

## Применение цитокинов в лечении воспалительных и дистрофических заболеваний роговой оболочки (обзор литературы)

М.С. Дениско, О.И. Кривошеина

*Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

### Резюме

Цитокины – уникальные биологически активные вещества, образующие систему регуляции основных функций организма, которая одновременно с нервной и эндокринной системами обеспечивает поддержание гомеостаза при наступлении неблагоприятных условий – внедрении патогенов или нарушении целостности тканей. Цитокины регулируют амплитуду и продолжительность воспалительного и иммунного ответа, в связи с чем продуцируются и секретируются транзиторно и имеют короткий полупериод жизни. Особенностью данных биологически активных веществ является сложность взаимодействия между различными представителями этого класса медиаторов. При этом основными свойствами цитокинов являются плеiotропность, отсутствие антигенной специфичности и способность к формированию каскадной цепи, что позволяет разносторонне корректировать спектр репаративных процессов. В последние десятилетия появляются данные о возможности применения цитокинов в регенерации поврежденных тканей, в связи с чем определяется новый вектор поиска патогенетически направленных способов улучшения и восстановления утраченных функций с использованием как отдельных представителей цитокинов, так и их естественного комплекса. В статье представлены основные сведения об участии цитокинов в патогенезе различных по этиологии заболеваний роговицы, а также проведен анализ эффективности цитокинотерапии при патологии роговой оболочки воспалительного и дистрофического характера.

**Ключевые слова:** цитокины, интерлейкины, кератиты, аутологичные мононуклеарные лейкоциты, репаративная регенерация.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке гранта № 13108ГУ/2018 Фонда содействия инновациям «УМНИК 2018».

**Автор для переписки:** Дениско М.С., e-mail: m.s.sharova@mail.ru

**Для цитирования:** Дениско М.С., Кривошеина О.И. Применение цитокинов в лечении воспалительных и дистрофических заболеваний роговой оболочки (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (4): 4–10. doi: 10.15372/SSMJ20200401

## The use of cytokines in the treatment of cornea inflammatory and dystrophic diseases (review)

M.S. Denisko, O.I. Krivosheina

*Siberian Medical State University of Minzdrav of Russia  
634050, Tomsk, Moskovskiy path, 2*

### Abstract

Cytokines are unique biologically active substances that form the system of regulation of basic body functions that simultaneously with the nervous and endocrine systems maintain homeostasis under adverse conditions – the introduction of pathogens or violation of the integrity of tissues. Cytokines regulate the amplitude and duration of inflammatory and immune responses, so they are produced and secreted transiently and have a short half-life. These biologically active substances act in very low concentrations. At the same time, the main properties of cytokines are pleiotropy, lack of antigenic specificity, and the ability to form a cascade chain, that allows versatile correction of the spectrum of reparative processes. There are evidences of the possibility of using cytokines in the regeneration of damaged tissues in recent

decades. In this connection, a new vector of search for pathogenetically directed ways to improve and restore lost functions using both individual representatives of cytokines and their natural complex is determined. The article reflects the basic information about the influence of cytokines on the development of various diseases of the cornea, as well as the methods of cytokine therapy in the treatment of these pathologies and prospects for their development.

**Key words:** cytokines, interleukins, keratitis, mononuclear cells, reparative regeneration.

**Conflict of interest.** The authors declare lack of the possible conflict of interest.

**Acknowledgments.** Our research was supported by Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises «UMNIK 2018».

**Correspondence author:** Denisko M.S., e-mail: m.s.sharova@mail.ru

**Citation:** Denisko M.S., Krivosheina O.I. The use of cytokines in the treatment of cornea inflammatory and dystrophic diseases (review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (4): 4–10. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200401

## Введение

Цитокины являются полипептидными медиаторами межклеточного взаимодействия, оказывающими регуляторное воздействие на физиологические функции организма и обеспечивающими восстановление и поддержание нарушенного гомеостаза. Данные биологически активные вещества представляют собой растворимые белковые молекулы, которые секретируются в экстрацеллюлярное пространство, регулируя межклеточные взаимодействия, деление, дифференцировку и привлечение клеток, вовлеченных в иммунный ответ. Кроме того, цитокины являются эндогенными медиаторами, синтезируемыми практически всеми ядродержащими клетками организма.

