

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2020-4-62-65>
УДК 617.7-002

Особенности местного иммунитета глазного яблока и его роль в развитии воспалительных заболеваний

Ф.А. Бахритдинова, С.М. Эгамбердиева, Б.А. Оралов, А.С. Хусаинова
Кафедра офтальмологии Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан

Peculiarities of local immunity of eyeball and its role in the development of inflammatory diseases

F.A. Bakhritdinova, S.M. Egamberdieva, B.A. Oralov, A.S. Khusainova
Department of ophthalmology of Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan

РЕФЕРАТ

В статье представлен обзор литературы, посвященный описанию основных особенностей местного неспецифического и специфического иммунитета глазного яблока. Дана характеристика основных факторов местной защиты и их роль в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний глаза. Описан специфический для глаза фено-

мен «иммунной привилегии» и его роль в регуляции местных воспалительных процессов в глазном яблоке. Дана подробная характеристика наиболее важных типов цитокинов и данные об изменениях их концентрации при определенных заболеваниях.

Ключевые слова: воспаление, местный иммунитет глаза, иммунная привилегия, цитокины. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2020;4:62-65.

ABSTRACT

This article presents a generalized review of the literature on the description of the main features of the local nonspecific and specific immunity of the eyeball. The characteristics of the main factors of local protection and their role in the development of infectious and inflammatory diseases are described. The phenomenon of "immune privilege" specific

to the eye and its role in the regulation of local inflammatory processes in the eyeball are described. A detailed description of the most important types of cytokines and data on changes in their concentration in certain diseases is given.

Key words: inflammation, local immunity of the eye, immune privilege cytokines. ■

Point of View. East – West. 2020;4:62-65.

Широко известно, что в процессе естественной эволюции микроорганизмы сумели перейти к симбиотическим отношениям, адаптировавшись к жизнедеятельности в организме человека. В связи с этим микрофлору нашего организма рассматривают как совокупность множества сообществ микроорганизмов, которые занимают многочисленные биотопы на коже и слизистых оболочках человека. В основе контаминации микроорганизмами переносимых биотопов лежит комплекс факторов, которые и определяют условия их жизни. К этим факторам относятся физико-химиче-

ские (рН-среды, парциальное давление газов в тканях, вязкость, температура, специфическая метаболическая активность в тканях, ее функциональная нагрузка, а также наличие достаточного объема питательных субстратов) и, в большей степени, иммунологические. Баланс между микроорганизмами и данными факторами создает условия для формирования симбиотических отношений, способствующих выполнению специфических функций внутри биоценоза и работающих в интересах обоих организмов. В случае нарушения указанного баланса происходит сбой в регуляции жизнедеятельности микроорганизмов и раз-

витие местных инфекционно-воспалительных заболеваний [1, 2].

Целью данной статьи является системный обзор литературных данных, посвященных факторам местного иммунитета и их роли в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний глаза.

Наряду с нервной и эндокринной системами наиболее важную роль в поддержании баланса играет иммунная система. Она является доминирующей и руководящей силой, которая каждую секунду контролирует процесс путем распознавания, ограничения распространения, нейтрализации и элиминации множества микроорганизмов, поступающих из

внешней среды. Деятельность иммунной системы реализуется в несколько этапов, при этом с каждым последующим этапом специфичность защиты повышается [2].

Глазное яблоко подобно другим органам человеческого организма также обладает несколькими сложными системами защиты от чужеродных микроорганизмов. В первую очередь, следует отметить богатую васкуляризацию конъюнктивы, которая в значительной степени предопределяет морфологические особенности воспалительного процесса. Кровоснабжение конъюнктивы обеспечивается глазной артерией, образующей две густые разветвленные сосудистые сети: поверхностную и глубокую. Немаловажную роль играет хорошо развитая сеть лимфатических сосудов, которая заложена в субконъюнктивальном слое. Иннервация конъюнктивы, осуществляемая чувствительными ветвями слезного и подблокового нерва, также очень важна для ее защиты [3].

Наиболее простой линией защиты на пути микроорганизмов являются тканевые барьеры, предотвращающие попадание инфекции в организм. Развитие различных клинических форм какого-либо инфекционного заболевания (острой, подострой, хронической или рецидивирующей) зачастую зависит от морфофункциональной целостности «барьерных» тканей, таких как кожа, слизистые оболочки и элементы лимфоидной ткани [4, 5].

