



¹ Санкт-Петербургский филиал Национального медицинского исследовательского центра «Межотраслевой научно-технический комплекс „Микрохирургия глаза“» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

³ Санкт-Петербургский государственный университет

Механизмы иммунной привилегии глаза и их роль в патогенезе неинфекционных увеитов

И.Е. Панова, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, В.Г. Гвазава¹

Адрес для переписки: Виктория Гиевна Гвазава, gvazava-sochi@mail.ru

Для цитирования: Панова И.Е., Гвазава В.Г. Механизмы иммунной привилегии глаза и их роль в патогенезе неинфекционных увеитов. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (6): 34–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-6-34-41

Иммунный ответ организма на антиген предполагает возникновение каскада сложных клеточных иммунных реакций и воспаления, жизненно необходимых для защиты от опасных возбудителей. Однако это часто сопряжено с неспецифическим повреждением близлежащих тканей. Подобный местный ответ позволяет локализовать проблему и не допустить распространения инфекции на соседние области. Большинство органов и тканей способны переносить такие реакции без значимых последствий. Однако в ряде случаев защитные механизмы препятствуют распространению воспаления, если оно угрожает целостности органа и нарушению его функции. Наиболее яркими примерами таких «иммунологически привилегированных» органов являются глаз и мозг. Под иммунной привилегией понимают особый статус, когда появление антигена не приводит к классическому воспалительному иммунному ответу. Иммунная привилегия считается эволюционной адаптацией, обеспечивающей дополнительную защиту уязвимых тканей от потенциально повреждающих эффектов иммуногенного воспаления. В статье описаны основные механизмы иммунной привилегии глаза, проанализирована роль иммунной привилегии в патогенезе неинфекционных увеитов.

Ключевые слова: иммунная привилегия глаза, неинфекционные увеиты, феномен иммунного отклонения передней камеры

Введение

К иммунопривилегированным тканям и органам относят глаз, мозг, матку, плаценту и плод во время беременности, яичники, яички, печень, кишечник, поджелудочную, щитовидную и парашитовидную железы, волосяные фолликулы, кору надпочечников, хрящи, простату, а также опухоли [1–3]. Для глаза таковыми являются хрусталик, роговица и сетчатка. Иммунопривилегированные ткани характеризуются сопротивлением иммунному отторжению при

пересадке в традиционные (непривилегированные) участки [2].

Феномен иммунной привилегии глаза играет важную роль в офтальмологии, в частности в успехе аллотрансплантации роговицы [4–6], патогенезе неинфекционных увеитов [7, 8], трансплантации клеток и тканей сетчатки [9, 10], росте внутриглазных опухолей [11–13], хронизации инфекционных процессов [14], патогенезе стромального кератита, обусловленного вирусом простого герпеса [15, 16], и дегенеративных заболеваний сетчатки [17].

Механизмы иммунной привилегии

Механизмы иммунной привилегии обеспечиваются наличием гематоретинального барьера, отсутствием эфферентных лимфатических сосудов, иммуносупрессивным микроокружением – присутствием растворимых и мембранных иммуоингибирующих молекул в глазу, недостатком антигенпрезентирующих клеток (АПК), экспрессирующих МНС типа II, индукцией системного иммунного ответа по типу иммунного отклонения передней камеры (ACAID). В работе R.R. Caspi выделены следующие компоненты иммунной привилегии: сепарация, ингибирование и регуляция [18]. Сепарация – это пассивный локальный механизм, включающий в себя гематоретинальный барьер и отсутствие эфферентных лимфатических сосудов. Ингибирование также является локальным, однако активным механизмом, к которому относят присутствие растворимых и связанных с клетками иммуоингибирующих молекул в глазу, недостаток АПК, экспрессирующих МНС типа II. Регуляция – системный активный механизм иммунной привилегии, который проявляется в виде индукции системного иммунного ответа по типу ACAID.

Роль гематоретинального барьера и эфферентных лимфатических сосудов в иммунной привилегии глаза

Задний отрезок глаза изолирован от циркулирующих иммунных элементов гематоретинальным барьером, состоящим из пигментного эпителия сетчатки (наружный гематоретинальный барьер) и эндотелиальных клеток сосудов сетчатки (внутренний гематоретинальный барьер). Внутренний гематоретинальный барьер представлен нервно-сосудистой единицей, которая состоит из эндотелиальных клеток сосудов, перицитов, глиальных клеток и нейронов [19]. Эндотелиальные клетки сосудов сетчатки нефенестрированы и имеют плотные соединения, ограничивающие диффузию макромолекул более 10 кДа и клеток из крови в глаз. В отличие от заднего сегмента плотные соединения между соседними эндотелиальными клетками сосудов, выстилающими структуры переднего сегмента, обеспечивают гемато-водный барьер, предотвращающий проникновение больших молекул из кровотока. Тем не менее этот барьер является односторонним, поскольку водянистая влага дренируется через трабекулярную сеть и шлеммов канал в кровоток.

