



# Иммунные особенности органа зрения

Дьяков И.В. Л-429



Иммунитет представляет собой совокупность клеток иммунной системы и гуморальных соединений, которые распознают и быстро реагируют на внедрение чужеродных агентов. Оба компонента иммунной системы имеют свои определенные функции, в то же время они работают во взаимодействии друг с другом. Иммунный ответ состоит из двух фаз: распознавание патогена и уничтожение (элиминация) патогена. Уничтожение антигенов реализуется посредством воспаления.

В то же время иммунный ответ несет в себе потенциальную **угрозу** за счет разрушительного характера воспалительного процесса, который проявляется следующими явлениями:

- Гиперемия
- Гипертермия
- Отёк
- Боль
- Нарушение функции

Структурно процесс воспаления делится на стадии:

- Альтерация — повреждение клеток и тканей
- Экссудация — выход жидкости и клеток крови из сосудов в ткани и органы
- Пролиферация (или продуктивная стадия) — размножение клеток и разрастание ткани, в результате чего и происходит восстановление целостности ткани (репарация)



В органе зрения представлены все звенья иммунной защиты. Врожденная иммунная защита глаза включает в себя три линии защиты:

- Анатомические барьеры (механические, химические, биологические)
- Гуморальный барьер
- Клеточный барьер

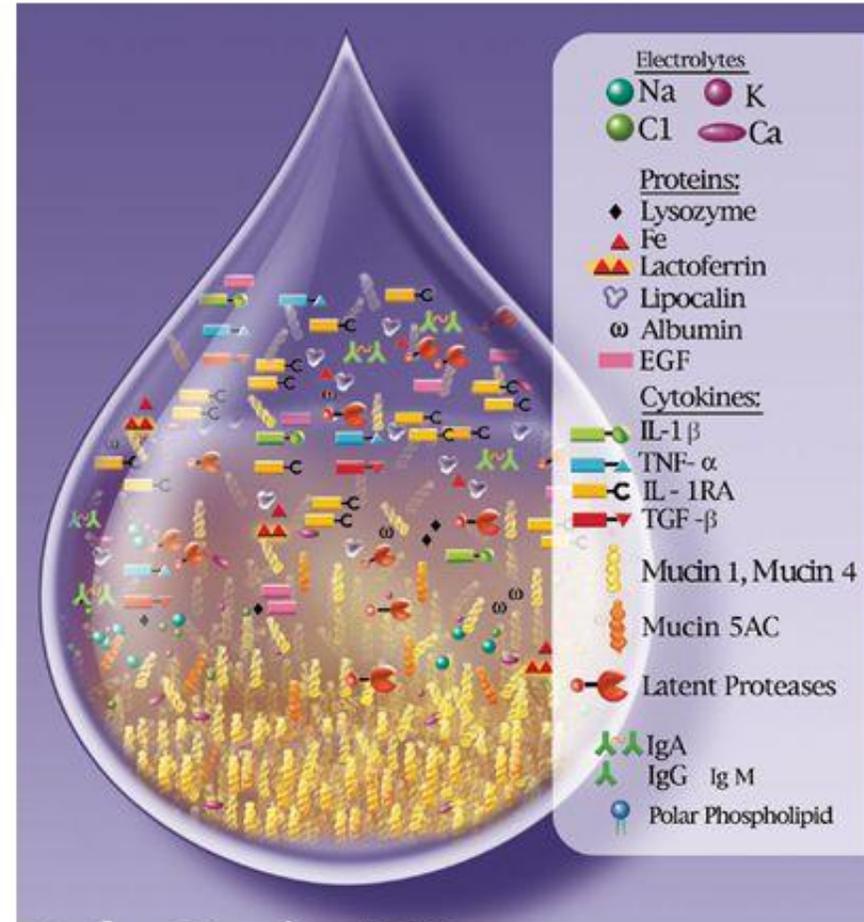
# Анатомические барьеры

Веки и ресницы защищают поверхность глаза от чужеродных агентов.

