

**Андрій Гудзь\***

Доктор медичних наук, професор

ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

79010, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна

<https://orcid.org/0009-0009-0146-6367>**Соломія Кадубець**

Асистент

ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

79010, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-6494-5594>**Вміст інтерлейкіну-6 та білка щільних контактів ZO-1 у слізній рідині та їх зв'язок із перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу в умовах воєнного стану в Україні****Анотація**

**Актуальність.** Бактеріальний кератит є одним із найбільш поширених інфекційних захворювань рогівки та може призводити до розвитку тяжких ускладнень, стійкого зниження гостроти зору й інвалідизації пацієнтів.

**Мета.** Вивчити вміст інтерлейкіну-6 та білка щільних міжклітинних контактів zonula occludens-1 у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом залежно від наявності цукрового діабету 2 типу та оцінити їх зв'язок із клінічним перебігом і розвитком ускладнень захворювання.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективне порівняльне когортне мультицентрове дослідження за участю 88 осіб, серед яких пацієнти з бактеріальним кератитом за наявності та відсутності цукрового діабету 2 типу, а також особи контрольної групи. Концентрації інтерлейкіну-6 та білка щільних міжклітинних контактів zonula occludens-1 у слізній рідині визначали методом імуноферментного аналізу.

**Результати.** Встановлено достовірне підвищення концентрацій інтерлейкіну-6 та білка щільних міжклітинних контактів zonula occludens-1 у пацієнтів із бактеріальним кератитом порівняно з контрольною групою. Найвищі значення обох показників визначалися у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Концентрація інтерлейкіну-6 у пацієнтів із бактеріальним кератитом без цукрового діабету становила 245 [170;390] пг/мл, тоді як у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу досягала 430 [310;610] пг/мл. Вміст білка щільних міжклітинних контактів zonula occludens-1 становив відповідно 6,8 [4,9;9,5] нг/мл та 9,6 [7,2;13,4] нг/мл. Виявлено статистично значущі прямі кореляційні зв'язки між рівнями досліджуваних біомаркерів і товщиною, шириною та площею інфільтрату рогівки. Найбільш сильні кореляції встановлено між концентрацією інтерлейкіну-6 та товщиною інфільтрату ( $\rho = 0,74$ ;  $p < 0,001$ ), а також між рівнем білка щільних міжклітинних контактів zonula occludens-1 та товщиною інфільтрату ( $\rho = 0,76$ ;  $p < 0,001$ ) у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. У хворих із виразкуванням інфільтрату, уповільненою епітелізацією та стромальним помутнінням рівні обох біомаркерів були достовірно вищими порівняно з пацієнтами без ускладненого перебігу захворювання.

**Висновки.** Бактеріальний кератит супроводжується підвищенням вмісту інтерлейкіну-6 та білка щільних міжклітинних контактів zonula occludens-1 у слізній рідині. Встановлено зв'язок досліджуваних показників із морфометричними характеристиками інфільтрату рогівки та розвитком клінічних ускладнень захворювання.

**Ключові слова:** інфекційне ураження рогівки; діабетична кератопатія; прозапальні цитокіни; корнеальний інфільтрат; біомаркери.

**Приклад цитування:**

Hudzy A, Kadubets S. Tear fluid levels of interleukin-6 and tight junction protein ZO-1 and their association with the course of bacterial keratitis in type 2 diabetes mellitus under martial law in Ukraine. Med Sci Ukr. 2026;22(2):5–13. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.01>

\*Автор-кореспондент ([anhudz@gmail.com](mailto:anhudz@gmail.com))



## ВСТУП

Бактеріальний кератит є одним із найбільш поширених та потенційно загрозливих для зору інфекційних захворювань рогівки, оскільки може призводити до розвитку виразкових дефектів, рубцювання, помутніння та навіть перфорації рогівки з подальшим стійким зниженням зорових функцій. Особливу клінічну проблему становлять пацієнти із цукровим діабетом 2 типу, для яких характерні порушення вуглеводного обміну, хронічне запалення та сповільнення репаративних процесів, що асоціюються з тяжчим перебігом захворювання та підвищеним ризиком розвитку ускладнень. Додаткової актуальності проблема набуває в Україні в умовах воєнного стану, оскільки обмеження доступу до своєчасної спеціалізованої офтальмологічної допомоги та патогенетичного лікування можуть негативно впливати на перебіг бактеріального кератиту, сприяти розвитку ускладнень і погіршенню функціональних результатів лікування, особливо у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу. У зв'язку з цим актуальним є вивчення механізмів локального запалення та порушення цілісності епітелію рогівки, які можуть визначати особливості клінічного перебігу бактеріального кератиту та розвиток його ускладнень.

Сучасні уявлення про епідеміологію, фактори ризику та клінічні особливості інфекційного кератиту узагальнені у роботі D. Ting *et al.* [1]. Автори підкреслюють, що тяжкість перебігу захворювання визначається не лише вірулентністю збудника, а й особливостями місцевої імунної відповіді організму. Аналогічних висновків дійшли M. Cabrera-Aguas *et al.* [2], які показали, що вираженість запальної реакції безпосередньо впливає на ступінь ушкодження рогівки та ризик розвитку несприятливих клінічних наслідків. Одним із ключових механізмів ушкодження тканин при бактеріальному кератиті є локальне запалення. Важливу роль у його реалізації відіграють прозапальні цитокіни, серед яких особливе місце належить інтерлейкіну-6 (IL-6). H. Alenezi *et al.* [3], досліджуючи цитокіновий профіль слізної рідини при бактеріальному кератиті, встановили суттєве підвищення рівнів прозапальних медіаторів, включаючи IL-6. Автори дійшли висновку, що концентрація IL-6 відображає активність місцевої запальної реакції та може бути пов'язана з тяжкістю перебігу інфекційного процесу.