Клетки пигментного эпителия сетчатки поддерживают статус иммунной привилегии за счет экспрессии поверхностных лигандов и растворимых молекул, таких как CD86 (B7-2), трансформирующий фактор роста (TGF) бета, тромбоспондин 1, лиганд 1 запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1/B7-H1) и цитотоксический антиген 2-альфа, связанный с Т-лимфоцитами [20]. Ингибирующие сигналы пигментного эпителия способны вызывать гибель активных иммунных клеток или превращать их в иммуносупрессивные или регуляторные клетки [20, 21]. В норме клетки пигментного эпителия

могут повышать экспрессию интерлейкина (ИЛ) 1-бета, ИЛ-6, аргиназы 1 и пентраксина 3 (PTX3) и подавлять экспрессию TNF (tumor necrosis factor – фактор некроза опухоли) альфа и ИЛ-12 в макрофагах. При нормальных физиологических условиях клетки пигментного эпителия модулируют фенотип и функцию макрофагов, а также повышают их способность фагоцитировать апоптотические Т-клетки [17]. Клетки пигментного эпителия продуцируют ИЛ-33, влияющий на течение увеита на протяжении всего заболевания [22].

Несмотря на то что гематоретинальный барьер эффективен против проникновения белков, в том числе антител и компонентов комплемента, он способен пропускать активированные Т-лимфоциты, сенсibilизированные к S-антигену сетчатки, приводя к инициации экспериментального аутоиммунного увеита с развитием деструктивного воспаления, разрушающего гематоретинальный барьер [23], причем для этого необходимо менее 15 таких клеток [18].

Ранее считалось, что лимфатический дренаж из глаза полностью отсутствует и не существует четких доказательств того, что лимфатические сосуды дренируют внутриглазные и орбитальные ткани. В настоящее время в ряде исследований доказано обратное. В исследовании R.M. Egan и соавт. после инъекции антигена в заднюю камеру глаза трансгенных мышей специфические Т-клетки накапливались в поднижнечелюстном лимфатическом узле в течение трех дней. К шестому дню их количество уменьшалось, но они были способны пролиферировать и секретировать ИЛ-2 в ответ на стимуляцию антигеном. Напротив, после внутривенной инъекции антигена Т-клетки накапливались в паракортикальных областях поднижнечелюстного лимфатического узла в сопоставимых количествах, но не пролиферировали и не секретировали ИЛ-2. Это указывает на то, что поднижнечелюстной лимфатический узел является первичным пограничным местом для ранней клональной экспансии антигенспецифических Т-клеток после внутриглазного введения антигена [24]. Экспериментально доказано, что удаление поднижнечелюстного лимфатического узла предотвращает отторжение роговичного трансплантата [25].

Н. Хи и соавт., изучив образцы глазных тканей мышей методами иммуногистохимии, конфокальной микроскопии и проточной цитометрии, проанализировали распределение клеток с рецептором лимфатического эндотелия (LYVE-1), подопланином, Flt4/VEGFR3, Sca-1, CD11b или F4/80. Авторы обнаружили лимфатические сосуды в задних областях экстраокулярных мышц, а также большую популяцию неэндотелиальных LYVE-1(+)- и Flt4/VEGFR3(+)-клеток, распределенных отдельно во всех тканях глаза, кроме центра роговицы. Фенотипический анализ этих клеток показал, что они являются макрофагами. Исследователи предположили, что субпопуляция LYVE-1(+) макрофагов костного мозга может представлять собой резидентные клетки-предшественники, необходимые для образования *de novo* глазных/орбитальных

лимфатических сосудов при патологических состояниях [26].

Согласно концепции D.L. Drayton и соавт., «эктопические», или третичные, лимфоидные органы представляют собой скопления клеток, которые формируются во время хронического воспаления в процессе лимфоидного неогенеза и не ограничиваются анатомической локализацией [27]. Применение данной концепции в отношении иммунопривилегированных тканей изначально было спорным, но теперь есть веские доказательства, что лимфоидные фолликулы могут развиваться в мозговых оболочках центральной нервной системы (ЦНС). При аутопсийном исследовании ткани мозга пациентов с вторичным прогрессирующим рассеянным склерозом обнаружены фолликулы, распределенные по всему переднему мозгу, в мозговых оболочках, входящих в борозды головного мозга [28]. Фолликулоподобные структуры обнаружены при иммуногистохимическом исследовании в сосудистой оболочке глаза при хроническом неинфекционном увеите [29].

Антигены могут выходить из глаза и накапливаться в лимфатических узлах. Тем не менее имеются веские доказательства, что основная часть антигена, введенного в переднюю камеру, попадает в венозный кровотока и через него доставляется в лимфатические узлы [30]. Более того, АПК из передней камеры не мигрируют в регионарные лимфатические узлы, а попадают в венозный кровотока и локализуются в селезенке [31, 32]. Таким образом, антиген и АПК не секвестрируются в глазу и могут быстро достигать периферических лимфоидных тканей.

