

DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-4-8

Связь развития и прогрессирования различной офтальмопатологии с состоянием микробиома кишечника (обзор литературы)

Г.Н. Резбаева¹, А.Э. Бабушкин², О.И. Оренбуркина¹, И.А. Гимранова³¹Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия²Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия³ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Результаты исследований, приведенных в настоящем обзоре, касаются роли изменений состава микробиоты кишечника (так называемого дисбиоза кишечного микробиома) в развитии и/или прогрессировании различных глазных заболеваний. В настоящее время выявлено около 1150 видов микроорганизмов, которые могут заселять желудочно-кишечный тракт, однако культивировать удается не более 20–30% из них. Огромный прорыв в изучении видового состава кишечной микробиоты здорового человека, а также у лиц с различными патологическими состояниями произошел после разработки методики геномного секвенирования ДНК. Современные исследования сосредоточены на изучении влияния изменений микробиома кишечника на здоровье человека, в том числе и его глаз. Это позволяет предположить потенциальное использование данного показателя в качестве неинвазивного биомаркера при проведении дифференциальной диагностики, а также для офтальмотерапевтических целей. В частности, связь микробиоты кишечника и глаз может послужить основой для разработки подходов к лечению ряда глазных заболеваний, например синдрома «сухого глаза», и особенно хронической прогрессирующей офтальмопатологии, такой как диабетическая ретинопатия, глаукома, возрастная макулярная дегенерация и др.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиом, дисбиоз кишечника, взаимосвязь с глазными заболеваниями, разработка подходов к лечению.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Резбаева Г.Н., Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Гимранова И.А. Связь развития и прогрессирования различной офтальмопатологии с состоянием микробиома кишечника (обзор литературы). *Клиническая офтальмология*. 2023;23(4):219–224. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-4-8.

Development and progression association of various ophthalmic pathologies with the gut microbiome state (literature review)

G.N. Rezbaeva¹, A.E. Babushkin², O.I. Orenburkina¹, I.A. Gimranova³¹All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery of the Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation²Ufa Research Institute of Eye Diseases of the Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation³Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Study results presented in this review concern the role of changes in the intestinal microbiota composition (the so-called gut microbiota dysbiosis) in the development and/or progression of various eye diseases. Nowadays, about 1150 species of microorganisms that can colonize the GIT have been identified, but no more than 20–30% of them can be cultivated. A huge study breakthrough of the gut microbiota species composition in a healthy person, as well as in persons with various pathologies, was obtained after a technique development for DNA sequencing. Modern researches focus on studying the effect of changes in the gut microbiome on human health, including his eyes. This suggests the potential use of this indicator as a non-invasive biomarker during differential diagnosis, as well as its introduction for ophthalmic therapy purposes. In particular, the association between the gut microbiota and the eyes can serve as a basis for the technique development aimed at the treatment of a number of eye diseases. For instance, dry eye syndrome, especially chronic progressive ophthalmic pathology, such as diabetic retinopathy, glaucoma, age-related macular degeneration, etc.

KEYWORDS: microbiome, gut microbiota dysbiosis, association with eye diseases, development of treatment techniques.

FOR CITATION: Rezbaeva G.N., Babushkin A.E., Orenburkina O.I., Gimranova I.A. Development and progression association of various ophthalmic pathologies with the gut microbiome state (literature review). *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2023;23(4):219–224 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-4-8.

Влиянии кишечной микробиоты на здоровье и иммунитет человека, возникновение у него заболеваний известно давно. Развитие технологии метагеномного секвенирования позволило выйти на новый уровень

познания микробиома (МБ) человека. Под термином «микробиом» понимают не только сложную экосистему видов микроорганизмов, которые колонизируют наш организм, но также их геном и окружающую среду, в которой

они живут. При возникновении дисбактериоза нарушение гомеостатического состояния может усиливать рост и инвазию патогенных бактерий (одним из классических примеров является колит, вызванный *Clostridium difficile*).

Микробиом кишечника является самостоятельным органом, динамично развивающимся и изменяющимся с возрастом, причем даже у младенца его видовая характеристика уже зависит от тактики ведения родов: при естественном деторождении преобладает типичная фекальная и вагинальная микрофлора, а при кесаревом сечении — микробиота кожи. В дальнейшем существенное влияние на состав МБ кишечника оказывают множество факторов, таких, например, как экология, диета, прием, особенно длительный, антибиотиков и ряда других лекарств, вредные привычки, в частности курение, и т. д. [1].

