

Научная статья

УДК 617.764.1-08

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-11-22>

## Протеомный профиль слезы в диагностике поражения глаз при ревматических заболеваниях у детей

В.Г. Часнык<sup>1</sup>, А.В. Кононов<sup>1, 2</sup>, В.В. Бржеский<sup>1</sup>, Е.В. Гайдар<sup>1</sup>, О.В. Калашникова<sup>1</sup>, Т. Аммосова<sup>3, 4</sup>, А. Хайнес<sup>5</sup>, М.Ф. Дубко<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>1</sup>, Т.Н. Никитина<sup>1</sup>, В.В. Масалова<sup>1</sup>, Л.С. Снегирева<sup>1</sup>, Ю. Обухов<sup>3</sup>, К. Лин<sup>3</sup>, С. Нехай<sup>3, 4</sup>, Н.Е. Кононова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Центр серповидноклеточной анемии, Университет Говарда, Вашингтон, США

<sup>4</sup>Департамент медицины, Университет Говарда, Вашингтон, США

<sup>5</sup>Центр хирургической и терапевтической офтальмологической помощи, США

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценка протеомного профиля слезы детей с увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом, применительно к поиску патогномичных для данной патологии маркеров. **Материал и методы.** В исследование включены 29 детей в возрасте от 2 до 17 лет. У 17 пациентов зафиксирован активный увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом, у 2 — ювенильный идиопатический артрит без увеита, у 3 — системный васкулит, у 4 — идиопатический увеит; 3 были здоровыми детьми. Проведена оценка качественного и количественного состава белков в слезе у детей из представленных групп. **Результаты.** Проведенное исследование

показало возможность ранней диагностики увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом, с использованием протеомного профиля слезы. Лактоглобулин является одним из ключевых протеинов, позволяющих произвести эту идентификацию. Его можно считать наиболее вероятным биомаркером, благодаря которому возможно распознать этиологию увеита еще до появления клинических симптомов поражения суставов. Это позволит начать адекватную терапию, которая может спасти маленьких пациентов от глубокой инвалидизации в будущем.

**Ключевые слова:** ранняя диагностика увеита, биомаркеры слезы, протеомный профиль, ювенильный идиопатический артрит

**Для цитирования:** Часнык В.Г., Кононов А.В., Бржеский В.В., Гайдар Е.В., Калашникова О.В., Аммосова Т., Хайнес А., Дубко М.Ф., Костик М.М., Никитина Т.Н., Масалова В.В., Снегирева Л.С., Обухов Ю., Лин К., Нехай С., Кононова Н.Е. Протеомный профиль слезы в диагностике поражения глаз при ревматических заболеваниях у детей. Российская детская офтальмология. 2023;4(44): 11–22. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-11-22>

**Автор, ответственный за переписку:** Надежда Евгеньевна Кононова, [nali-6@yandex.ru](mailto:nali-6@yandex.ru)

### ABSTRACT

Original article

#### Proteomic tears profile in the diagnosis of eye damage in children with rheumatic diseases

V.G. Chasnyk<sup>1</sup>, A.V. Kononov<sup>1, 2</sup>, V.V. Brzheskij<sup>1</sup>, E.V. Gajdar<sup>1</sup>, O.V. Kalashnikova<sup>1</sup>, T. Ammosova<sup>3, 4</sup>, A. Hajnes<sup>5</sup>, M.F. Dubko<sup>1</sup>, M.M. Kostik<sup>1</sup>, T.N. Nikitina<sup>1</sup>, V.V. Masalova<sup>1</sup>, L.S. Snegireva<sup>1</sup>, Yu. Obuhov<sup>3</sup>, K. Lin<sup>3</sup>, S. Nekhaj<sup>3, 4</sup>, N.E. Kononova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup>Howard University Hospital Center for Sickle Cell Disease, Washington, United States

<sup>4</sup>Department of Medicine, Howard University, Washington, United States

<sup>5</sup>Eye Care Physicians and Surgeons, United States

**Purpose.** Evaluation of the proteomic tears profile in children with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in relation to the search for pathognomonic markers of this pathology.

**Material and methods.** The study included 29 children aged 2 to

17 years. 17 patients had active uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, 2 — juvenile idiopathic arthritis without uveitis, 3 — systemic vasculitis, 4 — idiopathic uveitis, 3 — healthy children. The evaluation of the qualitative and

quantitative composition of proteins in tears in children from the presented groups was carried out. **Results.** The study showed the possibility of early diagnosis of uveitis, associated with juvenile idiopathic arthritis, using the proteomic profile of tears. Lactotransferin is one of the key proteins that allows its identification. It can be considered the most likely biomarker

thanks to which it is possible to recognize the etiology of uveitis even before the appearance of clinical symptoms of joint damage. This will allow us to start adequate therapy, which can save young patients from deep disability in the future.

**Key words:** *early diagnosis of uveitis, biomarkers of tears, proteomic profile, juvenile idiopathic arthritis*

**For citation:** Chasnyk V.G., Kononov A.V., Brzheskij V.V., Gajdar E.V., Kalashnikova O.V., Ammosova T., Hajnes A., Dubko M.F., Kostik M.M., Nikitina T.N., Masalova V.V., Snegireva L.S., Obuhov Yu., Lin K., Nekhaj S., Kononova N.E. Proteomic tears profile in the diagnosis of eye damage in children with rheumatic diseases. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2023;4(44): 11–22. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-11-22>

**Corresponding author:** Nadezhda E. Kononova, nali-6@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2145-1762>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

**Ю**венильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее распространенным ревматическим заболеванием у детей, а увеит – наиболее разрушительным его внесуставным проявлением [1–5]. Раннее распознавание увеита, ассоциированного с ЮИА, позволяет своевременно корректировать терапию, в том числе использовать генно-инженерные биологические препараты. В связи с высокой стоимостью, их назначению традиционно предшествует декретированная процедура верификации диагноза. Одним из путей решения этой проблемы является поиск маркеров ЮИА-ассоциированного увеита при общеизвестном отсутствии надежных маркеров самого ЮИА в случае отсутствия суставного синдрома.