Изучение цитокинов началось с 40-х годов XX в., когда был впервые обнаружен кахектин – фактор, присутствующий в сыворотке крови и способный вызвать кахексию. В ходе дальнейших исследований данный полипептид получил название «фактор некроза опухоли  $\alpha$ ». В 70-е годы XX в. появились термины «лимфокины» и «монокины», позволяющие разделять биологически активные вещества в зависимости от клеток-продуцентов – лимфоцитов и моноцитов соответственно. Однако в 1974 г. С. Коен предположил, что гуморальные факторы секретируются не только лимфоцитами и моноцитами, но и клетками других популяций, и предложил термин «цитокины».

Современной науке известно около 200 полипептидных комплексов, относящихся к семейству цитокинов [1–4], они продуцируются в ответ на нарушение постоянства внутренней среды – повреждение и/или воспаление. При этом появление цитокинов в кровеносном русле приводит к повышению синтеза стероидных гормонов. Последние, в свою очередь, являются мощными

иммуносупрессорами и блокируют чрезмерный синтез цитокинов, действуя по принципу отрицательной обратной связи [5].

Одним из важнейших свойств цитокинов является плеiotропность действия – способность одной молекулы цитокина приводить к развитию нескольких биологических эффектов, что связано с экспрессией рецепторов на разных типах клеток различных органов [6]. Кроме того, данная особенность обуславливает и взаимозаменяемость биологического действия, т.е. полипептиды, относящиеся к разным подгруппам семейства цитокинов, могут обладать сходными, перекрывающимися функциями. Другой отличительной особенностью цитокинов является их способность проявлять как антагонизм, так и синергизм по отношению друг к другу, а также отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами и формирование цитокиновой цепи [5, 7].

Разделение цитокинов на подсемейства и отдельные группы осуществляется на основе их структурно-функциональных параметров с учетом генетических особенностей, биохимических свойств, строения рецепторов и т.д. [8, 9]. В зависимости от основной направленности действия в клинической иммунологии различают следующие виды цитокинов [10–13]:

– провоспалительные цитокины (интерлейкин (IL) 1, IL-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), интерферон (IFN)  $\alpha$ , IFN $\beta$ , хемокины (IL-8)) оказывают воздействие на иммунокомпетентные клетки, тем самым вызывая воспалительный ответ;

– противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ) и др.) участвуют в регуляции специфических иммунных реакций и ограничивают развитие воспаления;

– регуляторы клеточного и гуморального иммунитета обладают собственными эффекторными функциями – противовирусными, цитотоксическими.

#### **Изучение цитокинов в офтальмологии.**

В ходе проведения различного рода исследований, посвященных изучению заболеваний глаза, встает задача о способах измерения и оценки уровня цитокинов. В настоящее время существуют различные подходы для проведения данных типов исследований. Неинвазивный метод оригинальной фотометрии позволяет измерить концентрацию белка и форменных элементов крови во влаге передней камеры, однако не дает информации о типе измеряемого белка [14, 15]. В свою очередь иммунохимические методы позволяют измерить концентрацию цитокинов в тканях и жидкостях глаза. Основным субстратом для проведения исследования служат слеза, влага передней камеры, стекловидное тело [16, 17]. Метод иммуноферментного анализа для определения содержания цитокинов в настоящее время набирает все большую популярность. Актуальную ранее проблему малого объема материала для исследования позволила решить технология мультиплексного анализа и капиллярного электрофореза [18, 19].

**Применение цитокинов в лечении заболеваний роговой оболочки.** С позиций современной науки одним из основных факторов развития многих заболеваний является дисбаланс в функционировании цитокиновой системы, для устранения его проявлений в настоящее время достаточно широко применяются препараты цитокинового ряда [20–22].

Как лекарственные средства, цитокины подразделяются на природные и рекомбинантные [10]. Природные цитокины имеют различную степень очистки и выделяются из донорского материала или тканей животных. С их применением связан ряд ограничений – невозможность стандартизации, низкая концентрация целевых продуктов и, в ряде случаев, иммунологическая несовместимость. Рекомбинантные препараты получают из бактериальных, дрожжевых или растительных продуцентов, они полностью повторяют биохимические свойства и биологическую активность природных цитокинов, связываясь с определенными клеточными рецепторами [10].

