

АУТОИММУННЫЙ УВЕИТ: ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОБЛЕМЫ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА

Ширинский И.В., Ширинский В.С.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Резюме. Представлены последние достижения в понимании механизмов, лежащих в основе предрасположенности к иммуноопосредованному увеиту (ИУ) и его патогенеза. Подробно описаны модели увеита человека на животных, среди которых наиболее охарактеризованными моделями экспериментального переднего увеита являются эндотоксин-индуцированный увеит и экспериментальный аутоиммунный передний увеит. В результате этих исследований были идентифицированы такие факторы транскрипции, как STAT3, Interferon regulatory factor 4, 8, регуляторные белки – Suppressor of cytokine signaling 1, 3 (SOCS1, SOCS3) и пути передачи сигналов цитокинов, которые регулируют развитие ИУ и могут служить потенциальными терапевтическими мишенями для лечения. Охарактеризованы факторы риска окружающей среды, способствующие развитию ИУ. Представлены данные о влиянии физической активности, курения, состояния микробиома кишечника, диеты на частоту возникновения ИУ, описаны известные и предполагаемые механизмы участия факторов риска в инициации и патогенезе болезни. В частности, изложены результаты исследований, свидетельствующих о существовании двух основных механизмов участия микробиома кишечника в развитии ИУ: антигены микробиома кишечника действуют как триггеры активации Т-клеток, специфичных для антигенов сетчатки и микробиом модулирует баланс эффекторных субпопуляций Т-лимфоцитов (Th1 и Th17) и субпопуляций иммунорегуляторных клеток (Treg). Изложены сведения о том, что высокий уровень экспрессии глазных белков (межфоторецепторный ретиноид-связывающий белок – IRBP или S-антиген) в тимусе коррелировал с устойчивостью к развитиюEAU, тогда как низкий уровень коррелировал с предрасположенностью к увеиту. Эти основополагающие исследования патогенеза ИУ позволило дать объяснение избирательной восприимчивости к аутоиммунному увеиту и предположить, что резистентность к увеиту регулируется, по крайней мере частично, способностью сохранять центральную толерантность к аутоантигенам сетчатки. Описано, что увеитогенные Т-клетки памяти перемещаются из сетчатки и периферических лимфоидных тканей в костный мозг, находясь там в состоянии покоя до повторной стимуляции, превращаясь в различные субпопуляции эффекторных клеток. Анализ результатов иммунологических исследований на модели увеита у мыши и периферической крови пациентов с увеитом человека выявил патогенетическую роль Th17-лимфоцитов и активатора транскрипции STAT3 в развитии аутоиммунного увеита и сиг-

Адрес для переписки:

Ширинский Иван Валерьевич
Научно-исследовательский институт терапии
и профилактической медицины
630089, Россия, г. Новосибирск,
ул. Бориса Богаткова, 175/1.
Тел.: 8 (913) 018-61-16.
E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

Address for correspondence:

Ivan V. Shirinsky
Research Institute of Internal and Preventive Medicine
175/1 Boris Bogatkov St
Novosibirsk
630089 Russian Federation
Phone: +7 (913) 018-61-16.
E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

Образец цитирования:

И.В. Ширинский, В.С. Ширинский «Аутоиммунный увеит: факторы риска и проблемы иммунопатогенеза» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 1. С. 7-20. doi: 10.15789/1563-0625-AUR-2956

© Ширинский И.В., Ширинский В.С., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

I.V. Shirinsky, V.S. Shirinsky "Autoimmune uveitis: risk factors and issues of immunopathogenesis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 1, pp. 7-20. doi: 10.15789/1563-0625-AUR-2956

© Shirinsky I.V., Shirinsky V.S., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-AUR-2956

нальный белок STAT3 является потенциальной терапевтической мишенью при неинфекционном увеите.

Ключевые слова: иммуноопосредованный увеит, экспериментальные модели неинфекционного увеита, факторы риска увеита, центральная толерантность, периферическая толерантность, Т-хелперы, Th17-лимфоциты, сигнальный белок STAT3