В последние годы исследование протеома слезы вызывает все больший интерес [1–5]. Продолжаются поиски биомаркеров в слезе, которые могли бы свидетельствовать о развитии увеита, ассоциированного с ЮИА, еще на ранних стадиях [6–11].

## ЦЕЛЬ

Оценка протеомного профиля слезы детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА, применительно к поиску патогномичных для данной патологии маркеров.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование включено 29 детей: 18 мальчиков и 11 девочек. Все они являлись пациентами педиатрического отделения № 3 и офтальмологического отделения Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Перечень нозологических форм, диагностированных у обследованных, представлен в *таблице 1*. На проведение исследования получено одобрение этического комитета Санкт-Петербургского государ-

ственного педиатрического медицинского университета.

Забор слезы осуществляли из слезного озера с помощью полоски фильтровальной бумаги без стимуляции рефлекторного слезоотделения. Высушенная при комнатной температуре слеза хранилась в стерильном герметично закрытом пакете до 3 месяцев в холодильнике при температуре 4,0–6,0 °С.

Определение белков в слезе проводилось масс-спектрометром LTQ Orbitrap XL (Thermo Fischer Scientific, США). Полученные протеины были идентифицированы с использованием пакета SEQUEST приложения Proteom Discoverer v1.2 (Thermo Scientific) и базы данных белков Swiss-Prot, версия 2015\_12.

Количественная оценка была проведена с использованием программы SIEVE, версия 2.1 (Thermo Scientific, США). Ионы идентифицировали с помощью анализатора Proteome Discoverer, после чего с целью минимизации вариабельности состава слезы, из-за возможной активации лагримального рефлекса при ее заборе, все количественные оценки проводили после нормализации по альбумину.

Данные, содержащие нормализованные по альбумину количественные соотношения протеинов, экспортировали из SIEVE в виде Excel-файла, который загружали для обработки в пакет IPA (Ingenuity Pathway Analysis).

IPA фильтровал и сортировал эти данные с учетом внеклеточного и внутриклеточного происхождения выделенных протеинов. Внеклеточные белки отбирались и сортировались по уровню значения доверительной вероятности (p). Затем по генетико-белковым идентификационным номерам производили поиск связей выявленных белковых кластеров с уже известными биологическими феноменами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Вопреки ожиданиям, тандемная масс-спектрометрия позволила идентифицировать более 3000 протеинов в слезе. Из них, с учетом известных

Таблица 1

Распределение обследованных детей по нозологическим формам

Table 1

Distribution of examined children by nosological forms

Нозологическая форма Nosological forms	Количество обследованных Number of examined			Средний возраст, лет Average age, years	Длительность заболевания, месяцы Duration of the disease, months
	мальчики boys	девочки girls	всего in total	диапазон range	диапазон range
ЮИА, хронический передний увеит 2+ – 3+ JA, chronic anterior uveitis 2+ – 3+	9	8	17	13 (2–16)	6–120
ЮИА без увеита JA without uveitis	2	0	2	14–17	18–33
Системный васкулит Systemic vasculitis	2	1	3	10–17	3–36
Идиопатический увеит Idiopathic uveitis	2	2	4	5–9	0–1
Здоровые дети Healthy children	3	0	3	9–11	–

звеньев патогенеза ревматических заболеваний, 235 протеинов с молекулярным весом 4,7–466 kDa были идентифицированы как кандидаты на маркеры развития патологического процесса на ранних стадиях поражения глаз.

Протеомный спектр слезы содержит ряд ревматоидных факторов: RF-ET12 (МВ=10,5 kDa, RF-IP14 (МВ=10,5 kDa), RF-IP24 (МВ=10,8 kDa), а также некоторые цитокины и  $\alpha$ -цепи рецепторов Т-клеток. Также он включает фрагменты А49 антител, ингибирующих белок CD40 (МВ=25,6 kDa), входящий в суперсемью TNF-рецепторов, предшественник липокалина-1, ассоциированный с иммунным ответом и синтезом простагландина (МВ=19,2 kDa). В интересующей части спектра определяются Fab-фрагменты легких цепей антител к TNF- $\alpha$  (МВ=23,5 kDa), регуляторная субъединица 15В фосфатазы (МВ=79,1 kDa), играющие существенную роль в созревании клеток, апоптозе и управлении работой мембранных рецепторов и каналов, а также белок DMBT/8kb.2 (МВ=260,4 kDa), участвующий во взаимодействии опухолевых клеток и иммунной системы.

Поиск связи паттерна протеомного профиля слезы с увеитом оказался затруднен очень большим количеством выявленных белков-кандидатов. В связи с этим, с целью оценки реальной возможности дифференцировки по протеомному профилю слезы детей с увеитом от детей без признаков увеита в структуре ревматического заболевания был применен метод главных компонент (principal component