Иммуносупрессивное микроокружение как механизм иммунной привилегии глаза

Клетки глаза экспрессируют множество молекул, связанных с клеточными мембранами, которые защищают глаз от иммуноопосредованного воспаления (табл. 1).

Fas-лиганд (FasL) является наиболее важной молекулой в подавлении иммуноопосредованного

воспаления в глазу. FasL – мембранный белок типа II, принадлежащий к семейству TNF. FasL вызывает апоптоз в клетках, экспрессирующих рецептор Fas. Fas представляет собой мембранный белок типа I из семейства рецепторов TNF. FasL экспрессируется в первую очередь на активированных Т-клетках, некоторых опухолевых клетках и иммунопривилегированных участках, таких как глаз (роговица, сетчатка, радужка, цилиарное тело), плацента и яички. Взаимодействие «Fas-лиганд – Fas-рецептор» крайне важно в регуляции иммунной системы и прогрессировании опухолей. Апоптоз, запускаемый связыванием Fas-лиганда с Fas-рецептором, играет фундаментальную роль в регуляции иммунной системы. Активация Т-клеток приводит к экспрессии ими лиганда Fas. В процессе клональной экспансии Т-клетки становятся более чувствительными к Fas-опосредованному апоптозу, что в конечном итоге приводит к гибели клеток, необходимой для предотвращения чрезмерного иммунного ответа и устранения аутореактивных Т-клеток. Fas-индуцированный апоптоз и перфоринный путь – два основных механизма, с помощью которых цитотоксические Т-лимфоциты вызывают гибель клеток, экспрессирующих чужеродные антигены. Опухоли могут чрезмерно экспрессировать лиганд Fas и вызывать апоптоз инфильтрирующих лимфоцитов, позволяя опухоли избежать воздействия иммунного ответа. Экспрессия FasL имеет решающее значение для ослабления воспаления, связанного с внутриглазными инфекциями вируса простого герпеса [33], и предотвращения отторжения ортотопических аллотрансплантатов роговицы [34]. Экспрессия FasL на клетках в иммунопривилегированных областях контролирует пролиферацию лимфоидных клеток Fas+, которые проникают в глаз в ответ на инфекцию или воспаление. Кроме того, FasL регулирует ангиогенез, который является центральным элементом некоторых глазных заболеваний.

TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand – лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором

Таблица 1. Мембранные молекулы, способствующие поддержанию иммунной привилегии

Молекула	Эффект
FasL	Индукцирует апоптоз активированных Т-клеток и нейтрофилов
PD-L1	Ингибирует пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов
TRAIL	Индукцирует апоптоз макрофагов и нейтрофилов
TGF-бета	Способствует генерации T _{regs} <i>in situ</i>
CRPs	Регулирует компоненты комплемента
МНС класса Ib	Ингибирует натуральные киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты
B7	Способствует генерации T _{regs} <i>in situ</i>

Примечание. FasL – Fas-лиганд. PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1. TRAIL – TNF-опосредованный апоптоз-индуцирующий лиганд. CRPs – белки, регулирующие комплемент. TGF-бета – трансформирующий фактор роста бета.

некроза опухоли), как и FasL, относится к семейству мембранных протеинов TNF. Предполагается, что помимо индукции апоптоза макрофагов и нейтрофилов TRAIL играет роль в противоопухолевой защите. Во-первых, TRAIL-индуцированный апоптоз происходит только в опухолевых или трансформированных, но не в нормальных клетках. Во-вторых, естественные клетки-киллеры человека, моноциты и дендритные клетки экспрессируют TRAIL после стимуляции цитокинами, превращая их в сильные киллеры опухолевых клеток [35].

PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1), трансмембранный белок, экспрессируемый на Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках, макрофагах, дендритных и мезенхимальных стволовых клетках. При связывании с рецептором PD-1 на цитотоксических лимфоцитах блокирует их цитотоксическую активность. В норме участвует в физиологическом механизме подавления аутоиммунных реакций. При экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками данный лиганд участвует в механизмах ускользания опухоли от иммунного контроля. PD-L1 не только связывается с рецептором PD-1, но и обладает сродством к CD80 (B7.1) – белку, находящемуся на поверхности дендритных клеток, активированных В-клеток и моноцитов и стимулирующему активацию и выживаемость Т-лимфоцитов за счет взаимодействия с CD28 на их поверхности. Лиганд PD-L1 способен угнетать этот процесс путем конкурентного связывания с CD80. Стимуляция PD-L1 с его рецептором на активированных Т-клетках подавляет TCR-опосредованную пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов. PD-L1 экспрессируется на роговице и, по-видимому, играет важную роль в предотвращении отторжения аллотрансплантата роговицы, поскольку блокирование взаимодействия PD-L1/PD-1 путем системного введения антител против PD-1 или PD-L1 приводит к резкому отторжению аллотрансплантата роговицы [36].