AUTOIMMUNE UVEITIS: RISK FACTORS AND ISSUES OF IMMUNOPATHOGENESIS

Shirinsky I.V., Shirinsky V.S.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. We present recent advances in studying the mechanisms of susceptibility to immune-mediated uveitis (IM) and its pathogenesis. Animal models of human uveitis are described in details. Those include the best characterized models of experimental anterior uveitis (endotoxin-induced uveitis and experimental autoimmune anterior uveitis). As a result of these studies, some relevant transcription factors were detected, such as STAT3, Interferon regulatory factor 4, 8; regulatory proteins, e.g., suppressors of cytokine signaling 1, 3 (SOCS1, SOCS3) and cytokine signaling pathways that regulate the development of IS and may serve as potential therapeutic targets for treatment. Environmental risk factors contributing to the development of IS are also characterized. The presented data concern the influence of physical activity, smoking, state of intestinal microbiome, and diet on the incidence of IS, as well as known and suspected contribution of the risk factors to the initiation and pathogenesis of the disease. In particular, we present results of studies which suggest two main options of intestinal microbiome involvement in the IS development: intestinal microbiome antigens act as triggers for activation of T cells specific for retinal antigens, and the microbiome modulates the balance of effector subpopulations of T lymphocytes (Th1 and Th17) and immunoregulatory subpopulations cells (Treg). It is reported that high levels of expression of ocular proteins (interphotoreceptor retinoid binding protein – IRBP or S-antigen) in the thymus correlated with resistance to the development of EAU, while low IRBP levels correlated with susceptibility to uveitis. These seminal studies in pathogenesis of IU allowed explanation for selective susceptibility to autoimmune uveitis and suggested regulation tools of resistance to uveitis, at least, in part, due to ability of maintaining central tolerance to retinal autoantigens. Uveitogenic memory T cells have been described to move from retina and peripheral lymphoid tissues to the bone marrow, remaining there in a quiescent state until re-stimulation, then transforming into various subpopulations of effector cells. Analysis of immunological studies in murine models of uveitis and peripheral blood of patients with uveitis had revealed a pathogenetic role of Th17 lymphocytes and a transcription activator STAT3 in development of autoimmune uveitis, with STAT3 signaling protein being a potential therapeutic target for non-infectious uveitis.

Keywords: immune-mediated uveitis, experimental models of non-infectious uveitis, risk factors uveitis, central tolerance, peripheral tolerance, T helper cells, Th17 lymphocytes, STAT3 protein

Финансирование подготовки обзора осуществлялось за счет средств, направленных на выполнение государственного задания НИИТПМ – филиал ИЦиГ, тема FWNR-2024-0002.

Введение

Увеит представляет собой группу внутриглазных заболеваний, характеризующихся воспалением сосудистой оболочки и других тканей глаза, включая сетчатку, кровеносные сосуды сетчатки, стекловидное тело и зрительный нерв. Увеит является ведущей причиной слепоты во

всем мире, на его долю приходится 10-15% случаев потери зрения [22, 31, 47]. Подсчитано, что более 2 миллионов человек страдают от увеита, и это число увеличивается [22, 31]. Увеит этиологически разделяют на инфекционный увеит и иммуноопосредованный увеит (ИУ). Первый, как правило, более распространен в развивающихся странах [52, 74], тогда как второй преобладает в развитых странах [11, 61, 93]. Глюкокортикоиды и другие противовоспалительные препараты являются эффективными средствами лечения ИУ, однако большое число нежелательных явлений,

в том числе серьезных, препятствуют их длительному использованию. Отсюда необходимость разработки новых эффективных и безопасных методов лечения на основе более глубокого понимания патогенеза ИУ. В обзоре будут представлены последние достижения в понимании механизмов, лежащих в основе предрасположенности к увеиту и его иммунопатогенеза.

Строение глаза. Общие сведения

Глаз отделен от периферической иммунной системы и является одним из наиболее анатомически сложных органов у млекопитающих [17]. Он состоит из:

1. Внешней оболочки глаза, состоящей из непрозрачной склеры (внешний белый слой глазного яблока), и прозрачной роговицы, являющейся продолжением склеры.

2. Пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), который представляет собой один слой гексагональных пигментированных клеток, лежащих поверх сетчатки и прикрепленных к подлежащей сосудистой оболочке. Он участвует в фагоцитозе мембран наружного сегмента фоторецепторов, поглощении света, эпителиальном транспорте и питании зрительных клеток нейросетчатки.

3. Клеток глии (клетки Мюллера) – специализированный тип глиальных клеток, который поддерживает и снабжает нейроны сетчатки питательными веществами, кислородом и обеспечивает функциональную стабильность этих клеток. Клетки Мюллера изолируют нейроны друг от друга, поглощают нейротрансмиттеры и регулируют внеклеточную среду.

4. Сосудистая оболочка представляет собой пигментированный средний слой глаза под роговицей и склерой и состоит из васкуляризированной сосудистой оболочки, радужной оболочки и цилиарного тела. Он выполняет большинство зрительных функций глаза, включая фокусировку на объектах, находящихся на разном расстоянии от сетчатки, и изменение размера зрачка в ответ на интенсивность света.