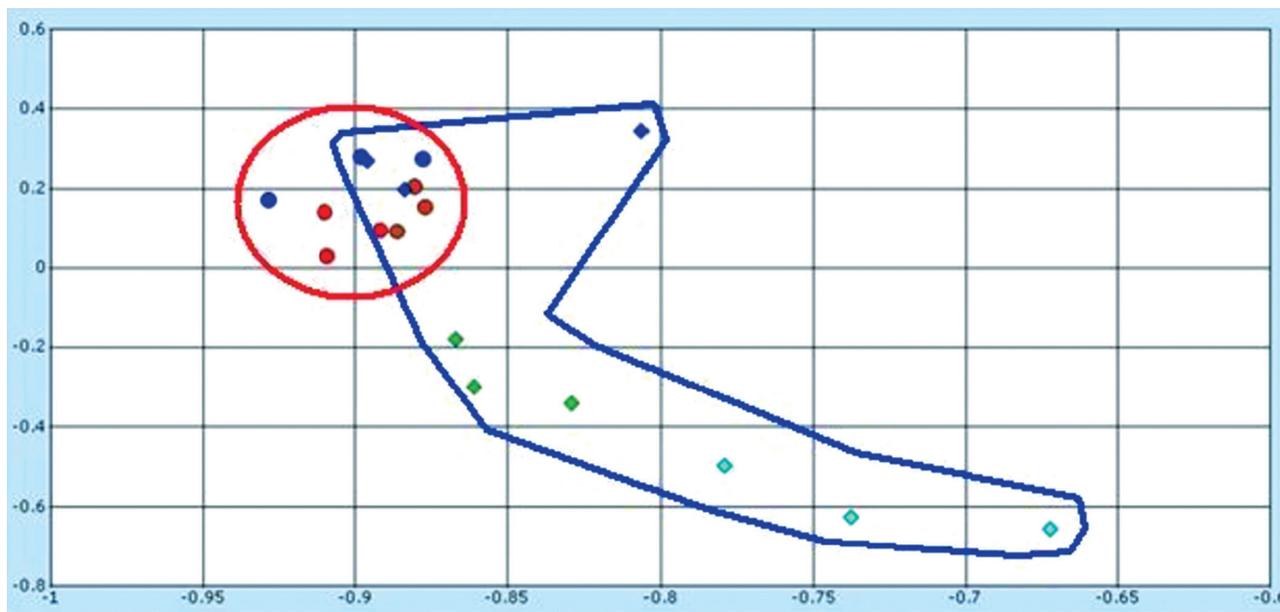
analysis, PCA). В качестве исходных данных в программу было загружено более 3000 протеинов, их концентрация, наличие или отсутствие увеита, его активность, имеющиеся ревматологические заболевания детей. При проведении статистического анализа программа самостоятельно генерирует главные компоненты при распределении пациентов. В зависимости от сложности задачи результаты представляются в двумерном или трехмерном пространстве.

Результаты сравнения протеома слезы у детей с увеитом в структуре системного васкулита и у детей с системным васкулитом без увеита, а также у детей с васкулитом в структуре ЮИА и у детей, не имеющих увеита (здоровые и дети с ЮИА без увеита), представлены на *рисунках 1–4*.

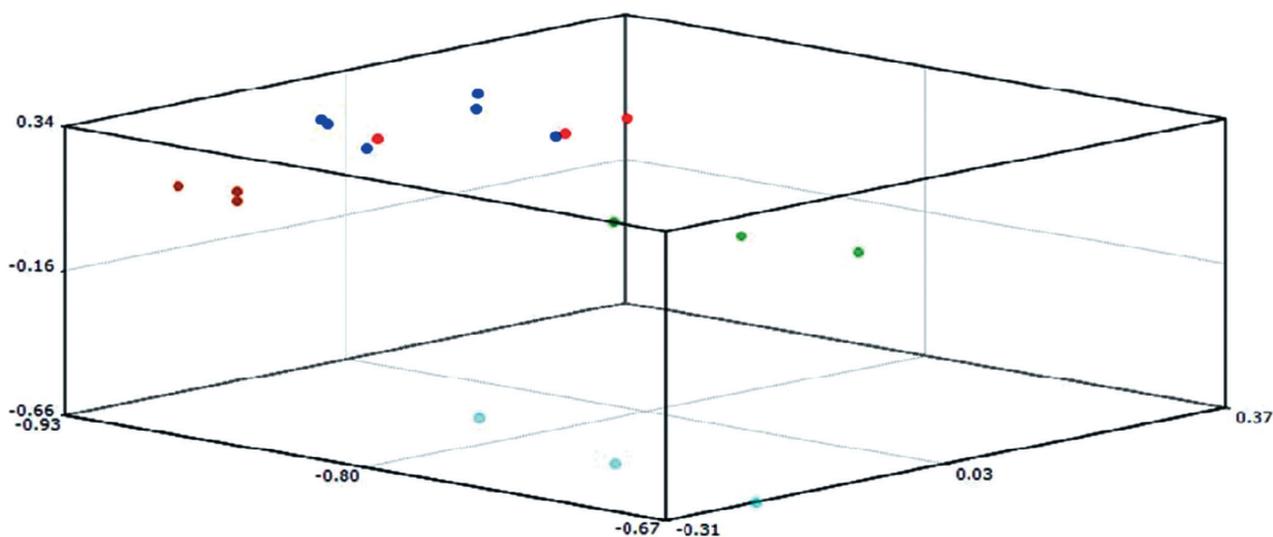
В частности, на *рисунке 1* графически в двумерном пространстве представлено распределение пациентов с увеитом в структуре системного васкулита и пациентов с системным васкулитом без увеита. Как видно из графика, в целом расхождение точек значительно, хотя и зона перекрытия достаточно велика.

Рассмотрение того же распределения, но в трехмерном пространстве, иллюстрирует различие по содержанию протеинов в слезе более убедительно у детей с активным увеитом и без него в структуре системного васкулита (*рис. 2*).

В случае с увеитом, ассоциированным с ЮИА, зона перекрытия еще больше (*рис. 3*), большим представляется и разброс значений в трехмерном пространстве (*рис. 4*).