Чтобы предотвратить активацию каскада комплемента, которая приводит к лизису клеток и выработке провоспалительных факторов, клетки, выстилающие переднюю камеру глаза и сетчатку, экспрессируют регуляторные белки комплемента (complement regulatory proteins (CRPs) – белки, регулирующие комплемент). CRPs оказывают буферное воздействие, инактивируя и разрушая компоненты комплемента. Важность CRPs для защиты от увеита показана в экспериментах, в которых введение нейтрализующего антитела против CRPs и белка мембранного кофактора (CD46) приводило к обширному внутриглазному воспалению [37].

Костимуляция Т-клеток – обязательный компонент презентации антигена и условие их эффективной активации. Презентация антигена без костимуляции приводит к развитию анергии Т-клеток. Костимулирующая молекула B7 и TGF-бета помимо АПК и Т-клеток также экспрессируются на клеточных мембранах клеток пигментного эпителия радужки и способствуют трансформации Т-клеток

Иммунная привилегия представляет собой сложный иммунологический феномен, включающий в себя как пассивные, так и активные механизмы, реализуемые через сложные молекулярные и клеточные взаимодействия. Феномен иммунной привилегии глаза играет важную роль в офтальмологии, в частности в успехе аллотрансплантации роговицы, патогенезе неинфекционных увеитов, трансплантации клеток и тканей сетчатки, росте внутриглазных опухолей

в регуляторные Т-клетки (T_{regs}) путем клеточного контакта [38]. T_{regs} повышают свою собственную экспрессию B7-1/B7-2, а также продуцируют растворимый и мембранный TGF-бета, который подавляет Т-клетки, потенциально являющиеся патогенными. Молекулы типа Ia главного комплекса гистосовместимости (МНС) экспрессируются практически на каждой ядродержащей клетке, за исключением клеток в иммунопривилегированных участках. Сниженная экспрессия молекул МНС типа Ia на эндотелии роговицы и сетчатке, которые не способны к регенерации, защищает эти ткани глаза от лизиса цитотоксическими Т-лимфоцитами в случае вирусной инфекции. Однако это создает другую проблему, поскольку натуральные киллеры запрограммированы на лизис клеток, не экспрессирующих собственные молекулы МНС типа I [39]. Вместе с тем эндотелиальные клетки роговицы и сетчатки экспрессируют неклассические молекулы МНС типа Ib, такие как HLA-G и HLA-E [40, 41]. Неклассические молекулы МНС типа Ib могут взаимодействовать с рецепторами ингибирования натуральных киллеров и посылать сигналы «выключения» этим клеткам, предотвращая цитолиз [41].

Влага передней камеры содержит большое количество растворимых иммуносупрессивных и противовоспалительных молекул (табл. 2), влияющих на клетки как врожденной, так и приобретенной иммунной системы. Четыре из них ингибируют иммуноопосредованное воспаление, связанное с гиперчувствительностью замедленного типа (ГЗТ): TGF-бета, альфа-меланоцит-стимулирующий гормон (альфа-MSH), вазоактивный интестинальный пептид и пептид, связанный с геном кальцитонина [42]. TGF-бета и альфа-MSH также индуцируют генерацию CD4+ CD25+ T_{regs} , которые подавляют продукцию интерферона-гамма Т-клетками [43].

Как отмечалось выше, отсутствие молекул МНС типа I на эндотелии роговицы делает их уязвимыми для цитолиза, опосредованного НК-клетками. Однако эндотелий роговицы контактирует с влагой передней камеры, содержащей TGF-бета и фактор

Таблица 2. Растворимые молекулы, поддерживающие иммунную привилегию глаза

Молекула	Эффект
TGF-бета	Подавляет активацию Т-клеток, натуральных киллеров и макрофагов, индуцирует образование T _{regs} <i>in situ</i> , индуцирует АПК для генерации АСАИД
VIP	Ингибирует активацию и пролиферацию Т-клеток, подавляет ГЗТ
CGRP	Подавляет выработку провоспалительных факторов макрофагами
Альфа-MSH	Подавляет ГЗТ и высвобождение провоспалительных факторов макрофагами; подавляет активацию нейтрофилов; индуцирует CD4+ CD25+ T _{regs}
SOM	Подавляет продукцию интерферона-гамма активированными Т-клетками, индуцирует продукцию альфа-MSH, подавляет активацию макрофагов
MIF	Подавляет цитолиз, опосредованный NK-клетками
sFasL	Подавляет рекрутинг и активацию нейтрофилов
CRPs	Останавливает каскад комплемента
IDO	Катаболизирует триптофан и приводит к апоптозу Т-клеток
PEGF	Подавляет активацию макрофагов

Примечание. TGF-бета – трансформирующий фактор роста бета. VIP – вазоактивный интестинальный пептид. ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа. CGRP – белок, связанный с геном кальцитонина. Альфа-MSH – альфа-меланоцит-стимулирующий гормон. SOM – соматостатин. MIF – ингибирующий фактор миграции макрофагов. sFasL – растворимый Fas-лиганд. CRPs – белки, регулирующие комплемент.IDO – индоламин-диоксигеназа. PEGF – фактор роста пигментного эпителия.