В настоящее время выявлено около 1150 видов микроорганизмов, которые могут заселять ЖКТ человека, однако культивировать удается не более 20–30% из них. Огромный прорыв в изучении видового состава кишечной микробиоты здорового человека, а также у лиц с различными патологическими состояниями произошел после разработки методики геномного секвенирования ДНК [2]. Хотя распределение каждого типа бактерий зависит от конкретного человека, первые три ранговых места занимают и являются преобладающими в кишечнике *Firmicutes* (49–76%), *Bacteroidetes* (16–23%) и в меньшей степени — *Proteobacterium*. Это в отличие от глазной поверхности, где доминируют *Proteobacterium*, *Firmicutes* и *Actinobacteria* [3–7]. В кишечнике преобладают анаэробные виды бактерий (90–95% состава: бифидобактерии, бактероиды, лактобактерии, клостридии и др.). В микрофлоре толстого кишечника присутствует и небольшая доля (5–10%) аэробов (кишечная палочка, энтеробактерии, стафилококки и т. д.) [2].

В настоящее время многие исследования сосредоточены на том, как влияет МБ кишечника на здоровье человека, в том числе и его глаз, в частности, на взаимосвязи между составом кишечного МБ и заболеваниями, например, сетчаткой [8].

Люди нуждаются в комменсальных микроорганизмах для реализации жизненно важных функций, включая пищеварительную, защитные и др. Например, бактерии помогают извлекать питательные вещества из пищи, защищаться от патогенов и поддерживать систему сдержек и противовесов в иммунной системе. Антигенпрезентирующие клетки, обнаруженные в ткани, представляют отчетливые микробные, грибковые и вирусные коды для Т-хелперных (Th) клеток, в частности Th17. После идентификации Th-клетками этих организмов запускается процесс пролиферации всех субпопуляций Т-клеток и продукции цитокинов (например, ИЛ-17). Этот воспалительный ответ разрешается Т-регуляторными (Treg) клетками, которые подавляют иммунный ответ и препятствуют дальнейшему развитию воспаления [9].

Таким образом, комменсальные бактерии (например, *Clostridia*) в кишечнике играют важную роль в регуляции иммунитета слизистых оболочек, в частности посредством баланса Th17/Treg. *Firmicutes* (одна из групп кишечных комменсалов) играют аналогичную роль — они производят короткоцепочечные жирные кислоты, которые защищают от заболеваний, связанных с нарушением иммунного статуса, за счет роста Treg-клеток в кишечнике [10].

Как уже упоминалось выше, исследования, особенно последних лет, показали, что различные заболевания глаз могут быть связаны с кишечником и дисбактериозом (или дисбиозом МБ — сдвигом или изменением его состава), который в широком смысле определяется как дисбаланс кишечных микробов в составе местных сообществ комменсалов по сравнению с сообществом, обнаруженным у здоровых людей. Выяснилось, что дисбактериоз кишечника связан с рядом заболеваний человека, в частности с ожирением [11]. У лиц с данной патологией дисбактериоз кишечного МБ может вызвать эндотоксемию и системное воспаление, нарушение работы кишечного барьера. По этой причине нельзя исключить, что бактерии могли бы достигать с током крови области глаза на уровне сетчатки и зрительного нерва, вызывая дегенерацию тканей и неовоспаление. Также была показана отчетливая связь наличия высокого уровня *Helicobacter pylori* (титр антител выше 1:500) с некоторыми опухолями глаз, возникающими из лимфоидной ткани, в частности с лимфомой конъюнктивы. Оказалось, что и некоторые другие бактерии также ассоциированы с развитием лимфом. Это, в частности, касается *Chlamydia psittaci*, которая с высокой вероятностью была связана с поражением придатков глаза В-клеточной лимфомой [12].

