

# ИММУНИТЕТ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА И КОНЪЮНКТИВАЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА

С.А. Кочергин<sup>1</sup>, Г.М. Чернакова<sup>1</sup>, Е.А. Клещева<sup>1</sup>, И.М. Шаповал<sup>2</sup>,  
М.В. Мезенцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва

**Резюме.** В статье приведены современные данные об особенностях иммунных реакций в тканях глазного яблока в целом. Освещены аспекты иммунного реагирования (в том числе системы цитокинов) при различной патологии глаза. Обобщены существующие на сегодняшний день сведения о нормальной и патологической микрофлоре конъюнктивы и ее возможном влиянии на иммунные процессы, протекающие в тканях глаза.

*Ключевые слова:* гомеостаз, иммунная привилегия глаза, локальный иммунный статус, цитокины, нормальная микрофлора.

## IMMUNITY OF EYE-BULBE AND CONJUNCTIVE MICROFLORA

Kochergin S.A., Tchernakova G.M., Klesheva E.A., Shapoval I.M., Mezentseva M.V.

**Abstract.** The modern data concerning peculiarities of immune reactions in eye-bulbe tissues in general are presented in the article. The aspects of immune response (including cytokines system) in different eye pathologies are highlighted. The existing data on normal and pathogenic microflora of conjunctive and its possible influence on immune processes in eye-bulbe are summarized. (*Infekc. immun.*, 2012, vol. 2, N 3, p. 635–644)

*Key words:* homeostasis, immune privilege of eye, local immune status, cytokines, normal microflora.

В 1929 г. физиолог В. Кеннон предложил термин «гомеостаз» для обозначения способности живых организмов поддерживать постоянство внутренней среды. Автор подчеркивал, что речь идет не о простом процессе уравнивания, а об интегративной кооперации ряда органов и систем, обеспечивающих их устойчивость к воздействию факторов среды посредством различных физиологических механизмов. Такого же мнения придерживался и отечественный патоморфолог и патофизиолог Д.С. Саркисов в своей работе «Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций» (1987): «Под термином «гомеостаз» понимают постоянство состава крови, лимфы, тканевых жидкостей, заключающееся в удержании на определенном уровне осмотического давления, общей концентрации электролитов и концентрации отдельных ионов, кислотно-основного состояния. Эти показатели даже при значительных изменениях условий внешней среды удерживаются на определенном уровне, отклонения от него бывают небольшими».

Это достаточно широкое определение гомеостаза ясно указывает на желаемый конечный результат — жесткие константы физиологических параметров, но не описывает микро- и макроструктуры, реализующие указанные процессы. Подразумевается, однако, что эти функции выполняет организм как таковой при активном участии всей совокупности клеток и тканей.

Иммунная система, наряду с нервной и эндокринной, безусловно, играет в этих процессах доминирующую, и даже руководящую роль. Ежесекундно клетки и ткани организма, управляемые и направляемые иммунной системой, распознают, ограничивают распространение, нейтрализуют и элиминируют множество инфекционных агентов различной природы, поступающих из внешней среды. Иммунная система защищает организм от инфекции в несколько этапов, при этом с каждым этапом повышается специфичность защиты [41]. Самая простая линия защиты представляет собой тканевые барьеры, которые предотвращают попадание инфекции в организм. Развитие

поступила в редакцию 03.10.2011  
отправлена на доработку 10.10.2011  
принята к печати 21.01.2012

© Кочергин С.А. и соавт., 2012

### Адрес для переписки:

Клещева Елена Александровна,  
аспирант кафедры офтальмологии  
с курсами детской офтальмологии  
и офтальмоонкологии ГОУ ДПО РМАПО  
Росздрава

123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1,  
ГОУ ДПО РМАПО Росздрава.  
Тел.: 8 (925) 077-79-90.  
E-mail: klelen@mail.ru

различных вариантов инфекционной болезни (острого, подострого, хронического, рецидивирующего) часто зависит от морфофункционального состояния так называемых «барьерных» тканей (кожи, слизистых, лимфоидной ткани). Комплекс специфических защитных механизмов слизистых оболочек, постоянно контактирующих с внешней средой, получил название «иммунной системы слизистых», включающей специальные иммунокомпетентные клетки, клетки дермы, соединительной ткани и пр. В защитных процессах участвуют также иммуноглобулины различных классов, цитокины и другие биологически активные вещества и их производные [16, 22].

В глазу слизистой «барьерной» тканью, выстилающей внутреннюю поверхность век и покрывающую глазное яблоко вплоть до края роговицы, является конъюнктив. Конъюнктив представляет собой хорошо васкуляризованную, прозрачную оболочку, образованную многослойным эпителием, в толще которого находится большое количество бокаловидных клеток, иммунокомпетентных (тучные клетки, лимфоциты, гранулоциты) и дендритных клеток (клетки Лангерганса). Интактные эпителии роговицы и конъюнктивы служат естественными преградами для проникновения микроорганизмов. Бокаловидные клетки продуцируют организованное гелеобразное гликопротеиновое вещество — слизь, задерживающую и фиксирующую микроорганизмы. Слизь гидрофильна, через нее могут диффундировать различные бактерицидные вещества — лизоцим, лактоферрин, пероксидаза и др. Клетки Лангерганса представляют собой высокодифференцированные клетки моноцитарно-макрофагально-гистиоцитарного ряда, участвующие в распознавании антигенов, в синтезе цитокинов и простагландинов и в стимуляции Т-лимфоцитов. Кроме того, в конъюнктиве, с помощью микроворсинок эпителия и посредством ферментов захватываются и нейтрализуются инородные частицы (включая бактерии и вирусы). Наряду с конъюнктивой, защитную функцию выполняет 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 фосфорносернистый кальций). Бактерицидные свойства слезной жидкости реализуются посредством множества ферментов, наиболее важным из которых — лизоцим. Кроме того, слезная жидкость увлажняет роговицу и конъюнктиву, обеспечивая плавность движений век по главному яблоку [3, 4].