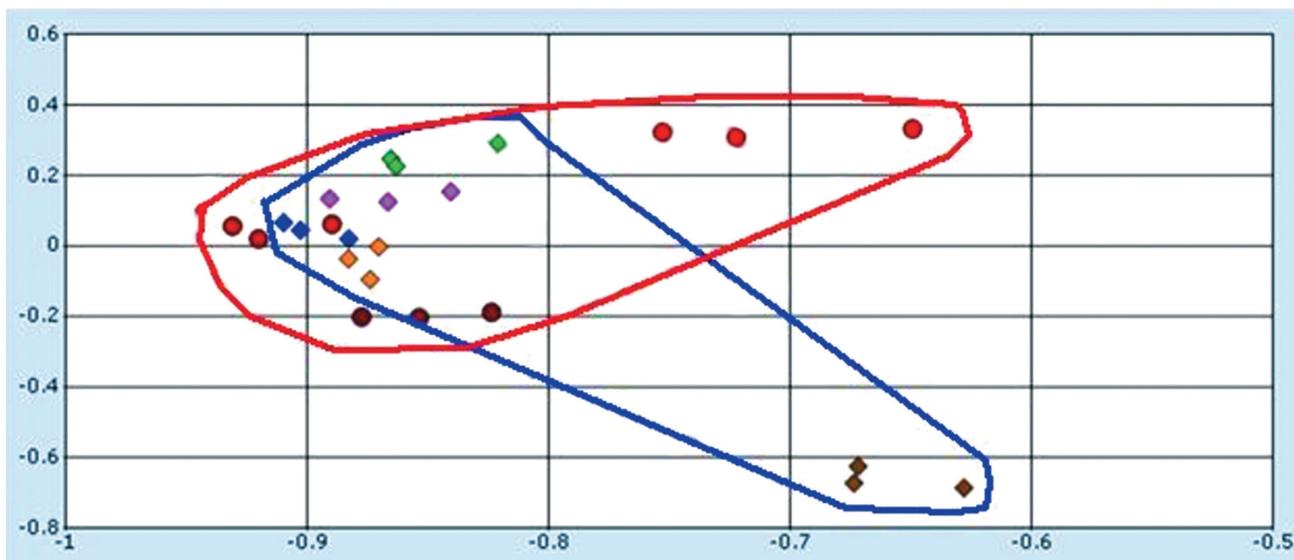
**Рис. 1.** Распределение пациентов с активным увеитом в структуре системного васкулита (ромбы) и пациентов с системным васкулитом без увеита (круги): метод главных компонент (PCA1 vs PCA2). Красным цветом обведена область значений первых двух компонент для пациентов с системным васкулитом без увеита, синим – область значений для пациентов с увеитом в структуре системного васкулита  
**Fig. 1.** Distribution of patients with active uveitis in the structure of systemic vasculitis (rhombuses) and patients with systemic vasculitis without uveitis (circles): the principal component method (PCA1 vs PCA2). The area of values of the first two components for patients with systemic vasculitis without uveitis is outlined in red, the area of values for patients with uveitis in the structure of systemic vasculitis is outlined in blue



**Рис. 2.** Распределение пациентов с активным увеитом в структуре системного васкулита (голубой, зеленый цвета) и детей с системным васкулитом без увеита (красный, коричневый, синий цвета): метод главных компонент (PCA1 vs PCA2 vs PCA3)  
**Fig. 2.** Distribution of patients with active uveitis in the structure of systemic vasculitis (blue, green) and children with systemic vasculitis without uveitis (red, brown, blue): principal component method (PCA1 vs PCA2 vs PCA3)

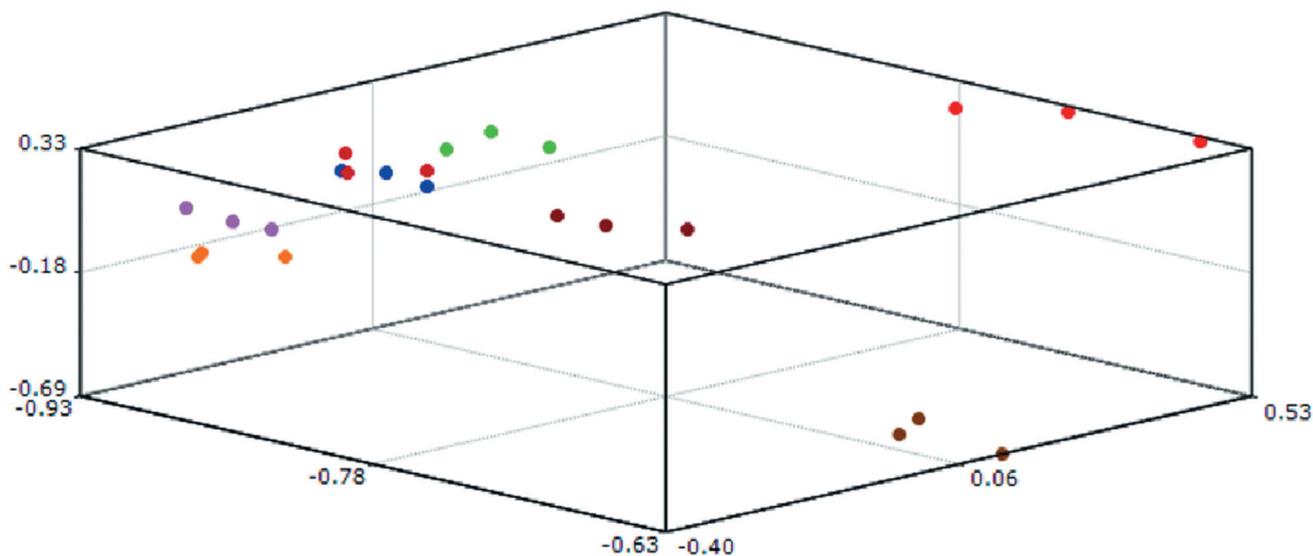
Естественно предположить, что разброс белков по концентрации и содержанию может определяться вариабельностью степени активности увеита. Для

проверки этого предположения был проведен корреляционный анализ значения первых двух компонент и активности увеита, результаты которого пред-



**Рис. 3.** Распределение пациентов с активным увеитом в структуре ЮИА (ромбы) и детей, не имеющих увеита (круги) (метод главных компонент (PCA1 vs PCA2)). Красным цветом обведена область значений первых двух компонент для детей без увеита, синим – область значений для пациентов с увеитом в структуре ювенильного идиопатического артрита