В клинической офтальмологии цитокины применяются как местно, так и системно. Системное введение цитокинов обеспечивает стимуляцию иммунитета, однако непосредственно в очаг поражения не всегда поступает достаточное количество полипептидов, что обусловлено их быстрой инактивацией и выведением из организ-

ма. Местное же применение препаратов цитокинов позволяет создать локально, непосредственно в очаге поражения, их высокую концентрацию и целенаправленно воздействовать на патологический процесс.

В ходе клинических исследований В.А. Шаимова [20] убедительно доказала повышение эффективности лечения вялотекущих, подострых бактериальных кератитов за счет местного применения IL-1 $\beta$ . По данным автора, использование иммуотропных препаратов в лечении первичных и вторичных форм бактериальных кератитов обеспечивает быстрое купирование воспаления. Так, например, рассасывание инфильтрата роговицы и очищение дна язвенного дефекта стромы роговой оболочки наступали на 3–5 дней раньше, чем при проведении традиционного консервативного лечения. При этом полная эпителизация поверхности роговицы при бактериальных язвенных кератитах на фоне местного применения IL-1 $\beta$  также наступала на 6–7 дней раньше, чем на фоне традиционной фармакотерапии.

В последние десятилетия активно изучается возможность применения антагониста рецептора IL-1 (IL-1RA) при лечении воспалительных заболеваний роговицы. Так, P.S. Biswas et al. установили, что введение IL-1RA мышам с герпетическим стромальным кератитом подавляет миграцию полиморфно-ядерных нейтрофилов в зону роговичного инфильтрата и снижает уровень фактора роста эндотелия сосудов в лизате роговицы, уменьшая тем самым выраженность и продолжительность воспаления роговой оболочки [21].

В ФГБНУ «НИИ глазных болезней» (г. Москва) при лечении заболеваний роговицы различной этиологии активно используется разработанный профессором А.А. Каспаровым метод локальной экспресс-аутоцитотерапии (ЛЭАЦКТ) [23]. В основе метода лежит использование аутологичного комплекса цитокинов:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -интерферонов, IL-2, IL-8, TNF- $\alpha$  и др. Комплекс цитокинов получают путем соединения аутокрови пациента с иммуномодулятором (полиадениловая и полиуридилловая кислоты – поли А: поли У). Различают наружную и интракамеральную ЛЭАЦКТ. Первый метод предполагает паралимбальное введение смеси аутокрови пациента и комплекса поли А: поли У. По данным профессора А.А. Каспарова, применение наружной ЛЭАЦКТ при герпетических стромальных кератитах обеспечивает выздоровление больных в 2,5 раза чаще, чем лечение в виде субконъюнктивных инъекций аутокрови и инстилляций 5-йод-2-дезоксинуридина. Сочетание наружной ЛЭАЦКТ и традиционной фармакотерапии ожо-

гов глаз (местное применение противовоспалительных, метаболических и витаминных средств) обеспечивает сокращение сроков стационарного лечения больных на 22 % [23].

Применение наружной ЛЭАЦКТ при лечении длительно незаживающих после рефракционных операций эрозий роговицы позволяет в 2 раза сократить сроки эпителизации роговой оболочки по сравнению со стандартной фармакотерапией (местное применение кератопротекторов, антибактериальных мазей) [23]. Интракамеральная ЛЭАЦКТ [24] предусматривает введение смеси аутоплазмы пациента и комплекса поли А: поли У в переднюю камеру больного глаза. Применение интракамеральной ЛЭАЦКТ на ранней стадии развития глубоких форм герпетического кератита позволяет достичь выздоровления в 84 % случаев с улучшением остроты зрения до  $0,6 \pm 0,3$ , в то время как изолированное введение комплекса поли А: поли У в переднюю камеру больного глаза обеспечивает купирование воспаления лишь в 56 % случаев, при этом повышение остроты зрения не превышает  $0,11 \pm 0,02$ . Использование интракамеральной ЛЭАЦКТ при лечении буллезной кератопатии в 32,3 % случаев способствует исчезновению эпителиальных булл, уменьшению отека роговицы с восстановлением ее нормальной толщины, значительным повышением прозрачности и, соответственно, улучшением остроты зрения [24].