Роль изменений МБ кишечника при заболеваниях глаза может быть обусловлена вероятным существованием его связи с органом зрения, выражающейся в возможном влиянии кишечных бактерий на локальный иммунитет того или иного органа, включая глаз [13]. В настоящее время в этом списке несколько глазных заболеваний, связанных с аномалиями кишечного МБ, включая синдром Шегрена, ассоциированный с сухостью глаза, диабетическую ретинопатию (ДР), глаукому, дегенерацию макулы и инфекционный кератит. Хотя эти ассоциации все еще находятся в стадии изучения и достоверного подтверждения, дальнейший анализ роли МБ кишечника в указанных офтальмопатологиях может служить важной целью для будущих исследований. Например, болезнь Шегрена — заболевание, при котором возникает сухость слизистых оболочек (глаз, полости рта, влагалища и т. д.) за счет лимфоцитарной инфильтрации слезных и слюнных желез. Проведенные исследования [14] показали, что отсутствие или изменение представленности комменсальных бактерий в кишечнике вызывало ухудшение состояния глаз (прогрессирование, т. е. увеличение сухости). При этом было выявлено значительное уменьшение количества *Clostridium* (симбионты) и повышенное количество *Enterobacter*. Были также выявлены *Escherichia/Shigella* и *Pseudomonas* [15]. Улучшение состояния МБ кишечника приводило к уменьшению выраженности синдрома «сухого глаза» (ССГ).

При этом в эксперименте было показано, что клиническая тяжесть ССГ обратно пропорциональна микробному разнообразию [15]. В другом экспериментальном исследовании мыши с нокаутом CD25KO также имели более выраженный фенотип сухости глаз (более высокие показатели окрашивания роговицы и уровни CD4⁺ Т-клеток) при выращивании в безмикробной среде в сравнении с мышами, выращенными в нормальной среде [16]. Когда исследователи Т-клетки из шейных лимфатических узлов и селезенки мышей с CD25KO перенесли мышам Rag1KO (мышам без Т- или В-клеток), то фенотип «сухого глаза» был хуже у тех экспериментальных животных, которым

вводили Т-клетки от мышей при их размещении в свободной от микробов среде в сравнении с обычной средой. Интересно, что нарушение МБ пероральными антибиотиками вызывало аналогичные нарушения. Так, самки мышей C57BL/6, получавшие пероральные антибиотики и подвергнутые «сухому» стрессу, имели худшее состояние сухости глаз по сравнению с контрольными мышами, которые их не получали, но подвергались аналогичному стрессу [17].

Еще в одном эксперименте стерильным мышам с нокаутом CD25KO была трансплантирована фекальная микробиота от обычных мышей линии C57BL через желудочный зонд, и у них уменьшились в сравнении с контрольными мышами с нокаутом CD25KO, содержащимися в обычных условиях, признаки сухости глаз: улучшилась барьерная функция роговицы, снизилось окрашивание эпителия и повысилась плотность бокаловидных клеток конъюнктивы [16]. Таким образом, было продемонстрировано, что фенотип «сухого глаза» улучшается при нормализации МБ. Эти исследования еще раз довольно убедительно показали, что кишечный МБ связан с глазным и может даже моделировать сухость глазной поверхности.

Также существуют доказательства связи МБ кишечника с передним увеитом, ассоциированным с антигеном гистосовместимости HLA-B27. В частности, было установлено, что крысы, экспрессирующие HLA-B27 человека, имели сниженную численность *Rikenellaceae* и повышенную концентрацию *Paraprevotella* в кишечнике по сравнению с крысами *Lewis* дикого типа [18]. Данное исследование указывает на связь человеческого гена HLA-B27 с изменениями МБ кишечника у крыс. Примечательно также, что у трансгенных крыс с HLA-B27 развивались признаки человеческого спондилоартрита при помещении их в обычную или безмикробную среду. При этом у крыс в безмикробной среде не развивалось воспаление суставов или кишечника, если последний был повторно заселен бактериями [19].

Исследования у лиц с задним увеитом также обнаружили изменения кишечного МБ по сравнению с лицами контрольной группы (без увеита). При этом авторы связывают развитие увеита с уменьшением разнообразия комменсальных кишечных бактерий, что негативно влияет на локальный иммунный статус глаза и тем самым предрасполагает к возникновению данной офтальмопатологии [20, 21]. Кроме того, при этой клинической ситуации было зафиксировано увеличение численности *Fusobacterium* и *Enterobacteriaceae* (известных кишечных патогенов) по сравнению со здоровыми людьми [22]. Обсуждается взаимосвязь между передним увеитом, с акцентом на основной ген риска HLA-B27, и МБ кишечника, включая его толерантность и существенное угнетение глазного иммунитета, которое часто сопровождает указанную офтальмопатологию. Предлагается потенциальный механизм, объясняющий как дисбактериоз, обуславливающий нарушение барьерной функции кишечника и иммунного ответа, способствует развитию глазного воспаления в виде увеита [23].