Не менш важливим компонентом патогенезу інфекційного ураження рогівки є стан епітеліального бар'єра. Захисна функція поверхні ока забезпечується системою щільних міжклітинних контактів (tight junctions), які регулюють проникність епітелію та підтримують його структурну цілісність. У роботі S. Kaur *et al.* [4] показано, що порушення структури tight junctions супроводжується зниженням бар'єрної функції рогівки та полегшує

проникнення патогенних агентів у її тканини. W. Kuo *et al.* [5] встановили, що білок zonula occludens-1 (ZO-1) є одним із ключових регуляторів міжклітинних контактів, який забезпечує проліферацію, виживання та функціональну активність епітеліальних клітин. Зміни рівня ZO-1 можуть свідчити про порушення структурної цілісності епітелію та ступінь його ушкодження. Особливого значення зазначені механізми набувають у пацієнтів із цукровим діабетом. L. Ladea *et al.* [6] продемонстрували, що хронічна гіперглікемія супроводжується змінами структури рогівкового епітелію, порушенням бар'єрної функції та уповільненням процесів регенерації. Подібні результати отримали F. Buonfiglio *et al.* [7], які показали, що оксидативний стрес і хронічне запалення є провідними механізмами розвитку діабетичної кератопатії та сприяють прогресуванню ушкодження тканин рогівки. Таким чином, наявність супутнього цукрового діабету може посилювати як запальні, так і структурні зміни при бактеріальному кератиті.

Значна увага приділяється пошуку неінвазивних біомаркерів захворювань поверхні ока. Перспективним середовищем для їх визначення є слізна рідина, склад якої відображає локальні патологічні процеси. M. Polkamp *et al.* [8] у систематичному огляді та метааналізі показали, що зміни складу слізної рідини можуть відображати розвиток офтальмологічних ускладнень цукрового діабету. Аналогічно N. Gospodarczyk *et al.* [9] встановили перспективність використання слізних біомаркерів для оцінки стану поверхні ока та перебігу патологічних процесів. Таким чином, сучасні наукові дані свідчать про важливу роль локального запалення та порушення бар'єрної функції рогівки у патогенезі бактеріального кератиту. Інтерлейкін-6 відображає активність запальної відповіді, тоді як білок ZO-1 характеризує стан міжклітинних контактів та структурну цілісність епітеліального бар'єра. Одночасна оцінка цих показників потенційно дозволяє комплексно охарактеризувати як інтенсивність запального процесу, так і ступінь структурного ушкодження рогівки. Водночас дані щодо їх одночасного визначення у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом є обмеженими. Недостатньо вивченими залишаються взаємозв'язок між рівнями IL-6 та ZO-1, вплив супутнього цукрового діабету 2 типу на ці показники та їх значення для прогнозування клінічного перебігу, розвитку ускладнень і результатів лікування захворювання.

Метою дослідження було визначити вміст інтерлейкіну-6 та білка ZO-1 у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом за наявності та відсутності цукрового діабету 2 типу, а також визначити їх зв'язок із клінічним перебігом та ускладненнями захворювання.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено проспективне порівняльне когортне мультицентрове дослідження. Клінічні дослідження виконувалися відповідно до принципів World Medical Association Declaration of Helsinki, Convention for Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Biomedicine та Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 [10-12]. Протокол дослідження був схвалений комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №12 від 16.12.2024 р.). Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз бактеріального кератиту встановлювали на підставі комплексного офтальмологічного обстеження, що включало збір анамнезу, біомікроскопію переднього відрізка ока, флюоресцеїнову пробу, оцінку наявності стромального інфільтрату, епітеліального дефекту, кон'юнктивальної ін'єкції та інших клінічних ознак інфекційного процесу. Бактеріальну етіологію захворювання підтверджували бактеріоскопічним та бактеріологічним дослідженням матеріалу з поверхні виразки рогівки до початку антибактеріальної терапії.

У дослідження було включено 88 учасників (88 очей), серед яких 60 пацієнтів із бактеріальним кератитом та 28 практично здорових осіб контрольної групи. Пацієнтів було розподілено на три групи. До першої групи було включено 32 пацієнти з бактеріальним кератитом без порушень вуглеводного обміну. До другої групи увійшли 28 пацієнтів із бактеріальним кератитом та верифікованим цукровим діабетом 2 типу. Контрольну групу становили 28 практично здорових осіб без патології рогівки, цукрового діабету та інших системних захворювань. Критеріями включення були вік понад 18 років, наявність клінічно та лабораторно підтвердженого бактеріального кератиту, можливість проведення повного офтальмологічного обстеження та отримання слізної рідини для лабораторного аналізу. Для основної групи обов'язковою умовою була наявність підтвердженого цукрового діабету 2 типу. Критеріями виключення були кератити вірусної, грибкової, акантамебної або аутоімунної етіології, цукровий діабет 1 типу, тяжкі супутні системні захворювання, імуносупресивна терапія та нещодавні оперативні втручання на рогівці.