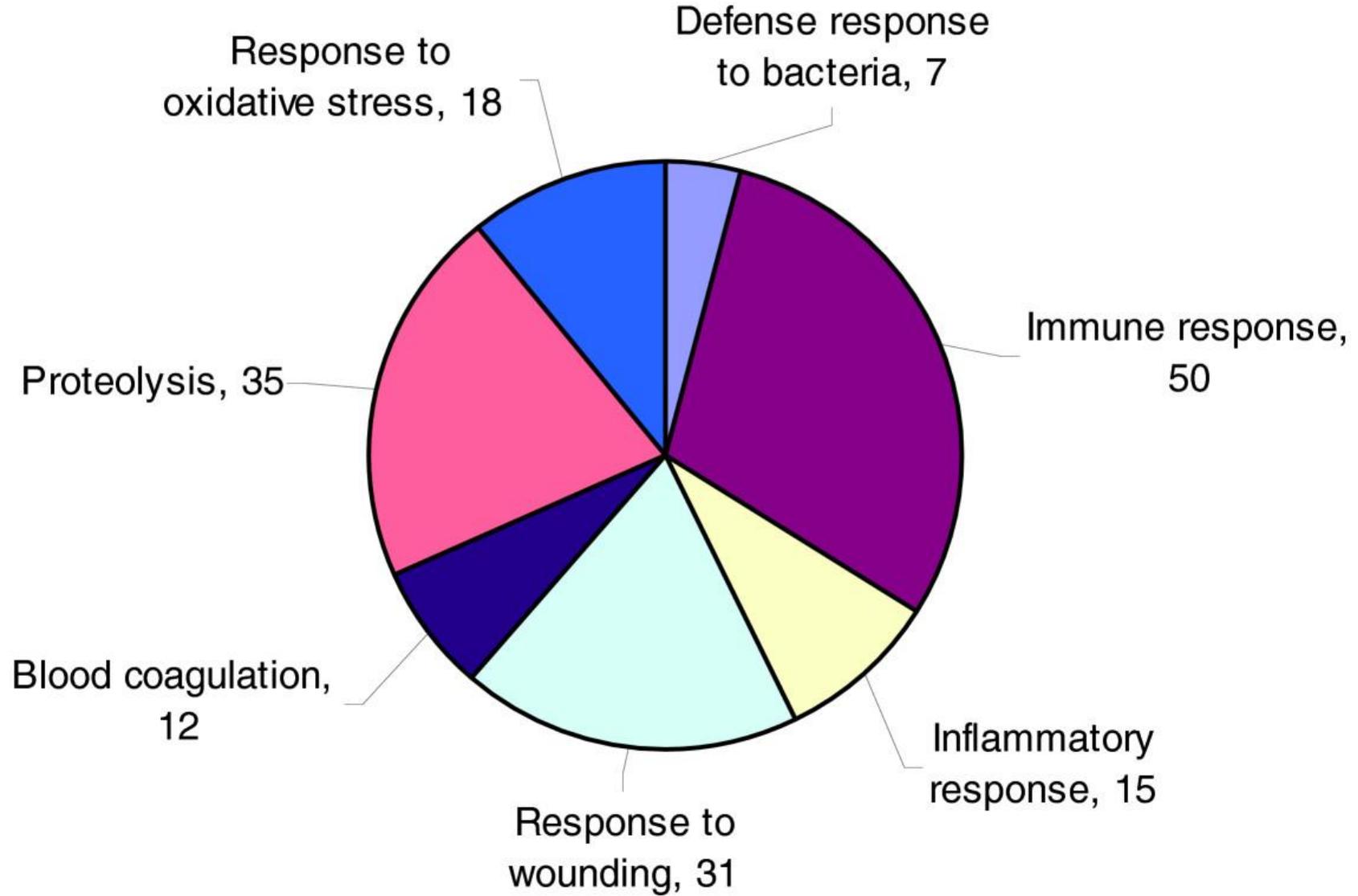
Эпителий роговицы выступает в качестве барьера, защищает глаз за счет своей способности отторгать зараженные клетки и восстанавливаться в кратчайшие сроки. Еще одним препятствием к проникновению патогена выступает задняя капсула хрусталика. Большое значение в защите поверхностных структур глаза имеет слеза и, в частности, слезная пленка, в которой в небольшом количестве постоянно присутствует множество противомикробных веществ.

## ■ Complex Mixture

- Antimicrobial proteins
- Growth factors
- Cytokines
  - suppress inflammation
- Mucin secreted by **goblet cells**
  - Viscosity
- Electrolytes
  - Osmolarity



# GO biological process





Муциновый и водный слои слезной пленки содержит **муцины** – высокомолекулярные тяжелые гликопротеины, которые служат физическим барьером.

Наиболее изученными защитными факторами слезы являются: **лизоцим**, который разрушает клеточные стенки бактерий путем гидролиза пептидогликана в их структуре, и **фосфолипаза A2**, разрушающая бактериальные мембраны путем гидролиза фосфолипидов, а также **лактоферрин**, способный связывать ионы железа в слезной пленке, необходимые для микробного роста и метаболизма, ингибировать адгезию бактерий и их внутриклеточное вторжение, усиливать сигналы апоптоза в инфицированных клетках и бактерицидную активность нейтрофилов.