Богатая васкуляризация конъюнктивы также во многом определяет морфологические особенности воспалительных реакций.

В кровоснабжении конъюнктивы участвуют глазная артерия, образующая две сосудистые системы — поверхностную и глубокую. Кроме того, конъюнктив имеет хорошо развитую сеть лимфатических сосудов, заложенную в субконъюнктивальном слое. Лимфатический отток от слизистой оболочки верхнего века и латеральной ее части идет в предушные лимфатические железы, а от конъюнктивы нижнего века и медиальной части — в подчелюстные. Иннервация слизистой оболочки глаза осуществляется чувствительными нервами — слезным и подблочковым [4].

Рассматривая особенности организации иммунитета глаза в целом, необходимо отметить, что еще в пятидесятых годах прошлого столетия английский биолог П.Б. Медавэр в экспериментальных исследованиях установил, что чужеродные ткани, помещенные внутрь глаза, могут находиться там достаточно долго, «незамеченные» иммунной системой. Помещенные же в другие области живого организма те же ткани отторгаются в результате иммунологического конфликта между донором и реципиентом. Данные наблюдения позволили расценить глаз, как «иммунопривилегированный» орган [14, 44]. «Иммунная привилегия» задается анатомическими, физиологическими и иммунорегуляторными процессами и запрограммирована, в основном, на генетическом уровне [36, 44].

Совершенно очевидно, что любое интраокулярное воспаление может обернуться снижением или даже утратой зрения, и в этой связи глаз обладает различными факторами сдерживания воспалительных процессов [25, 48, 53]. Во-первых, структуры гематоофтальмического барьера в значительной степени препятствуют доступу в глаз разных молекул и клеток, в частности эффекторных Т-клеток и антител. Однако, при нарушении гематоофтальмического барьера (вследствие воспаления, травмы и других причин) некоторые иммунологически неактивные в норме интраокулярные зоны могут приобретать потенциал активности вследствие увеличения продукции цитокинов. К таким потенциально «опасным» областям относятся центр и периферия роговицы, ее эндотелий, радужка, цилиарное тело, трабекула, пигментный эпителий сетчатки [14].

Во-вторых, к факторам сдерживания интраокулярного воспаления относят отсутствие в глазу интраокулярных лимфатических сосудов, а также сниженную экспрессию и презентацию антигенов главного комплекса гистосовместимости классов I и II [25].

И, наконец, третья группа факторов сдерживания реализуется путем секреции особых ингибирующих и нейтрализующих молекул (цитокинов, гормонов и гормоноподобных белков), обеспечивающих локальное иммуно-

супрессивное и противовоспалительное микроокружение. К секреции таких веществ способны клетки эндотелия роговицы, клетки пигментного эпителия радужки, цилиарного тела, клетками пигментного эпителия сетчатки и клетками Мюллера. Во влаге передней камеры были обнаружены трансформирующий фактор роста,  $\alpha$ -меланостимулирующий гормон, вазоактивный интестинальный полипептид, кальцитонин-связанный пептид, свободный кортизол, рецепторный антагонист IL-1. По-видимому, перечисленные вещества и многие другие, еще неизвестные, обеспечивают способность внутриглазной жидкости предупреждать или подавлять выраженное внутриглазное иммунное воспаление. В условиях патологии (или, точнее, сбоя регуляции иммунных реакций) отмечается нарушение продукции вышеуказанных иммуносупрессивных факторов, что способствует развитию иммунно-опосредованного воспаления [1, 14, 35, 49].

Таким образом, становится очевидным, что «иммунная привилегия» глаза формируется за счет согласованной работы множества структурно-функциональных механизмов, в том числе и тех, которые уникальны только для глаза [14, 48, 49, 53].

Кроме вышеперечисленных факторов, важную роль в торможении иммунного ответа на воздействие любого чужеродного агента или аутоантигена играют экспрессия на поверхности интраокулярных клеток ряда мембранных молекул, в том числе молекул апоптоза Fas-лиганд (мембранный ингибитор активации комплемента). Так, Fas-лиганд в норме связываясь с рецептором Fas на активированных Т-клетках (сенсibilизированных антигенами глаза Т-лимфоцитах) индуцирует их апоптоз. Однако, наряду с этим, воспалительная реакция в оболочках глаза может открыть путь агрессивным клеточным и гуморальным агентам (реакции типа «хозяин против трансплантата» при пересадке роговицы) [19].

Кроме того, в слизистой оболочке глаза обнаруживается т.н. «мукозоассоциированная лимфоидная ткань» (MALT — от англ. mucosa-associated lymphoid tissue), встречающаяся также в слизистых желудочно-кишечного, респираторного и урогенитального трактов. Она представляет собой лимфоидные образования, в которых находят все типы Т- и В-лимфоцитов, особенно IgA-синтезирующих, а также макрофаги, тучные клетки и Ig-секретирующие плазматиты. Известно, что иммунный ответ на инфекционные агенты, репродуцирующиеся в слизистых, развивается в основном, по гуморальному типу. После активации лимфоцитов в слизистой одной локализации (например, в конъюнктиве или в носоглотке), происходит их миграция в региональные лимфатические

узлы, а оттуда в кровь, и далее по всем слизистым оболочкам. В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие специфические антитела, относящиеся к иммуноглобулинам разных классов. В случае образования IgA, они поступают в кровь или транспортируются через слизистую в форме секреторного IgA, обеспечивающего противоинфекционную защиту слизистых. Таким образом, по мнению ряда авторов, данный механизм обеспечивает защиту от конкретного антигена всех слизистых оболочек, даже если контакт с ним происходит только в одной конъюнктиве [46, 55].