Усім пацієнтам проводили стандартне офтальмологічне обстеження, що включало визначення гостроти зору, рефракції, внутрішньоочного тиску, біомікроскопію та огляд очного дна. Для оцінки морфометричних параметрів рогівки застосовували оптичну когерентну томографію переднього відрізка ока. Визначали товщину, ширину та площу інфільтрату рогівки. Збір слізної рідини здійснювали після інстиляції 60 мкл стерильного 0,9 %

розчину натрію хлориду в кон'юнктивальний мішок. Через 30 секунд слізну рідину збирали стерильними капілярами, переносили у мікропробірки та зберігали при температурі -70 °C до проведення лабораторного аналізу. Концентрацію IL-6 визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) із використанням набору High Sensitivity Human Interleukin 6 ELISA Kit (MyBioSource, США). Результати виражали у пг/мл. Вміст білка ZO-1 визначали методом ELISA із застосуванням набору Human Tight Junction Protein 1 (ZO-1) ELISA Kit (MyBioSource, США). Концентрацію ZO-1 виражали у нг/мл.

Для оцінки патогенетичного значення досліджуваних біомаркерів проводили аналіз їх взаємозв'язку з морфометричними характеристиками інфільтрату рогівки (товщиною, шириною та площею), а також із розвитком клінічних ускладнень, зокрема уповільненої епітелізації, формування стромального помутніння та виразкування рогівки. Статистичну обробку результатів виконували з використанням програм Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США) та IBM SPSS Statistics 27.0. Нормальність розподілу даних перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлка. Кількісні показники з ненормальним розподілом представляли у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (Me [Q1;Q3]). Для порівняння незалежних груп застосовували критерій Краскела-Уолліса з подальшим post hoc аналізом Dunn або критерій Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз виконували за методом Спірмена. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Для оцінки особливостей локальної запальної відповіді та стану епітеліального бар'єра рогівки проведено аналіз концентрацій інтерлейкіну-6 (IL-6) та білка щільних міжклітинних контактів ZO-1 у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом за наявності та відсутності цукрового діабету 2 типу (ЦД2). Концентрація IL-6 у слізній рідині достовірно відрізнялася між досліджуваними групами (Таблиця 1). У контрольній групі медіана вмісту IL-6 становила 18 [12;25] пг/мл. У пацієнтів із бактеріальним кератитом без супутнього цукрового діабету 2 типу вміст IL-6 становив 245 [170;390] пг/мл, що у 13,6 раза перевищувало показники контрольної групи ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 медіана вмісту IL-6 досягала 430 [310;610] пг/мл, що було у 23,9 раза вище порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ) та у 1,8 раза вище порівняно з групою бактеріального кератиту без ЦД2 ( $p = 0,02$ ). Найвищі значення вмісту IL-6 зареєстровано у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2.

Таблиця 1. Вміст ІЛ-6 у слізній рідині пацієнтів досліджуваних груп, Ме [Q1;Q3]

| Група дослідження, (кількість очей)  | ІЛ-6, пг/мл   | p                                              |
|--------------------------------------|---------------|------------------------------------------------|
| Контрольна група (n = 28)            | 18 [12;25]    | –                                              |
| Бактеріальний кератит (n = 32)       | 245 [170;390] | p < 0.001 <sup>1</sup>                         |
| Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28) | 430 [310;610] | p < 0.001 <sup>1</sup> ; p = 0.02 <sup>2</sup> |

**Примітка:** перевірку нормальності розподілу проводили за критерієм Шапіро-Вілکا. У зв'язку з ненормальним характером розподілу даних застосовували непараметричні методи статистичного аналізу. Статистичний аналіз проводили за допомогою критерію Краскела-Уолліса з подальшим post hoc аналізом Dunn. Дані наведені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу – Ме [Q1;Q3]; <sup>1</sup> – статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою; <sup>2</sup> – статистично значущі відмінності порівняно з групою бактеріального кератиту без супутнього ЦД2

**Джерело:** authors' own research

Подібні зміни виявлено при аналізі вмісту ZO-1 у слізній рідині (Таблиця 2). У пацієнтів із бактеріальним кератитом без ЦД2 медіана вмісту ZO-1 становила 6,8 [4,9;9,5] нг/мл, що достовірно перевищувало показники контрольної групи (p < 0,001). У пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 вміст ZO-1 зростав до 9,6 [7,2;13,4] нг/мл, перевищуючи відповідні значення контрольної групи у 4,6 раза та показники групи без ЦД2 у 1,4 раза (p = 0,01).

Для оцінки взаємозв'язку між вмістом ІЛ-6 у слізній рідині та клінічними характеристиками

захворювання проведено кореляційний аналіз із морфометричними параметрами інфільтрату рогівки (товщина, ширина та площа) (Таблиця 3). Встановлено статистично значущі прямі кореляційні зв'язки між вмістом ІЛ-6 та всіма досліджуваними параметрами. У пацієнтів із бактеріальним кератитом без ЦД2 коефіцієнти кореляції становили від 0,45 до 0,52, тоді як у групі з ЦД2 – від 0,66 до 0,74. Найбільш тісний зв'язок виявлено між вмістом ІЛ-6 та товщиною інфільтрату рогівки у пацієнтів із ЦД2 (ρ = 0,74; p < 0,001).