ингибирования миграции макрофагов (MIF), подавляющие опосредуемый NK-клетками цитолиз *in vitro* и внутри глаза [44].

Кроме того, на периферии сетчатки и вокруг зрительного нерва обнаружены профессиональные АПК (дендритные клетки), экспрессирующие высокие уровни МНС класса II. Предполагается, что их расположение обуславливает контроль проникновения Т-клеток в сетчатку. Отмечается также, что многие типы хронического заднего увеита начинаются с поражений вокруг зрительного нерва или на периферии сетчатки.

Индукция системного иммунного ответа по типу АСАИД

В индукции и экспрессии АСАИД участвуют глаз, тимус, селезенка и симпатическая нервная система. Выделяют три фазы АСАИД – глазную, тимусную и селезеночную.

В глазной фазе АСАИД происходит презентация антигена. Индукция АСАИД начинается с введения антигена в переднюю камеру. Внутри глаза антиген захватывается макрофагами F4/80+, которые под влиянием цитокинов водянистой влаги, таких как TGF-бета, подавляют синтез ИЛ-12 и повышают продукцию ИЛ-10, секретируют макрофагальный воспалительный белок 2, играющий важную роль в селезеночной фазе. Для индукции АСАИД также требуются функционирование системы Fas/FasL, присутствие TNF-альфа, лигирование рецептора комплемента 3b (C3b) на поверхности F4/80+ глазных АПК. Экспрессия F4/80+ и молекулы CD1d на F4/80+ глазных АПК имеет решающее значение для последующих клеточных взаимодействий в тимусе и селезенке [45].

Попавшие в кровь АПК F4/80+ после выхода из глаза проходят два пути: один ведет в тимус, другой заканчивается в селезенке.

В течение трех дней после попадания в тимус АПК F4/80+ индуцируют образование натуральных

киллеров (CD4-, CD8-, NK1.1+), которые в свою очередь поступают в кровотоке из тимуса и попадают в селезенку, где вносят вклад в образование супрессорных клеток селезенки.

В маргинальной зоне (MZ) селезенки АПК F4/80+, выходящие из глаза, также взаимодействуют с различными типами клеток и молекул, помогая генерировать иммуномодулирующие клетки, такие как CD8+ или CD4+ T_{regs}, MZ регуляторные В-клетки, гамма-дельта T_{regs}, iNKT и регуляторные клетки NKT, которые распространяются в организме и вызывают антигенспецифическое иммунное отклонение. Для этого глазные АПК F4/80+ должны экспрессировать CD1d, продуцировать ИЛ-10, ИЛ-13 и воспалительный белок макрофагов 2, а также стимулировать преобразователь сигнала и активатор транскрипции 6. Глазные АПК F4/80+ секретируют макрофагальный воспалительный белок 2, который привлекает CD4+ NKT-клетки, взаимодействующие с CD1d на F4/80+ глазных АПК и секретирующие хемокин RANTES, вовлекающий другие клетки, необходимые для генерации регуляторных клеток конечной стадии АСАИД [46].

Существование АСАИД экспериментально доказано на многих видах млекопитающих, включая мышей, крыс, кроликов и приматов. Исследование его присутствия у людей затруднено, однако низкая частота отторжения аллотрансплантатов роговицы и редкое использование иммуносупрессантов для этих трансплантатов по сравнению с системными трансплантатами косвенно доказывают особый иммунологический статус глаза. Исследование Т. Kezuka и соавт. подтвердило существование АСАИД у людей путем тестирования ГЗТ у здоровых людей и пациентов, инфицированных глазным вирусом ветряной оспы (ВВО). Авторы установили, что в контрольной группе реакция ГЗТ развивалась в ответ на внутрикожное введение ВВО, однако у 60% пациентов с глазным ВВО реакция отсутствовала. Таким образом, выявлено иммунное отклонение на ВВО [47].

Отмена АСАИД приводит к отторжению аллотрансплантата роговицы, а усиление АСАИД увеличивает его выживаемость [6]. Индукция АСАИД с помощью IRBP перед подкожной иммунизацией адьювантом и IRBP ослабляет экспериментальный аутоиммунный увеит [48].

Феномен АСАИД можно объяснить его ролью в предотвращении развития иммуноопосредованного повреждения тканей глаза, не способных к регенерации. Согласно другой теории, АСАИД защищает ткани глаза от аутоиммунных атак на глазные антигены.

Роль иммунной привилегии глаза в патогенезе неинфекционных увеитов

С учетом изложенных выше особенностей иммуносупрессивного микроокружения глаза остается актуальным вопрос, каким образом оно нарушается и возникает воспаление.

Плотные контакты эндотелия сосудов сетчатки, состоящие из окклюдина и кадгерина, препятствуют проникновению даже небольших молекул массой 10 кДа или менее из сосудов в ткань сетчатки [49]. Однако гематоретинальный барьер проницаем для клеток. При этом он является селективным, поскольку только определенные подтипы Т-клеток, такие как Th1-клетки, продуцирующие интерферон-гамма, могут пересекать сосуды сетчатки. Кроме того, чтобы пересечь гематоретинальный барьер, Т-лимфоцитам требуются системная активация и некоторое время циркуляции в периферической крови. Кроме того, стенка сосуда должна быть готова к трансэндотелиальной миграции, вероятно, за счет ослабления плотных контактов. Это может происходить в результате повторяющихся контактов между активированными Т-клетками и эндотелиальными клетками и требует антигенспецифических сигналов.