Выраженными защитными свойствами обладает и слезная жидкость, основную часть которой (до 99%) составляет вода, а также органические (альбумин, глюкоза) и неорганические вещества (хлорид натрия, карбонат натрия и магния, а также сернистый и фосфорный оксиды кальция). Бактерицидные свойства слезной жидкости обеспечивают множество ферментов, из которых наибольший интерес представляет лизоцим. В состав слезной жидкости также входят иммуноглобулины класса А, являющиеся антителами слизистых оболочек [6].

Конъюнктивa глазного яблока является для органа зрения слизистой «барьерной» тканью, которая выстилает внутреннюю поверхность

и непосредственно глазную. Она представляет собой прозрачную оболочку, которая хорошо васкуляризована, покрыта многослойным плоским эпителием. Эпителий богат большим количеством бокаловидных клеток, продуцирующих муцин, иммунокомпетентных (тучные клетки, лимфоциты и гранулоциты) и дендритных клеток (клетки Лангерганса). Стоит также отметить, что интактный эпителий роговицы и конъюнктивы тоже служит естественной преградой для инвазии микробов. Секретом бокаловидных клеток является организованный гелеобразный гликопротеин, который задерживает слизь и фиксирует микроорганизмы. Слизь гидрофильна, а это способствует тому, что через нее могут диффундировать различные вещества, обладающие бактерицидным действием, такие как лизоцим, лактоферрин, пероксидаза и др. Клетки Лангерганса являются высококодифференцированными клетками моноцитарно-макрофагально-гистиоцитарной группы. Они ответственны за участие в распознавании антигенов, синтез цитокинов и простагландинов, а также за стимуляцию Т-лимфоцитов. В конъюнктиве при помощи микроворсинок эпителия и ферментов также происходит захват и нейтрализация инородных частиц, в том числе бактерий и вирусов [2, 4, 5].

В 50-х годах прошлого века английский биолог П.Б. Медавар при помощи экспериментальных исследований сумел установить, что чужеродные ткани, которые были помещены внутрь глаза, могли находиться там достаточно долго и оставаться «незамеченными» иммунной системой. Данный феномен противоречил общим принципам местной иммунной реакции, согласно которой имплантированные в другие области человеческого организма чужеродные ткани отторгаются в результате иммунологической реакции. Данный феномен впервые позволил определить глаз, как «иммунопривилегированный» орган. «Иммунная привилегия» является уникальным свойством глазного яблока, которое задается анатомическими, физиологическими и иммунорегуляторными особенностями и запрограммирована на генетическом уровне [1, 7].

Так как функция зрения является очень тонкой и чувствительной к любым морфофункциональным изменениям системой, то в процессе эволюции в глазном яблоке развились факторы, способствующие снижению интенсивности местных воспалительных процессов. Данные факторы, без сомнения, играют важную роль, так как чрезмерно бурная реакция на инфекционный агент может вызвать необратимые повреждения в хрупком структурном балансе тканей глазного яблока. Одним из указанных факторов «сдерживания» является гематофтальмический барьер, структуры которого в значительной степени препятствуют проникновению в глаз различных молекул и клеток, в частности, эффекторных Т-клеток и иммуноглобулинов [1, 8].

Другим важным фактором «сдерживания» является секреция особых ингибирующих веществ – цитокинов, которые обеспечивают локальное иммуносупрессивное и противовоспалительное действие. За секреции этих веществ ответственны клетки эндотелия роговицы, клетки пигментного эпителия радужки и сетчатки, клетки цилиарного тела и клетки Мюллера. Следует отметить, что во влаге передней камеры были обнаружены такие биологически активные вещества, как трансформирующий фактор роста, α -меланостимулирующий гормон, вазоактивный интестинальный полипептид, кальцитонинсвязанный пептид, свободный кортизол и рецепторный антагонист IL-1. Несмотря на то, что роль всех этих веществ еще не до конца ясна, очевидно, что многие из них в значительной степени способствуют подавлению выраженного внутриглазного иммунного воспаления. Еще одним фактором «сдерживания» стоит признать отсутствие интраокулярных лимфатических сосудов, сниженную экспрессию и презентацию антигенов главным комплексом гистосовместимости классов I и II [9-11].