Таблиця 2. Вміст ZO-1 у слізній рідині пацієнтів досліджуваних груп, Ме [Q1;Q3]

| Група дослідження, (кількість очей)  | ZO-1, ng/mL    | p                                              |
|--------------------------------------|----------------|------------------------------------------------|
| Контрольна група (n = 28)            | 2.1 [1.4;3.2]  | –                                              |
| Бактеріальний кератит (n = 32)       | 6.8 [4.9;9.5]  | p < 0.001 <sup>1</sup>                         |
| Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28) | 9.6 [7.2;13.4] | p < 0.001 <sup>1</sup> ; p = 0.01 <sup>2</sup> |

**Примітка:** перевірку нормальності розподілу проводили за критерієм Шапіро-Вілکا. У зв'язку з ненормальним характером розподілу даних застосовували непараметричні методи статистичного аналізу. Статистичний аналіз проводили за допомогою критерію Краскела-Уолліса з подальшим post hoc аналізом Dunn. Дані наведені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу – Ме [Q1;Q3]; <sup>1</sup> – статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою; <sup>2</sup> – статистично значущі відмінності порівняно з групою бактеріального кератиту без супутнього ЦД2

**Джерело:** власні дослідження авторів

Таблиця 3. Кореляція між вмістом ІЛ-6 у слізній рідині та морфометричними характеристиками інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2

| Морфометрична характеристика інфільтрату (μm) | Група                                | ІЛ-6 (пг/мл)  | Значення       | Spearman ρ | p      |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|----------------|------------|--------|
| Товщина інфільтрату (μm)                      | Бактеріальний кератит (n = 32)       | 245 [170;390] | 378,4 ± 83,2   | 0,52       | 0,003  |
|                                               | Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28) | 430 [310;610] | 401,8 ± 82,9   | 0,74       | <0,001 |
| Ширина інфільтрату (μm)                       | Бактеріальний кератит (n = 32)       | 245 [170;390] | 1655,2 ± 162,1 | 0,48       | 0,006  |
|                                               | Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28) | 430 [310;610] | 1728,6 ± 168,4 | 0,69       | <0,001 |
| Площа інфільтрату                             | Бактеріальний кератит (n = 32)       | 245 [170;390] | 0,53 ± 0,15    | 0,45       | 0,009  |
|                                               | Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28) | 430 [310;610] | 0,57 ± 0,14    | 0,66       | <0,001 |

**Примітка:** дані наведені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу – Ме [Q1;Q3]; морфометричні параметри інфільтрату представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (M ± SD). Кореляційний аналіз виконано за методом рангової кореляції Спірмена (ρ)

**Джерело:** власні дослідження авторів

Аналіз взаємозв'язку між вмістом ZO-1 у слізній рідині та морфометричними характеристиками інфільтрату рогівки також виявив статистично значущі прямі кореляційні зв'язки (Таблиця 4). У групі бактеріального кератиту без ЦД2 коефіцієнти

кореляції варіювали від 0,47 до 0,55, тоді як у пацієнтів із ЦД2 – від 0,69 до 0,76. Максимальне значення коефіцієнта кореляції зареєстровано між вмістом ZO-1 та товщиною інфільтрату рогівки у групі бактеріального кератиту з ЦД2 (ρ = 0,76; p < 0,001).

**Таблиця 4.** Кореляція між вмістом ZO-1 у слізній рідині та морфометричними характеристиками інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2

| Морфометрична характеристика інфільтрату (μm) | Група                                | ZO-1 (нг/мл)   | Значення       | Spearman ρ | p      |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------|----------------|----------------|------------|--------|
| Товщина інфільтрату (μm)                      | Бактеріальний кератит (n = 32)       | 6.8 [4.9;9.5]  | 378,4 ± 83,2   | 0,55       | 0,002  |
|                                               | Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28) | 9.6 [7.2;13.4] | 401,8 ± 82,9   | 0,76       | <0,001 |
| Ширина інфільтрату (μm)                       | Бактеріальний кератит (n = 32)       | 6.8 [4.9;9.5]  | 1655,2 ± 162,1 | 0,51       | 0,004  |
|                                               | Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28) | 9.6 [7.2;13.4] | 1728,6 ± 168,4 | 0,71       | <0,001 |
| Площа інфільтрату                             | Бактеріальний кератит (n = 32)       | 6.8 [4.9;9.5]  | 0,53 ± 0,15    | 0,47       | 0,007  |
|                                               | Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28) | 9.6 [7.2;13.4] | 0,57 ± 0,14    | 0,69       | <0,001 |

**Примітка:** дані наведені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу – Ме [Q1;Q3]; морфометричні параметри інфільтрату представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (M ± SD). Кореляційний аналіз виконано за методом рангової кореляції Спірмена (ρ)

**Джерело:** власні дослідження авторів

Аналіз вмісту IL-6 у слізній рідині залежно від розвитку клінічних ускладнень показав статистично значущі відмінності між пацієнтами з наявністю та відсутністю ускладнень. У пацієнтів із розвитком ускладнень вміст IL-6 був достовірно вищим порівняно з пацієнтами без відповідних

клінічних проявів. У групі без ЦД2 максимальні значення IL-6 зареєстровано при виразкуванні інфільтрату рогівки – 420 [340;520] пг/мл проти 250 [180;345] пг/мл (p = 0,018), тоді як у групі з ЦД2 – 660 [520;780] пг/мл проти 375 [290;490] пг/мл (p < 0,001) (Таблиці 5, 6).