Патогенез сахарного диабета (СД) 2 типа обычно связан с изменениями кишечной микробиоты. Однако до сих пор не совсем ясно, отличается ли микробный дисбактериоз у пациентов на фоне СД с ретинопатией или без нее. Влияние МБ на риск развития ДР было изучено в эксперименте на мышах, в частности, была создана модель с ожирением, СД и дислипидемией и недостаточной активностью лепти-

новых рецепторов. При этом выявлен повышенный уровень *Firmicutes* в кишечнике и сниженный уровень *Bacteroidetes* по сравнению с контрольными животными. Отмечали нормализацию МБ после того, как опытные мыши подверглись прерывистому голоданию [24]. В исследованиях на людях более низкая доля анаэробов в кишечнике, особенно *Bacteroides*, коррелировала с более высоким уровнем глюкозы в крови, повышая тем самым риск развития ДР [25]. В других исследованиях обнаружено, что у пациентов с СД снижено отношение грамположительных *Firmicutes* к грамотрицательным *Bacteroidetes* по сравнению с людьми, не страдающими СД, а также высокий уровень *Prevotella copri* [26, 27]. Также было обнаружено более высокое содержание *Lactobacillus* у больных СД с контролируемым течением, т. е. рекомендованным уровнем глюкозы и гликированного гемоглобина, по сравнению с пациентами с СД, у которых в динамике констатировали плохой контроль указанных показателей [28].

Исследование [29] выявило изменения состава микробиоты кишечника при СД и ДР. Для этого микробный состав кишечника был проанализирован в трех группах (у пациентов с СД, с ДР и в контрольной группе) с использованием секвенирования гена 16S рРНК. Бактерии рода *Blautia* (грамположительные анаэробные бактерии) оказались самыми многочисленными микроорганизмами ЖКТ человека, особенно в группе СД без ДР. Кроме того, в группах с СД и ДР по сравнению с контрольной группой наблюдались повышенные уровни *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и сниженные уровни *Escherichia/Shigella*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium hallii group* и *Clostridium*. Кроме того, был идентифицирован набор биомаркеров из 25 бактериальных семейств, по которым можно отличить пациентов с ДР от таковых с СД, но не имеющих ДР. Аналогичные исследования были также проведены T. Das et al. [30]. Они показали, что МБ людей с СД и ДР также существенно различались. В частности, было установлено уменьшение противовоспалительных, пробиотических и других бактерий, которые могут быть патогенными, по сравнению с группой контроля, причем наблюдаемые изменения оказались более выраженными у пациентов с диагностированной ДР. В продолжение предыдущих исследований T. Das et al. [31] изучили МБ водянистой влаги, взятой во время внутриглазных операций, сравнили его с кишечным у тех же пациентов с СД, ДР и группой контроля и информацией об их питании, полученной с применением ранее разработанного опросника. В итоге авторы отметили последовательное снижение обилия противовоспалительных бактерий у пациентов с ДР по сравнению с теми, кто страдает СД, но не имеет ДР. Кроме того, у людей с СД и ДР удалось идентифицировать роды микроорганизмов, уникальных для глаза или кишечника.

Известно, что возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является важной причиной слепоты во всем мире [32]. Хотя патогенез данной офтальмопатологии изучен недостаточно, существует мнение о значительной роли в ее развитии воспаления, включающего систему комплемента и толл-подобные рецепторы, пути, регулируемые МБ, к тому же связанного с врожденным иммунитетом [22]. У диких мышей C57Bl/6J, рацион которых предусматривал прием длинноцепочечных жирных кислот и СЗ (обнаруженных у людей с высоким гликемическим индексом), развились клинические признаки ВМД, которые не наблюдались у контрольных мышей того же пола и возраста, получавших обычное питание. Подобно результатам, полученным

при ожирении, у мышей с питанием, которое обеспечивало высокий гликемический индекс, в стуле были отмечены более высокие уровни *Firmicutes* и *Clostridia* и более низкие — *Bacteroidetes* и *Erysipelotrichi*. Важно то, что это коррелировало с увеличением степени повреждения сетчатки, т. е. с потерей фоторецепторных клеток, по сравнению с экспериментальными животными, которые находились на низкогликемической диете [33].

