 2006;82(8): 1037–1041. doi: 10.1097/01.tp.0000235908.54766.44
9. Keino H, Hori S, Sugita S. Immune privilege and eye-derived T-regulatory cells. *J Immunol Res*. 2018; 1679197. doi:10.1155/2018/1679197
10. Rizzo R, Campioni D, Stignani M, Melchiorri L, Bagnara GP, Bonsi L, et al. A functional role for soluble HLA-G antigens in immune modulation mediated by mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*. 2008;10(4): 364–375. doi: 10.1080/14653240802105299
11. Hviid TV, Christiansen OB. Linkage disequilibrium between human leukocyte antigen (HLA) class II and HLA-G-possible implications for human reproduction and autoimmune disease. *Hum. Immunol.* 2005;66(6): 688–699. doi: 10.1016/j.humimm.2005.03.003
12. Тонаева Х.Д. Лимбальная сотрансплантация в профилактике отторжения донорских роговиц при кератопластике высокого риска. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2014. [Tonaeva HD. Limbal'naya sotransplantatsiya v profilaktike ottorzheniya donorskikh rogovits pri keratoplastike visokogo riska [Dissertation]. M.; 2014. (In Russ.)]
13. Amouzegar A, Chauhan SK, Dana R. Alloimmunity and tolerance in corneal transplantation. *J Immunol*. 2016;196(10): 3983–3991. doi:10.4049/jimmunol.1600251
14. Патент РФ на изобретение № 2471195/27.12.2012. Слепова О.С., Миронкова Е.А., Макаров П.В., Кугушова А.Э. Способ определения показаний к иммуносупрессивной терапии после сквозной кератопластики. Доступно по: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2471195C1\\_20121227](https://yandex.ru/patents/doc/RU2471195C1_20121227) [Ссылка активна на 24.06.2020]. [Patent RUS № 2471195/27.12.2012. Slepova OS, Mironkova EA, Makarov PV, Kugusheva AE. Sposob opredeleniya pokazanii k immunosupressivnoi terapii posle skvoznoi keratoplastiki. Available from: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2471195C1\\_20121227](https://yandex.ru/patents/doc/RU2471195C1_20121227) [Accessed 24th June 2020] (In Russ.)]
15. Guilbert E, Laroche L, Borderie V. Le rejet d'allogreffe de cornée [Rejection of corneal allografts]. *J Fr Ophthalmol*. 2011;34(5): 331–348. doi: 10.1016/j.jfo.2011.02.001
16. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(4): 375–396. doi: 10.1016/j.survophthal.2007.04.008
17. Qazi Y, Hamrah P. Corneal allograft rejection: immunopathogenesis to therapeutics. *J Clin Cell Immunol*. 2013;2013(Suppl 9): 006. doi: 10.4172/2155-9899.s9-006
18. Koudouna E, Okumura N, Okazaki Y, Nakano S, Inoue R, Fullwood NJ, Hori J, Kinoshita S, Koizumi N. Immune cells on the corneal endothelium of an allogeneic corneal transplantation rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(1): 242–251. doi: 10.1167/iovs.16-20019
19. Palomar APD, Montolio A, Cegoñino J, Dhanda SK, Lio CT, Bose T. The innate immune cell profile of the cornea predicts the onset of ocular surface inflammatory disorders. *J Clin Med*. 2019;8(12): 2110. doi: 10.3390/jcm8122110
20. Borderie VM, Lopez M, Vedie F, Laroche L. ABO antigen blood-group compatibility in corneal transplantation. *Cornea*. 1997;16(1): 1–6
21. Simon M, Fellner P, El-Shabravi Y, Ardjomand N. Influence of donor storage time on corneal allograft survival. *Ophthalmology*. 2004;111(8): 1534–1538. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.12.060
22. Hopkinson CL, Romano V, Kaye RA, Steger B, Stewart RM, Tsagkatakaki M, et al. National health service blood transplant ocular tissue advisory group and contributing ophthalmologists (OTAG Study 20). The influence of donor and recipient gender incompatibility on corneal transplant rejection and failure. *Am J Transplant*. 2017;17(1): 210–217. doi: 10.1111/ajt.13926
23. Di Zazzo A, Kheirkhah A, Abud TB, Goyal S, Dana R. Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol*. 2016;62(6): 816–827. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.12.010

24. Abudou M, Wu T, Evans JR, Chen X. Immunosuppressants for the prophylaxis of corneal graft rejection after penetrating keratoplasty. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8): CD007603. doi: 10.1002/14651858.CD007603.pub2
25. Патент РФ на изобретение №2472160/10.01.2013. Слепова О.С., Миронкова Е.А., Макаров П.В., Кугушева А.Э., Демкин В.В., Садохина Т.С. Способ прогнозирования болезни трансплантата после сквозной кератопластики. Доступно по: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2472160C1\\_20130110](https://yandex.ru/patents/doc/RU2472160C1_20130110) [Ссылка активна на 27.06.2020]. [Patent RUS №2472160/ 10.01.2013. Slepova OS, Mironkova EA, Makarov PV, Kugusheva AE, Demkin VV, Sadokhina TS. Sposob prognozirovaniya bolezni transplantata posle skvoznoi keratoplastiki. Available from: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2472160C1\\_20130110](https://yandex.ru/patents/doc/RU2472160C1_20130110) [Accessed 27th June 2020] (In Russ.)]