**Таблиця 5.** Розвиток ускладнень у пацієнтів із бактеріальним кератитом без ЦД2 залежно від вмісту IL-6 у слізній рідині (n = 32)

| Ускладнення                        | Наявне ускладнення     | Відсутнє ускладнення   | U    | p     |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|------|-------|
| Манна-Уїтні                        | p                      | 228 [170;310] (n = 24) | 52,0 | 0,010 |
| Уповільнена епітелізація (>10 діб) | 365 [290;470] (n = 8)  | 228 [170;310] (n = 24) | 52,0 | 0,010 |
| Формування стромального помутніння | 385 [300;490] (n = 11) | 235 [175;325] (n = 21) | 46,0 | 0,006 |
| Виразкування інфільтрату           | 420 [340;520] (n = 5)  | 250 [180;345] (n = 27) | 28,0 | 0,018 |

**Примітка:** data are presented as the median and interquartile range, Me [Q1; Q3]. Between-group comparisons were performed using the Mann-Whitney U test. Differences were considered statistically significant at p < 0.05

**Джерело:** authors' own research

**Таблиця 6.** Розвиток ускладнень у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 залежно від вмісту IL-6 у слізній рідині (n = 8)

| Ускладнення                        | Наявне ускладнення     | Відсутнє ускладнення   | U    | p      |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|------|--------|
| Манна-Уїтні                        | p                      | 330 [250;440] (n = 16) | 31,0 | <0,001 |
| Уповільнена епітелізація (>10 діб) | 595 [470;710] (n = 12) | 330 [250;440] (n = 16) | 31,0 | <0,001 |
| Формування стромального помутніння | 610 [490;735] (n = 14) | 345 [260;460] (n = 14) | 26,0 | <0,001 |
| Виразкування інфільтрату           | 660 [520;780] (n = 8)  | 375 [290;490] (n = 20) | 19,0 | <0,001 |

**Примітка:** дані наведено як медіана та міжквартильний інтервал – Ме [Q1;Q3]. Для міжгрупового порівняння використано критерій Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при p < 0,05

**Джерело:** власні дослідження авторів

Аналогічна закономірність встановлена для білка ZO-1 (Таблиці 7, 8). У пацієнтів без ЦД2 найвищий вміст ZO-1 визначався при виразкуванні інфільтрату рогівки і становив 11,6 [9,4;13,8] нг/мл проти 6,1 [4,6;7,8] нг/мл у пацієнтів без

цього ускладнення (p = 0,006). У групі пацієнтів із ЦД2 максимальні значення показника також зареєстровано при виразкуванні інфільтрату – 15,8 [12,7;18,4] нг/мл проти 8,4 [6,7;10,6] нг/мл відповідно (p < 0,001).

**Таблиця 7.** Розвиток ускладнень у пацієнтів із бактеріальним кератитом без ЦД2 залежно від вмісту ZO-1 у слізній рідині (n = 32)

| Ускладнення                        | Наявне ускладнення     | Відсутнє ускладнення   | U    | p     |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|------|-------|
| Манна-Уїтні                        | p                      | 5.9 [4.3;7.6] (n = 24) | 48,0 | 0,008 |
| Уповільнена епітелізація (>10 діб) | 8.9 [7.2;10.8] (n = 8) | 5.9 [4.3;7.6] (n = 24) | 48,0 | 0,008 |

Таблиця 7. Продовження

| Ускладнення                        | Наявне ускладнення      | Відсутнє ускладнення   | U    | p     |
|------------------------------------|-------------------------|------------------------|------|-------|
| Формування стромального помутніння | 9.8 [8.0;11.9] (n = 11) | 6.0 [4.5;7.8] (n = 21) | 41,0 | 0,003 |
| Виразкування інфільтрату           | 11.6 [9.4;13.8] (n = 5) | 6.1 [4.6;7.8] (n = 27) | 18,0 | 0,006 |

**Примітка:** дані наведено як медіана та міжквартильний інтервал – Ме [Q1;Q3]. Для міжгрупового порівняння використано критерій Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$

**Джерело:** власні дослідження авторів

Таблиця 8. Розвиток ускладнень у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 залежно від вмісту ZO-1 у слізній рідині (n = 28)

| Ускладнення                        | Наявне ускладнення        | Відсутнє ускладнення    | U    | p      |
|------------------------------------|---------------------------|-------------------------|------|--------|
| Манна-Уїтні                        | p                         | 8.0 [6.4;10.2] (n = 16) | 29.0 | <0.001 |
| Уповільнена епітелізація (>10 діб) | 13.1 [10.4;15.6] (n = 12) | 8.0 [6.4;10.2] (n = 16) | 29,0 | <0,001 |
| Формування стромального помутніння | 14.0 [11.2;16.5] (n = 15) | 8.2 [6.6;10.4] (n = 13) | 22,0 | <0,001 |
| Виразкування інфільтрату           | 15.8 [12.7;18.4] (n = 8)  | 8.4 [6.7;10.6] (n = 20) | 12,0 | <0,001 |

**Примітка:** дані наведено як медіана та міжквартильний інтервал – Ме [Q1;Q3]. Для міжгрупового порівняння використано критерій Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$

**Джерело:** власні дослідження авторів

Одним із головних результатів проведеного дослідження стало встановлення достовірного підвищення концентрацій IL-6 та ZO-1 у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом, причому найвищі значення обох показників визначалися за наявності супутнього цукрового діабету 2 типу. Так, вміст IL-6 у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 був майже у 1,8 раза вищим порівняно з пацієнтами без діабету. Отримані результати свідчать про більш виражену активацію локальної запальної відповіді у хворих із метаболічними порушеннями. Подібні закономірності описані A. Konstantopoulos *et al.* [13], які продемонстрували зв'язок між цитокіновим профілем та клінічними особливостями бактеріального кератиту. Водночас K. Cheng *et al.* [14] та підкреслюють, що надмірна продукція прозапальних цитокінів є одним із ключових механізмів uszkodження тканин рогівки при інфекційному процесі. Клінічне значення виявлених імунзапальних змін підтверджується також результатами досліджень, присвячених прогнозуванню перебігу бактеріального кератиту та визначенню факторів ризику розвитку його ускладнень [15].