Особый интерес в данном процессе представляет «мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань» конъюнктивы глаза, которая обнаруживается и в других слизистых оболочках организма. Она представляет собой лимфоидное образование, со-

держашее в себе все типы Т- и В-лимфоцитов, в особенности IgA-синтезирующие, а также макрофаги, тучные клетки и Ig-секретирующие плазмодиты. Иммунный ответ при воздействии инфекционных агентов на конъюнктиву, развивается в большей степени по гуморальному типу. По мнению ряда авторов, данный гуморальный механизм обеспечивает защиту от конкретного антигена всех слизистых оболочек, даже когда контакт с антигеном происходит только в пределах конъюнктивы [12, 13].

Стоит более подробно остановиться на данном механизме. Известно, что после активации лимфоцитов в слизистой оболочке одной локализации, происходит их миграция в региональные лимфатические узлы, а оттуда в кровь, и далее во все слизистые оболочки. В-лимфоциты дифференцируются далее в плазмодиты, которые продуцируют специфические антитела, относящиеся к иммуноглобулинам разных классов. В случае образования IgA они поступают в кровь или транспортируются через слизистую в форме секреторного IgA, обеспечивающего специфическую защиту слизистых. Таким образом, опираясь на данную гипотезу, можно предположить, что специфическая гуморальная защита слизистых оболочек имеет определенное функциональное единство, что подтверждается схожестью состава микрофлоры различных слизистых оболочек [14, 15].

В последнее время в литературе важную роль в регуляции местного иммунитета глаза отводят мембранным молекулам, в том числе молекулам апоптоза Fas-лиганд (мембранный ингибитор активации комплемента). Частицы Fas-лиганд в норме способны связываться с рецептором Fas на активированных Т-лимфоцитах (сенсibilизированных антигенами) и индуцировать их апоптоз [16].

Доминирующая роль в осуществлении процессов иммунного функционирования глаза принадлежит цитокинам. Цитокины являются биологически активными веществами, которые вырабатываются различными клетками. При помощи гистохимических исследований было доказано, что в глазном яблоке они

продуцируются клетками стромы и эпителия роговицы, эпителиальными клетками хрусталика, цилиарного тела, клетками пигментного эпителия и клетками Мюллера [17, 18].

По мнению большинства авторов, именно патологические сбои в системе цитокинов при воспалительных заболеваниях глаз инфекционного и аутоиммунного генеза и обуславливают хроническое и рецидивирующее течение заболевания, тяжесть его исходов и недостаточную эффективность лечения. За последние годы было проведено достаточно большое количество работ, посвященных исследованиям роли цитокинов при различных заболеваниях глаз. Так, было доказано, что при бактериальных конъюнктивитах происходит значительное повышение концентрации в слезной жидкости таких цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-8. При этом различные возбудители вызывают изменения определенных представителей цитокинов. К примеру, при хламидийном конъюнктивите повышается концентрация IL-1 β , TNF α . Повышение TNF α в сыворотке крови, слезной и внутриглазных жидкостях было выявлено и при увеитах различной этиологии [19].

Для вирусных конъюнктивитов характерно изменение цитокинового статуса в виде повышения уровня цитокинов IFN- γ , IFN- α , IL-1 β , IL-2, TNF α [9].

Исследование иммунитета при различного рода травмах глаза выявили совокупность специфических местных и системных реакций, которые затрагивают большинство основных звеньев неспецифического и специфического иммунитета. Примером этого могут служить тяжелые травмы глаз, при которых происходит повышение в сыворотке крови уровня TNF α , IL-1 β , IL-2, являющимися ключевыми цитокинами и участвующими в неспецифическом воспалении. В то же время при ожогах глаз было выявлено повышение уровня IL-1 β , TNF α , IL-6 и IL-4 в слезной жидкости, причем продукция этих цитокинов в сыворотке крови была снижена, что свидетельствует о решающей роли местного иммунитета над системным при данном виде травмы. Возникающий дисбаланс цитокинов можно рассмотреть

как маркер дефекта иммунной системы [1, 9-11].