Суммируя приведенные литературные данные, можно отметить, что ткани глаза обладают многими возможностями для обеспечения особой многозвеньевой антигенной регуляции. Главенствующую роль в осуществлении процессов иммунного функционирования глаза (как в норме, так и при патологических состояниях) играют цитокины.

Цитокины вырабатываются клетками иммунной системы и многими другими клетками (соединительной ткани, эпителия, эндотелия). В глазу цитокины продуцируются клетками стромы и эпителия роговицы, эпителиальными клетками хрусталика, цилиарного тела, клетками пигментного эпителия и клетками Мюллера [1, 2, 14, 19]. У большинства исследователей объектом исследования, содержащим цитокины, служит слезная жидкость, а определение их содержания проводится с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), проточной цитофлуориметрии, вестерн-блотинга и иммуногистохимии *in situ*, а также методами ПЦР. Качественное и количественное определение местной продукции цитокинов дает возможность изучить роль последних в развитии и поддержании локального воспаления оболочек глаза.

На сегодняшний день общепринято считать, что в норме цитокины не вырабатываются или секретируются в тканях достаточно низких концентрациях. Развитие патологии (инфекционный процесс, травма и т. д.) усиливает их продукцию в значительной степени [1, 2, 10, 11, 13].

Начальная стадия воспалительной тканевой реакции обеспечивается синтезом провоспалительных цитокинов, хемокинов с последующей активацией различных типов клеток. TNF и IL-1 (и не только они) способствуют миграции лейкоцитов из кровотока в очаг воспаления.

По мнению многих авторов, существенные патологические изменения (сбои) именно в системе цитокинов при воспалительных заболеваниях глаз инфекционной и аутоиммунной этиологии обуславливают хроническое и рецидивирующее течение болезни, тяжесть ее исходов и недостаточную эффективность тера-

пии [2, 13, 21, 32, 37, 47, 52]. В последние годы активно изучается роль цитокинов в патогенезе различных воспалительных заболеваний глаз. Так, при бактериальных конъюнктивитах различной этиологии было выявлено значительное повышение содержания в слезной жидкости таких цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-8 [2, 13, 55]. По данным Н.Е. Шевчук, при хламидийном конъюнктивите возрастает продукция IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ . По мнению ряда российских и зарубежных исследователей, в развитии глазного воспаления ведущая роль придается именно TNF $\alpha$ . Так, повышение концентрации этого цитокина в сыворотке крови, слезной и внутриглазной жидкостях выявлено при увеитах различной этиологии [27, 28]. Исследования О.С. Слеповой выявили взаимосвязь тяжелого течения и частых рецидивов вирус-индуцированных кератитов и кератоувеитов с ослаблением способности к продукции IFN $\alpha$  в слезной жидкости и крови [21]. Некоторые авторы подчеркивают ведущую роль гиперпродукции IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN $\gamma$  в развитии острого процесса при хламидийной инфекции глаз, а также взаимосвязь хронического течения хламидийного воспаления с повышенным уровнем IL-4 [27].

Изучение иммунитета при различных травмах глаза (ранения, ожоги, кератопластика) выявляет совокупность изменений местных и системных реакций, затрагивающих основные звенья неспецифического и специфического иммунитета (гиперпродукция провоспалительных цитокинов, сдвиги в Т- и В-системах, аутоиммунные реакции). Например, тяжелые и средней степени тяжести травмы глаз протекают в условиях увеличения в сыворотке крови уровня TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 — ключевых цитокинов, участвующих в неспецифическом воспалении. Кроме того, установлена прямая взаимосвязь между высоким уровнем продукции данных цитокинов в слезной жидкости и тяжестью течения посттравматического периода с угрозой болезни трансплантата после кератопластики [21]. При ожоговой болезни выявляют повышение уровня IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-4 в слезной жидкости, причем продукция этих же цитокинов в сыворотке крови снижена, что свидетельствует о решающей роли местного иммунитета над системным при данном виде травмы. Возникающий дисбаланс цитокинов можно рассматривать как маркер дефекта иммунной системы [10].

Таким образом, изменения в системном и локальном цитокиновых звеньях иммунитета при различных видах офтальмопатологии (травмы, воспалительные заболевания) свидетельствуют о важной роли цитокинов в развитии и поддержании иммунопатологических процессов и диктуют необходимость проведения патогенетически обоснованной иммунной терапии.

При вирусных инфекциях глаз цитокиновый статус имеет свои особенности: наблюдается увеличение местного и системного уровня цитокинов (IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF $\alpha$ ), что наряду с активацией клеточного иммунитета обеспечивает быструю элиминацию возбудителя из пораженных тканей [2, 11, 19].

Сведения о значении цитокинов при аденовирусной инфекции конъюнктивы и роговицы в научной литературе единичны [29]. Так, например, японские ученые А. Matsuda и Y. Tagawa исследовали изменение уровня трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ) на модели аденовирусного кератоконъюнктивита. Авторы мотивировали интерес к TGF $\beta$  тем, что последний является представителем большого семейства многофункциональных активных белков с широким спектром действия, включающим влияние на рост клеток, дифференцировку, апоптоз и фиброгенез. Исследователями было отмечено повышение уровня изоформы TGF $\beta$ 2, значительное содержание которой отмечалось в поверхностных слоях роговицы и было менее выраженное в ее супрабазальных отделах, с чем авторы связывают появление корнеальных помутнений [42].