Важливим результатом дослідження стало встановлення позитивних кореляційних зв'язків між концентрацією IL-6 та морфометричними характеристиками інфільтрату рогівки. Найбільш сильний зв'язок спостерігався між вмістом IL-6 та товщиною інфільтрату у пацієнтів із ЦД2 ( $p = 0,74$ ;  $p < 0,001$ ). Це свідчить про те, що інтенсивність локальної запальної відповіді безпосередньо пов'язана зі ступенем структурного uszkodження рогівки. Особливий інтерес становить той факт, що у пацієнтів із ЦД2 зазначені кореляції були сильнішими, ніж у хворих без діабету. Це може бути пов'язано з хронічним низькоінтенсивним запаленням, оксидативним стресом та порушенням репаративних процесів, характерними для діабетичної

кератопатії. Подібну точку зору висловлюють і F. Buonfiglio *et al.* [7]

Не менш важливими є результати щодо білка ZO-1. У дослідженні його концентрація була достовірно вищою у пацієнтів із бактеріальним кератитом, а максимальні значення визначалися у хворих із супутнім ЦД2. Крім того, встановлено сильні позитивні кореляції між рівнем ZO-1 та товщиною, шириною і площею інфільтрату рогівки. Отримані дані дозволяють припустити, що порушення міжклітинних контактів та uszkodження епітеліального бар'єра є важливою складовою патогенезу бактеріального кератиту. S. Alfuraih *et al.* [16] показали, що гіперглікемія негативно впливає на білки щільних міжклітинних контактів та бар'єрну функцію епітелію поверхні ока. Подібні результати також отримали S. Casarella *et al.* [17] та A. Ebrahim *et al.* [18], які продемонстрували структурні та функціональні зміни епітелію рогівки в умовах діабетичної кератопатії. Крім того, M. Yu *et al.* [19] показали, що активація прозапальних сигнальних шляхів супроводжується порушенням цілісності епітеліального бар'єра рогівки та сприяє прогресуванню її структурних uszkodжень. Клінічне значення зазначених патогенетичних змін підтверджується епідеміологічними дослідженнями, які свідчать про вищу схильність пацієнтів із цукровим діабетом до розвитку тяжких уражень рогівки [20].

Особливої уваги заслуговує встановлений зв'язок між підвищеними рівнями IL-6 та ZO-1 і розвитком клінічних ускладнень. У пацієнтів із виразкуванням інфільтрату, уповільненою епітелізацією та стромальним помутнінням концентрації обох біомаркерів були достовірно вищими порівняно з хворими без ускладненого перебігу. Найвищі значення визначалися у пацієнтів із ЦД2. Отримані результати свідчать, що локальне запалення та порушення бар'єрної функції рогівки можуть бути

взаємопов'язаними механізмами розвитку ускладнень бактеріального кератиту. Аналогічні висновки щодо факторів ризику несприятливого перебігу бактеріального кератиту наведені С. Bertret *et al.* [15], А. Nayel *et al.* [21] та Е. Österhed *et al.* [22], які продемонстрували важливість клінічних, мікробіологічних і терапевтичних факторів у прогнозуванні результатів лікування. Особливу увагу при цьому приділяють стану епітеліального бар'єра рогівки, порушення якого розглядається як один із важливих чинників прогресування захворювання та розвитку ускладнень [23].

Таким чином, результати проведеного дослідження розширюють сучасні уявлення про патогенетичні механізми бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Встановлено, що супутній ЦД2 асоціюється з більш вираженим підвищенням вмісту ІЛ-6 та ZO-1, більшими розмірами інфільтрату рогівки та вищою частотою розвитку ускладнень. Визначення зазначених біомаркерів у слізній рідині може мати практичне значення для оцінки тяжкості перебігу бактеріального кератиту та прогнозування ризику розвитку його ускладнень.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що медіана вмісту ІЛ-6 у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 була у 1,8 раза вищою порівняно з пацієнтами без діабету та у 23,9 раза перевищувала показники контрольної групи. Вміст ZO-1 у цій групі також був достовірно вищим і перевищував показники групи бактеріального кератиту без ЦД2 у 1,4 раза та контрольної групи – у 4,6 раза. Отримані дані свідчили про більш виражене ушкодження епітеліального бар'єра рогівки та інтенсивнішу локальну запальну реакцію за наявності супутніх метаболічних порушень.

2. Виявлено статистично значущі позитивні кореляційні зв'язки між вмістом ІЛ-6, ZO-1 та морфометричними характеристиками інфільтрату рогівки. У пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 встановлено сильні кореляційні зв'язки між досліджуваними біомаркерами та товщиною, шириною і площею інфільтрату ( $\rho = 0,66-0,76$ ;  $p < 0,001$ ), тоді як у пацієнтів без діабету виявлено кореляції помірної сили ( $\rho = 0,45-0,55$ ;  $p < 0,01$ ). Це свідчить про

тісний взаємозв'язок між вираженістю локального запалення, ступенем порушення міжклітинних контактів та тяжкістю структурних змін рогівки.

3. Показано, що підвищення вмісту ІЛ-6 та ZO-1 асоціюється з розвитком клінічних ускладнень бактеріального кератиту. Найвищі значення обох біомаркерів зареєстровано у пацієнтів із виразкуванням інфільтрату рогівки, тоді як нижчі показники визначалися за відсутності ускладнень. Аналогічні закономірності встановлено для уповільненої епітелізації та формування стромального помутніння. Виявлені зміни були більш вираженими у пацієнтів із ЦД2, що підтверджує негативний вплив метаболічних порушень на перебіг інфекційного процесу та репаративні властивості рогівки.