Популяция профессиональных АПК (дендритных клеток), экспрессирующих высокие уровни МНС класса II и расположенных на периферии сетчатки и вокруг зрительного нерва, скорее всего служит привратником, контролирующим проникновение Т-клеток в сетчатку. Эксперименты, в которых активированные Т-клетки вводились внутривенно мышам с экспериментальным аутоиммунным увеитом, показывают, что эти клетки находятся в местах контакта между Т-клеткой и антигенпрезентирующей клеткой.

Новый аспект иммунного статуса глаза и развития увеитов – влияние микробиома на иммунную систему. Формирование и созревание здорового микробиома в постнатальном периоде и раннем младенчестве обуславливают создание барьера между кровью и ЦНС [50, 51], которая, как и глаз, является иммунопривилегированным органом. Не случайно правильное созревание здорового микробиома критически связано с развитием зрелой иммунной системы, которая определяет восприимчивость к инфекции ЦНС в этот период. Давно установлена связь между воспалительными заболеваниями кишечника,

спондилоартропатиями и воспалительными заболеваниями глаз, которая в настоящее время анализируется с точки зрения нарушенной регуляции микробиома [52].

Когда иммунная привилегия утрачивается, а гематоретинальный и гематоэнцефалический барьеры нарушаются, исход становится опасным для зрения и жизни. Наиболее опасны пренатальный и неонатальный периоды, период раннего младенчества/детства. Многие инфекции, приобретенные в это время, лишь частично устраняются развивающейся иммунной системой: в тканях, где уровень иммунной привилегии ниже, инфекции устраняются полностью. Тем не менее в областях с более высоким уровнем иммунной привилегии, таких как ЦНС, яички/яичники и глаз, микроорганизмы, преодолевшие внешние и внутренние барьеры, могут реагировать на неблагоприятную среду, переходя в латентное состояние. Здесь вступают в игру T_{regs} , которые поддерживают латентность инфекций, подавляя потенциальные Т-эффекторные клетки и Т-клетки памяти и тем самым предотвращая разрушительные иммунные реакции в важных тканях и органах. Изменения иммунитета при ВИЧ-инфекции наглядно подтверждают, что данный механизм функционирует в иммунной защите. Только при уменьшении количества циркулирующих Т-клеток ниже уровня 50 клеток/мл латентные инфекции, включая приобретенные в раннем возрасте, становятся активными. Это прежде всего касается вирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус простого герпеса и вирус ветряной оспы), а также инфекций, приобретенных во взрослом возрасте и контролируемых иммунной системой (*Mycobacterium tuberculosis* и *Toxoplasma gondii*).

Таким образом, иммунная привилегия в первую очередь является иммунологическим устройством, посредством которого T_{regs} и другие иммунные регуляторные клетки контролируют активность Т-эффекторных клеток. Кишечный микробиом играет важную роль в развитии и поддержании иммунного гомеостаза, при нарушении которого возникает опасный для зрения увеит.