Согласно данным S.K. Mondal развитие воспалительных процессов в конъюнктиве глаза при аденовирусной инфекции ассоциируется с менее высоким уровнем цитокинов, по сравнению с таковым при кератитах (на примере офтальмогерпеса), что, вероятно, объясняется наличием в конъюнктиве глаза человека MALT, формирующей полноценный гуморальный ответ [46]. Сопоставляя содержание цитокинов и различное клиническое течение заболевания, автор выявил более высокий уровень содержания IL-1, IL-6 и TNF в сыворотке крови и слезной жидкости при неблагоприятном течении заболевания (глубокие формы, рецидивы), что может иметь прогностическое значение.

Исследования Н.Е. Шевчук выявили ведущую роль IL-6 в развитии воспалительного процесса при аденовирусной инфекции глаз, содержание которого в сыворотке крови и слезной жидкости увеличивается более, чем в три раза на фоне небольшого повышения уровней IL-1 и TNF. По мере стихания воспалительного процесса наблюдается снижение уровня IL-6 в сыворотке крови и слезной жидкости, при практически неизменном содержании IL-1 и TNF. Автором была установлена однонаправленность цитокинового реагирования при герпетической и аденовирусной инфекциях глаз, а именно — выявлялся Th1-тип иммунного ответа с дисбалансом локального и системного содержания цитокинов. Проведенные исследования показали, что система цитокинов в первую очередь отвечает на инфицирование аденовирусами оболочек глаза и дополняет наши представления о патогенезе болезни [27].

Обобщенные данные по изменению содержания исследуемых цитокинов при различных видах офтальмопатологии представлены в табл. 1. Как можно заметить, вне зависимости от вида офтальмопатологии, и соответственно от этиологического фактора, вызвавшего повреждение тканей, разные авторы выявляют повышение содержания одних и тех же цитокинов в слезной жидкости — TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6. Персистенция патогена в организме (при недостаточности иммунных механизмов или реализации агрессивной стратегии самих патогенов) приводит к хроническому неэффективному воспалению. Центральную роль в данном виде воспаления играют клетки моноцитарно-макрофагального ряда и Т-лимфоциты, обильно мигрирующие в локус инфекции благодаря провоспалительным цитокинам и, с другой стороны, сами являющиеся продуцентами данного вида цитокинов, что формирует так называемый порочный круг [11, 19]. Компенсаторно, при хроническом воспалении, повышается продукция IL-4, который играет роль одного из основных негативных регуляторов развития реакций клеточного иммунитета (исследования Шевчук Н.Е. с соавт.).

В доступной литературе практически не встречаются исследования, посвященные взаимосвязи иммунных реакций с нормальной микрофлорой конъюнктивы. Кроме того, существующих на сегодняшний день данных недостаточно для того, чтобы сделать однозначный вывод о том, какой видовой состав микрофлоры и какое состояние локального иммунного статуса (возможно, в зависимости от колонизирующей слизистой флоры) можно считать «нормой». Не менее актуален

для врача вопрос: «лечить или не лечить пациента?» в случае обнаружения патологических бактерий и вирусов в конъюнктивальном соскобе или в слезной жидкости при отсутствии клинической симптоматики и жалоб.

Еще в 1907 г. И.И. Мечников предположил, что причиной возникновения большинства болезней является действие на клетки и ткани организма разнообразных токсинов и других метаболитов, продуцируемых микробами, обитающих на коже и слизистых оболочках человека и животных [7]. Многие исследователи приходят к выводу, что провести четкую границу между сапрофитами и патогенными микробами порой невозможно. Существующие на сегодняшний день положения о нормальной микрофлоре не являются неоспоримыми, а попадание патогенного микроба в орган не всегда приводит к развитию заболевания. Это связано с индивидуальным состоянием защитных факторов организма в целом, и с видовым составом местной микрофлоры, в частности. Независимо от вирулентных свойств, все микроорганизмы подвергаются воздействию местных защитных факторов. Несмотря на достаточный потенциал к элиминации микробов, исследования, проведенные в 80-х годах прошлого столетия, показали, что в 80% случаев у здоровых индивидуумов обнаруживаются микроорганизмы в полости слизистой оболочки глаза [8, 12, 20, 57]. В последние годы в литературе появились данные о значении микрофлоры в поддержании местного гомеостаза и в этиопатогенезе различных заболеваний [9, 15, 23, 27].

Организм человека в норме может содержать множество видов микроорганизмов, в том числе

**ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ СОДЕРЖАНИЯ ИССЛЕДУЕМЫХ ЦИТОКИНОВ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИИ**

Офтальмопатология	Выявленные изменения в уровнях цитокинов (в слезной жидкости методом ИФА)	Авторы и год публикации
Хламидийный конъюнктивит	↑IL-1 $\beta$ , ↑IL-6, ↑IFN $\gamma$	Hoang-Xuan T., Baudouin C., Creuzot-Garcher C. (2001)
	↑IL-1 $\beta$ , ↑TNF $\alpha$	Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. с соавт. (2004, 2007)
	↑IL-4 (хроническое течение)	Шевчук Н.Е. (2007)
Герпетический кератит и кератоувеит	↓IFN $\alpha$	Слепова О.С., Герасименко В.А., Макаров П.В. (1998)
	↑IL-1, ↑IL-6, ↑TNF $\alpha$ , ↑IFN $\gamma$	Шевчук Н.Е. с соавт. (2007, 2009)
Аденовирусный конъюнктивит	↑IL-1, ↑IL-6, ↑TNF $\alpha$	Mondal S.K. (2008)
	↑IL-6	Шевчук Н.Е. (2009)
Травмы глаза (средней степени и тяжелые)	↑IL-1 $\beta$ , ↑IL-2, ↑TNF $\alpha$	Слепова О.С., Герасименко В.А., Макаров П.В. (1998)
Ожоги глаз	↑IL-1 $\beta$ , ↑TNF $\alpha$ , ↑IL-6, ↑IL-4	Керимов К.Т. с соавт. (2005)
Болезнь трансплантата после кератопластики	↑IL-1 $\beta$ , ↑IL-2, ↑TNF $\alpha$	Слепова О.С., Герасименко В.А., Макаров П.В. (1998)

**Примечание:** ↑ — повышенное содержание цитокина по сравнению с нормой, ↓ — снижение продукции цитокина по сравнению с нормой.