4. Отримані результати дають підстави розглядати ІЛ-6 та ZO-1 як перспективні біомаркери активності запального процесу, ушкодження епітеліального бар'єра та ризику розвитку ускладненого перебігу бактеріального кератиту, особливо у пацієнтів із ЦД2.

5. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні динаміки змін ІЛ-6 та ZO-1 під впливом лікування, оцінці їх прогностичної цінності щодо віддалених функціональних результатів захворювання, а також у розробці моделей раннього прогнозування ускладнень бактеріального кератиту на основі комплексу клінічних і лабораторних показників.

6. Обмеження дослідження. Отримані результати слід інтерпретувати з урахуванням відносно невеликої чисельності досліджуваних груп та відсутності довготривалого спостереження за динамікою досліджуваних біомаркерів.

## ПОДЯКИ

Автори не мають окремих подяк щодо виконання даного дослідження.

## ФІНАНСУВАННЯ

Відсутнє.

## КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## ДЖЕРЕЛА

- [1] Ting DSJ, Ho CS, Deshmukh R, Said DG, Dua HS. Infectious keratitis: An update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. *Eye*. 2021;35:1084–101. DOI: [10.1038/s41433-020-01339-3](https://doi.org/10.1038/s41433-020-01339-3)
- [2] Cabrera-Aguas M, Khoo P, Watson SL. Infectious keratitis: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(5):543–62. DOI: [10.1111/ceo.14113](https://doi.org/10.1111/ceo.14113)
- [3] Alenezi H, Parnell G, Schibeci S, Ozkan J, Willcox M, White AJR, et al. Ocular surface immune transcriptome and tear cytokines in corneal infection patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1346821. DOI: [10.3389/fcimb.2024.1346821](https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1346821)
- [4] Kaur S, Sohnen P, Swamynathan S, Du Y, Espana EM, Swamynathan SK. Molecular nature of ocular surface barrier function, diseases that affect it, and its relevance for ocular drug delivery. *Ocul Surf*. 2023;30:3–13. DOI: [10.1016/j.jtos.2023.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.08.001)

- [5] Kuo WT, Odenwald MA, Turner JR, Zuo L. Tight junction proteins occludin and ZO-1 as regulators of epithelial proliferation and survival. *Ann NY Acad Sci.* 2022;1514(1):21–33. DOI: [10.1111/nyas.14798](https://doi.org/10.1111/nyas.14798)
- [6] Ladea L, Zemba M, Calancea MI, Călțaru MV, Dragosloveanu CDM, Coroleucă R, et al. Corneal epithelial changes in diabetic patients: A review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3471. DOI: [10.3390/ijms25063471](https://doi.org/10.3390/ijms25063471)
- [7] Buonfiglio F, Wasieleca-Poslednik J, Pfeiffer N, Gericke A. Diabetic keratopathy: Redox signaling pathways and therapeutic prospects. *Antioxidants.* 2024;13(1):120. DOI: [10.3390/antiox13010120](https://doi.org/10.3390/antiox13010120)
- [8] Polkamp M, Pham NHT, Wong WKM, Hardikar HP, Kunte PS, Cameron MA, et al. Tear-fluid-derived biomarkers of ocular complications in diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2025;23:84. DOI: [10.1186/s12916-025-03855-z](https://doi.org/10.1186/s12916-025-03855-z)
- [9] Gospodarczyk N, Martyka A, Błaszczuk U, Czuj W, Piekarska J, Wylęgała E, et al. Tear fluid biomarkers in diabetic ocular surface disease: A systematic review. *J Clin Med.* 2025;14(19):6958. DOI: [10.3390/jcm14196958](https://doi.org/10.3390/jcm14196958)
- [10] World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–4. DOI: [10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)
- [11] Convention for Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Biomedicine: Convention of Human Rights and Biomedicine. *Kennedy Inst Ethics J.* 1997;7(3):277–90. DOI: [10.1353/ken.1997.0021](https://doi.org/10.1353/ken.1997.0021)
- [12] Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690. On Approval of the Procedure for Conducting Clinical Trials of Medicinal Products and the Expert Evaluation of Clinical Trial Materials, and the Standard Regulations on Ethics Committees [Internet]. 2009 September 23 [cited 2025 November 11]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>
- [13] Konstantopoulos A, Cendra MDM, Tsatsos M, Elabiary M, Christodoulides M, Hossain P. Morphological and cytokine profiles as key parameters to distinguish between Gram-negative and Gram-positive bacterial keratitis. *Sci Rep.* 2020;10:20092. DOI: [10.1038/s41598-020-77088-w](https://doi.org/10.1038/s41598-020-77088-w)
- [14] Cheng KKW, Fingerhut L, Duncan S, Prajna NV, Rossi AG, Mills B. *In vitro* and *ex vivo* models of microbial keratitis: Present and future. *Prog Retin Eye Res.* 2024;102:101287. DOI: [10.1016/j.preteyeres.2024.101287](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2024.101287)
- [15] Bertret C, Knoeri J, Leveziel L, Bourcier T, Brignole-Baudouin F, Merabet L, et al. Predisposing factors, clinical and microbiological insights of bacterial keratitis: Analysis of 354 cases from a leading French academic centre. *Br J Ophthalmol.* 2025;109(1):15–20. DOI: [10.1136/bjo-2024-325261](https://doi.org/10.1136/bjo-2024-325261)
- [16] Alfuraih S, Barbarino A, Ross C, Shamloo K, Jhanji V, Zhang M, et al. Effect of high glucose on ocular surface epithelial cell barrier and tight junction proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(11):3. DOI: [10.1167/iovs.61.11.3](https://doi.org/10.1167/iovs.61.11.3)
- [17] Casarella S, Palmeri N, D'Amico AG, Virtuoso A, Saccone S, Pricoco E, et al. Evaluation of dECM hydrogel-NAP on 3D organotypic human corneal epithelium in diabetic keratopathy model. *Sci Rep.* 2026;16:5221. DOI: [10.1038/s41598-026-36316-5](https://doi.org/10.1038/s41598-026-36316-5)
- [18] Ebrahim AS, Carion TW, Ebrahim T, Win J, Kani H, Wang Y, et al. A novel combination therapy Tβ4/VIP protects against hyperglycemia-induced changes in human corneal epithelial cells. *Biosensors.* 2023;13(11):974. DOI: [10.3390/bios13110974](https://doi.org/10.3390/bios13110974)
- [19] Yu M, Li L, Liu Y, Wang T, Li H, Shi C, et al. Pathogenesis and treatment strategies for infectious keratitis: Exploring antibiotics, antimicrobial peptides, nanotechnology, and emerging therapies. *J Pharm Anal.* 2025;15(9):101250. DOI: [10.1016/j.jpha.2025.101250](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2025.101250)
- [20] Chang YS, Tai MC, Ho CH, Chu CC, Wang JJ, Tseng SH, et al. Risk of corneal ulcer in patients with diabetes mellitus: A retrospective large-scale cohort study. *Sci Rep.* 2020;10:7388. DOI: [10.1038/s41598-020-64489-0](https://doi.org/10.1038/s41598-020-64489-0)
- [21] Nayel AA, Hamdy NA, Massoud TH, Mohamed NM. A comparison of antimicrobial regimen outcomes and antibiogram development in microbial keratitis: A prospective cohort study in Alexandria, Egypt. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2024;262:1865–82. DOI: [10.1007/s00417-023-06362-0](https://doi.org/10.1007/s00417-023-06362-0)
- [22] Österherd E, Oldberg K, Gustafsson I. Aetiology and antibiotic susceptibility of bacterial keratitis at a referral centre in southern Sweden. *Sci Rep.* 2025;15:20123. DOI: [10.1038/s41598-025-04404-7](https://doi.org/10.1038/s41598-025-04404-7)
- [23] Shen S, Zhang Y. Restoration of corneal epithelial barrier function: A possible target for corneal neovascularization. *Ocul Surf.* 2024;34:38–49. DOI: [10.1016/j.jtos.2024.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jtos.2024.06.003)