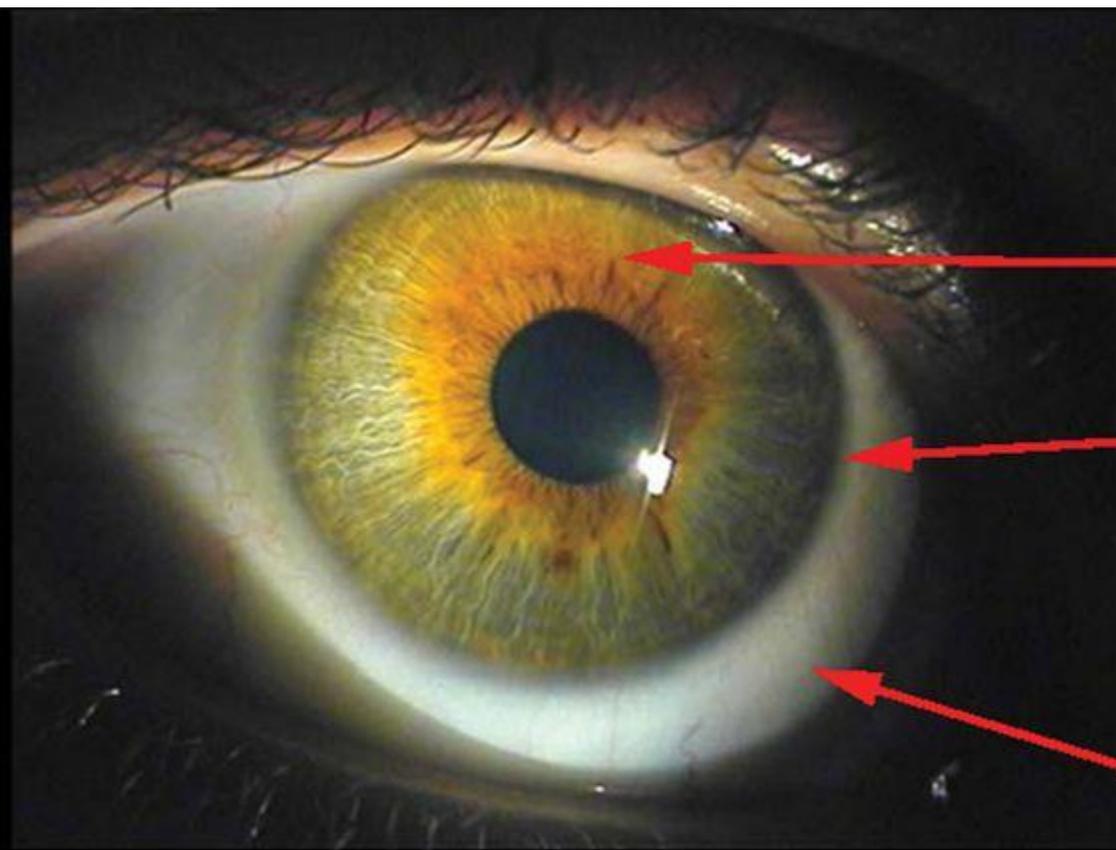
Секреторный **IgA** связывается с антигенами микроорганизмов на поверхности глаза и задерживает их присоединение и внедрение в клетки роговицы и конъюнктивы. В последние годы активно изучаются другие антимикробные белки, продуцируемые клетками роговицы, в частности: **кателицидин (LL-37)** и **дефензины**, способные разрушать мембраны микробных клеток и обладающие хемотаксическим действием для нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток. Кроме того, дефензины стимулируют пролиферацию эпителия, секрецию цитокинов и стимуляцию высвобождения гистамина из тучных клеток.

Активация врожденной иммунной системы начинается в ответ на возбуждение паттернраспознающих рецепторов (PRRs), известных как Toll-подобные (TLRs) и NOD-подобные рецепторы (NLRs). TLRs являются трансмембранными белками и экспрессируются на поверхности клеток. При присоединении к мембране патогена происходит активизация TLRs и передача сигнала внутрь клетки, запускающие каскад реакций активации фактора транскрипции, ядерного фактора каппа-B (NF-κB), и экспрессии противовоспалительных молекул: TNF-α, IL-1 и IL-2. TLRs обнаружены на глазной ткани как в переднем, так и заднем отрезке глаза, включая роговицу, радужку, цилиарное тело, сосудистую оболочку и пигментный эпителий сетчатки. NOD-подобные рецепторы определяются в цитоплазме клеток и обнаруживают присутствие микробных молекул внутри клетки-хозяина. NLRs распознают вещества, которые образуются при повреждении клеток организма (АТФ, кристаллы мочевой кислоты и др.) и вызывают развитие воспалительного процесса в основном за счет образования IL-1 $\beta$ , IL-18 и других провоспалительных цитокинов.

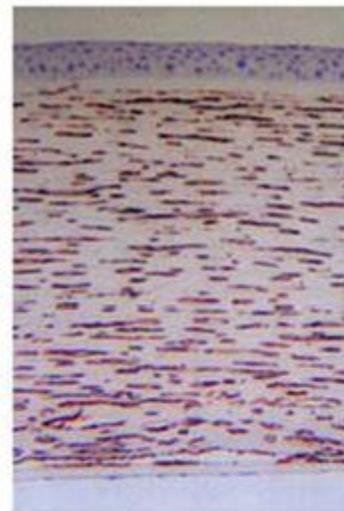
Kawai T., Akira S. TLR signaling / T. Kawai, S. Akira //Semin. Immunol. – 2007. – Vol. 19. – P. 24-32.

Lambiase A., Micera A., Sacchetti M., Mantelli F., Bonini S. Toll-like receptors in ocular surface diseases: overview and new findings.– Clin Sci (Lond). – 2011. – May. – 120 (10). – P. 441-50.

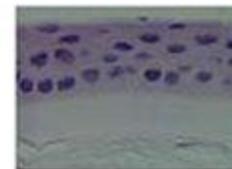
Толл-рецепторы – распознающие рецепторы врожденной иммунной системы и глаз (литературный обзор) [Электронный ресурс] / М.З. Саидов, Н.С. Гаджиева, Н.А. Гаврилова, А.В. Шацких [и др.] // Офтальмохирургия. – 2012. – № 3.