У пациентов с ВМД по сравнению с контрольной группой без данного заболевания относительное содержание *Ruminococceae* и *Prevotella* оказалось существенно выше [22]. В другом исследовании у пациентов с ВМД обнаружен более высокий удельный вес *Anaerotruncus*, *Oscillibacter*, *Ruminococcus torques* и *Eubacterium ventriosum*, тогда как доля *Bacteroides eggertii* оказалась выше в контрольной группе [34]. Интересно, что *Ruminococcus* обладает способностью расщеплять муцины, *Oscillibacter* снижает прочность плотных контактов, а *Eubacterium* индуцирует выработку цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8. Все это в итоге приводит к повышенной проницаемости кишечника и воспалению, последствия которого могут достигать органов-мишеней, таких как глаза [35, 36].

Еще одно исследование показало, что содержание *Peptoniphilius*, нормальной кишечной комменсальной бактерии, увеличивается у людей с ВМД при включении в рацион витаминно-минеральной добавки AREDS (исследование возрастных расстройств зрения — 10-летнее независимое исследование, проведенное Национальным институтом глаза здравоохранения США, которое установило ее пользу для пациентов с ВМД), влияющей на МБ путем изменения уровней антиоксидантов и каротиноидов, которые важны для метаболизма кишечника. Еще одним потенциальным эффектом приема витаминов AREDS явилось изменение уровня антиоксидантов, таких как цинк, важный кофактор ферментативных реакций [22, 34, 37].

Исследования на животных показывают, что добавки с цинком, который требуется для работы ЖКТ, обуславливают конкуренцию за него среди представителей кишечной флоры. Кроме того, цинк повышает антиоксидантную активность процессов в сетчатке и уменьшает окислительное повреждение или окислительный стресс — повреждение клеток свободными радикалами [38, 39]. Причем как недостаток, так и избыток цинка может влиять на состав МБ. Кормление мышей избытком диетического цинка привело к уменьшению микробного разнообразия по сравнению с мышами с нормальным или низким его содержанием. Эти мыши имели более высокие концентрации *Enterococcus* и *Clostridium X1* и более низкие — *Turicibacter* и *Clostridium*, чем мыши, рацион которых содержал нормальное количество цинка [40]. Другие исследования на животных показали, что добавки цинка уменьшали количество кишечной палочки, стафилококка и энтерококка, при этом в сравнении с контрольной группой отмечали увеличение относительного количества полезных бактерий, таких как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [37]. В целом на сегодняшний день подтверждено, что изменения уровня цинка влияют на разнообразие и структуру кишечной микробиоты и, следовательно, эффект от приема AREDS при ВМД, по крайней мере его часть, может быть смодулирован за счет изменения МБ кишечника.

Появляются исследования, демонстрирующие связь между МБ кишечника и глаукомой, причем различных ее форм. Например, исследование митохондри-

альной ДНК у пациентов с глаукомой подтвердило связь первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с изменениями кишечного МБ, особенно в том, что касается относительного содержания *Bacteroides* и *Prevotella*. Кроме того, у лиц с ПОУГ отмечено более высокое содержание бактерий в полости рта, особенно стрептококков, по сравнению с контрольной группой без глаукомы. Полиморфизмы в TLR4 (толл-подобный рецептор 4 — принимает участие в запуске иммунного ответа) также были связаны с так называемой глаукомой нормального давления, или нормотензивной глаукомой. Следует отметить, что TLR4 «распознает» липополисахарид, компонент клеточных стенок грамотрицательных и некоторых грамположительных бактерий. Активация TLR4 вызывает выработку воспалительных цитокинов, активацию врожденной иммунной системы и снижение липолиза и β -окисления, предотвращая использование пирувата бактериями и ацетил-КоА для ограничения роста. Однако неизвестно, есть ли изменения МБ и его последующее влияние на воспаление в связи с полиморфизмом TLR4 при глаукоме. Для изучения влияний микробиоты кишечника и производных метаболитов у крыс с экспериментальной глаукомой на ганглиозные клетки сетчатки Y. Zhang et al. [41] выполнили секвенирование 16S рПНК (были исследованы дифференциально экспрессируемая микробиота слепой кишки, ганглиозные клетки сетчатки и глутатион). Микробный состав двух исследуемых групп (животных с глаукомой и без глаукомы) значительно различался, в частности, разнообразие бактерий слепой кишки было резко снижено у крыс с глаукомой. Соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B), тип *Verrucomicrobia* и содержание некоторых бактериальных родов (*Romboutsia*, *Akkermansia* и *Bacteroides*) было значительно увеличено у крыс с глаукомой по сравнению с контрольной группой и показало отрицательную корреляцию с количеством ганглиозных клеток сетчатки. Результаты данного исследования предполагают потенциальную роль кишечной микробиоты при глаукоме и связанного с этим глутатиона, важнейшего компонента антиоксидантной защиты организма, что указывает на потенциал для разработки при глаукоме средств, направленных на кишечную микробиоту.