**Andrii Hudz**

Doctor of Medical Sciences, Professor  
 Danylo Halytsky Lviv National Medical University  
 79010, 69 Pekarska Str., Lviv, Ukraine  
<https://orcid.org/0009-0009-0146-6367>

**Solomiia Kadubets**

Assistant  
 Danylo Halytsky Lviv National Medical University  
 79010, 69 Pekarska Str., Lviv, Ukraine  
<https://orcid.org/0000-0002-6494-5594>

## **Tear fluid levels of interleukin-6 and tight junction protein ZO-1 and their association with the course of bacterial keratitis in type 2 diabetes mellitus under martial law in Ukraine**

**Abstract**

**Relevance.** Bacterial keratitis is one of the most common infectious diseases of the cornea and may lead to severe complications, persistent visual impairment, and disability.

**Aim.** To investigate the levels of interleukin-6 and the tight junction protein zonula occludens-1 in the tear fluid of patients with bacterial keratitis according to the presence of type 2 diabetes mellitus and to assess their association with the clinical course and development of disease complications.

**Materials and methods.** A prospective comparative multicentre cohort study involving 88 participants was conducted, including patients with bacterial keratitis with and without type 2 diabetes mellitus, as well as healthy controls. Concentrations of interleukin-6 and the tight junction protein zonula occludens-1 in tear fluid were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results.** Significantly elevated concentrations of interleukin-6 and zonula occludens-1 were detected in patients with bacterial keratitis compared with the control group. The highest levels of both biomarkers were observed in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus. The concentration of interleukin-6 in patients with bacterial keratitis without diabetes mellitus was 245 [170;390] pg/mL, whereas in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus it reached 430 [310;610] pg/mL. The level of zonula occludens-1 was 6.8 [4.9;9.5] ng/mL and 9.6 [7.2;13.4] ng/mL, respectively. Statistically significant positive correlations were found between the levels of the investigated biomarkers and the thickness, width, and area of corneal infiltrates. The strongest correlations were observed between interleukin-6 concentration and infiltrate thickness ( $\rho = 0.74$ ;  $p < 0.001$ ), as well as between zonula occludens-1 level and infiltrate thickness ( $\rho = 0.76$ ;  $p < 0.001$ ) in patients with type 2 diabetes mellitus. Patients with infiltrate ulceration, delayed epithelialisation, and stromal opacity demonstrated significantly higher levels of both biomarkers compared with those without a complicated disease course.

**Conclusions.** Bacterial keratitis is associated with increased levels of interleukin-6 and the tight junction protein zonula occludens-1 in tear fluid. The investigated biomarkers were associated with morphometric characteristics of corneal infiltrates and the development of clinical complications of the disease.

**Keywords:** infectious corneal disease; diabetic keratopathy; proinflammatory cytokines; corneal infiltrate; biomarkers.