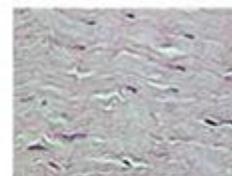
**CORNEA**



epithelium  
TLR1-10

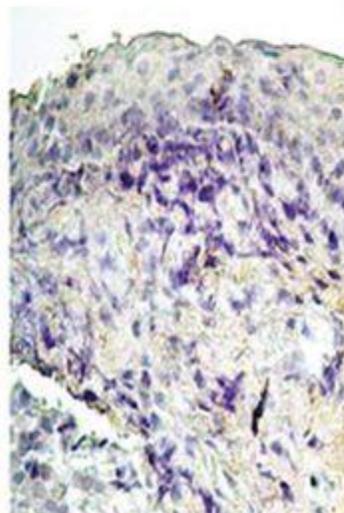


stroma  
(fibroblasts)  
TLR1-10

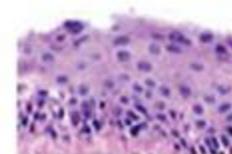


endothelium

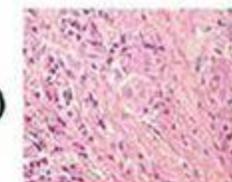
**LIMBUS**  
TLR1-6,9



epithelium  
TLR1-10



stroma  
(immune cells)  
TLR4,5,9



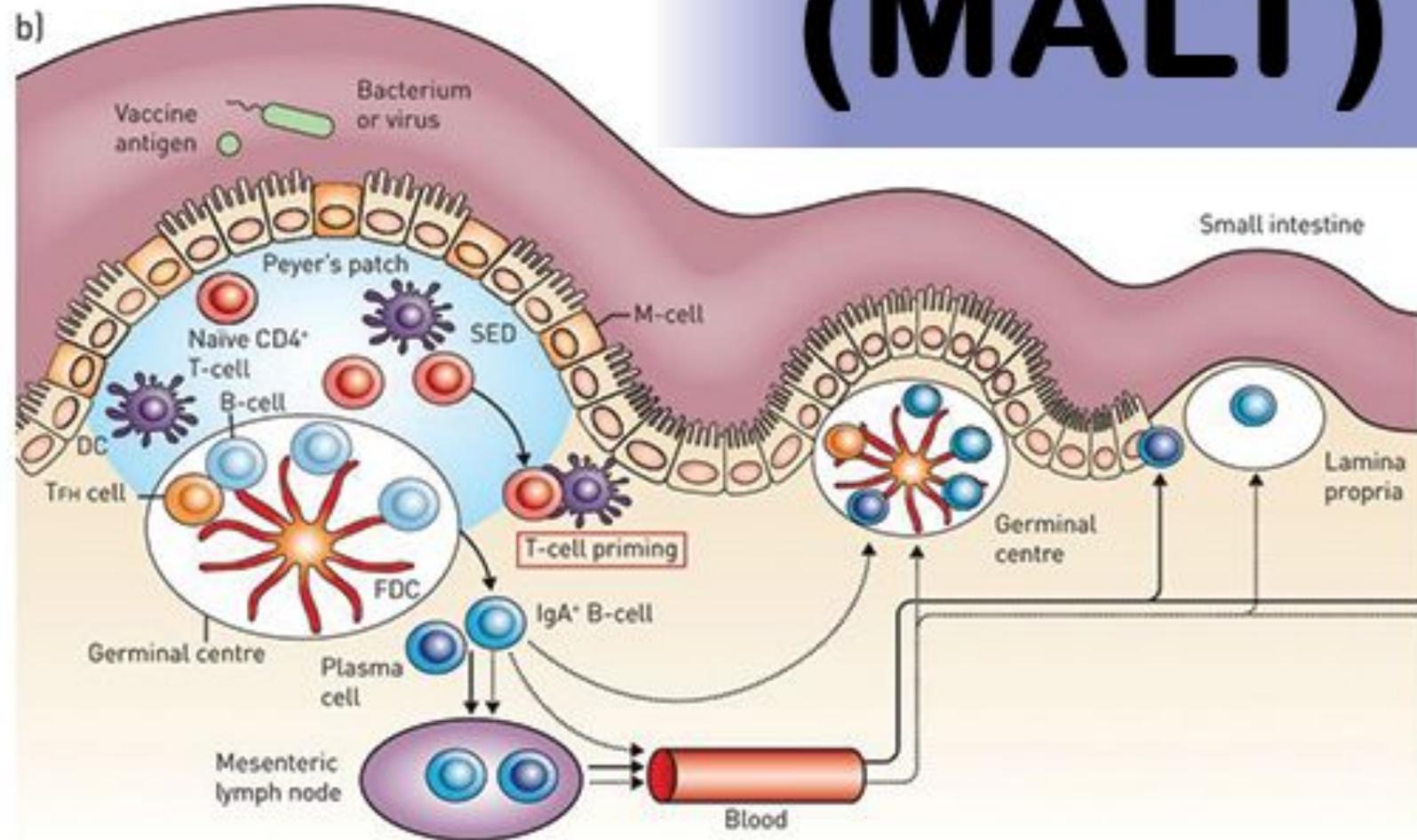
**CONJUNCTIVA**

# MALT

Основным путем реализации защитной функции передней поверхности глаза является активация лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (мукоза-ассоциированная лимфоидная ткань – MALT).