Кишечная микробиота, по-видимому, играет важную роль в распространении воспалительных заболеваний глаз [22]. В частности, при исследовании офтальмоинфекций было выявлено, что у пациентов с бактериальным кератитом относительное содержание *Proteobacteria* и *Firmicutes* в кишечнике выше по сравнению с контрольной группой без указанной патологии [42].

Таким образом, результаты исследований, приведенных в настоящем обзоре, показали изменения состава микробиоты кишечника (дисбиоза МБ) в развитии или прогрессировании различных глазных заболеваний, что позволяет предположить потенциальное использование данного показателя в качестве неинвазивного биомаркера для клинической и дифференциальной диагностики, а также для выявления потенциальных офтальмотерапевтических целей. В частности, связь микробиоты кишечника и глаз может представлять потенциальную возможность для разработки подходов к лечению ряда глазных заболеваний, например ССГ, и особенно хронических прогрессирующих заболеваний, таких как ДР, глаукома, возрастные макулярные расстройства, в частности ВМД, и др.

Микробиом может служить потенциальной мишенью для лечения с помощью таких методов, как изменение диеты, пробиотики и трансплантация фекальной микрофлоры. При этом внимание исследователей концентрируется на том, как микробные компоненты, усиливая разнообразие полезных микробов, могут влиять на здоровье человека. Выяснилось, например, что лактобациллы могут уменьшать количество внеклеточных ловушек нейтрофилов, *Bacteroides fragilis* проявляет защитные эффекты в отношении аутоиммунных заболеваний благодаря своей полисахаридной капсуле. Основываясь на этих предположениях, можно использовать пробиотики и пребиотики в клинической практике. Однако эта область исследований нуждается в более тщательном изучении. Пребиотики, определяемые как короткоцепочечные углеводы, показали положительное влияние на реструктуризацию кишечного иммунитета и барьерной функции кишечника в качестве метаболических субстратов для видов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Кроме того, их комбинированное применение с пробиотиками, определяемыми как живые микробные компоненты, повышает модуляцию иммунитета кишечника. Тем не менее механизмы, участвующие в регуляции кишечника и глаз, исследованы еще не полностью [43].