В 2005 г. под руководством профессора И.В. Запускалова проведены комплексные экспериментально-клинические исследования эффективности применения аутологичных мононуклеарных лейкоцитов крови, как одного из основных источников природных цитокинов, в лечении бактериальных и герпетических язвенных кератитов [25–27]. При моделировании гнойной язвы роговицы эпибульбарное введение суспензии аутологичных мононуклеарных лейкоцитов крови приводило к достоверному ускорению купирования воспалительной реакции в патологическом очаге и сопровождалось сокращением срока очищения язвенного дефекта от некротических масс в 2,9 раза. Проведение клинических исследований показало, что включение инстилляций клеток данной популяции у пациентов в комплексное лечение язв роговицы приводит к ускорению эпителизации дефекта и способствует формированию меньшего по площади и интенсивности помутнения роговицы, улучшая зрительные функции в исходе заболевания. Кроме того, отмечено сокращение в 4,4 раза осложнений язв роговицы на фоне инстилляций суспензии аутологичных мононуклеаров крови по сравнению с курсом традиционной фармакотерапии [25, 26].

В исследованиях Н.А. Левченко убедительно показана роль цитокинов в активации репаративной регенерации ткани роговицы при лечении стромальных кератитов различной этиологии путем введения суспензии аутологичных мононуклеарных лейкоцитов в толщу основного вещества роговицы больного глаза [27, 28]. При этом благодаря действию комплекса природных цитокинов, с одной стороны, у пациентов наблюдается быстрая эпителизация стромального дефекта роговой оболочки, с другой – подавляется избыточное разрастание соединительной ткани в зоне повреждения, обеспечивая хорошие клинико-функциональные результаты [29].

В настоящее время определенный интерес представляют исследования по изучению роли провоспалительного цитокина IL-17 в патогенезе таких заболеваний глазной поверхности, как синдром «сухого глаза», вирусные и грибковые кератиты, в значительной степени определяющего тяжесть их течения [30–33]. При этом имеются данные о протективной роли IL-17 в патогенезе акантамебного кератита [34–36]. Согласно результатам экспериментальных исследований, IL-17 оказывает также ингибирующее воздействие на течение грибкового кератита [37]. Установлено, что подавление синтеза и секреции IL-17 сопровождается повышением экспрессии CX43 – белка, выделяемого эндотелиальными клетками роговицы в ответ на воспалительную реакцию. При этом увеличение продукции CX43 приводит к снижению активации эндотелиальных клеток сосудов, что способствует усилению тяжести заболевания и замедлению процессов репарации [37].

Данные исследования являются перспективным направлением по разработке генно-инженерных препаратов, оказывающих таргетное воздействие при лечении заболеваний роговицы различной этиологии, а также синдрома «сухого глаза».

## Заключение

Таким образом, поиск и разработка эффективных патогенетически обоснованных с использованием комплекса или отдельных цитокинов методов лечения воспалительных и дистрофических заболеваний роговицы являются одной из актуальных задач современной офтальмологии. В свою очередь, определение как локального, так и общего цитокинового статуса пациента позволяет прогнозировать течение заболевания, а также открывает перспективы разработки новых генно-инженерных препаратов и методик лечения различных патологий глазной поверхности с их применением.