# Mucosa Associated Lymphoid Tissues

## (MALT)



# MALT

**Свободные клетки** (Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, дендритные клетки, эозинофилы, тучные клетки).

Способны мигрировать и осуществлять защитную функцию, взаимодействовать с внеклеточным матриксом посредством различных активных молекул (цитокины, хемокины и молекулы адгезии).



**Фиксированные клетки** (фибробласты).  
Отвечают за продукцию компонентов соединительной ткани

Главными антигенпрезентирующими клетками MALT являются **дендритные клетки**.

При **экспрессии** на этих клетках HLA II класса будет смещение иммунного ответа в сторону Т-хелперов 1 класса и продукции **провоспалительных** цитокинов (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), которые активируют цитотоксические Т-клетки и макрофаги.

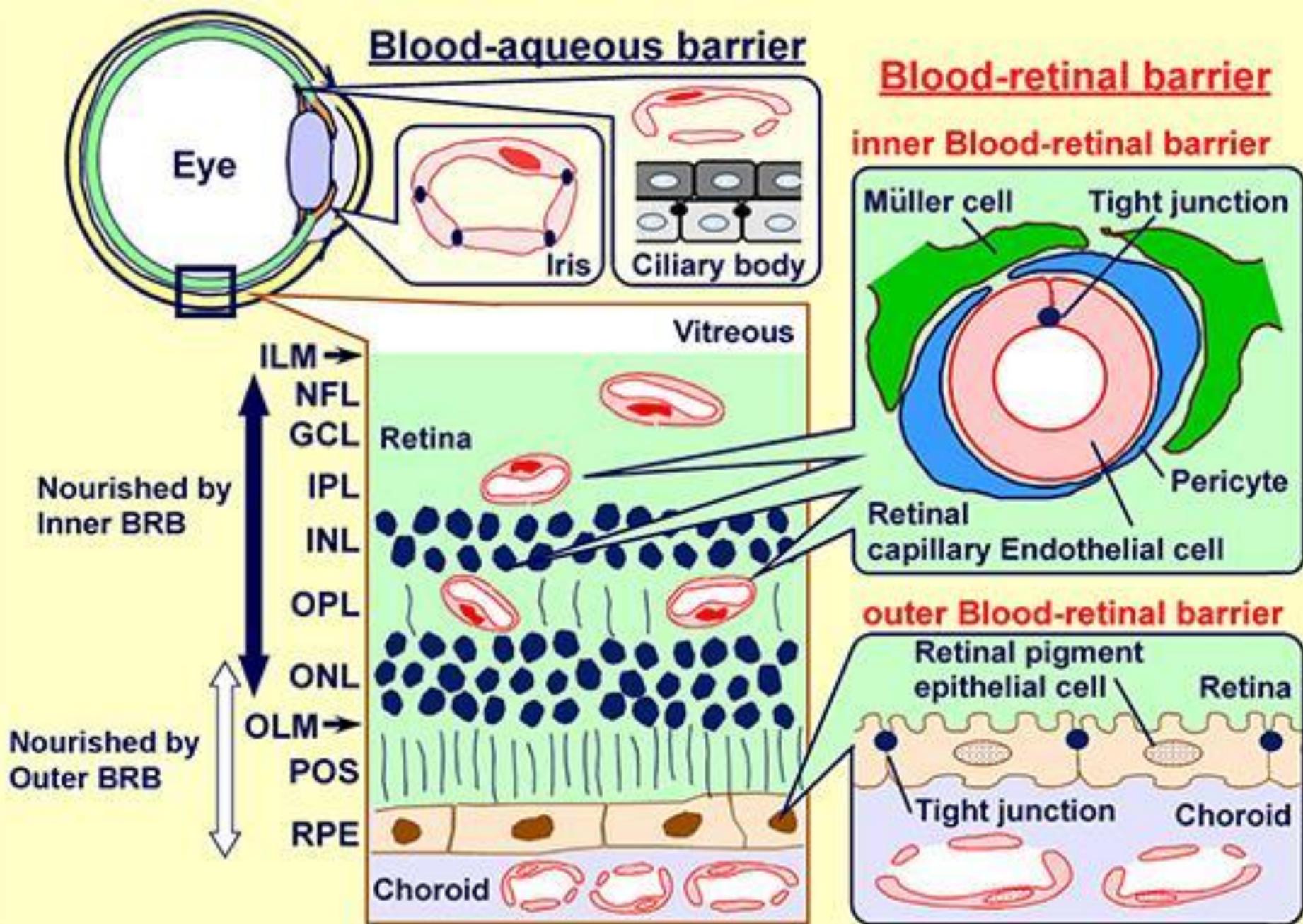
Если активированные дендритные клетки **не имеют** на своей клеточной мембране HLA II класса, то запускается **противовоспалительный** каскад реакций (выработка IL-4, IL-10, TGF- $\beta$  для Т-хелперов 3-го класса).