5. Нервная часть сетчатки – самый внутренний светочувствительный слой, состоящий из пяти типов нейронов, принимающих фотоны, проходящие через роговицу и хрусталик. Они включают в себя светочувствительные ганглиозные клетки, амакриновые и биполярные клетки, горизонтальные клетки и фоторецепторы (палочки и колбочки). Эти клетки генерируют двухмерное изображение объекта и преобразуют его в электрические сигналы, которые затем передаются в мозг для создания зрительного восприятия. Сетчатка и зрительный нерв эмбриональных позвоночных происходят из промежуточного мозга и считаются частью ЦНС.

Следует напомнить, что, подобно клеткам мозга, сетчатка является иммунопривилегиро-

ванной тканью. Развитие офтальмологической иммунологии привело к пониманию особой взаимосвязи между глазом и иммунной системой, и это фундаментальное исследование легло в основу концепции иммунных привилегий. Сэр Питер Медавар, который разделил Нобелевскую премию по физиологии и медицине 1960 года с сэром Фрэнком Макфарлейном Бернетом, ввел термин «иммунная привилегия» в результате исследований, показывающих, что аллотрансплантат опухоли или кожи при помещении в переднюю камеру глаза не отторгается [58]. Иммунная привилегия тогда рассматривалась как уникальная особенность глаза, а неспособность отторгнуть аллотрансплантат или аллоантиген объяснялась отсутствием кровеносных сосудов в сетчатке [59]. Современное объяснение иммунных привилегий заключается в том, что белки в иммунопривилегированных тканях ЦНС секвестрируются периферической иммунной системой с помощью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и сосудисто-нервной единицы (СНЕ), которая состоит из перицитов, периваскулярных макрофагов, нейрональных дендритных и глиальных клеток Мюллера. Этот ансамбль клеток плотно связан эндотелиальными клетками, окружающими СНЕ [21, 62]. Бессосудистая среда сетчатки лишена лимфатического дренажа, содержит резидентные регуляторные клетки, секретирующие нейрпептиды и противовоспалительные цитокины, а также способствует иммунологической секвестрации сетчатки [62]. Кроме того, резидентные клетки сетчатки, которые экспрессируют ингибирующие белки, ассоциированные с клеточной поверхностью (TGF- β , лиганд FAS/FAS, CD46 и CD59), ограничивают воспаление в сетчатке путем инактивации лимфоцитов [44, 109, 110]. Считается, что нормальное развитие кишечного микробиома в раннем детстве играет важную роль в формировании барьеров [3], а исследования на мышах с дефектным кишечным микробиомом установили связь между дисбактериозом и восприимчивостью к воспалительным заболеваниям, включая острый передний увеит [3, 16, 81].

Напомним, что увеит классифицируется как передний, промежуточный, задний или панувеит, в зависимости от анатомической локализации [67]. Передний увеит является наиболее распространенной формой и проявляется как ирит, или иридоциклит, в то время как промежуточный увеит характеризуется витритом и периферическим васкулитом сетчатки. Задний увеит представляет собой заболевание заднего сегмента (сетчатки, сосудистой оболочки и стекловидного тела), симптомы которого включают нечеткость зрения, светобоязнь, неоваскуляризацию сетчатки, отслойку сетчатки и отек желтого пятна. Сле-

дует напомнить, что, помимо идиопатической формы, ИУ часто ассоциируется с саркоидозом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилоартритом, ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), рассеянным склерозом, болезнью Фогта–Коянаги–Харады, болезнью Бехчета, системной красной волчанкой (СКВ) и системными васкулитами [67, 80].

Модели увеита у экспериментальных животных

Модели увеита человека на животных способствуют более глубокому пониманию иммунопатогенеза ИУ. Наиболее охарактеризованными моделями экспериментального переднего увеита являются эндотоксин-индуцированный увеит (EIU) [81] и экспериментальный аутоиммунный передний увеит (EAAU), также называемый экспериментальным меланин-индуцированным увеитом (EMIU) [4, 5]. Задний увеит представляет наибольший риск слепоты, и известной моделью заднего увеита является экспериментальный аутоиммунный увеит (EAY) [8, 56, 100]. Изучение EAU с использованием различных генетически модифицированных линий мышей выявило разнообразные внутриклеточные пути, которые опосредуют задний увеит. В этих исследованиях были идентифицированы такие факторы транскрипции, как STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3), Interferon regulatory factor 4, 8 (IRF4, IRF8), регуляторные белки – Suppressor of cytokine signaling 1, 3 (SOCS1, SOCS3) или пути передачи сигналов цитокинов, которые регулируют развитие EAU и могут служить потенциальными терапевтическими мишенями для лечения увеита [17, 45, 51, 69, 70, 106]. Особый интерес представляет линия трансгенных мышей, экспрессирующая TCR, специфичный для фрагмента 161-180 белка IRBP (interphotoreceptor retinoid binding protein), у которых развивается спонтанный EAU. Анализ EAU у этих мышей показал, что антигены кишечных комменсалов могут запускать аутореактивные Т-клетки, специфичные для антигенов сетчатки и инициации увеита [39].