Заключение

Иммунная привилегия представляет собой сложный иммунологический феномен, включающий в себя как пассивные, так и активные механизмы, реализуемые через сложные молекулярные и клеточные взаимодействия. На примере глаза – органа, наделенного иммунной привилегией, можно проанализировать механизмы саморегуляции воспаления в других органах. Изучение феномена иммунной привилегии направлено на выявление потенциальных механизмов, лежащих в основе патогенеза увеитов. Исследования иммунной привилегии призваны обеспечить основу для разработки новых терапевтических стратегий, применимых к широкому спектру заболеваний глаза. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Forrester J.V. Privilege revisited: an evaluation of the eye's defence mechanisms. *Eye (Lond)*. 2009; 23 (4): 756–766.
2. Streilein J.W. Unraveling immune privilege. *Science*. 1995; 270 (5239): 1158–1159.
3. Lorrey S.J., Waibl Polania J., Wachsmuth L.P., et al. Systemic immune derangements are shared across various CNS pathologies and reflect novel mechanisms of immune privilege. *Neurooncol. Adv.* 2023; 5 (1): vdad035.
4. Hori J., Yamaguchi T., Keino H., et al. Immune privilege in corneal transplantation. *Prog. Retin. Eye Res.* 2019; 72: 100758.
5. Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., Крахмалева Д.А. Гипотеза иммунной привилегии роговицы и патофизиология отторжения кератотрансплантата. *Вестник офтальмологии*. 2016; 132 (5): 117–124.
6. Taylor A.W. Ocular immune privilege and transplantation. *Front. Immunol.* 2016; 7: 37.
7. Mölzer C., Heissigerova J., Wilson H.M., et al. Immune privilege: the microbiome and uveitis. *Front. Immunol.* 2021; 11: 608377.
8. Klímová A., Brichová M., Říhová E., et al. Immune-mediated intraocular inflammation. A review. *Cesk. Slov. Oftalmol.* 2021; 77 (4): 163–168.
9. Tezel T.H., Ruff A. Retinal cell transplantation in retinitis pigmentosa. *Taiwan J. Ophthalmol.* 2021; 11 (4): 336–347.
10. Sugita S., Iwasaki Y., Makabe K., et al. Lack of T cell response to iPSC-derived retinal pigment epithelial cells from HLA homozygous donors. *Stem Cell Reports*. 2016; 7 (4): 619–634.
11. Joyce J.A., Fearon D.T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science*. 2015; 348 (6230): 74–80.
12. Galassi C., Musella M., Manduca N., et al. The immune privilege of cancer stem cells: a key to understanding tumor immune escape and therapy failure. *Cells*. 2021; 10 (9): 2361.
13. Wildner G. Tumors, tumor therapies, autoimmunity and the eye. *Autoimmun. Rev.* 2021; 20 (9): 102892.
14. Voigt V., Andoniou C.E., Schuster I.S., et al. Cytomegalovirus establishes a latent reservoir and triggers long-lasting inflammation in the eye. *PLoS Pathog.* 2018; 14 (5): e1007040.
15. Park S.J., Riccio R.E., Kopp S.J., et al. Herpesvirus entry mediator binding partners mediate immunopathogenesis of ocular herpes simplex virus 1 infection. *mBio*. 2020; 11 (3): e00790–20.
16. Huang Y., Yang Z., Huang C., et al. $\gamma\delta$ T cell-dependent regulatory t cells prevent the development of autoimmune keratitis. *J. Immunol.* 2015; 195 (12): 5572–5581.
17. Chen M., Luo C., Zhao J., et al. Immune regulation in the aging retina. *Prog. Retin. Eye Res.* 2019; 69: 159–172.
18. Caspi R.R. Ocular autoimmunity: the price of privilege? *Immunol. Rev.* 2006; 213: 23–35.
19. Muoio V., Persson P.B., Sendeski M.M. The neurovascular unit – concept review. *Acta Physiol. (Oxf.)* 2014; 210: 790–798.
20. Du Y., Yan B. Ocular immune privilege and retinal pigment epithelial cells. *J. Leukoc. Biol.* 2023; 113 (3): 288–304.
21. Taylor A.W., Hsu S., Ng T.F. The role of retinal pigment epithelial cells in regulation of macrophages/microglial cells in retinal immunobiology. *Front. Immunol.* 2021; 12: 724601.
22. Barbour M., Allan D., Xu H.P., et al. IL-33 attenuates the development of experimental autoimmune uveitis. *Eur. J. Immunol.* 2014; 44: 3320–3329.
23. Kim J., Chun J., Ahn M., et al. Blood-retina barrier dysfunction in experimental autoimmune uveitis: the pathogenesis and therapeutic targets. *Anat. Cell Biol.* 2022; 55 (1): 20–27.
24. Egan R.M., Yorkey C., Black R., et al. Peptide-specific T cell clonal expansion in vivo following immunization in the eye, an immunoprivileged site. *J. Immunol.* 1996; 157 (6): 2262–2271.
25. Plskova J., Duncan L., Holan V., et al. The immune response to corneal allograft requires a sitespecific draining lymph node. *Transplantation*. 2002; 73 (2): 210–215.
26. Xu H., Chen M., Reid D.M., Forrester J.V. LYVE-1-positive macrophages are present in normal murine eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48 (5): 2162–2171.
27. Drayton D.L., Liao S., Mounzer R.H., Ruddle N.H. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nat. Immunol.* 2006; 7 (4): 344–353.
28. Magliozzi R., Howell O., Vora A., et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007; 130 (Pt 4): 1089–1104.
29. Epps S.J., Boldison J., Stimpson M.L., et al. Re-programming immunosurveillance in persistent non-infectious ocular inflammation. *Prog. Retin. Eye Res.* 2018; 65: 93–106.
30. Subileau M., Vittet D. Lymphatics in eye fluid homeostasis: minor contributors or significant actors? *Biology (Basel)*. 2021; 10 (7): 582.
31. Dullforce P.A., Garman K.L., Seitz G.W., et al. APCs in the anterior uveal tract do not migrate to draining lymph nodes. *J. Immunol.* 2004; 172 (11): 6701–6708.
32. Streilein J.W., Masli S., Takeuchi M., Kezuka T. The eye's view of antigen presentation. *Hum. Immunol.* 2002; 63 (6): 435–443.
33. Yin X.T., Keadle T.L., Hard J., et al. Impaired Fas-Fas ligand interactions result in greater recurrent herpetic stromal keratitis in mice. *J. Immunol. Res.* 2015; 2015: 435140.

