Вестник офтальмологии
2026, Т. 142, №5, с. 38–47
https://doi.org/10.17116/oftalma202614205138

Russian Annals of Ophthalmology
2026, vol. 142, №5, pp. 38–47
https://doi.org/10.17116/oftalma202614205138

Особенности локальной и системной продукции основных цитокинов иммунного ответа при эпителиальных опухолях слезной железы

© Ануш Гамлетовна Амирян, Светлана Владимировна Саакян, Наталья Владимировна Балацкая, Мария Юрьевна Гусакова, Екатерина Сергеевна Сорожкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Изучение цитокинового профиля в слезной жидкости (СЖ) как локальной среде, а также в сыворотке крови (СК), отражающей системный иммунный статус, может позволить получить ценную информацию об особенностях патогенеза и биологическом характере эпителиальных опухолей слезной железы (ОСЖ).

Цель исследования. Изучить изменения уровней основных цитокинов, связанных с иммунным ответом (IL-6, TNF-α, IL-2, IFN-γ, IL-17A, IL-4, IL-10), в СЖ и СК пациентов с эпителиальными ОСЖ.

Материал и методы. Обследован 21 человек, включая 10 здоровых добровольцев и 11 пациентов с эпителиальными ОСЖ (в 6 случаях диагностирована плеоморфная аденома (ПА), в 5 случаях — рак слезной железы (РСЖ)). Содержание цитокинов в тест-пробах определяли методом мультиплексного анализа (платформа CBA) с помощью проточного цитофлуориметра. При анализе результатов учитывали концентрацию иммуномедиаторов и частоту их обнаружения в исследуемом материале.

Результаты. Выявлено, что у больных с ПА и РСЖ изменяется как качественный, так и количественный состав провоспалительных и противовоспалительных медиаторов. В СЖ пациентов с РСЖ отмечались наиболее высокие концентрации IL-6, TNF-α, IL-17A и IL-10, преимущественно на стороне поражения. При ПА также выявлялось повышение уровней IL-6, TNF-α и IL-17A по сравнению с аналогичными показателями в контроле, однако цитокиновая активация была менее выраженной, чем при РСЖ. Анализ показал, что определение уровня TNF-α в СЖ является наиболее перспективным диагностическим маркером РСЖ: повышенные концентрации данного цитокина выявлялись на стороне опухоли у всех пациентов и почти в 20 раз превышали значения при ПА ($p<0,05$ при сравнении показателей больных РСЖ с результатами в контроле и стороны опухоли при РСЖ с ПА). В СК различия между показателями групп были менее выражены и не показательны.

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать локальный цитокиновый профиль как дополнительный неинвазивный инструмент дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными эпителиальными ОСЖ.

Ключевые слова: *опухоли слезной железы, плеоморфная аденома, рак слезной железы, воспаление, слезная жидкость, сыворотка крови, цитокины, биомаркеры.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Амирян А.Г. — https://orcid.org/0000-0002-9284-4838
Саакян С.В. — https://orcid.org/0000-0001-8591-428X
Балацкая Н.В. — https://orcid.org/0000-0001-8007-6643
Гусакова М.Ю. — https://orcid.org/0009-0004-2585-7518
Сорожкина Е.С. — https://orcid.org/0000-0002-8568-8689
Автор, ответственный за переписку: Амирян Ануш Гамлетовна — e-mail: amiryan@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Амирян А.Г., Саакян С.В., Балацкая Н.В., Гусакова М.Ю., Сорожкина Е.С. Особенности локальной и системной продукции основных цитокинов иммунного ответа при эпителиальных опухолях слезной железы. *Вестник офтальмологии*. 2026;142(5):38–47. https://doi.org/10.17116/oftalma202614205138

Features of local and systemic production of major immune response cytokines in epithelial lacrimal gland tumors

© A.G. Amiryan, S.V. Saakyan, N.V. Balatskaya, M.Yu. Gusakova, E.S. Sorozhkina

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Investigation of the cytokine profile in tear fluid (TF) as a local environment, as well as in blood serum (BS), which reflects systemic immune status, may provide valuable information on the pathogenetic features and biological behavior of epithelial lacrimal gland tumors (LGTs).

Objective. The study aimed to investigate changes in the levels of key cytokines associated with the immune response (IL-6, TNF-α, IL-2, IFN-γ, IL-17A, IL-4, IL-10) in TF and BS of patients with epithelial LGTs.

Material and methods. The study examined 21 participants, including 10 healthy volunteers and 11 patients with epithelial LGTs (pleomorphic adenoma (PA) was diagnosed in 6 cases and lacrimal gland cancer (LGC) — in 5 cases). Cytokine levels in test sam-

ples were determined by multiplex analysis (CBA platform) using a flow cytometer. The analysis accounted for both the concentration of immunomediators and the frequency of their detection in the tested material.
Results. Patients with PA and LGC showed changes in both the qualitative and quantitative composition of proinflammatory and anti-inflammatory mediators. In TF of patients with LGC, the highest concentrations of IL-6, TNF-α, IL-17A, and IL-10 were observed, mainly on the affected side. Patients with PA also showed elevated levels of IL-6, TNF-α, and IL-17A compared with the corresponding control values, but cytokine activation was less pronounced than in LGC. The analysis showed that assessment of TNF-α levels in TF is the most promising diagnostic marker of LGC: elevated concentrations of this cytokine were detected on the tumor side in all patients and were almost 20-fold higher than in PA ($p<0.05$ when comparing LGC patients with controls and the tumor side in LGC with PA). In BS the differences between the groups were less pronounced and not indicative.
Conclusion. The obtained data allow the local cytokine profile to be considered as an additional noninvasive tool for differential diagnosis between benign and malignant epithelial LGTs.

Keywords: *lacrimal gland tumors, pleomorphic adenoma, lacrimal gland cancer, inflammation, tear fluid, blood serum, cytokines, biomarkers.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Amiryan A.G. — https://orcid.org/0000-0002-9284-4838
Saakyan S.V. — https://orcid.org/0000-0001-8591-428X
Balatskaya N.V. — https://orcid.org/0000-0001-8007-6643
Gusakova M.Yu. — https://orcid.org/0009-0004-2585-7518
Sorozhkina E.S. — https://orcid.org/0000-0002-8568-8689
Corresponding author: Amiryan A.G. — e-mail: amiryan@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Amiryan AG, Saakyan SV, Balatskaya NV, Gusakova My, Sorozhkina ES. Features of local and systemic production of major immune response cytokines in epithelial lacrimal gland tumors. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2026;142(5):38–47. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma202614205138

Введение

В структуре опухолей слезной железы (ОСЖ) эпителиальные новообразования составляют около половины случаев и представлены преимущественно доброкачественными плеоморфными аденомами (ПА) и различными видами рака слезной железы (РСЖ) [1—3]. Данные опухоли часто имеют сходную клинико-инструментальную картину, но отличаются темпами роста, инвазивностью и прогнозом для жизни пациента **(рис. 1)**.