**Fig. 3.** Distribution of patients with active uveitis in the structure of JIA (rhombuses) and children without uveitis (circles) (principal component method (PCA1 vs PCA2)). The area of values of the first two components for children without uveitis is outlined in red, the area of values for patients with uveitis in the structure of juvenile idiopathic arthritis is outlined in blue



**Рис. 4.** Распределение пациентов с активным увеитом в структуре ЮИА (синий, розовый, зеленый, оранжевый и темно-коричневый цвета) и здоровых (красный, темно- и светло-коричневый цвета) детей (метод главных компонент (PCA1 vs PCA2 vs PCA3))

**Fig. 4.** Distribution of patients with active uveitis in the structure of JIA (blue, pink, green, orange, and dark brown colors) and healthy (red, dark and light brown colors) children (method of main components (PCA1 vs PCA2 vs PCA3))

ставлены в *таблицах 2, 3*. Результаты корреляционного анализа, представленные в этих таблицах, убедительно подтверждают наличие существенной

связи значения первых двух компонент с активностью увеита, что вполне объясняет выявленный нами разброс значений.

Таблица 2

**Корреляция Spearman значений первых двух компонент с активностью увеита при системном васкулите**

Table 2

**Spearman correlation of the values of the first two components with the activity of uveitis in systemic vasculitis**

Характеристика Characteristic	Активность увеита Uveitis activity	Компонента 1 Component 1	Компонента 2 Component 2
Активность увеита, баллы Uveitis activity, points	1,00	<b>0,89</b>	<b>0,88</b>
Компонента 1 Component 1	<b>0,89</b>	1,00	<b>0,90</b>
Компонента 2 Component 2	<b>0,88</b>	<b>0,90</b>	1,00

**Примечание.** Выделенные жирным шрифтом значения существенны при  $p < 0,05$ .

**Note.** Bold values are significant at  $p < 0.05$ .

Таблица 3

**Корреляция Spearman значений первых двух компонент с активностью увеита при артритическом варианте ювенильного идиопатического артрита**

Table 3

**Spearman correlation of the values of the first two components with the activity of uveitis in the arthritic variant of juvenile idiopathic arthritis**

Характеристика Characteristic	Активность увеита Uveitis activity	Компонента 1 Component 1	Компонента 2 Component 2
Активность увеита, баллы Uveitis activity, points	1,00	<b>0,78</b>	<b>0,78</b>
Компонента 1 Component 1	<b>0,78</b>	1,00	<b>0,98</b>
Компонента 2 Component 2	<b>0,78</b>	<b>0,98</b>	1,00

**Примечание.** Выделенные жирным шрифтом значения существенны при  $p < 0,05$ .

**Note.** Bold values are significant at  $p < 0.05$ .

Поскольку обнаруженные нами в составе слезы белки-кандидаты в маркеры увеита могли быть ассоциированы не с самим увеитом, а с основным заболеванием, нами было проведено сравнение протеомного профиля слезы у детей с ЮИА без увеита (контроль) и с увеитом, а также у детей с системным васкулитом без увеита (контроль) и с увеитом, соответственно. Некоторые результаты этого сравнения представлены в *таблице 4*.

Анализ представленных в таблице данных свидетельствует о достоверном существенном увеличении некоторых протеинов при наличии увеита в структуре ЮИА и системного васкулита. В частности, у детей с увеитом на фоне ЮИА количество протеи-

на F9 увеличилось в 32,964 раза, протеина LAMA4 – в 30,236 раза, протеина PIP – в 24,952 раза, протеина CST1 – в 23,691 раза. При увеите на фоне системного васкулита количество протеина PRR4 увеличилось в 7,489 раза, протеина LYZ – в 6,477 раза, протеина LACRT – в 5,988 раза, протеина TTC21A – в 5,873 раза, протеина AZGP1 – в 5,579 раза.

При наличии увеита в структуре системного васкулита, в слезе увеличивалась концентрация 20 протеинов, а увеита в структуре ЮИА – 18 протеинов из 31 исследованного. При этом концентрация 7 протеинов (LCN1, PIP, IGHG1, CST1, LYZ, SCGB2A1, ARSK) существенно возрастала при увеите, ассоциированном как с ЮИА, так и с системным васкулитом. Лишь

Таблица 4

Увеличение содержания массы некоторых протеинов в нормализованной по альбумину слезе у детей с увеитом, ассоциированным с ювенильным артритом и системным васкулитом

Table 4

An increase in the mass content of certain proteins in an albumin-normalized tear in children with uveitis associated with juvenile arthritis and systemic vasculitis

Протеин Protein	Кратность увеличения/ уменьшения по сравнению с контролем Multiplicity of increase/decrease compared to the control		Доверительная вероятность Confidence probability		Обозначение Designation	Известная функция Known function
	ЮИА + увеит JIA + uveit	васкулит + увеит vasculitis + uveitis	ЮИА + увеит JIA + uveit	васкулит + увеит vasculitis + uveitis		
Lipocalin 1	14,899	3,471	2,80E-11	2,12E-05	LCN1	Транспортер Transporter
Immunoglobulin kappa constant	–	1,904	–	5,47E-06	IGKC	Прочее Other
Immunoglobulin kappa locus	–	2,321	–	6,88E-03	IGC	Прочее Other
Lactotransferrin	13,493	–1,047	6,71E-07	2,98E-04	LTF	Пептидаза Peptidase
Ladinin 1	–	4,054	–	1,44E-04	LAD1	Прочее Other
Prolactin-induced Protein	24,952	2,486	1,19E-06	7,22E-04	PIP	Пептидаза Peptidase
Laminin, alpha 4	30,236	–	5,48E-05	–	LAMA4	Энзим Enzyme
Joining chain of multimetric IGA and IGM	–	3,182	–	2,62E-04	JCHAIN	Прочее Other
Dynein, axonemal, heavychain 3	8,950	–	9,82E-05	–	DNAH3	Энзим Enzyme
Alpha-2-glycoprotein 1, Zinc-binding	–	5,579	–	2,82E-04	AZGP1	Транспортер Transporter
Cystatin S	11,353	–	4,05E-04	–	CST4	Прочее Other
Ubiquitin specific pepotidase 35	–	4,188	–	2,78E-03	USP35	Пептидаза Peptidase
Lacritin	–	5,988	–	3,15E-03	LACRT	Фактор роста Growth factor
Coagulation factor IX	32,964	–	8,33E-04	–	F9	Пептидаза Peptidase
Fibroblast growth factor 3	8,567	–	1,65E-03	–	FGF3	Фактор роста Growth factor
Immunoglobulin heavy constant gamma 1	2,616	1,839	1,71E-03	6,28E-03	IGHG1	Прочее Other
Immunoglobulin heavy constant alpha 1	–	1,512	–	1,03E-05	IGHA1	Прочее Other
Immunoglobulin heavy constant alpha 2	–	1,219	–	2,24E-04	IGHA2	Прочее Other
Versican	19,297	–	2,26E-03	–	VCAN	Прочее Other