## Список литературы / References

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.  
Ketlinkii S.A., Simbirtsev A.S. *Cytokines*. Saint-Petersburg: Foliant; 2008. 552 p. [In Russian].
2. Ковальчук Л.В., Игнатъева Г.А., Ганковская Л.В. *Иммунология. Практикум*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 176 с.  
Koval'chuk L.V., Ignat'eva G.A., Gankovskaya L.V. *Immunology workshop tutorial*. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 176 p. [In Russian].
3. Сибиряк С.В., Черешнев В.А., Симбирцев А.С., Сибиряк Д.С., Гаврилова Т.В. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. 148 с.  
Sibiryak S.V., Chereshev V.A., Simbirtsev A.S., Sibiryak D.S., Gavrilo T.V. Cytokine regulation of biotransformation of xenobiotics and endogenous compounds. Ekaterinburg: UrO RAN, 2006. 148 p. [In Russian].
4. Хаитов Р.М. *Иммунология: учебник для вузов*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 528 с.  
Khaitov R.M. *Immunology: Textbook for universities*. 2nd edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 528 p. [In Russian].
5. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. *Цитокины и воспаление*. 2002; 1 (1): 9–16.  
Simbirtsev A.S. Cytokines as a new system, regulating body defense reactions. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2002; 1 (1): 9–16. [In Russian].
6. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. *Бюл. сиб. мед.* 2019; 18 (1): 84–95. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-84–95  
Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 84–95. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-84–95 [In Russian].
7. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях. *Вопр. вирусологии*. 2000; 45 (1): 4–10.  
Nosik N.N. Cytokines in viral infections. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*. 2000; 45 (1): 4–10. [In Russian].
8. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е. Цитокины в клинической офтальмологии. Уфа, 2008. 152 с.  
Bikbov M.M., Shevchuk N.E. *Cytokines in clinical ophthalmology*. Ufa, 2008. 152 p. [In Russian].
9. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018, 512 с.  
Simbirtsev A.S. *Cytokines in the pathogenesis and therapy of human diseases*. St. Petersburg: Foliant Publ., 2018. 512 p. [In Russian].
10. Fessler M.B., Malcolm K.C., Duncan M.W., Worthen G.S. A genomic and proteomic analysis of activation of the human neutrophil by lipopolysaccharide and its mediation by p 38 mitogen activated protein kinase. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (35): 31291–31302. doi:10.1074/jbc.m200755200
11. Wang D., Zhang B., Shi H., Yang W., Bi M.C., Song X.F., Zhang C., Cheng J.H., Hao J.L., Song E. Effect of endothelial progenitor cells derived from human umbilical cord blood on oxygen-induced retinopathy in mice by intravitreal transplantation. *Int. J. Ophthalmol.* 2016; 9 (11): 1578–1583. doi: 10.18240/ijo.2016.11.07
12. Xi X., McMillan D.H., Lehmann G.M., Sime P.J., Libby R.T., Huxlin K.R., Feldon S.E., Phipps R.P. Ocular fibroblast diversity: Implications for inflammation and ocular wound healing. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (7): 4859–4865. doi:10.1167/iovs.10-7066
13. Слепова О.С. Патогенетическая роль цитокинов при различных заболеваниях глаз как основа для прогнозирования и выбора тактики иммунокорректирующего лечения. *Рос. офтальмол. журн.* 2008; (3): 36–42.  
Slepova O.S. Pathogenetic role of cytokines in various eye diseases as a basis for the prediction and choice of tactics of immunocorrective treatment. *Rossiiskiy oftal'mologicheskii zhurnal = Russian Ophthalmological Journal*. 2008; (3): 36–42. [In Russian].
14. Гринев А.Г. Послеоперационное воспаление в хирургии катаракты с интраокулярной коррекцией. *Вестн. офтальмологии*. 2003; (2): 47–50.  
Grinev A.G. Postoperative inflammation in cataract surgery with intraocular correction. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2003; (2): 47–50. [In Russian].
15. Lam D.L., Axtelle J., Rath S., Dyer A., Harrison B., Rogers C., Menon N., van Gelder R.N. A rayleigh scatterbased ocular flare analysis meter for flare photometry of the anterior chamber. *Translat. Vis. Sci. Technol.* 2015; 4 (6): 7. doi: 10.1167/tvst.4.6.7
16. Galvis V., Sherwin T., Tello A., Merayo J., Barrera R., Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye*. 2015; 29 (7): 843–859. doi: 10.1038/eye.2015.63
17. Wang L., Zhang Z., Koch D.D., Jia Y., Cao W., Zhang S. Anterior chamber interleukin 1beta, interleukin 6 and prostaglandin E2 in patients undergoing femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Brit. J. Ophthalmol.* 2016; 100 (4): 579–582. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307586
18. Sharma R.K., Rogojina A.T., Chalam K.V. Multiplex immunoassay analysis of biomarkers in clinically accessible quantities of human aqueous humor. *Mol. Vis.* 2009; 15: 60–69.
19. Tzovolou D.N., Lamari F., Mela E.K., Gartaganis S.P., Karamanos N.K. Capillary electrophoretic analysis of brimonidine in aqueous humor of the eye and blood sera and relation of its levels with intraocular pres-