Известно, что иммунная система организма принимает активное участие в контроле развития и роста новообразований, в этой связи оценка иммунного статуса является одним из важных этапов обследования онкологических больных, поскольку позволяет получить более полную информацию о характере опухолевого процесса, прогнозировать эффективность лечения, включая иммунотерапию [4—7].

В последние годы особый интерес вызывают исследования слезной жидкости (СЖ) как источника диагностически значимых молекулярных маркеров, что обусловлено доступностью и неинвазивностью ее получения.

СЖ содержит широкий спектр белков, включая цитокины, иммуноглобулины, ферменты и факторы роста, концентрации которых изменяются при различных патологических состояниях [4]. Публикации последних лет подтверждают, что изменения состава СЖ связаны с воспалительными и опухолевыми процессами глаз и орбиты, что открывает возможности для ранней диагностики и мониторинга заболеваний [8—10].

В контексте ОСЖ изучение цитокинового профиля в СЖ как локальной среде, а также в сыворотке крови (СК), отражающей системный иммунный статус, может позволить получить ценную информацию об особенностях патогенеза и биологическом характере этих опухолей. Однако в литературе подобных работ мы не встретили.

Цель исследования — изучить изменения уровней основных цитокинов, связанных с иммунным ответом (IL-6, TNF-α, IL-2, IFN-γ, IL-17A, IL-4, IL-10), в СЖ и СК пациентов с эпителиальными ОСЖ, а также выявить возможные иммунологические маркеры, отражающие характер опухолевого процесса.

Материал и методы

В исследование включен 21 человек, из которых 11 пациентов с эпителиальными ОСЖ (основная группа) в возрасте 49,1±16,3 года (от 28 до 75 лет) и 10 здоровых добровольцев (контрольная группа) без признаков офтальмологической или системной патологии. К критериям исключения относились наличие воспалительных заболеваний глаз, тяжелые соматические нарушения, острые или хронические инфекционные заболевания, системные аутоиммунные процессы, онкологические заболевания иной локализации в анамнезе, состояния иммунодефицита, а также прием иммунотропных, гормональных или цитостатических препаратов в течение

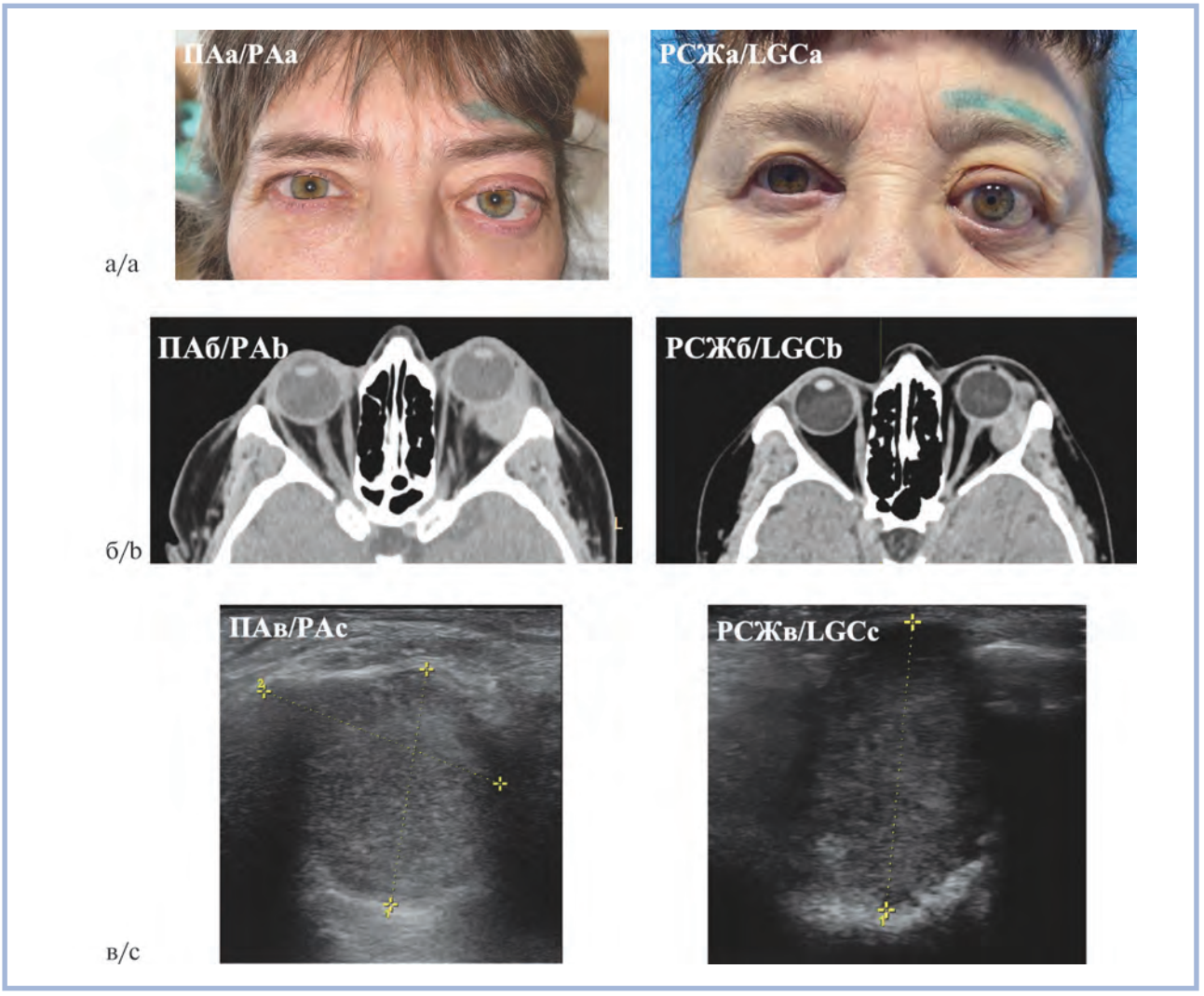


Рис. 1. **Клинико-инструментальные характеристики пациентов с плеоморфной аденомой (ПА) и раком слезной железы (РСЖ).**
а — внешний вид пациенток; б — результат компьютерной томографии; в — результат ультразвукового исследования в В-режиме.
Fig. 1. **Clinical and instrumental characteristics of patients with pleomorphic adenoma (PA) and lacrimal gland cancer (LGC).**
a — external appearance of the patients; b — computed tomography findings; c — B-mode ultrasound findings.

3 мес до включения в исследование. Всем пациентам с ОСЖ проведено полное клиническое обследование и хирургическое лечение в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. По результатам морфологического исследования у 5 пациентов диагностирован рак слезной железы (РСЖ), у 6 — плеоморфная аденома (ПА).