Проникновение антигенпрезентирующих клеток непосредственно **в фолликулы** MALT вызывает пролиферацию **В-лимфоцитов**, которые способны синтезировать иммуноглобулины. При попадании эффекторных клеток в сосудистое русло возможно развитие системной реакции. Появление комплекса антиген+антитело активирует еще один защитный путь – **систему комплемента**. Ее составляющие (С3 и С4) экспрессируются в слезной пленке и участвуют в хемотаксисе и лизисе бактерий. Определенный низкий уровень активированного комплемента присутствует в неинфицированных глазах, что обеспечивает быструю активацию полного каскада системы комплемента при проникновении патогена.

# Защита заднего отрезка глаза

В основном осуществляется за счет **гематоофтальмического барьера**, образованного эндотелием капилляров сетчатки и радужной оболочки, цилиарным эпителием и пигментным эпителием сетчатки. Различают следующие части барьера: гемато-водянистый барьер (цилиарный эпителий и капилляры радужной оболочки), а также гемато-ретиальный барьер (ГРБ), состоящий из внешнего и внутреннего отделов. **Внутренний** ГРБ характеризуется плотными контактами и отсутствием фенестр между эндотелиальными клетками кровеносных сосудов сетчатки (для внутренних слоев) подобно гематоэнцефалическому барьеру.

**Внешний** ГРБ образуется пигментным эпителием сетчатки (для наружных слоев). Клетки этого слоя сетчатки фагоцитируют патогены, выделяют хемоаттрактанты и презентуют их антиген сенсibilизированным Т-клеткам.



**Schematic diagram of the blood-retinal barrier**

# Иммунная привилегия

Важной особенностью работы иммунной системы глаза является врожденная иммунная привилегия – способность иммунной системы защищать организм без повреждения его тканей (без возникновения воспаления).



В осуществлении иммунной привилегии глаза одновременно участвуют врожденный и приобретенный иммунный ответы, в совокупности образующие «пассивные» и «активные» факторы защиты.

К «**пассивным**» факторам относятся: особенности «иммуноархитектоники» глаза, гематоофтальмический барьер, препятствующий в норме доступу в глаз эффекторных Т-клеток и антител, а также отсутствие во внутренних отделах глаза подлинной лимфатической дренажной системы, что ограничивает возможность внутриорганной сенсибилизации лимфоцитов.

Мезенхимальные стромальные клетки глаза редко экспрессируют молекулы МНС классов I и II, необходимые Т-клеткам для распознавания антигенов. В итоге эти "пассивные" факторы ограничивают развитие иммуногенных реакций, в значительной степени уменьшая проявление локального воспаления.



В качестве «**АКТИВНЫХ**» факторов рассматривают конститутивную экспрессию на поверхности внутриглазных клеток молекул Fas-лиганд (индуцируют апоптоз), мембранных ингибиторов, компонентов активации комплемента. Этот механизм может быть причиной уничтожения сенсibilизированных Т-лимфоцитов при их встрече с антигеном внутри глаза.

Кроме того, во влаге передней камеры глаза присутствуют факторы, способные **ПОДАВЛЯТЬ** и регулировать функцию иммунных клеток: трансформирующий фактор роста (TGF-P-2),  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон, вазоактивный кишечный полипептид, кальцитонинсвязанный пептид, свободный кортизол, рецепторный антагонист IL-1.

# Симпатическое воспаление глаза

Симпатическая (сочувствующая) офтальмия — это воспаление второго, до этого времени здорового глаза в ответ на травму первого.

Симпатическое воспаление глаза носит вялотекущий тяжелый характер фибринозно-пластического иридоциклита – воспаления радужной оболочки переднего отдела глазного яблока и представляет значительные трудности в лечении.

Основной причиной симпатического воспаления глаза является передний увеит – воспаление сосудистой оболочки глаза, в результате глубокой прободной раны или осложнения после операции на глазах. В редких случаях причиной заболевания могут быть опасные глазные контузии.



Первые симптомы симпатического воспаления появляются не ранее чем через 14 дней, поздние могут возникнуть через много месяцев и даже лет. В здоровом глазу сначала отмечаются легкая болезненность, светобоязнь, слабо выраженная (заметная только в процессе обследования) перикорнеальная инъекция сосудов. Позднее появляются преципитаты на задней поверхности роговицы, нарушается четкость рисунка радужки, сужается зрачок, образуются задние синехии, происходят сращение и заращение зрачка. Глазная гипертензия сменяется гипотензией, а затем субатрофией глазного яблока. Клиническая и гистологическая картины воспаления первого и второго глаза очень похожи. Воспаление в первом, травмированном, глазу называют "симпатизирующим", а во втором — "симпатическим". Симпатическая офтальмия может проявляться в виде нейроретинита или очагового хориоидита и осложняться отслойкой сетчатки. В настоящее время установлена ведущая роль в развитии симпатической офтальмии аутоиммунных реакций с формированием гиперчувствительности замедленного типа и образованием гуморальных антител к увеаретинальным антигенам с развитием в последующем вторичной иммунологической недостаточностью.