бактерии, вирусы и простейшие. Подавляющее большинство таких организмов — сапрофиты-комменсалы (комменсализм — сосуществование двух разных организмов, полезное для одного из них — комменсала и безразличное для другого — хозяина) [17]. Но, как и в любом биоценозе взаимоотношения в системе макроорганизм—микроорганизм могут носить как симбиотический, так и паразитический характер. Видовой состав микробного биоценоза различных отделов организма периодически меняется (на фоне антибиотикотерапии, при смене пищевого рациона, после инфекций, операций, травм, при нарушениях обмена веществ), но каждый индивидуум имеет более или менее характерные микробные сообщества [24, 29]. Основные отделы организма человека, заселяемые бактериями это: кожные покровы, полости рта и носа, наружное ухо, слизистая оболочка глаза, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система.

Одним из первых понятие о нормальной микрофлоре глаза в 1907 году ввел Т. Axenfeld. Видовой состав микрофлоры в конъюнктивальном мешке склонен колебаться у одного и того же человека в течение жизни, а в популяции — от десятилетия к десятилетию. Неоднородность бактериального состава, видимо, зависит от множества факторов (конкуренции за питательные вещества, процессов метаболизма и продукции ферментов, климата, географии, пола, возраста и многого другого) [17]. Существенное значение имеют состояние анатомических барьерных функций тканей глаза и иммунный статус человека. По мнению некоторых авторов, состав микрофлоры конъюнктивальной полости и ее размножение контролируется, прежде всего, самим организмом с помощью механических (десквамация эпителия, смывание слезой, мигание), химических (рН секрета, протеолитические ферменты слезы), бактерицидных (компоненты неспецифической иммунологической защиты, содержащиеся в слезной жидкости секреторные иммуноглобулины) факторов [48, 55, 57]. Бактериологические исследования конъюнктивальной поверхности, не имеющей видимых клинических признаков воспаления, показали, что микрофлора конъюнктивы сходна с микрофлорой лица, шеи, ушей и волосистой части головы, причем при определенных условиях может происходить обмен микрофлорой между различными участками кожных покровов и слизистой оболочкой глаза [50].

Нормальная микрофлора представляет собой барьер для возбудителей инфекционных заболеваний [6, 8, 38, 47]. При нормальных обстоятельствах веки и конъюнктивы поддерживают персистенцию популяции микроорганизмов, не вызывающих болезнь. В обычных условиях их роль в формировании воспали-

тельного процесса у пациентов, как правило, незначительная. Однако, при нарушении целостности оболочек глаза в результате травмы или при хирургической операции контаминация внутриглазных структур этими условно-патогенными бактериями может привести к развитию патологического процесса. Кроме того, эти микроорганизмы сами при определенных условиях могут образовывать токсические для макроорганизма вещества, а в сложившихся неблагоприятных условиях (ослабление защитных сил хозяина, травма, тизация тканей глаза, экзогенная инфекция) становятся причиной возникновения инфекционного заболевания [38, 47].

Существуют противоречия в оценках и критериях характеристики нормальной микрофлоры глазного яблока [33, 58]. Из литературы известно, что для нормальной микрофлоры здоровой конъюнктивы наиболее характерны коагулазонегативные стафилококки и аэробные коринебактерии (*S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. capitis*, *S. intermedius*, *S. wameri*, *S. lugdunensis*, *S. aureus*) [51]. Однако, существует мнение, что нормальная микрофлора конъюнктивальной полости более разнообразна и представлена также дифтероидами, белым и золотистым стафилококком, грамотрицательными бактериями, негемолитическими стрептококками, микрококками. По другим данным, микрофлора, в основном, представлена монокультурой и, значительно реже, имеет смешанный характер [8, 12, 20, 57]. У части здоровых людей результаты бактериологического исследования соскоба с конъюнктивы отрицательные. Исследования, посвященные выделению различных видов микроорганизмов по данным разных авторов, суммированы в табл. 2.

Кроме исследований, посвященных нормальной микрофлоре конъюнктивы, в последнее время в литературе появляются данные об изменении состава микрофлоры при различных воспалительных заболеваниях глаз. Так, приводя результаты сравнительных исследований микрофлоры клинически здоровой конъюнктивы и таковой при бактериальном кератите, В.А. Шаимова обнаружила, что, видовой и количественный состав постоянной микрофлоры конъюнктивы и роговицы при отсутствии клинической симптоматики воспаления беден. По данным автора, из конъюнктивального мешка в небольших количествах выделяются непатогенные коринебактерии и нейссерии, эпидермальный стафилококк, сарцины. Как временные обитатели, встречаются золотистый стафилококк, пневмококк, зеленающий стрептококк, микоплазмы, энтеробактерии. Присутствие названных бактерий в больших количествах и относительно долгое время, по-видимому, указывает на снижение

**ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ МИКРООРГАНИЗМОВ ИЗ КОНЬЮНКТИВЫ КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ИНДИВИДУУМОВ**