Материалом для иммунологических исследований послужили 32 тест-пробы СЖ и 21 образец СК. Биологический материал забирали в утренние часы на этапе предоперационной подготовки, до проведения офтальмологических вмешательств, инстилляций лекарственных средств и применения местных анестетиков. СЖ в объеме не менее 50 мкл получали из нижнего конъюнктивального свода обоих глаз пациентов с опухолями и одного глаза здоровых добровольцев с использованием резиновой груши со стерильным наконечником. Исследование одного глаза у здоровых добровольцев обусловлено отсутствием значимых межсторонних различий по исследуемым показателям в собственных контрольных выборках. Цельную венозную кровь забирали в утренние часы из локтевой вены при помощи вакуумных систем в пробирки Vacuette ® объемом 6 мл без активатора свертывания для получения сыворотки. Собранные образцы биологических жидкостей аликвотировались и помещались на хранение при температуре –70 °С до проведения исследований. В каждой тест-пробе определяли содержание 7 основных цитокинов, связанных с иммунным ответом: IL-6, TNF-α, IL-2, IFN-γ, IL-17A, IL-4, IL-10. Содержание цитокинов определяли методом мультиплексного анализа (платформа CBA) с помощью коммерческой панели Multiplex Detection Kits for IFN-γ/IL-2/IL-4/IL-6/IL-10/IL-17A/TNF-α (Immunofluorescence Luminescence,

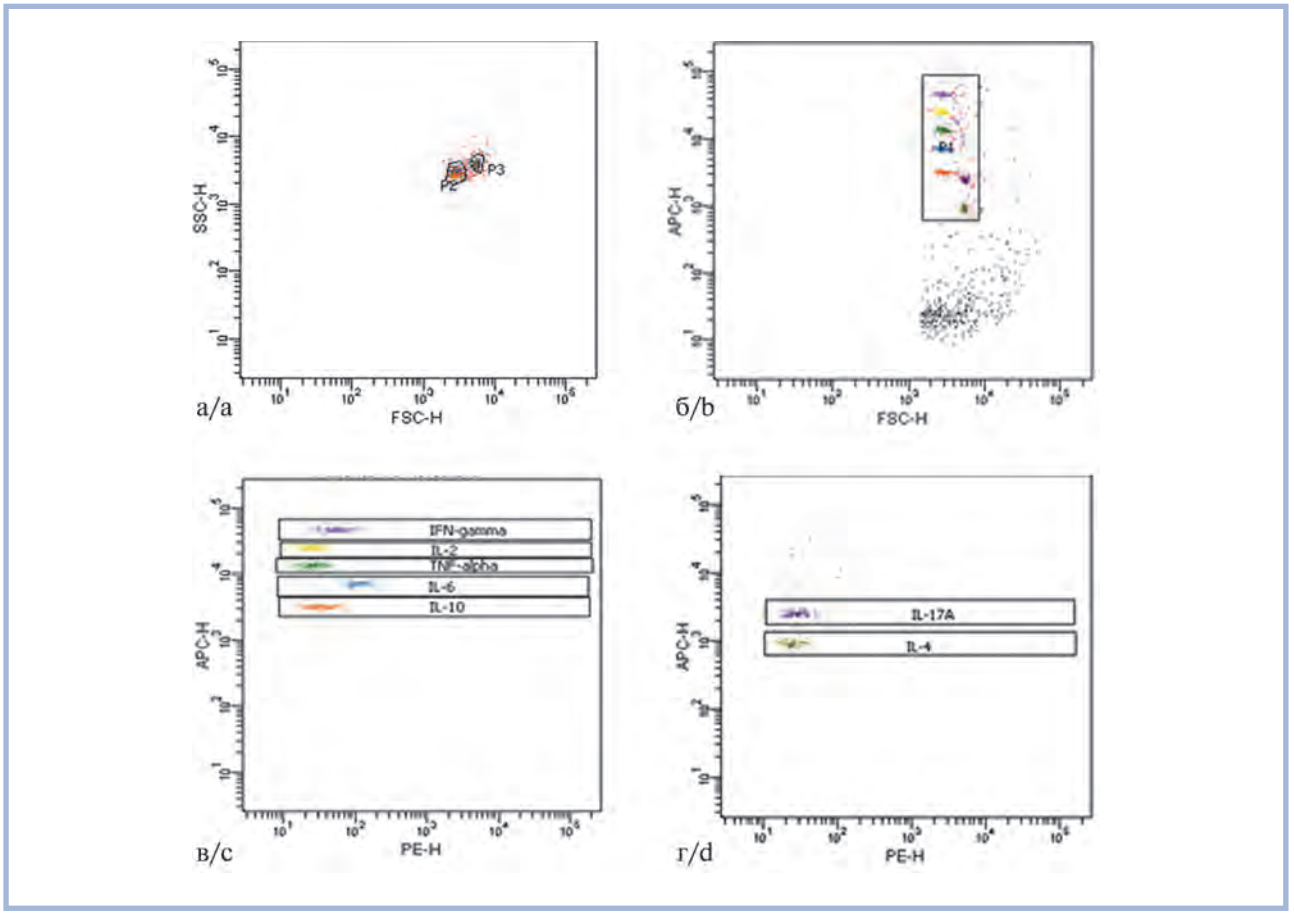


***Рис. 2.* Результаты мультиплексного анализа концентраций цитокинов Th1/Th2/Th17 профиля.**

а — выделение популяций микросфер (гейты P2—P3) по их характерным параметрам светорассеяния (FSC, SSC); б — гейтирование смеси микросфер с различной интенсивностью флуоресценции APC; в — результаты детекции IFN-γ, IL-2, TNF-α, IL-6 и IL-10 в PE-канале; г — результаты детекции IL-17A и IL-4 в PE-канале.

***Fig. 2.* Multiplex analysis of Th1/Th2/Th17 cytokine concentrations.**

a — identification of microsphere populations (gates P2—P3) by characteristic light-scatter parameters (FSC, SSC); b — gating of a mixture of microspheres with different APC fluorescence intensities; c — detection results for IFN-γ, IL-2, TNF-α, IL-6, and IL-10 in the PE channel; d — detection results for IL-17A and IL-4 in the PE channel.

Китай) на проточном цитофлуориметре BD FACS Canto II (Becton Dickinson, США). Иммунологические исследования проведены на базе отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.

Первичную обработку результатов проводили в программном обеспечении FACS Diva, а расчеты концентраций с построением калибровочных кривых выполняли с использованием программы FlowCytomix Pro 2.3 **(рис. 2)**. Сравнительный анализ проводили между показателями основных исследуемых групп и группы здоровых добровольцев. Статистическая обработка включала оценку качественных и количественных показателей цитокинового профиля в СЖ и СК, включая частоту выявления цитокинов и их концентрации в исследуемых пробах.

Все расчеты выполняли с использованием программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics 23.0. Качественные данные (частоту встречаемости) представляли в виде абсолютного числа наблюдений (*n*/N), количественные — в виде медианы (*Me*), минимальных (*min*) и максимальных (*max*) значений.

Для анализа различий между показателями групп применяли непараметрические критерии Манна—Уитни, Уилкоксона и Крускала—Уоллиса, статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

Анализ цитокинов слезной жидкости

Результаты исследования СЖ представлены на **рис. 3** и **4**.