Протеин Protein	Кратность увеличения/ уменьшения по сравнению с контролем Multiplicity of increase/decrease compared to the control		Доверительная вероятность Confidence probability		Обозначение Designation	Известная функция Known function
	ЮИА + увеит JIA + uveit	васкулит + увеит vasculitis + uveitis	ЮИА + увеит JIA + uveit	васкулит + увеит vasculitis + uveitis		
Prolinerich 4 (lacrimal)	–	7,489	–	7,64E-03	PRR4	Прочее Other
BMP binding endothelial regulator	7,951	–	2,74E-03	–	BMPER	Прочее Other
Cystatin S	–	3,229	–	1,54E-05	CST4	Прочее Other
Cystatin SN	23,691	2,308	3,39E-03	6,01E-05	CST1	Прочее Other
Lysocyme	5,845	6,477	3,40E-03	1,65E-03	LYZ	Энзим Enzyme
WAP four – disulfide core domain 1	13,262	–	5,1E-03	–	WFDC1	Прочее Other
Tetratricoprptide repeat domain 21A	–	5,873	–	4,49E-03	TTC21A	Прочее Other
Secretoglobin, family 2A, member 1	3,814	4,808	5,39E-03	3,33E-03	SCGB2A1	Прочее Other
Arylsulfatase family, member K	9,697	4,502	6,76E-03	3,85E-03	ARSK	Энзим Enzyme
Marginal zone B and B1 cell-specific protein	–	4,508		7,88E-03	MZB1	Прочее Other
Neurotrophin 3	11,047	–	1,02E-02	–	NTF3	Фактор роста Growth factor
Hemicentin 2	18,659	–	1,08E-02	–	HMCN2	Прочее Other

концентрация одного протеина – пептидазы lactotransferrin (LTF) – увеличивалась при увеите, ассоциированном с ЮИА, и уменьшалась, хоть и незначительно, при увеите, ассоциированном с системным васкулитом.

В *таблицах 5 и 6* представлен перечень протеинов-кандидатов в маркеры увеита, ассоциированного с ревматическими заболеваниями, ранжированные по существенности различий концентраций в слезе при сравнении с контролем, а по сути – по вероятности включения в состав маркеров увеита.

Данные, представленные в *таблице 4*, указывают на высокую вероятность обусловленности собственно увеитом существенного сегмента протеомного профиля слезы. Причем структура вариабельности профиля и различие концентраций протеинов позволяют надеяться на возможность как распознавания неинфекционного увеита в структуре ревма-

тических заболеваний, так и дифференциальной диагностики увеита по спектру и концентрации протеинов при различных формах ревматического заболевания. Подтверждение полученного нами результата на больших выборках позволит существенно улучшить программы диагностики и сформирует теоретическую базу для планирования фундаментальных исследований патологической физиологии аутоиммунных заболеваний.

Полученные результаты, на наш взгляд, свидетельствуют о возможности использования tandem mass spectrometry для диагностики поражения глаз в структуре ревматических заболеваний. Нуждается в дальнейшем изучении возможность использования некоторых из числа выделенных нами протеинов, в качестве маркера развивающегося у таких детей увеита, не имеющего еще клинических проявлений.

Таблица 5

Протеины-маркеры увеита в слезе пациентов, страдающих системным васкулитом

Table 5

Proteins-markers of uveitis in the tear of patients suffering from systemic vasculitis

Протеин Protein	Доверительная вероятность Confidence probability	Обозначение Designation	Известная функция Known function
Lipocalin 1	2,12E-0,5	LCN1	Транспортер Transporter
Immunoglobulin kappa constant	5,47E-06	IGKC	Прочее Other
Immunoglobulin heavy constant alpha 1	1,03E-0,5	IGHA1	Прочее Other
Cystatin S	1,54E-0,5	CST4	Прочее Other
Cystatin SN	6,01E-05	CST1	Прочее Other
Ladinin 1	1,44E-04	LAD1	Прочее Other
Immunoglobulin heavy constant alpha 2	2,24E-04	IGHA2	Прочее Other
Joining chain of multimeric IgA and IgM	2,62E-04	JCHAIN	Прочее Other
Alpha-2 glycoprotein 1, zinc-binding	2,82E-04	AZGP1	Транспортер Transporter
lactotransferrin	2,98E-04	LTF	Пептидаза Peptidase
Prolactin-induced protein	7,22E-04	PIP	Пептидаза Peptidase
lysozyme	1,65E-03	LYZ	Энзим Enzyme
Ubiquitine specific peptidase 35	2,78E-03	USP35	Пептидаза Peptidase
lactitin	3,15E-03	LACRT	Фактор роста Growth factor
Secretoglobin, family 2A, member 1	3,33E-03	SCGB2A1	Прочее Other
Arylsulfatase family, member K	3,85E-03	ARSK	Энзим Enzyme
Tetratricopeptide repeat domain 21A	4,49E-03	TTC21A	Прочее Other
Immunoglobulin heavy constant gamma 1	6,28E-03	IGHG1	Прочее Other
Immunoglobulin kappa locus	6,88E-03	IGK	Прочее Other
Prolinerich 4 (lacrimal)	7,64E-03	PRR4	Прочее Other
Marginal zone B and B1 cell specific protein	7,88E-03	MZB1	Прочее Other