При исследовании уровня цитокинов различной глазной патологии основным материалом, содержащим цитокины, как правило, служит слезная жидкость. Для определения их содержания используются такие методы, как иммуноферментный анализ (ИФА), проточная цитофлюориметрия, вестерн-блоттинг, иммуногистохимия *in situ*, а также полимеразная цепная реакция (ПЦР). Все эти методы позволяют изучить качественный и количественный состав местной продукции цитокинов, а также их роль в развитии и поддержании локального воспалительного процесса в оболочках глаза [1, 11].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что вне зависимости от офтальмологической патологии и этиологического фактора, вызвавшего воспалительный процесс, разные исследователи выявляли повышение концентрации примерно одних и тех же цитокинов — TNF α , IFN- γ , IL-1 β и IL-6. В большинстве случаев длительное присутствие патогенного фактора в организме приводило к хронизации процесса. Центральная роль в этом процессе принадлежит клеткам моноцитарно-макрофагального ряда и Т-лимфоцитам. Эти клетки в большом количестве мигрируют в очаг воспаления благодаря действию цитокинов, а также и сами продуцируют данные цитокины, что формирует порочный круг [10, 13].

Таким образом, исследованиями подтверждены изменения в системном и локальном содержании цитокинов при различной офтальмопатологии, что свидетельствует об их важной роли в развитии иммунопатологических процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных современной литературы показал, что местный иммунитет глазного яблока обладает рядом специфических или уникальных свойств, таких как «иммунная привилегия», которая контролируется деятельностью цитокинов и играет главенствующую роль в развитии и течении воспалительных заболеваний глазной поверхности и структур переднего отрезка глаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. М. 2006; 168-169.
2. Сотникова Н.Ю. Иммунная система слизистых и микрофлора. Российский иммунологический журнал. 2009; 3(12) 2: 111–120.
3. Маркова Е.В., Климова Т.В. Анатомия, физиология и патология органа зрения. Иммунологические аспекты глазных заболеваний. Учебное пособие. Новосибирск: НГПУ. 2010. 231 с.
4. Кочергин С.А., Чернакова Г.М., Клещева Е.А., Шаповал И.М., Мезенцева М.В. Иммунология глазного яблока и конъюнктивная микрофлора. Инфекция и иммунитет. 2012; 2(3): 635–644.
5. Willcox MD. Characterization of the normal microbiota of the ocular surface. *Exp. Eye Res.* 2013; 117: 99-105.
6. De Paiva CS, Jones DB, Stern ME et al. Altered mucosal microbiome diversity and disease severity in Sjögren syndrome. *Sci. Rep.* 2016; 6: 235-261.
7. Niederhorn JV. Mechanisms of immune privilege in the eye and hair follicle. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2003; 8(2): 168-172.
8. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г., Самохин И.В., Кряжев А.В. Иммунная система слизистых оболочек и ассоциированная лимфоидная ткань: механизмы взаимодействия в норме и при патологии, пути коррекции. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.* 2008. 4(15): 15-21.
9. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Цитокины в клинической офтальмологии. Уфа: Уфимский полиграфкомбинат. 2008; 11-20.
10. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург. 2008; 242-243.
11. Мальханов В.Б., Марванова З.Р., Шевчук Н.Е. Цитокиновый статус больных офтальмогерпесом. *Вопросы вирусологии.* 2004; 1: 28-30.
12. Mondal SK. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in conjunctiva. *Ind. J. Pathol. Microbiol.* 2008; 51 (3): 407-408.
13. Agnifili L, Mastropasqua R, Fasanella V et al. In vivo confocal microscopy of conjunctiva-associated lymphoid tissue in healthy humans. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55: 5254-5262.
14. Siebelmann S, Gehlsen U, Huttmann G, Koop N et al. Development, alteration and real time dynamics of conjunctiva-associated lymphoid tissue. *PLoS ONE.* 2013; 8: 23-55.
15. Tong L, Lan W, Lim RR, Chaurasia SS. S100A proteins as molecular targets in the ocular surface inflammatory diseases. *Ocul. Surf.* 2014; 12: 23-31.
16. Grajewski RS, Hansen AM, Agarwal RK et al. Activation of iNKT cells ameliorates experimental ocular autoimmunity by a mechanism involving innate IFN production and dampening of the adaptive Th1 and Th17 responses. *J. Immunol.* 2008; 181: 4791-4797.
17. Dong Q, Brulc JM, Iovieno A et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52: 5408-5413.
18. Kugadas A, Christiansen SH, Sankaranarayanan S et al. Impact of microbiota on resistance to ocular *Pseudomonas aeruginosa*-induced keratitis. *PLoS Pathog.* 2016; 100: 58-55.
19. Shin H, Price K, Albert L et al. Changes in the eye microbiota associated with contact lens wearing. *MBio.* 2016; 7: 10-18.