Анализ цитокинового профиля СЖ выявил различия в показателях у пациентов с РСЖ, ПА и лиц контрольной группы. Данные различия заключались как в частоте встречаемости различных цитокинов, так и в их концентрациях.

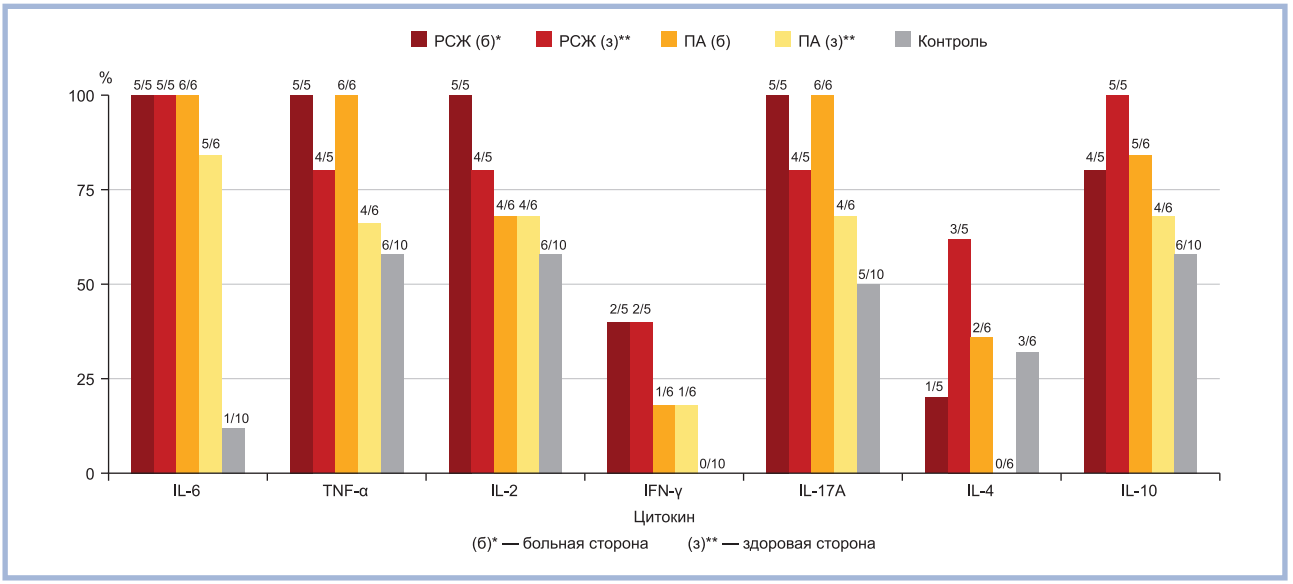


Рис. 3. **Частота детекции цитокинов в СЖ у пациентов с РСЖ и ПА (на стороне опухоли и на здоровой стороне) и здоровых лиц.**

Fig. 3. **Frequency of cytokine detection in the TF of patients with LGC and PA (on the tumor side and on the healthy side) and in healthy individual.**

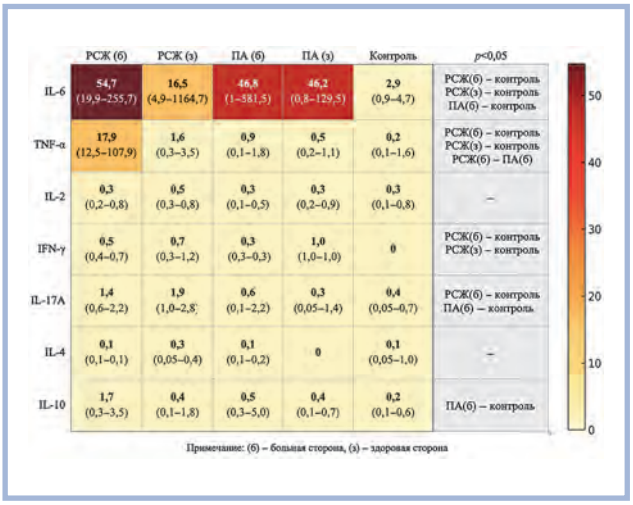


Рис. 4. **Тепловая карта медианных значений концентраций цитокинов в СЖ в группах с опухолями и у здоровых добровольцев.**

Fig. 4. **Heat map of median cytokine concentrations in TF in tumor groups and healthy volunteers.**

Установлено, что большинство исследованных цитокинов в СЖ пациентов с ОСЖ выявлялись чаще, чем у здоровых доноров. В обеих опухолевых группах на стороне поражения и на контралатеральной стороне IL-6, TNF-α, IL-2, IL-17A и IL-10 обнаруживались в подавляющем большинстве проб, тогда как в контрольной группе указанные цитокины определялись реже. В тест-пробах контроля отсутствовал IFN-γ, тогда как при опухолевых процессах этот медиатор обнаружен в 2/5 и 1/6 образцов СЖ. IL-4 не определялся в СЖ на контралатеральной стороне при ПА, в контрольной группе был выявлен только в 3 тест-пробах, а в остальных случаях частота его детекции варьировала **(рис. 3)**. Различия по частоте детекции цитокинов в СЖ статистической значимости не достигли ($p>0,05$).

Сравнительный анализ медианных значений концентраций цитокинов в СЖ продемонстрировал выраженные различия между исследуемыми группами пациентов **(рис. 4)**. Максимальные значения IL-6 отмечались в СЖ на стороне опухоли у пациентов с РСЖ, где медиана достигала 54,7 пг/мл при 16,5 пг/мл на контралатеральной стороне. У пациентов с ПА медианные уровни IL-6 составили 46,8 и 46,2 пг/мл на стороне поражения и контралатеральной стороне соответственно, тогда как в контрольной группе медиана не превышала 2,9 пг/мл. Статистический анализ подтвердил значимость различий между показателями пациентов с РСЖ и контрольной группы как на стороне патологии, так и на здоровой стороне, а также между результатами пациентов с ПА на стороне патологии и контроля ($p<0,05$).

Наиболее высокие показатели TNF-α зарегистрированы у пациентов с РСЖ, прежде всего на стороне опухоли, где медиана достигала 17,9 пг/мл против 1,6 пг/мл на контралатеральной стороне. При ПА соответствующие значения составили 0,9 и 0,5 пг/мл, а в контрольной группе — 0,2 пг/мл. Уровень TNF-α на стороне поражения при РСЖ почти в 20 раз превышал аналогичный показатель при ПА. Статистически значимые различия установлены при сравнении обеих сторон у пациентов с РСЖ и контроля, а также при сравнении стороны опухоли у пациентов с РСЖ и ПА ($p<0,05$), тогда как межсторонние различия в показателях внутри группы РСЖ и между контралатеральными сторонами РСЖ и ПА статистической значимости не достигли.