Таблица 6

Протеины-маркеры увеита в слезе пациентов, страдающих ювенильным идиопатическим артритом

Table 6

Proteins-markers of uveitis in the tear of patients suffering from juvenile idiopathic arthritis

Протеин Protein	Доверительная вероятность Confidence probability	Обозначение Designation	Известная функция Known function
Lipocalin 1	2,80E-11	LCN1	Транспортер Transporter
Lactotransferrin	6,71E-07	LTF	Пептидаза
Prolactin-inducedprotein	1,19E-06	PIP	Пептидаза
Laminin, alpha 4	5,48E-05	LAMA4	Энзим Enzyme
Dynein, axonemal, heavy chain	9,82E-05	DNAH3	Энзим Enzyme
Cystatin S	4,05E-04	CST4	Прочее Other
Coagulation factor IX	8,33E-04	F9	Пептидаза Peptidase
Fibroblast growth factor 3	1,65E-03	PGF3	Фактор роста Growth factor
Immunoglobulin heavy constant gamma 1	1,71E-03	IGHG1	Прочее Other
Versican	2,26E-03	VCAN	Прочее Other
BMP binding endothelial regulator	2,74E-03	BMPER	Прочее Other
Cystatin SN	3,39E-03	CST1	Прочее Other
Lysozyme	3,40E-03	LYZ	Энзим
WAP-four-disulfide core domain 1	5,19E-03	WFDC1	Прочее Other
Secretoglobin, family 2A, member 1	5,39E-03	SCGB2A1	Прочее Other
Arylsulfatase family, member K	6,76E-03	ARSK	Энзим Enzyme
Neurotrophin 3	1,02E-02	NTF3	Фактор роста Growth factor
Hemicentin 2	1,08E-02	HMCN2	Прочее Other

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Протеомный профиль слезы с высокой вероятностью может служить маркером увеита в структуре ревматических заболеваний у детей. Профили экспрессии белков достаточно уверенно указывают на кластеры протеинов, ассоциированных с клеточными реакциями, лежащими в основе аутоиммунных заболеваний, в частности, сопровождающихся пора-

жением сердечно-сосудистой, нервной, костно-мышечной систем и системы кроветворения.

Выявлена отчетливая динамика увеличения концентрации ряда протеинов в слезе при увеите. Известна роль этих протеинов в формировании биологических феноменов. Также представлено наличие тесной корреляции с активностью увеита. Все имеющиеся данные с большой долей вероятности позволяют предположить, что протеомный профиль слезы

при увеите обусловлен именно увеитом, а не системным васкулитом или ЮИА, в структуру которого этот увеит входит.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дроздова Е.А. Медико-социальные аспекты увеита при ювенильном идиопатическом артрите. Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии». Оренбург; 2013: 113–119. [Drozdova EA. Mediko-sotsial'nye aspekty uveita pri yuvenil'nom idiopaticheskom artrite. Materialy mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nye voprosy oftal'mologii». Orenburg; 2013: 113–119. (In Russ.)]
2. Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Серая В.А., Лоскутова О.Ю. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(2): 30–37. [Galstyan LA, Zholobova ES, Chebysheva SN, Meleshkina AV, Seraya VA, Loskutova OYu. Uveit is associated with juvenile idiopathic arthritis. Ros Vestn Perinatol i Pediatr. 2019;64(2): 30–37. (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-2-30-37
3. Салугина С.О., Катаргина Л.А., Старикова А.В. Ревматические заболевания и поражение глаз у детей. Научно-практическая ревматология. 2004;42(1): 78–81. [Salugina SO, Katargina LA, Starikova AV. Revmaticheskie zabolevaniya i porazhenie glaz u detey. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2004;42(1): 78–81. (In Russ.)]
4. Дроздова Е.А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016;16(3): 155–159. [Drozdova EA. Voprosy klassifikatsii i epidemiologii uveitov. RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2016;16(3): 155–159. (In Russ.)]
5. Катаргина Л.А., Бржеский В.В., Гусева М.Р., Жукова О.В., Никишина И.П., Старикова А.В. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом». Российская педиатрическая офтальмология. 2016;11(2): 102–111. [Katargina LA, Brzhesky VV, Guseva MR, Zhukova OV, Nikishina IP, Starikova AV. Federal clinical recommendations were approved at the presidium meeting of the All Russian Organization «Association of ophthalmologists». Russian pediatric ophthalmology. 2016;11(2): 102–111. (In Russ.)] doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-2-102-111
6. Ohashi Y, Dogru M, Tsubota K. Laboratory findings in tear fluid analysis. Clin Chim Acta. 2006;369(1): 17–28. doi: 10.1016/j.cca.2005.12.035
7. Versura P, BaveUoni A, BLaLock W, et al. A rapid standardized quantitative microfluidic system approach for evaluating human tear proteins. Molecular Vision. 2012;18: 2526–2537.
8. Versura P, Bavelloni A, Grillini M, Fresina M, Campos EC. Diagnostic performance of a tear protein panel in early dry eye. Molecular Vision. 2013;19: 1247–1257.
9. Salvisberg C, Tajouri N, Hainard A, Burkhard PR, Lalive PH, Turck N. Exploring the human tear fluid: discovery of new biomarkers in multiple sclerosis. Proteomics Clin Appl. 2014;8: 185–194. doi: 10.1002/prca.201300053
10. Angeles-Han ST, Yeh S, Patel P, et al. Discovery of tear biomarkers in children with chronic non-infectious anterior uveitis: a pilot study. J Ophthalmol Inflamm Infect. 2018;8: 17. doi: 10.1186/s12348-018-0156-5
11. Carreño E, Portero A, Herreras JM, García-Vázquez C, Whitcup SM, Stern ME et al. Cytokine and chemokine tear levels in patients with uveitis. Acta Ophthalmol. 2017;95(5): e405–e414. doi: 10.1111/aos.13292