34. Stuart P.M., Yin X., Plambeck S., et al. The role of Fas ligand as an effector molecule in corneal graft rejection. *Eur. J. Immunol.* 2005; 35 (9): 2591–2597.
35. Kim H.Y., Min H.K., Song H.W., et al. Delivery of human natural killer cell-derived exosomes for liver cancer therapy: an in vivo study in subcutaneous and orthotopic animal models. *Drug Deliv.* 2022; 29 (1): 2897–2911.
36. Lynch K., Treacy O., Chen X., et al. TGF- β 1-licensed murine MSCs show superior therapeutic efficacy in modulating corneal allograft immune rejection in vivo. *Mol. Ther.* 2020; 28 (9): 2023–2043.
37. Sohn J.H., Kaplan H.J., Suk H.J., et al. Chronic low level complement activation within the eye is controlled by intraocular complement regulatory proteins. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41 (11): 3492–3502.
38. Sugita S., Ng T.F., Lucas P.J., et al. B7+ iris pigment epithelium induce CD8+ T regulatory cells; both suppress CTLA-4+ T cells. *J. Immunol.* 2006; 176 (1): 118–127.
39. Bern M.D., Parikh B.A., Yang L., et al. Inducible down-regulation of MHC class I results in natural killer cell tolerance. *J. Exp. Med.* 2019; 216 (1): 99–116.
40. Ishitani A., Geraghty D.E. Alternative splicing of HLA-G transcripts yields proteins with primary structures resembling both class I and class II antigens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89 (9): 3947–3951.
41. Kovats S., Main E.K., Librach C., et al. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science.* 1990; 248 (4952): 220–223.
42. Taylor A.W. Ocular immunosuppressive microenvironment. *Chem. Immunol.* 1999; 73: 72–89.
43. Namba K., Kitaichi N., Nishida T., Taylor A.W. Induction of regulatory T cells by the immunomodulating cytokines alpha-melanocyte-stimulating hormone and transforming growth factor-beta2. *J. Leukoc. Biol.* 2002; 72 (5): 946–952.
44. Apte R.S., Sinha D., Mayhew E., et al. Cutting edge: role of macrophage migration inhibitory factor in inhibiting NK cell activity and preserving immune privilege. *J. Immunol.* 1998; 160: 5693–5696.
45. Niederkorn J.Y. The induction of anterior chamber-associated immune deviation. *Chem. Immunol. Allergy.* 2007; 92: 27–35.
46. Faunce D.E., Stein-Streilein J. NKT cell-derived RANTES recruits APCs and CD8+T cells to the spleen during the generation of regulatory T cells in tolerance. *J. Immunol.* 2002; 169 (1): 31–38.
47. Kezuka T., Sakai J., Usui N., et al. Evidence for antigen-specific immune deviation in patients with acute retinal necrosis. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119 (7): 1044–1049.
48. Hara Y., Caspi R.R., Wiggert B., et al. Suppression of experimental autoimmune uveitis in mice by induction of anterior chamber-associated immune deviation with interphotoreceptor retinoid-binding protein. *J. Immunol.* 1992; 148 (6): 1685–1692.
49. Sosnova-Netukova M., Kuchynka P., Forrester J.V. The suprabasal layer of corneal epithelial cells represents the major barrier site to the passive movement of small molecules and trafficking leukocytes. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91 (3): 372–378.
50. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6 (263): 263ra158.
51. Michel L., Prat A. One more role for the gut: microbiota and blood brain barrier. *Ann. Transl. Med.* 2016; 4 (1): 15.
52. Rosenbaum J.T., Asquith M. The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018; 14 (12): 704–713.

Mechanisms of Ocular Immune Privilege and Their Role in the Pathogenesis of Non-Infectious Uveitis

I.Ye. Panova, PhD, Prof.^{1,2,3}, V.G. Gvazava¹

¹ St. Petersburg Branch of the National Medical Research Center 'Interdisciplinary Scientific and Technical Complex 'Eye Microsurgery' named after Academician S.N. Fedorov' of the Ministry of Health of the Russian Federation

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

³ Saint-Petersburg State University

Contact person: Viktoriya G. Gvazava, gvazava-sochi@mail.ru

Immune response to an antigen includes a cascade of complex cellular immune reactions and the development of inflammation, which are essential for protection against dangerous pathogens. However, this is often associated with nonspecific damage to adjacent tissues. This local response helps to localize the problem and prevent the infection from spreading to neighboring areas. Most organs and tissues are able to tolerate such reactions without significant consequences, but some have mechanisms that prevent the spread of inflammation because it can threaten the integrity and function of the organ. The most striking examples of such 'immunologically privileged' organs are the eye and brain. Immune privilege refers to a special status when the appearance of an antigen does not lead to a classic inflammatory immune response. Immune privilege is hypothesized to be an evolutionary adaptation that provides additional protection to vulnerable tissues from the potentially damaging effects of immunogenic inflammation. The article describes the main mechanisms of ocular immune privilege and analyzes the role of immune privilege in the pathogenesis of non-infectious uveitis.

Keywords: ocular immune privilege, non-infectious uveitis, anterior chamber immune deviation