IFN-γ определялся исключительно в группах с опухолями. В группе РСЖ медианы концентра-

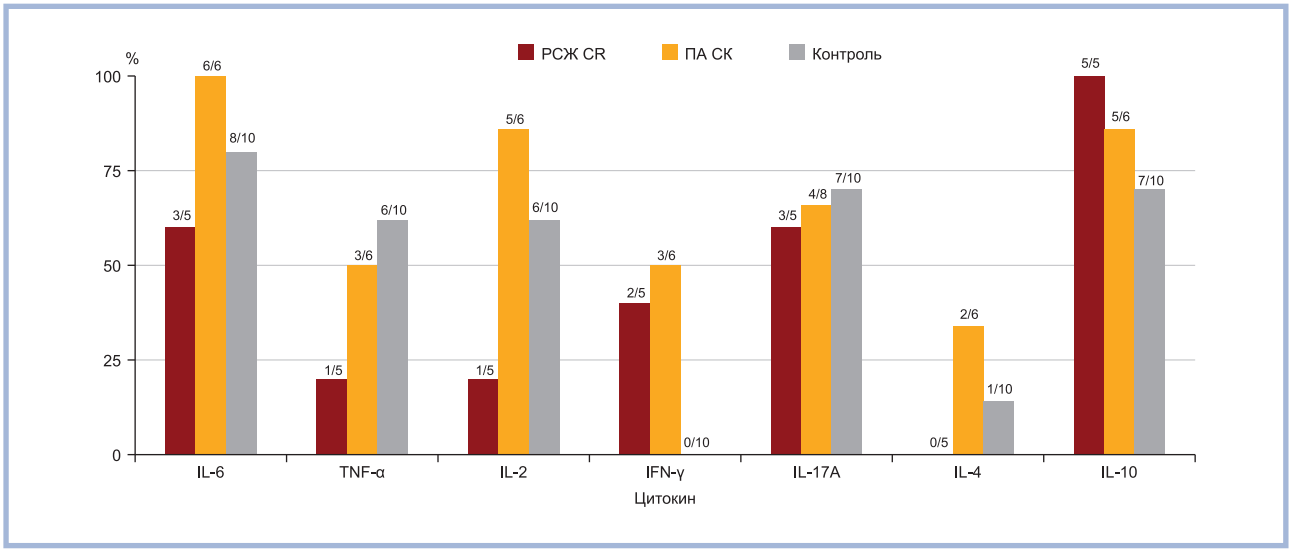


Рис. 5. **Частота детекции цитокинов в СК при эпителиальных ОСЖ и в группе контроля.**

Fig. 5. **Frequency of detection of cytokines in BS in epithelial LGTs and in the control group.**

ции IFN-γ составили 0,5 пг/мл на стороне патологии и 0,7 пг/мл на контралатеральной стороне, тогда как при ПА — 0,3 пг/мл и 1,0 пг/мл соответственно. При сравнении показателей на стороне опухоли при РСЖ и в контрольной группе выявлены статистически значимые различия (p<0,05).

Концентрации IL-17A в группе РСЖ превышали таковые в группе ПА: на стороне опухоли — 1,4 против 0,6 пг/мл, на здоровой стороне — 1,9 против 0,3 пг/мл при медиане в контрольной группе 0,4 пг/мл. Значимые различия выявлены при сравнении стороны патологии с контролем в обеих группах с опухолями (p<0,5).

Наиболее высокие значения IL-10 зарегистрированы у пациентов с РСЖ на стороне патологии — 1,7 пг/мл против 0,4 пг/мл на контралатеральной стороне и 0,2 пг/мл в контроле. Статистически значимые различия выявлены между показателями пациентов с ПА на стороне патологии и результатами контроля (p<0,05), тогда как для РСЖ при сравнении с контролем статистическая значимость не достигнута. При парном сравнении стороны патологии и контралатеральной стороны значимых различий не установлено ни при РСЖ, ни при ПА

В группах, где IL-2 и IL-4 определялись, их уровни в СЖ оставались низкими, статистически значимых различий между показателями групп выявлено не было.

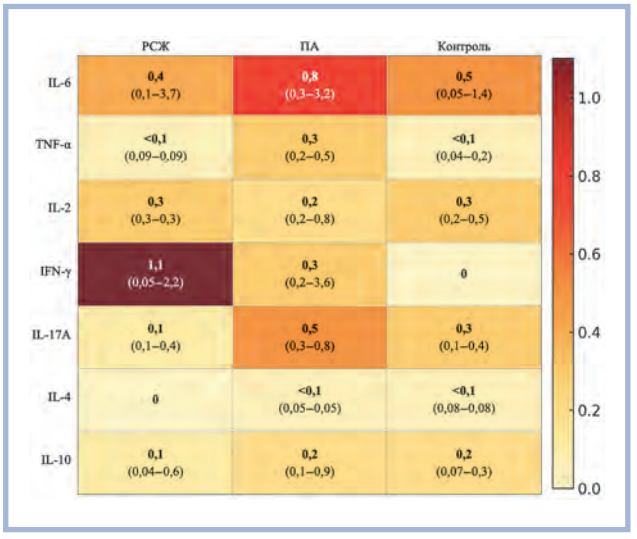


Рис. 6. **Тепловая карта медианных концентраций цитокинов СК в группах с опухолями и у здоровых добровольцев.**

Fig. 6. **Heat map of median BS cytokine concentrations in tumor groups and healthy volunteers.**

Анализ цитокинов сыворотки крови

Результаты мультиплексного анализа цитокинов в СК пациентов с эпителиальными ОСЖ и в группе контроля представлены на **рис. 5** и **6**. Как видно на **рис. 5**, IL-6 обнаружен во всех тест-пробах пациентов с ПА (6/6). В СК больных РСЖ и здоровых доноров он выявлялся несколько реже — в 3/5 и 8/10 случаев соответственно. Напротив, IL-10 определялся в 5/5 пробах при РСЖ, тогда как в группах ПА и контроля частота его детекции составила 5/6 и 7/10 соответственно. TNF-α при РСЖ выявлялся лишь у 1/5 пациентов, тогда как при ПА и в контроле — у 3/6 и 6/10. IL-2 при РСЖ также определялся лишь в 1/5, тогда как при ПА и в контроле — в 5/6 и 6/10 случаев соответственно. IFN-γ в СК обнаруживался у 2/5 пациентов с РСЖ и у 3/6 пациентов с ПА, тогда как в образцах СК контрольной группы не определялся. Частота выявления IL-17A оставалась высокой во всех исследуемых груп-

пах. Среди всех изучаемых цитокинов IL-4 характеризовался наименьшей частотой детекции: в пробах пациентов с РСЖ он не выявлялся, а в остальных группах определялся только в единичных случаях **(рис. 5)**. Статистически значимых различий в частоте детекции цитокинов в СК не получено (p>0,05).