	Виды бактерий	Частота выделения, %	Источники
Часто выделяемые	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	40–90	Околов И.Н., Гурченко П.А., Вохмяков А.В. (2008); Jensen M.K., Fiscella R.G. et al. (2005)
	Коринеформные бактерии	0,5–35	Romero P., Mendez I. et al. (2006)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	4–65	Шаимова В.А. (2001); Боровских Е.В. (2001)
Реже выделяемые	<i>Escherichia coli</i>	0,4–13	Околов И.Н. с соавт. (2008); Romero P., Mendez I. et al. (2006)
	<i>Propionibacterium spp.</i>	~ 17	Jensen M.K., Fiscella R.G., Crandall A.S. et al. (2005); Шаимова В.А. (2001)
	<i>Bacillus subtilis</i>	5–29	Bonfim R., Resende M.A. (2000); Каранадзе Н.А., Южаков А.М. (1984)
Редко выделяемые	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2–7	Bonfim R., Resende M.A. (2000); Шаимова В.А. (2001); Боровских Е.В. (2001)
	<i>Candida albicans</i>	4–6	Ватченко А.А., Сакович В.Н., Максименко О.Н. (2007)
	<i>Streptococcus spp.</i>	~ 4	Ватченко А.А., с соавт. (2007); Околов И.Н. с соавт. (2008)
	<i>Neisseria spp.</i>	< 0,5	Bonfim R., Resende M.A. (2000); Шаимова В.А. (2001); Боровских Е.В. (2001); Eder M. et al. (2005)
	<i>Proteus spp</i>	0,5–2	Околов И.Н. с соавт. (2008)
	<i>Enterobacter spp</i>	0,2–4	Ватченко А.А. с соавт. (2007); Околов И.Н. с соавт. (2008)
	<i>Haemophilus spp.</i>	0,2–0,4	Bonfim R., Resende M.A. (2000); Шаимова В.А. (2001)

самоочищающей функции конъюнктивы, которое может быть вызвано самим заболеванием или действием бытовых и профессиональных вредностей. Автор особо подчеркивает, что условно-патогенная флора, представленная эпидермальным стафилококком, выделяется как из здоровой конъюнктивы, так и при бактериальном кератите [26].

Результаты других исследований схожи. Так, например, Воронцова Т.Н. с соавт. выявили, что даже при отсутствии клинических симптомов воспаления переднего отдела глазного яблока у детей, посев на микрофлору оказался положительным в 63,8% случаев [5].

Согласно исследованиям, проведенным группой авторов (Околов И.Н., Гурченко П.А., Вохмяков А.В., 2008) основными выделенными микроорганизмами при бактериальной инфекции глаз также являлись коагулазонегативные стафилококки. Объектом исследования являлись пациенты с острым и хроническим конъюнктивитами. Для исследования авторы использовали отделяемое из конъюнктивальной полости. Результаты показали, что среди обнаруженных грамположительных кокков доля коагулазонегативных стафилококков составила более 75% [18].

Данные о видовом составе микроорганизмов, высеваемых при различной патологии переднего отрезка глаза по данным разных исследователей, представлены в табл. 3.

Сравнивая данные исследователей, полученные при обследовании здоровых и пациентов с воспалительной патологией переднего от-

дела глаза (табл. 2 и 3), становится очевидным, что многие микроорганизмы (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*) присутствуют в обеих таблицах. Это может свидетельствовать о сдерживании силами иммунной системы роста условно-патогенной бактериальной популяции на определенном уровне в состоянии здоровья. При каком-либо ослаблении иммунного контроля происходит резкое возрастание численности популяции микробов-сапрофитов, что приводит к активному воспалительному повреждению тканей глаза.

Суммируя все вышесказанное, хотелось бы еще раз подчеркнуть, что обычное спокойное состояние глаз у здоровых людей обеспечивается целым каскадом напряженной обороны глаза от излишних (внешних и внутренних) иммунных стимулов посредством разных механизмов, в том числе секрецией определенных нейтрализующих веществ (цитокинов, гормонов, гормоноподобных веществ). Если посредством травмы, хирургического вмешательства, инфекции, дистрофии, системных обменных изменений и пр. нарушается основное условие здорового функционирования глаза — иммунологическое «спокойствие», то это приводит к проникновению внутрь глаза экзо- и аутоантигенов. Независимо от причины, вызвавшей иммунный сбой, в тканях глаза формируется определенный тип реагирования — повышается уровень провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6). Эта тенденция четко прослеживается в работах отечественных и зарубежных авторов.

**ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА**

	Возбудитель	Частота выделения, %	Авторы
Часто выделяемые	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	> 48	Воронцова Т. Н. с соавт. (2010); Шаимова В.А. (2001); Околов И.Н. с соавт. (2008); Майчук Ю.Ф., Кононенко Л.А. (2008)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	40–65	Шаимова В.А. (2001); Околов И.Н. с соавт. (2008); Майчук Ю.Ф., Кононенко Л.А. (2008)
	<i>Staphylococcus spp</i>	> 20	Воронцова Т. Н. с соавт. (2010); Шаимова В.А. (2001); Майчук Ю.Ф., Кононенко Л.А. (2008)
Реже выделяемые	<i>Streptococcus spp.</i>	> 7	Шаимова В.А. (2001); Околов И.Н. с соавт. (2008)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	> 6	Шаимова В.А. (2001); Майчук Ю.Ф., Кононенко Л.А. (2008)
	<i>Haemophilus influenza</i>	> 5	Шаимова В.А. (2001)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 4	Шаимова В.А. (2001); Майчук Ю.Ф., Кононенко Л.А. (2008)

Не последнюю роль в поддержании интраокулярного гомеостаза, играет, по-видимому, нормальная микрофлора. Конъюнктивная микрофлора имеет особое, отличное от других тканей, представление (например, согласно данным литературы, в ней никогда не определяются лакто- и бифидокультуры). Как показали результаты бактериологических исследований, здоровая конъюнктива способна сдерживать рост популяций многих микробов (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Neisseria sp.*, *Enterobacter sp.* и др.). Более того, эти сапрофиты неспецифически стимулируют местные защитные реакции, тем самым поддерживая локальный иммунитет в состоянии высокой функциональной активности. Тем не менее, при определенных условиях, собственная условно-патогенная микрофлора может становиться источником бурного бактериального роста, приводя к серьезным клинически значимым осложнениям, вплоть до паноптальмита. Дальнейшее изучение закономерностей иммунологического устройства органа зрения позволит в будущем объяснить в деталях патогенез не только травматического и инфекционного воспаления глаза, но возможно и многих других, невоспалительных глазных заболеваний, также приводящих к снижению зрения вплоть до полной его потери.