26. Holland EJ. Management of limbal stem cell deficiency: a historical perspective, past, present, and future. *Cornea.* 2015;34(Suppl 10):S9-S15. doi: 10.1097/ICO.0000000000000534
27. Оганесян О.Г., Нероев В.В., Гундорова Р.А., Сметанина М.А., Данилова Д.Ю. Микроинвазивная десцеметопластика. Анализ предварительных результатов первых 20 случаев. *Офтальмология.* 2010;7(2): 20–25. [Oganesyun OG, Neroyev VV, Gundorova RA, Smetanina MA, Danilova DYU. Microinvasive descemetoplasty: Analysis of short-term results of first 20 cases. *Ophthalmology.* 2010;7(2): 20-25 (In Russ.)]
28. Малюгин Б.Э., Мороз З.И., Борзенко С.А., Дроздов И.В., Айба Э.Э., Паштаев А.Н. Первый опыт и клинические результаты задней автоматизированной послойной кератопластики (ЗАПК) с использованием предварительно выкроенных консервированных ультратонких роговичных трансплантатов. *Офтальмохирургия.* 2013;3: 12–16. [Malyugin BE, Moroz ZI, Borzenok SA, Drozdov IV, Aiba EE, Pashtayev AN. First experience and clinical results of DSAEK utilizing the pre-cut ultrathin grafts. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2013;3: 12–16. (In Russ.)]
29. Fuest M, Ang M, Htoon HM, Tan D, Mehta JS. Long-term visual outcomes comparing descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2017;182: 62–71. doi: 10.1016/j.ajjo.2017.07.014
30. Anshu A, Price MO, Price FW Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology.* 2012;119(3): 536–540. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.09.019.
31. Tabbara KF. Pharmacologic strategies in the prevention and treatment of corneal transplant rejection. *Int Ophthalmol.* 2008;28(3): 223–232. doi:10.1007/s10792-007-9100-7
32. Bhatti N, Qidwai U, Hussain M, Kazi A. Efficacy of topical bevacizumab in high-risk corneal transplant survival. *Pak J Med Sci.* 2013;29(2): 519–522. doi:10.12669/pjms.292.3089
33. Dinarello CA. Introduction to the interleukin-1 family of cytokines and receptors: Drivers of innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1): 5–7. doi: 10.1111/imr.12624
34. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1): 60–77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1): 60–77 (In Russ.)]
35. Tahvildari M, Omoto M, Chen Y, Emami-Naeini P, Inomata T, Dohlman TH, Kaye AE, Chauhan SK, Dana R. In vivo expansion of regulatory T cells by low-dose Interleukin-2 treatment increases allograft survival in corneal transplantation. *Transplantation.* 2016;100(3): 525–532. doi: 10.1097/TP.0000000000001044
36. Kodati S, Chauhan SK, Chen Y, Emami-Naeini P, Omoto M, Dohlman TH, et al. Interleukin-6 neutralization prolongs corneal allograft survival. *Curr Trends Immunol.* 2018;19: 105–113.
37. Normanton M, Marti LC. Current data on IL-17 and Th17 cells and implications for graft versus host disease. *Einstein (Sao Paulo).* 2013;11(2): 237–246. doi: 10.1590/s1679-45082013000200019
38. Tatano Y, Shimizu T, Tomioka H. Unique macrophages different from M1/M2 macrophages inhibit T cell mitogenesis while upregulating Th17 polarization. *Sci Rep.* 2014;4: 4146. doi: 10.1038/srep04146
39. Süsal C, Opelz G. Posttransplant sCD30 as a biomarker to predict kidney graft outcome. *Clin Chim Acta.* 2012;413(17–18): 1350–1353. doi: 10.1016/j.cca.2011.10.003
40. Maier P, Heizmann U, Böhlinger D, Kern Y, Reinhard T. Predicting the risk for corneal graft rejection by aqueous humor analysis. *Mol Vis.* 2011;17: 1016–1023.
41. Yoon CH, Choi SH, Lee HJ, Kang HJ, Kim MK. Predictive biomarkers for graft rejection in pig-to-non-human primate corneal xenotransplantation. *Xenotransplantation.* 2019;26(4): e12515. doi: 10.1111/xen.12515
42. Brandacher G, Margreiter R, Fuchs D. Implications of IFN-gamma-mediated tryptophan catabolism on solid organ transplantation. *Curr Drug Metab.* 2007;8(3): 273–282. doi: 10.2174/138920007780362536
43. Pastak M, Kleff V, Saban DR, Czugala M, Steuhl KP, Ergün S, et al. Gene therapy for modulation of T-cell-mediated immune response provoked by corneal transplantation. *Hum Gene Ther.* 2018;29(4): 467–479. doi: 10.1089/hum.2017.044

Поступила: 08.12.2020  
 Переработана: 15.01.2021  
 Принята к печати: 22.01.2021  
 Originally received: 08.12.2020  
 Final revision: 15.01.2021  
 Accepted: 22.01.2021