В большинстве случаев показатели цитокинов СК оказались невысокими и были сопоставимы между группами, не превышая 0,3 пг/мл. Исключение составили IL-6, IFN-γ и IL-17A. Наибольшая концентрация IL-6 определялась в группе ПА (0,8 пг/мл), тогда как при РСЖ медиана составила 0,4 пг/мл, а в контроле — 0,5 пг/мл. IFN-γ демонстрировал повышение при опухолевом процессе, особенно при РСЖ (1,1 пг/мл), в то время как при ПА его концентрация составила 0,3 пг/мл, а в контрольной группе цитокин не определялся. Максимальные значения IL-17A зафиксированы при ПА (0,5 пг/мл), тогда как в других группах его медиана не превышала 0,3 пг/мл. Статистический анализ не выявил значимых различий между показателями групп.

Обсуждение

Иммунная система способна распознавать и реагировать на опухолевые клетки как посредством врожденного, так и адаптивного иммунитета. Известно, что воспалительная микросреда неизменно сопровождает рост опухоли и отражает активное взаимодействие между опухолевыми и иммунными клетками [4, 11, 12]. Нарастающее число исследований указывает на двойственную роль воспаления: с одной стороны, оно способно усиливать противоопухолевую активность, с другой — участвует в инициировании, поддержании и прогрессии опухоли [13—15]. Цитокины как ключевые медиаторы воспаления вовлечены в регуляцию пролиферации, инвазии и метастазирования опухолевых клеток, играя важную роль в формировании агрессивного фенотипа злокачественного новообразования [16, 17].

Исследование цитокинового профиля приобретает все большее значение как инструмент персонализированной онкологии. Определение уровней ключевых провоспалительных и иммуномодулирующих молекул в сыворотке или плазме пациента позволяет более точно охарактеризовать биологические свойства опухоли, выявить прогностически значимые иммунные сигнатуры, а также предсказать эффективность проведения иммунотерапии, включая ингибиторы контрольных точек, препараты на основе Т-клеток и антицитокиновую терапию.

Параллельно с этим возрастает интерес к исследованию СЖ как доступного и неинвазивного источника информации о состоянии опухолевого процесса. Благодаря своей анатомической близости к орбитальным и глазным структурам СЖ способна отражать локальные патофизиологические изменения при офтальмопатологии и может использоваться для дифференциальной диагностики, оценки тяжести заболевания и мониторинга эффективности терапии.

В литературе представлен ряд работ, посвященных изучению изменений иммуномедиаторов, факторов роста и других биологически активных молекул СЖ с целью поиска информативных маркеров при некоторых патологических процессах как переднего, так и заднего сегментов глаза. В частности, известны исследования при демодекозном блефарите, синдроме сухого глаза и кератоконусе. Полученные результаты отражали локальное воспаление и протеолиз, коррелируя с клинической картиной и тяжестью заболевания [8, 18, 19]. При миопии высокой степени обнаружено увеличение концентраций IL-6 и MCP-1 в СЖ, ассоциированное с тяжестью дегенеративных изменений макулы, что может служить потенциальным биомаркером развития миопической макулярной дегенерации [20]. В педиатрической офтальмологии цитокиновый профиль СЖ изучали у новорожденных с ретинопатией недоношенных и у детей с обструкцией слезных путей [21, 22]. Дополнительные данные получены при исследовании пациентов с эндокринной офтальмопатией: уровни IL-1β, IL-6 и IL-17A в СЖ повышались по мере увеличения шкалы клинической активности (CAS,) что указывает на возможность использования этих цитокинов в качестве маркеров активности заболевания [23].

Цитокиновый профиль СЖ также изучался в контексте онкологических заболеваний. В исследовании, посвященном изучению пациентов с увеальной меланомой, отмечено повышение концентраций двенадцати провоспалительных цитокинов, среди которых IL-6, IL-17A и TNF-α играли ведущую роль [24]. В исследовании, посвященном анализу цитокинового профиля СЖ пациентов с В-клеточной лимфомой придаточного аппарата глаза из экстранодальной маргинальной зоны (включая лимфому конъюнктивы и слезной железы), было выявлено значительное повышение концентраций IL-1RA и IL-8. Кроме того, в данной работе установлена положительная корреляция между уровнем IL-8 в СЖ и поражением слезной железы [25]. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, которые показали, что повышение уровня IL-8 и его рецепторов в СК характерно для раковых клеток и ассоциированных с опухолью макрофагов, играющих регуляторную роль в опухолевом микроокружении [26].

В нашем исследовании мы показали, что при эпителиальных ОСЖ, таких как ПА и РСЖ, изменяется как качественный, так и количественный состав провоспалительных (IL-6, TNF-α, IL-2, IFN-γ, IL-17A) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) медиаторов. Прежде всего затрагиваются регуляторные сети: например, в норме в СЖ IFN-γ не определялся, тогда

как при патологии появлялся. IL-6 в норме обнаруживался лишь в 1/10 случаев, тогда как при эпителиальных ОСЖ он определялся практически во всех пробах и в значительно более высоких концентрациях, что свидетельствует о его важной роли в патогенезе данных опухолей. В СЖ пациентов с РСЖ отмечались наиболее высокие концентрации IL-6, TNF-α, IL-17A и IL-10 преимущественно на стороне поражения, что подтверждает наличие выраженного локального воспалительного процесса. При ПА также зафиксировано повышение уровней IL-6, TNF-α и IL-17A по сравнению с таковыми в контроле, однако цитокиновая активация была менее выраженной, чем при РСЖ, что указывает на различия в характере локальной цитокиновой перестройки при доброкачественных и злокачественных эпителиальных ОСЖ.

Известно, что IL-6 и TNF-α представляют собой ключевые медиаторы воспаления и опухолевого роста. Имеются данные, что IL-6 активирует JAK/STAT3 сигнальный путь, способствующий выживанию опухолевых клеток и подавлению иммунного надзора [27]. Хроническая активация JAK/STAT3 способствует формированию иммуносупрессивной опухолевой микросреды, индукции экспрессии провоспалительных цитокинов, факторов роста, а также молекул, тормозящих иммунный надзор, что в свою очередь приводит к прогрессированию опухоли и снижению эффективности противоопухолевого иммунитета. Более того, данный путь тесно связан с механизмами резистентности к терапии и неблагоприятным прогнозом у ряда злокачественных новообразований. В исследовании S. Andreasen и соавторов была проведена иммуногистохимическая оценка активации сигнального пути IL-6/STAT3 в тканях ПА и карциномы из ПА. Авторы выявили сверхэкспрессию этого пути, причем она была наиболее выражена в образцах рака из ПА. Также отмечался сдвиг в сторону JAK-киназ, опосредующих фосфорилирование STAT3, что подтверждает участие данного сигнального каскада в механизмах опухолевой трансформации [28]. В исследовании T. Ang и соавторов, посвященном анализу цитокинового профиля СЖ при воспалительных заболеваниях орбиты (включая неспецифическое воспаление орбиты, IgG4-связанное заболевание, гранулематоз орбиты с полиангиитом, а также вирусный и бактериальный дакриоадениты и др.), IL-6 был выделен как чувствительный маркер локального воспаления, особенно при дакриоадените [10]. Что касается TNF-α, то будучи ключевым медиатором хронического воспаления с двойственным действием, он инициирует апоптоз при кратковременной стимуляции TNFR1, тогда как при длительном воздействии, взаимодействуя с рецепторами TNFR1/TNFR2, активирует транскрипционные факторы NF-ϰB и STAT3, индуцируя экспрессию генов воспаления, выживания и пролиферации и формируя иммуносупрессивное микроокружение. TNF-α также способствует эпителиально-мезенхимальному переходу, миграции и инвазии, способствуя ремоделированию стромы, ангиогенезу и метастазированию [29,30].