- sure. *Biomed. Chromatogr.* 2000; 14 (5): 301–305. doi: 10.1002/1099-0801(200008) 14:5<301::AID-BMC4>3.0.CO;2-Q
20. Шаимова В.А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз. *Цитокины и воспаление.* 2005; 4 (2): 13–15.
- Shaimova V.A. The role of proinflammatory cytokines in eye diseases. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation.* 2005; 4 (2): 13–15. [In Russian].
21. Biswas P.S., Banerjee K., Zheng M., Rouse B.T. Counteracting corneal immunoinflammatory lesion with interleukin-1 receptor antagonist protein. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 76 (4): 868–875. doi: 10.1189/jlb.0504280
22. Biswas P.S. IL-17 in Renal Immunity and Autoimmunity. *J. Immunol.* 2018; 201 (11): 3153–3159. doi: 10.4049/jimmunol.1801042
23. Каспаров А.А. Локальная экспресс-аутоцитокинотерапия (комплекс цитокинов) в лечении вирусных и невирусных поражений глаз. *Вестн. офтальмологии.* 2001; (3): 45–47.
- Kasparov A.A. Local Express autocatakinetic (complex of cytokines) in the treatment of viral and non-viral lesions of the eye. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2001; (3): 45–47. [In Russian].
24. Каспарова Е.А., Фадеева Л.Л., Павлюк А.С., Переверзина О.К., Каспаров А.А. К вопросу о теоретическом обосновании методики локальной экспресс-аутоцитокинотерапии. *Вестн. офтальмологии.* 2002; (3): 25–27.
- Kasparova E.A., Fadeeva L.L., Pavlyuk A.S., Pereverzina O.K., Kasparov A.A. To the question about the theoretical justification of methods local express autocatakinetic. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2002; (3): 25–27. [In Russian].
25. Елегечева О.Н., Кривошеина О.И., Запускалов И.В. Применение аутологичных мононуклеаров крови в комплексном лечении язв роговицы. *Вестн. офтальмологии.* 2008; (5): 32–35.
- Elegecheva O.N., Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V. Use of autologous blood mononuclear cells in the complex treatment of corneal ulcers. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2008; (5): 32–35. [In Russian].
26. Елегечева О.Н., Кривошеина О.И., Запускалов И.В. Лечение экспериментальной язвы роговицы с помощью аутологичных мононуклеаров. Новые технологии в офтальмологии: материалы Междунар. науч.-практ. конф. Казань, 2008. 116–119.
- Elegecheva O.N., Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V. The treatment of experimental ulcers of the cornea by autologous mononuclear cells. New technologies in ophthalmology. Materials of the international scientific and practical conference. Kazan, 2008. 116–119. [In Russian].
27. Левченко Н.А., Запускалов И.В., Кривошеина О.И. Динамика воспалительно-регенераторных процессов при экспериментальной язве роговицы на фоне применения аутологичных мононуклеаров крови. *Бюл. сиб. мед.* 2011; (1): 38–42.
- Levchenko N.A., Zapuskalov I.V., Krivosheina O.I. Dynamics of inflammatory and regenerative processes in experimental corneal ulcer on the background of autologous blood mononuclears. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2011; (1): 38–42. [In Russian].
28. Левченко Н.А., Кривошеина О.И. Влияние аутологичных мононуклеаров крови на регенераторные процессы при стромальных повреждениях роговицы в эксперименте. *Бюл. сиб. мед.* 2011; (4): 27–31. doi: 10.20538/1682-0363-2011-4-27-31
- Levchenko N.A., Krivosheina O.I. The effect of autologous blood mononuclear cells in regenerative processes in the stromal damage in the cornea in the experiment. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2011; (4): 27–31. doi: 10.20538/1682-0363-2011-4-27-31 [In Russian].
29. Левченко Н.А., Кривошеина О.И., Запускалов И.В. Оценка клинической эффективности интрастромального введения аутологичных мононуклеаров крови в лечении герпетических язвенных кератитов. Актуальные проблемы офтальмологии: сб. науч. работ VI Всерос. науч. конф. молодых ученых. М., 2011. 173–174.
- Levchenko N.A., Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V. Evaluation of clinical efficacy of intrastromal administration of autologous blood mononuclears in the treatment of herpetic ulcerative keratitis. Actual problems of ophthalmology: collection of scientific works of VI all-Russian scientific conference of young scientists. Moscow, 2011. 173–174. [In Russian].
30. Karthikeyan R.S., Vareechon C., Prajna N.V., Dharmalingam K., Pearlman E., Lalitha P. IL-17 expression in peripheral blood neutrophils from fungal keratitis patients and healthy cohorts in south India. *J. Infect. Dis.* 2015; 211 (1): 130–134. doi: 10.1093/infdis/jiu381
31. Taylor P.R., Roy S., Meszaros E.C., Sun Y., Howell S.J., Malemud C.J., Pearlman E. JAK/STAT regulation of *Aspergillus fumigatus* corneal infections and IL-6/23-stimulated neutrophil, IL-17, elastase, and MMP9 activity. *J. Leukoc. Biol.* 2016; 100 (1): 213–222. doi: 10.1189/jlb.4A1015-483R
32. Suryawanshi A., Veiga-Parga T., Reddy P.B., Rajasagi N.K., Rouse B.T. IL-17A differentially regulates corneal vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and soluble VEGF receptor 1 expression and promotes corneal angiogenesis after herpes simplex virus infection. *J. Immunol.* 2012; 188 (7): 3434–3446. doi: 10.4049/jimmunol.1102602
33. Liu R., Gao C., Chen H., Li Y., Jin Y., Qi H. Analysis of Th17-associated cytokines and clinical correlations in patients with dry eye disease. *PLoS*