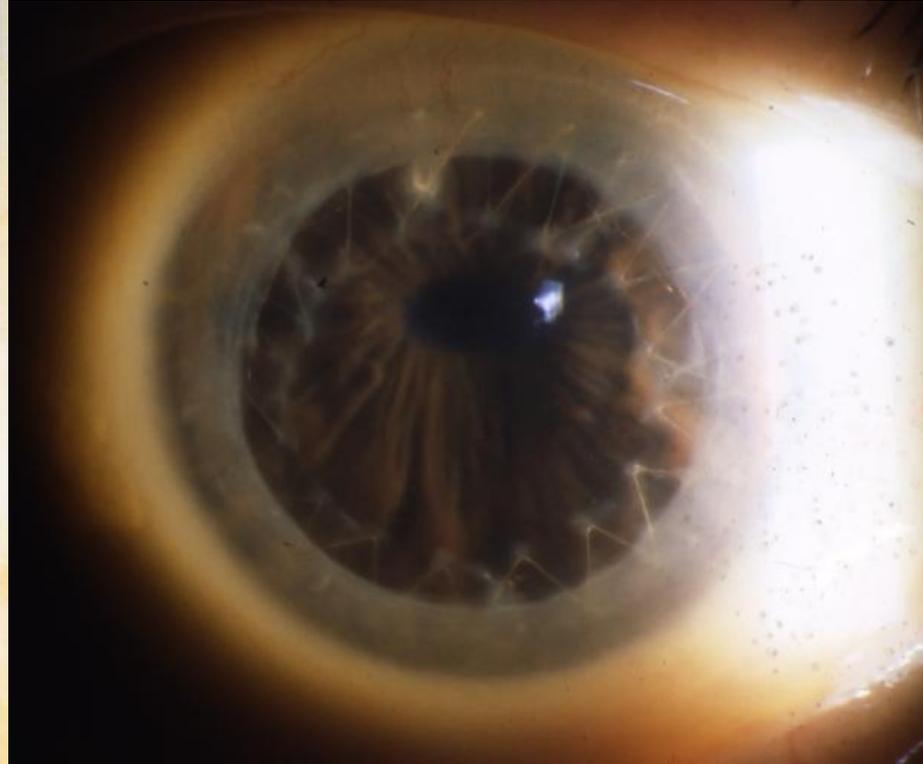
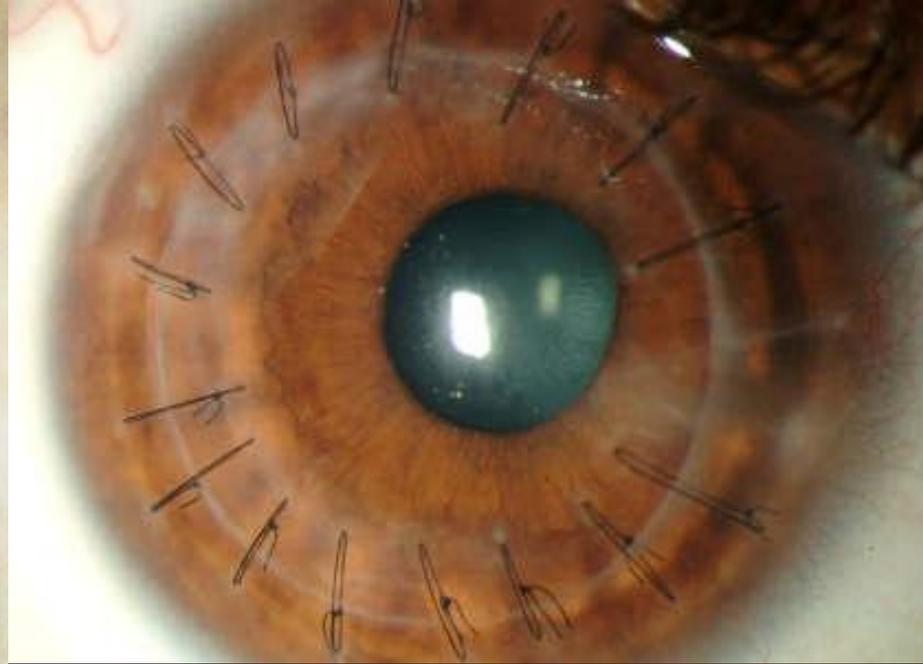
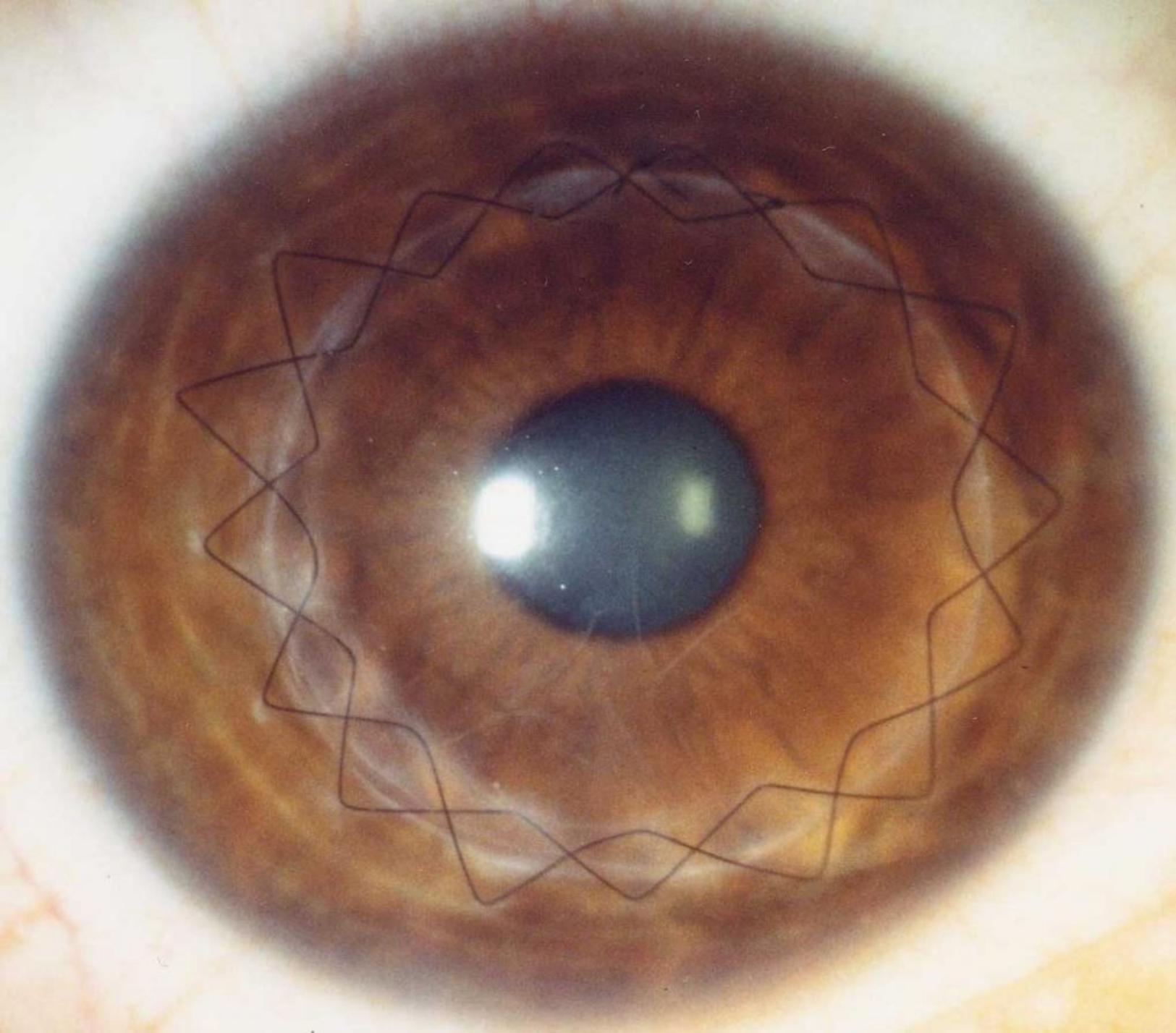