Полученные результаты согласуются с данными литературы и позволяют рассматривать IL-6 как показатель воспалительно-регуляторных изменений, характерных как для доброкачественных, так и для злокачественных эпителиальных ОСЖ. Повышение его уровня в СЖ отмечалось не только на стороне опухоли, но и на контралатеральной стороне у пациентов с ПА и РСЖ, что может указывать на участие системных и нейроиммунных механизмов в регуляции воспалительного ответа при данной патологии. Более высокие значения IL-6 на контралатеральной стороне у пациентов с ПА, вероятно, связаны с внутригрупповой вариабельностью показателей.

На этом фоне TNF-α выделяется как один из наиболее показательных локальных маркеров РСЖ. В данной группе отмечались максимальные значения цитокина в СЖ и более выраженная межсторонняя асимметрия, тогда как при ПА такие изменения были менее выражены. Таким образом, повышение TNF-α при РСЖ может отражать не только локальную воспалительную реакцию, но и особенности взаимодействия опухоли с окружающим микроокружением, что делает данный цитокин потенциально более информативным признаком злокачественного процесса по сравнению с IL-6.

IFN-γ и IL-2 — цитокины, ассоциированные с активацией Т-клеточного иммунного ответа, в нашем исследовании чаще выявлялись в СЖ при РСЖ, что может свидетельствовать об иммунной реакции организма на опухолевые антигены. IFN-γ играет ключевую роль в противоопухолевой защите, активируя цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки, а также усиливая экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости на опухолевых клетках, что способствует их распознаванию и уничтожению иммунной системой. IL-2 необходим для пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, а также поддержания длительного противоопухолевого иммунного ответа [11]. Тем не менее в рамках нашего исследования даже при выявлении данных цитокинов их концентрации оставались на умеренном уровне. Такой результат может свидетельствовать о наличии локальной иммуносупрессии, типичной для опухолевого микроокружения.

IL-17A, продуцируемый преимущественно Th17-клетками, рассматривается как цитокин, участвующий в поддержании хронического воспаления, ремоделировании микроокружения и межклеточной сигнализации при опухолевом росте. В нашем исследовании повышенные медианные значения IL-17A выявлены в СЖ у пациентов с РСЖ как на стороне патологии, так и на контралатеральной стороне, что, вероятно, отражает особенности локальной иммун-

ной регуляции и тканевого микроокружения, в большей степени характерные для злокачественного процесса, чем для ПА: значительное усиление местной продукции IL-17A при РСЖ может выступать одним из ключевых факторов формирования выраженной десмоплазии, присущей для этого вида опухоли [31]. Отсутствие аналогичного повышения IL-17A в СК у пациентов с РСЖ указывает на преимущественно локальный характер выявленных изменений и может быть обусловлено взаимодействием между цитокинами сети системной регуляции. Известно, что одним из регуляторов продукции IL-17A является IL-6 [32]: в нашем исследовании обнаружены однонаправленные изменения уровней этих медиаторов как в СК, так и в СЖ.

IL-10, оказывающий противовоспалительное и иммунорегуляторное действие, описан в работе S.Y. Lee при аутоиммунных поражениях слезной железы [9], а также обсуждается в исследовании В.Л. Рыбкиной и соавт. [17], где подчеркивается иммуносупрессивный и прогностически неблагоприятный эффект его системного повышения у онкологических больных. В нашем исследовании наиболее высокие значения IL-10 отмечены в СЖ на стороне опухоли у пациентов с РСЖ, тогда как в СК сопоставимых изменений не выявлено. Это может свидетельствовать о локализованном иммуносупрессивном сдвиге в зоне опухолевого роста и отражать один из механизмов ограничения противоопухолевого иммунного ответа без признаков выраженного системного компонента.

IL-4, являющийся одним из ключевых противовоспалительных цитокинов и ассоциированный с активацией Th2-звена иммунного ответа, выявлялся с низкой частотой как в СЖ, так и в СК во всех исследуемых группах. Такой профиль может свидетельствовать об ограниченном участии Th2-опосредованных механизмов в формировании локального опухолевого иммунного ответа либо о подавлении противовоспалительной регуляции в условиях опухолевого микроокружения. Согласно данным литературы, IL-4 способен усиливать гуморальный иммунный ответ и снижать продукцию провоспалительных цитокинов, однако в опухолевой микросреде его экспрессия может уменьшаться под влиянием медиаторов, продуцируемых опухолевыми клетками и макрофагами опухолевого микроокружения [33].

Заключение

Результаты проведенного исследования показали диагностическую значимость анализа цитокинового профиля у пациентов с эпителиальными ОСЖ. Наиболее выраженные изменения были выявлены в СЖ, что свидетельствует о ее большей чувствительности по сравнению с СК при оценке локальных иммунных нарушений, ассоциированных с опухолевым процессом.

Полученные данные позволяют рассматривать оценку локального цитокинового профиля СЖ как перспективное дополнение к неинвазивной дифференциальной диагностике РСЖ и ПА. Наибольший интерес представляют IL-6, TNF-α и IL-17A, отражающие воспалительную активность, а также IL-10 как показатель локальной иммунорегуляции.

Интеграция анализа СЖ в комплекс обследования пациентов может повысить диагностическую информативность, улучшить стратификацию риска и способствовать индивидуализации лечебной тактики. Перспективным направлением дальнейших исследований является расширение выборки пациентов, верификация результатов на независимых когортах и изучение прогностической значимости цитокинового профиля в динамике лечения.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Амирян А.Г., Саакян С.В., Балацкая Н.В., Гусакова М.Ю., Сорожкина Е.С.
Сбор и обработка материала — Балацкая Н.В., Гусакова М.Ю., Сорожкина Е.С.
Статистическая обработка — Гусакова М.Ю., Сорожкина Е.С.
Написание текста — Амирян А.Г., Гусакова М.Ю.
Редактирование — Саакян С.В., Балацкая Н.В.,Сорожкина Е.С.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. von Holstein SL, Therkildsen MH, Prause JU, Stenman G, Siersma VD, Heegaard S. Lacrimal lesions in Denmark between 1974 and 2007. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91 (4): 349-354. https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.02403.x
2. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: the 2002 Montgometry Lecture, part 1. *Ophthalmology* 2004; 111 (5): 997- 1008. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.01.002
3. Бровкина А.Ф., Таджиева З.А, Клинико-эпидемиологическое изучение новообразований слезной железы. *Вестник офтальмологии*. 2009; 125(3): 3-8.
Brovkina AF, Tadgieva ZA. Clinico-epidemiological investigation of lacrimal gland neoplasms. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2009; 125(3): 3-8. (In Russ.).
4. Pflugfelder SC, de Paiva CS. The pathophysiology of dry eye disease: what we know and future directions for research. *Ocul Surf*. 2017;15(2):291-304 https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.07.010
5. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Sep;42(10): 2283-2292.