## Список литературы

- Архипова Л.Т. Симпатическая офтальмия. — М., Триада. — 2006. — С.102–105.
- Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Цитокины в клинической офтальмологии. — Уфа, ГУ Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней АН РБ, ГУП РБ «Уфимский полиграфкомбинат». — 2008. — С. 11–20, 42–48.
- Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Синдром сухого глаза. СПб.: «Аполлон», 1998.— 96 с.
- Вит В.В. Строение зрительной системы человека. — Одесса: «Астропринт», 2003. — 657 с.
- Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Ефимова Е.Л., Прозорная Л.П., Михайлова М.В., Крепких Е.М. Микрофлора конъюнктивной полости и ее чувствительность к антибактериальным препаратам у детей в норме и при некоторых воспалительных заболеваниях глаз // Офтальмолог. ведомости. — 2010. — Т. III, № 2. — С. 61–65.
- Вохмяков А.В., Околов И.Н., Гурченко П.А. Выбор оптимального антибиотика для профилактики инфекционных осложнений в офтальмохирургии // Клиническая офтальмология. — 2007. — Т. 8, № 1. — С. 37–40.
- Зильбер Н.А. И.И. Мечников и учение об иммунитете // Научное наследство. — М.-Л.: Издательство АН СССР, 1948. — Т. 1. — С. 482–519.
- Каранадзе Н.А., Южаков А.М. Изучение бактериальной флоры конъюнктивы глаз и ее чувствительности к антибиотикам // Офтальмолог. журн. — 1984. — № 1. — С. 54–57.
- Каспаров А.А. Офтальмогерпес. — М.: Медицина, 1994. — 224 с.
- Керимов К.Т., Джафаров А.И., Гахраманов Ф.С. Ожоги глаз: патогенез и лечение. — М.: РАМН, 2005. — 462 с.
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — Санкт-Петербург, 2008. — С.242–243, 286–287.
- Майчук Ю.Ф. Профилактика и эпидемиология слепоты в мире. — М., 1986. — 80 с.
- Мальханов В.Б., Марванова З.Р., Шевчук Н.Е. Цитокиновый статус больных офтальмогерпесом // Вопросы вирусологии. — 2004. — № 1. — С. 28–30.
- Маркова Е.В., Климова Т.В. Анатомия, физиология и патология органа зрения. Иммунологические аспекты глазных заболеваний: учебное пособие. — Новосибирск: НГПУ, 2010. — 231 с.
- Никитин Н.А., Кузбеков Ш.Р. Роль TGFβ в офтальмологии // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 3–9.
- 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). — Режим доступа: <http://immuno.health-ua.com/article/201.html>.
17. Околов И.Н., Гурченко П.А., Вохмяков А.В. Нормальная микрофлора конъюнктивы у офтальмохирургических пациентов // Офтальмол. ведомости. — 2008. — Т. I, № 3. — С. 18–21.
  18. Околов И.Н., Гурченко П.А., Вохмяков А.В. Резистентность к антибиотикам коагулазонегативных стафилококков, выделенных у больных конъюнктивитами // Офтальмол. ведомости. — 2009. — Т. II, № 2. — С. 43–47.
  19. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. — М., 2006. — С. 168–169.
  20. Сакович В.Н. Характер микрофлоры конъюнктивальной полости глаза и ее чувствительность к антибиотикам при гнойных кератитах // Офтальмол. журн. — 1991. — № 3. — С. 189–190.
  21. Слепова О.С., Герасименко В.А., Макаров В.П., Кушнир В.Н., Захарова Г.Ю., Быковская Г.Н., Вартанян И.Р., Садрисламова Л.Ф. Сравнительное исследование роли цитокинов при разных формах глазных заболеваний. Сообщение 1. Фактор некроза опухоли альфа // Вестн. офтальмол. — 1998. — Т. 114, № 3. — С. 28–32.
  22. Сотникова Н.Ю. Иммунная система слизистых и микрофлора // Российский иммунол. журн. — 2009. — Т. 3 (12), № 2. — С. 111–120.
  23. Теплинская Л.Е., Филичкина Н.С., Матевосова К.С. Эффективность лечения увеитов препаратом суперлимф // Вестник офтальмологии. — 2005. — № 4. — С. 22.
  24. Хайтов Р.М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 636 с.
  25. Харченко Е.П., Клименко М.Н. Иммунная уязвимость мозга // Журнал неврологии и психиатрии. — 2007. — № 1. — С. 70–77.
  26. Шаимова, В.А. Изучение состава микрофлоры клинически здоровой конъюнктивы и при бактериальном кератите // Актуальные проблемы офтальмологии: сб. тез. 9-й науч.-практ. конф. — М., 2006. — С. 85–87.
  27. Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б., Марванова З.Р. Интерфероновый статус больных герпетическим кератитом // Проблемы офтальмологии. — 2007. — № 1. — С. 29–32.
  28. Шевчук Н.Е., Шамратова А.Р., Мальханов В.Б., Латыпова Э.А. Хламидийный конъюнктивит: Взаимосвязь содержания цитокинов и гликозамингликанов в сыворотке крови // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 52–54.
  29. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
  30. Abu el-Asrar A.M., Geboes K., Tabarra K.F., Van den Oord J.J., Missotten L. Immunopathogenesis of vernal keratoconjunctivitis // Bull. Soc. Belge Ophthalmol. — 1996. — Vol. 261. — P. 15–24.
  31. Gorbach S. Lactic acid bacteria and human health // Ann. Med. — 1990. — Vol. 22, N 1. — P. 37–41.
  32. Grajewski R.S., Hansen A.M., Agarwal R.K., Kronenberg M., Sidobre S., Su S.B., Silver P.B., Tsuji M., Franck R.W., Lawton A.P., Chan C.C. Caspi R.R. 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. — Vol. 181. — P. 4791–4797.
  33. Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease // The Lancet. — 2003. — Vol. 361, N 8. — P. 512–519.
  34. Hankiewicz J., Swierczek E. Lysozyme in human body fluids // Clin. Chim. Acta. — 1974. — Vol. 57, N 3. — P. 205–209.
  35. Kasp-Grochowska E., Graham E., Sanders M.D., Dumonde D.C., Kozak Y., van Tuyen V., Faure J.P. Autoimmunity and circulating immune complexes in retinal vasculitis // Trans. Ophthalmol. Soc. UK. — 1981. — Vol. 101. — P. 342–348.
  36. Kazama H., Ricci J.-E., Herndon J.M., Hoppe G., Green D.R., Ferguson T.A. Immune tolerance by apoptotic cells requires caspase dependent oxidation of HMGB1 // Immunity. — 2008. — Vol. 29. — P. 21–31.
  37. Khanna K.M., Lepisto A.J., Decman V., Hendricks R.L. Immune control of herpes simplex virus during latency // Curr. Opin. Immunol. — 2003. — Vol. 3, N 16. — P. 463–469.
  38. Kirkwood B. J. Normal flora of the external eye // J. Amer. Sci. Ophthalm. Regist. Nurs. — 2007. — Vol. 32, N 1. — P. 12–13.
  39. Lacombe M.S., Martin C.M., Galera G., Gómez Vidal M.A., Collantes Estévez E., Ramírez Chamond R., Omar M.M. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor- $\alpha$  in clinical uveitis // Ophthalmic. Res. — 2001. — Vol. 33, N 5. — P. 251–255.
  40. Lenardo M.J. Introduction: The molecular regulation of lymphocyte apoptosis // Semin. Immunol. — 1997. — Vol. 9. — P. 1–5.
  41. Litman G., Cannon J., Dishaw L. Reconstructing immune phylogeny: new perspective // Nat. Rev. Immunol. — 2005. — Vol. 5, N 11. — P. 866–879.
  42. Matsuda A., Tagawa Y., Matsuda H. TGF $\beta$ 2, tenascin, and integrin  $\beta$ 1 expression in superior limbic keratoconjunctivitis // Jpn. J. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 43, N 4. — P. 251–256.
  43. McInnis K.A. et al, Synthesis of alpha-chemokines IP-10, I-TAC, and MIG are differentially regulated in human corneal keratocytes // Investigative ophthalmology and visual science. — 2005. — Vol. 46, N 5. — P. 1668–1674.
  44. Medawar P.B. The uniqueness of the individual. — N.Y.: Basic Books, Inc., 1957. — 192 с.
  45. Medawar P.B. Immunological tolerance // Les prix Nobel en 1960. — Stockh., 1961. — P. 125–134.
  46. Mondal S.K. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in conjunctiva // Ind J. Pathol. Microbiol. — 2008. — Vol. 51, N 3. — P. 407–408.