*One.* 2017; 12 (4): e0173301. doi: 10.1371/journal.pone.0173301

34. Suryawanshi A, Cao Z., Sampson J.F., Panjwani N. IL-17A– mediated protection against acanthamoeba keratitis. *J. Immunol.* 2015; 194 (2): 650–663. doi: 10.4049/jimmunol.1302707

35. Carnt N., Montanez V.M., Galatowicz G., Veli N., Calder V. Tear cytokine levels in contact lens wearers with acanthamoeba keratitis. *Cornea.* 2017; 36 (7): 791–798. doi: 10.1097/ICO.0000000000001238

36. Suryawanshi A., Cao Z., Sampson J.F., Panjwani N. IL-17A-mediated protection against *Acanthamoeba* keratitis. *J Immunol.* 2015; 194 (2): 650–663. doi: 10.4049/jimmunol.1302707

37. Qin X.H., Ma X., Fang S.F., Zhang Z.Z., Lu J.M. IL-17 produced by Th17 cells alleviates the severity of fungal keratitis by suppressing CX3CR1 expression in corneal peripheral vascular endothelial cells. *Cell Cycle.* 2019; 18 (3): 274–287. doi: 10.1080/15384101.2018.1556059

#### **Сведения об авторах:**

**Марьяна Сергеевна Дениско**, ORCID: ID 0000-0003-2696-7183, e-mail: m.s.sharova@mail.ru

**Ольга Ивановна Кривошеина**, д.м.н., профессор. ORCID: ID 0000-0001-7509-5858,  
e-mail: oikr@yandex.ru

#### **Information about the authors:**

**Maryana S. Denisko**, ORCID: ID 0000-0003-2696-7183, e-mail: m.s.sharova@mail.ru

**Olga I. Krivosheina**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: ID 0000-0001-7509-5858,  
e-mail: oikr@yandex.ru

*Поступила в редакцию* 28.02.2020

*После доработки* 29.04.2020

*Принята к публикации* 15.06.2020

*Received* 28.02.2020

*Revision received* 29.04.2020

*Accepted* 15.06.2020