6. Delcroix V, Mauduit O, Yang M, et al. Lacrimal gland epithelial cells shape immune responses through the modulation of inflammasomes and lipid metabolism. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4309. https://doi.org/10.3390/ijms24054309
7. Vavilina IS, Shpak AA, Druzhkova TA. et al. Shedding Valuable Tears: Tear Fluid as a Promising Source of Disease Biomarkers. *Neurochem J*. 2023;17: 702-714. https://doi.org/10.1134/S1819712423040268
8. Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis*. 2010;16:862-873.
9. Lee SY, Han SJ, Nam SM, et al. Analysis of tear cytokines and clinical correlations in Sjögren syndrome dry eye patients. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156(2):247-253.e1. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.04.003
10. Ang T, Tong JY, Quigley C, Selva D. Tear inflammatory cytokine profiles in orbital inflammatory disease. *Exp Eye Res*. 2025 Feb;251:110205. https://doi.org/10.1016/j.exer.2024.110205
11. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140:883-899. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025
12. Савельева О.Е., Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Денисов Е.В., Исаева А.В. Воспаление как терапевтическая мишень при комплексном лечении злокачественных опухолей. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(3):65-78. Savelieva OE, Perelmuter VM, Tashireva LA, Denisov EV, Isaeva AV. Inflammation as a therapeutic target in the complex treatment of malignant tumors. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16 (3):65-78. (In Russ.). https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16- 3-65-78
13. Frey AB, Monu N. Effector-phase tolerance: another mechanism of how cancer escapes antitumor immune response. *J Leukoc Biol*. 2006;79:652-662. https://doi.org/10.1189/jlb.1105628
14. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:263-274. https://doi.org/10.1038/nrc1586
15. Whiteside TL. Inhibiting the inhibitors: evaluating agents targeting cancer immunosuppression. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10:1019-1035. https://doi.org/10.1517/14712598.2010.482207
16. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*. 2019;51(1):27-41. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025
17. Рыбкина В.Л., Адамова Г.В., Ослина Д.С. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):15-28. Rybkina VL, Adamova GV, Oslina D.S. The role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms. Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(2):15-28. (In Russ.). https://doi.org/10.18699/SSMJ20230202
18. Kim JT, Lee SH, Chun YS, Kim JC. Tear cytokines and chemokines in patients with Demodex blepharitis. *Cytokine*. 2011 Jan;53(1):94-99. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2010.08.009
19. Lema I, Sobrino T, Durán JA, Brea D, Díez-Feijoo E. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jun; 93(6):820-824. https://doi.org/10.1136/bjo.2008.144253
20. Guo D, Qi J, Du Y, Zhao C, Liu S, Lu Y, Zhu X. Tear inflammatory cytokines as potential biomarkers for myopic macular degeneration. *Exp Eye Res*. 2023 Oct;235:109648. https://doi.org/10.1016/j.exer.2023.109648
21. Baba T, Uotani R, Inata K, Sasaki SI, Shimizu Y, Miura M, Inoue Y, Miyazaki D. Tear fluid cytokine analysis: a non-invasive approach for assessing retinopathy of prematurity severity. *Jpn J Ophthalmol*. 2024 Sep;68(5):482-489. https://doi.org/10.1007/s10384-024-01084-0
22. Matsumura N, Goto S, Uchio E, Nakajima K, Fujita T, Kadonosono K. Cytokine Profiles of Tear Fluid From Patients With Pediatric Lacrimal Duct Obstruction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Jan 1;58(1):252-256. https://doi.org/10.1167/iovs.16-20717
23. Huang D, Luo Q, Yang H, Mao Y. Changes of Lacrimal Gland and Tear Inflammatory Cytokines in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(8):4935-4943. https://doi.org/10.1167/iovs.13-13704
24. Нероев В.В., Саакян С.В., Катаргина Л.А., Балацкая Н.В., Куликова И.Г., Мякошина Е.Б. Особенности состава цитокинов различного биологического действия у пациентов с увеальной меланомой: локальные изменения в слезной жидкости. Часть 1. *Офтальмология*. 2022;19(1):156-166. Neroev VV, Saakyan SV, Katargina LA, Balatskaya NV, Kulikova IG, Myakoshina EB. Features of the Composition of Cytokines of Various Biological Effects in Patients with Uveal Melanoma: Local Changes in the Lacrimal Fluid. Part 1. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(1):156-166. (In Russ.). https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-1-156-166
25. Xiao W, Chen J, Ye H, et al. Tear cytokine profiles in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the ocular adnexa. *Eye* (Lond). 2022;36(7):1396-1402. https://doi.org/10.1038/s41433-021-01650-7
26. Charbonneau B, Maurer MJ, Ansell SM, Slager SL, Fredericksen ZS, Ziesmer SC, Macon WR, Habermann TM, Witzig TE, Link BK, Cerhan JR, Novak AJ. Pretreatment circulating serum cytokines associated with follicular and diffuse large B-cell lymphoma: a clinic-based case-control study. *Cytokine*. 2012 Dec;60(3):882-889. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.08.028
27. Liu RY, Zeng Y, Lei Z, Wang L, Yang H, Liu Z, Zhao J, Zhang HT. JAK/STAT3 signaling is required for TGF-β-induced epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells. *Int J Oncol*. 2014 May;44(5):1643-1651. https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2310
28. Andreasen S, Heegaard S, Grauslund M, Homøe P. The interleukin-6/Janus kinase/STAT3 pathway in pleomorphic adenoma and carcinoma ex pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. *Acta Ophthalmol*. 2016 Dec;94(8): 798-804. https://doi.org/10.1111/aos.13122
29. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009 May; 9(5):361-371. https://doi.org/10.1038/nrc2628
30. Szlosarek PW, Balkwill FR. Tumour necrosis factor alpha: a potential target for the therapy of solid tumours. *Lancet Oncol*. 2003 Sep;4(9):565-573. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(03)01196-3
31. Iwakura Y, Nakae S, Saijo S, Ishigame H. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunol Rev*. 2008 Dec;226:57-79. https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00699.x
32. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006 May 11;441(7090):235-238. https://doi.org/10.1038/nature04753
33. Briukhovetska D, Dörr J, Endres S. et al. Interleukins in cancer: from biology to therapy. *Nat Rev Cancer*. 2021;21: 481-499. https://doi.org/10.1038/s41568-021-00363-z

Поступила 08.06.2026
Received 08.06.2026
Принята в печать 17.06.2026
Accepted 17.06.2026