Проникающие ранения глазного яблока влекут за собой тяжелые осложнения, при возникновении которых существует опасность не только гибели травмированного глаза, но и развития симпатической офтальмии второго, здорового, глаза, которое наблюдается в 0,1—0,2 % случаев после проникающей травмы и 0,06—0,07 % — после внутриглазных операций.

Удаление слепого травмированного глаза, являющегося источником аутоенсибилизации, может служить надежной мерой профилактики развития симпатической офтальмии на здоровом глазу, если операция была выполнена в течение 14 дней после ранения.

# Трансплантация

Некоторые особенности иммунной защиты глаза дают возможность трансплантации. В частности такие свойства роговицы как аваскулярность и относительная простота гистологического строения делают возможными операции по ее пересадке. Операция по трансплантации роговицы называется кератопластикой





Опыты по пересадке роговицы, как у животных, так и людей, предпринимались еще в XIX веке, но неизменно оканчивались неудачей. Первой удачной пересадкой считается операция, проведенная 7 декабря 1905 года Эдуардом Цирмом. Сообщение об успехе Эдуарда Цирма сподвигло других офтальмологов опробовать этот метод лечения, но их попытки приводили к помутнению трансплантата со временем. Лишь в 1930-х годах ведущие микрохирурги стали сообщать о целых сериях успешных пересадок. В СССР пионером кератопластики был Владимир Филатов, который установил, что если совершать пересадку небольшого фрагмента роговицы, размером порядка 2 мм, то помутнения не происходит. На Западе пионером кератопластики был Рамон Кастровьехо, значительно усовершенствовавший операцию пересадки роговицы, превративший её из редчайшего экспериментального вмешательства в эффективную хирургическую процедуру. Создание новых инструментов, шовного материала, появление антибиотиков и кортикоидов, учреждение банков хранения глаз позволило к 1960-м годам поставить операцию на поток, добиваясь всё более высоких результатов.