47. Nelson J. The conjunctiva: normal flora // *Cornea: Fundamentals of cornea and external disease* / Eds. J. Nelson, J. Cameron, J. Krachmer, D. Palay. — 1998. — Vol. 1. Mosby CD on-line.
48. Niederkorn J.V. Mechanisms of immune privilege in the eye and hair follicle // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* — 2003. — Vol. 8, N 2. — P. 168–172.
49. Nussenblatt R.B., Palestine A.G. *Uveitis. Fundamental and clinical practice.* — Chicago—London: Year book medical publishers, Inc., 1989. — 443 p.
50. Pelczar M.J., Chan E.C.S., Kreig N.R. *Microbiology.* — 5th ed. — N.Y.: McGraw-Hill Book Company, 1986.
51. Rosebury T. *Microorganisms indigenous to man.* — N.Y., 1962. — P. 45–65.
52. Sonoda K.H., Nakamura T., Young H.A., Hart D., Carmeliet P., Stein-Streilein J. NKT cell-derived urokinase-type plasminogen activator promoted peripheral tolerance associated with eye // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 179. — P. 2215–2222.
53. Streilein J.W. Occular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature // *Nature Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 3, N 11. — P. 879–889.
54. Takizawa T., Fucuda R., Miyawaki T., Ohashi K, Nakanishi Y. Activation of apoptosis Fas antigen encoding gene upon influenza virus infection involving spontaneously produced beta-interferon // *Virology.* — 1995. — Vol. 209. — P. 288–296.
55. Hoang-Xuan T., Baudouin C., Creuzot-Garcher C. *Inflammatory diseases of the conjunctiva.* — N.Y.: Thieme, 2001. — 297 p.
56. Wadell G. Molecular epidemiology of human adenoviruses // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 1999. — Vol. 110. — P. 191–220.
57. Wilhelmus K., Robinson N., Font R., Hamill M.B., Jones D.B. Fungal keratitis in contact lens wearers // *Am. J. Ophthalmol.* — 1988. — Vol. 106. — P. 708–714.
58. Youmans G.P., Paterson P.Y, Sommers H.M. *The biologic and clinical basis of infectious diseases.* — Philadelphia: WB Saunders, 1975. — 750 p.