Литература / References

- Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):86. DOI: 10.1186/s12876-016-0498-0.
- Lane ER., Zisman T.L., Suskind D.L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *J Inflamm Res.* 2017;10:63–73. DOI: 10.2147/JIR.S116088.
- Dong Q., Brulc J.M., Iovieno A. et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5408–5413. DOI: 10.1167/iovs.10-6939.
- Matsuoka K., Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol.* 2015;37(1):47–55. DOI: 10.1007/s00281-014-0454-4.
- Kugadas A., Gadjeva M. Impact of microbiome on ocular health. *Ocul Surf.* 2016;14(3):342–349. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.04.004.
- Ozkan J., Nielsen S., Diez-Vives C. et al. Temporal stability and composition of the ocular surface microbiome. *Sci Rep.* 2017;7(1):9880. DOI: 10.1038/s41598-017-10494-9.
- Cavuto K.M., Banerjee S., Miller D., Galor A. Composition and comparison of the ocular surface microbiome in infants and older children. *Transl Vis Sci Technol.* 2018;7(6):16. DOI: 10.1167/tvst.7.6.16.
- Scuderi G., Troiani E., Minnella A.M. Gut Microbiome in Retina Health: The Crucial Role of the Gut-Retina Axis. *Front Microbiol.* 2022;12:726792. DOI: 10.3389/fmicb.2021.726792.
- Omenetti S., Pizarro T.T. The Treg/Th17 Axis: a dynamic balance regulated by the gut microbiome. *Front Immunol.* 2015;6:639. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00639.
- Cavuto K.M., Banerjee S., Galor A. Relationship between the microbiome and ocular health. *Ocul Surf.* 2019;17(3):384–392. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.05.006.
- Pezzin S., Azienda M.S., Cannizzaro O. et al. Microbiome Dysbiosis: A Pathological Mechanism at the Intersection of Obesity and Glaucoma. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1166. DOI: 10.3390/ijms24021166.
- Ferreri A.J., Dolcetti R., Magnino S. et al. Chlamydial infection: the link with ocular adnexal lymphomas. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(11):658–669. DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.147.
- Kugadas A., Wright Q., Geddes-McAlister J., Gadjeva M. Role of microbiota in strengthening ocular mucosal barrier function through secretory IgA. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(11):4593–4600. DOI: 10.1167/iovs.17-22119.
- Tsigalou C., Stavropoulou E., Bezirtzoglou E. Current insights in microbiome shifts in Sjögren's syndrome and possible therapeutic interventions. *Front Immunol.* 2018;9:1106. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01106.
- De Paiva C.S., Jones D.B., Stern M.E. et al. Altered mucosal microbiome diversity and disease severity in Sjögren syndrome. *Sci Rep.* 2016;6:23561. DOI: 10.1038/srep23561.
- Zaheer M., Wang C., Bian F. et al. Protective role of commensal bacteria in Sjögren Syndrome. *J Autoimmun.* 2018;93:45–56. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.06.004.
- Wang C., Zaheer M., Bian F. et al. Sjögren-like lacrimal keratoconjunctivitis in germ-free mice. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):565. DOI: 10.3390/ijms19020565.
- Lin P., Bach M., Asquith M. et al. HLA-B27 and human β 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One.* 2014;9(8):e105684. DOI: 10.1371/journal.pone.0105684.
- Gill T., Asquith M., Brooks S.R. et al. Effects of HLA-B27 on gut microbiota in experimental spondyloarthritis implicate an ecological model of dysbiosis. *Arthritis Rheum.* 2018;70(4):555–565. DOI: 10.1002/art.40405.
- Horai R., Zarate-Blades C.R., Dillenburg-Pilla P. et al. Microbiota-dependent activation of an autoreactive T cell receptor provokes autoimmunity in an immunologically privileged site. *Immunity.* 2015;43(2):343–353. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.07.014.
- Zarate-Blades C.R., Horai R., Mattapallil M.J. et al. Gut microbiota as a source of a surrogate antigen that triggers autoimmunity in an immune privileged site. *Gut Microb.* 2017;8(1):59–66. DOI: 10.1080/19490976.2016.1273996.
- Lin P. The role of the intestinal microbiome in ocular inflammatory disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(3):261–266.
- Rosenbaum J.T., Asquith M. The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(12):704–713. DOI: 10.1038/s41584-018-0097-2.
- Beli E., Yan Y., Moldovan L. et al. Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in db/db mice. *Diabetes.* 2018;67(9):1867–1879. DOI: 10.2337/db18-0158.
- Delzenne N.M., Cani P.D., Everard A. et al. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2015;58(10):2206–2217. DOI: 10.1007/s00125-015-3712-7.
- Scher J.U., Schesnak A., Longman R.S. et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013;2:e01202. DOI: 10.7554/eLife.01202. e01202.
- Leustean A.M., Ciocoiu M., Sava A. et al. Implications of the intestinal microbiota in diagnosing the progression of diabetes and the presence of cardiovascular complications. *J Diabetes Res.* 2018;2018:5205126. DOI: 10.1155/2018/5205126.
- Kasselman L.J., Vernice N.A., DeLeon J., Reiss A.B. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. *Atherosclerosis.* 2018;271:203–213. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.036.
- Huang Y., Wang Z., Ma H. et al. Dysbiosis and Implication of the Gut Microbiota in Diabetic Retinopathy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:646348. DOI: 10.3389/fcimb.2021.646348.
- Das T., Jayasudha R., Chakravarthy S.K. et al. Alterations in the gut bacterial microbiome in people with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Sci Rep.* 2021;11(1):2738. DOI: 10.1038/s41598-021-82538-0.
- Das T., Padakandla S.R., Shivaji S. et al. Intraocular Microbiome in Diabetes and Diabetic Retinopathy: A Pilot Study. *Ophthalmol Ther.* 2023;12(2):1109–1126. DOI: 10.1007/s40123-023-00660-w.
- Wong W.L., Su X., Li X. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(2):e106–116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- Rowan S., Jiang S., Korem T. et al. Involvement of a gut-retina axis in protection against dietary glycemia-induced age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(22):E4472–4481. DOI: 10.1073/pnas.1702302114.
- Zinkernagel M.S., Zysset-Burri D.C., Keller I. et al. Association of the intestinal microbiome with the development of neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2017;7:40826. DOI: 10.1038/srep40826.
- Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T. et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009;58(8):1091–1103. DOI: 10.1136/gut.2008.165886.
- Biagi E., Nylund L., Candela M. et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One.* 2010;5(5):e10667. DOI: 10.1371/journal.pone.0010667.
- Rinninella E., Mele M.C., Merendino N. et al. The role of diet, micronutrients and the gut microbiota in age-related macular degeneration: new perspectives from the gut-retina Axis. *Nutrients.* 2018;10(11):E1677. DOI: 10.3390/nu10111677.
- Organisciak D., Wong P., Rapp C. et al. Light-induced retinal degeneration is prevented by zinc, a component in the aged-related eye disease study formulation. *Photochem Photobiol.* 2012;88(6):1396–407. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2012.01134.x.
- Gielda L.M., DiRita V.J. Zinc competition among the intestinal microbiota. *mBio.* 2012;3(4):e00171-12. DOI: 10.1128/mBio.00171-12.
- Zackular J.P., Moore J.L., Jordan A.T. et al. Dietary zinc alters the microbiota and decreases resistance to *Clostridium difficile* infection. *Nat Med.* 2016;22(11):1330–1334. DOI: 10.1038/nm.4174.
- Zhang Y., Zhou X., Lu Y. Gut microbiota and derived metabolomic profiling in glaucoma with progressive neurodegeneration. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:968992. DOI: 10.3389/fcimb.2022.968992.
- Chakravarthy S.K., Jayasudha R., Ranjith K. et al. Alterations in the gut bacterial microbiome in fungal Keratitis patients. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199640. DOI: 10.1371/journal.pone.0199640.
- Napolitano P., Filippelli M., Davinelli S. et al. Influence of gut microbiota on eye diseases: an overview. *Ann Med.* 2021;53(1):750–761. DOI: 10.1080/07853890.2021.1925150.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Резбаева Гульнара Нилевна — заведующая детским офтальмологическим отделом Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450075, Россия, г. Уфа, ул. Зорге, д. 67/1; ORCID iD 0009-0003-9571-5067.