#### Информация об авторах

**Вячеслав Григорьевич Часнык**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, chasnyk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

**Анатолий Викторович Кононов**, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, врач-офтальмолог, 7435020@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8999-6614>

**Владимир Всеволодович Бржеский**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, vvbrzh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>

**Екатерина Владимировна Гайдар**, к.м.н., gaidare85@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0971-2018>

**Ольга Валерьевна Калашникова**, к.м.н., доцент, заведующая педиатрическим отделением, koira7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8683-4270>

**Татьяна Аммосова**, к.б.н., ассистент, t.ammosova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8777-1032>

**Алла Хайнес**, врач-офтальмолог, директор Центра хирургической и терапевтической офтальмологической помощи, rozalat@hotmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-9806-9861>

**Михаил Михайлович Костик**, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии, kost-mikhail@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

**Мargarита Федоровна Дубко**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, andrq@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6834-1413>

**Татьяна Николаевна Никитина**, к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии, nikitina.tat.nik@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6758-6999>

**Вера Васильевна Масалова**, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, masalova.vera@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0971-2018>

**Людмила Степановна Снегирева**, врач-ревматолог, l.s.snegireva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6778-4127>

**Юрий Обухов**, к.ф.-т.н., научный сотрудник, yobukhov@hotmail.com

**Ксеньгао Лин**, к.х.н., научный сотрудник, xionghao.lin@howard.edu, <https://orcid.org/0000-0001-7630-4463>.

**Сергей Нехай**, к.ф.-м.н., профессор, директор, snekhai@howard.edu, <https://orcid.org/0000-0003-0744-7887>

**Надежда Евгеньевна Кононова**, к.м.н., врач-офтальмолог, nali-6@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2145-1762>

#### Information about the authors

**Vyacheslav G. Chasnyk**, MD, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Clinical Pediatrics, chasnyk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

**Anatolii V. Kononov**, MD, Assistant of the Department of Clinical Pediatrics, Ophthalmologist, 7435020@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8999-6614>

**Vladimir V. Brzheskiy**, Head of the Department of Ophthalmology, MD, Professor, vvbrzh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>

**Ekaterina V. Gaidar**, MD, PhD in Medicine, gaidare85@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0971-2018>

**Olga V. Kalashnikova**, MD, PhD in Medicine, koira7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8683-4270>

**Tatyana Ammosova**, PhD in Medicine, Assistant Professor, t.ammosova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8777-1032>

**Alla Hynes**, MD, Ophthalmologist, Director, rozalat@hotmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-9806-9861>

**Mikhail M. Kostik**, MD, Professor, kost-mikhail@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

**Margarita F. Dubko**, MD, PhD in Medicine, Associate Professor, andrq@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6834-1413>

**Tatiana N. Nikitina**, MD, PhD in Medicine, Assistant of the Department of Ophthalmology, nikitina.tat.nik@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6758-6999>

**Vera V. Masalova**, MD, PhD in Medicine, Assistant of the Department of Clinical Pediatrics, masalova.vera@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0971-2018>

**Ludmila S. Snegireva**, MD, Rheumatologist, l.s.snegireva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6778-4127>

**Yuri Obukhov**, PhD in Technical Science, Research Scientist, yuobukhov@hotmail.com

**Xionghao Lin**, PhD in Chemical Science, Research Scientist, xionghao.lin@howard.edu, <https://orcid.org/0000-0001-7630-4463>

**Sergei Nekhai**, PhD in Mathematical Physics, Professor, snekhai@howard.edu, <https://orcid.org/0000-0003-0744-7887>

**Nadezhda E. Kononova**, MD, PhD in Medicine, Ophthalmologist, nali-6@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2145-1762>

#### Вклад авторов в работу:

**В.Г. Часнык:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**А.В. Кононов:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**В.В. Бржеский:** консультирование, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**Е.В. Гайдар:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**О.В. Калашникова:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**Т. Аммосова:** анализ и обработка материала.

**А. Хайнес:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**М.М. Костик:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**М.Ф. Дубко:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**Т.Н. Никитина:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**В.В. Масалова:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**Л.С. Снегирева:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**Ю. Обухов:** анализ и обработка материала.

**К. Лин:** анализ и обработка материала.

**С. Нехай:** анализ и обработка материала.

**Н.Е. Кононова:** сбор, анализ и обработка материала, оформление статьи.

#### Author's contribution:

**V.G. Chasnyk:** a significant contribution to the concept and design of the work, writing the text, editing, final approval of the version to be published.

**A.V. Kononov:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**E.V. Gaidar:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**V.V. Brzhesky:** consulting, editing, final approval of the version to be published.

**O.V. Kalashnikova:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**T. Ammosova:** analysis and processing of material.

**A. Hynes:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**M.M. Kostik:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**M.F. Dubko:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**T.N. Nikitina:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**V.V. Masalova:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**L.S. Snegireva:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**Yu. Obukhov:** analysis and processing of material.

**X. Lin:** analysis and processing of material.

**S. Nekhai:** analysis and processing of material.

**N.E. Kononova:** collection, analysis and processing of material, design of the article.

**Финансирование:** Авторы не получали 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.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

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

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

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

Поступила: 23.06.2023  
Переработана: 12.11.2023  
Принята к печати: 15.12.2023

Received: 23.06.2023  
Final revision: 12.11.2023  
Accepted: 15.12.2023