Бабушкин Александр Эдуардович — д.м.н., заведующий отделом научных исследований Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Пушкина, д. 90 / ул. Авроры, д. 14; ORCID iD 0000-0001-6700-0812.

Оренбуркина Ольга Ивановна — д.м.н., директор Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450075, Россия, г. Уфа, ул. Зорге, д. 67/1; ORCID iD 0000-0001-6815-8208.

Гимранова Ирина Анатольевна — к.м.н., и. о. заведующей кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0003-3330-9437.

Контактная информация: Бабушкин Александр Эдуардович, e-mail: virologicdep@mail.ru.

Источник финансирования: работа выполнена за счет средств программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета («Приоритет-2030»).

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 29.08.2023.

Поступила после рецензирования 21.09.2023.

Принята в печать 16.10.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Gulnara N. Rezbaeva — Head of the Pediatric Ophthalmological Department of the All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, of the Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0009-0003-9571-5067.

Alexandr E. Babushkin — Dr. Sc. (Med.), Head of the Division of Scientific Researches, Ufa Research Institute of Eye Diseases of the Bashkir State Medical University; 90, Pushkin str. / 14, Aurora str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6700-0812.

Olga I. Orenburkina — Dr. Sc. (Med.), Director, All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery of the Bashkir State Medical University; 67/1, Zorge str., Ufa, 450075, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6815-8208.

Irina A. Gimranova — C. Sc. (Med.), Acting Head of the Department of Fundamental and Applied Microbiology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3330-9437.

Contact information: Alexandr E. Babushkin, e-mail: virologicdep@mail.ru.

Financial Disclosure: this work was supported at the expense of the Strategic Academic Leadership Program of Bashkir State Medical University («Priority-2030»).

There is no conflict of interest.

Received 29.08.2023.

Revised 21.09.2023.

Accepted 16.10.2023.