Эндотоксин-индуцированный увеит (EIU) представляет собой модель острого воспаления переднего сегмента у грызунов, вызванную подкожной или внутрибрюшинной инъекцией липополисахарида (LPS), и характеризуется инфильтрацией воспалительных клеток в переднем сегменте глаза [57]. При EIU выявляются иммуногистопатологические признаки переднего увеита человека, продолжительность воспалительной реакции относительно короткая (< 72 часов) и не вызывает стойкого повреждения тканей [57]. У животных с EAAU введение белков, связанных с гранулами меланина, вызывает воспаление, более типичное для переднего увеита человека [4, 5, 43]. При EAAU регистрируется массивная инфильтра-

ция мононуклеарных и полиморфноядерных клеток в переднюю камеру, сосуды радужки и цилиарного тела с ограниченным поражением заднего сегмента. Следует помнить, что ни одна из описанных моделей не демонстрирует полного спектра клинических и гистопатологических признаков увеита человека, однако каждая из них способствует пониманию отдельных звеньев патологического процесса.

Экспериментальной моделью заднего увеита является экспериментальный аутоиммунный увеит (ЭАУ), при котором клеточный субстрат воспаления представлен Т-клетками. Инициация воспаления вызывается у восприимчивых видов животных активной иммунизацией специфическими для глаза белками или пептидами в эмульсии, содержащей полный адъювант Фрейнда (CFA). Полная картина заболевания развивается при одновременном введении коклюшного токсина и убитых нагреванием туберкулезных бактерий, которые активируют рецепторы распознавания бактериального паттерна на клетках врожденного иммунитета [100]. Белком сетчатки, обычно используемым для индукции EAU у мышей и крыс, является S-антиген (S-Ag или аррестин) и межфоторецепторный ретиноид-связывающий белок (IRBP) [11, 26]. EAU считается адекватной моделью заднего увеита из-за его иммунопатологических особенностей, которые касаются ирита, хориоидита, витрита, васкулита сетчатки, разрушения фоторецепторных клеток и отека сетчатки [69]. Важно отметить, что болезнь передается наивным сингенным животным путем инъекции активированных *in vitro* CD4⁺Т-клеток, специфичных к ретинальным антигенам [8, 56, 100].

Факторы риска развития иммуноопосредованного увеита

Изучению факторов риска окружающей среды при ИУ уделялось ограниченное внимание. Индустриализация значительно улучшила уровень медицины и меры по охране здоровья, что существенно снизило заболеваемость инфекционными заболеваниями и увеличило продолжительность жизни [6, 24]. Индустриализация вызвала радикальные сдвиги в образе жизни, эти изменения связаны с патогенезом многих аутоиммунных заболеваний [24, 60, 71]. Образ жизни, санитария и окружающая среда развитых и развивающихся стран сильно различаются. Одним из объяснений повышения числа случаев ИУ была гипотеза образа жизни. С одной стороны, частота инфекционных увеитов снижается благодаря улучшению санитарии, а с другой стороны – изменение образа жизни значительно повышает заболеваемость ИУ. Неудивительно, что доля ИУ в развитых и развивающихся странах не одинаково-

ва и это связано с рядом факторов, которые мы кратко рассмотрим.

Физическая активность и иммуноопосредованный увеит

Принято считать, что физическая активность играет важную роль в поддержании здоровья. Однако подсчитано, что 31% взрослых физически неактивны, а в развитых странах этот показатель еще выше [32]. Обнаружена связь между отсутствием физической активности и частотой аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и воспалительные заболевания кишечника [83].

Данные литературы о влиянии физической активности на риск развития ИУ и его течение единичны. Показано, что регулярная физическая активность снижает уровень активных форм кислорода, которые индуцируются провоспалительными цитокинами и участвуют в повреждении сосудистой оболочки глаза [49]. Группы с низкой физической активностью чаще страдают ожирением, которое может способствовать развитию увеита. В частности, белая жировая ткань действует как важный эндокринный орган, секретирующий адипокины, в том числе классические провоспалительные цитокины IL-6 и TNF α [98]. Ожирение может усугубить тяжесть EAU [64], поскольку у лиц с ожирением регистрируются признаки вялотекущего воспаления. Хотя в этой области нет единого мнения, неоднократно было показано, что регулярная физическая активность улучшает прогноз пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в том числе аутоиммунными увеитами.

Курение как фактор риска иммуноопосредованного увеита

Ряд исследований выявили связь между курением и многими аутоиммунными заболеваниями, включая ревматоидный артрит [10], рассеянный склероз [91], системную красную волчанку [87], болезнь Грейвса [72] и тиреоидит Хашимото [60].

В нескольких исследованиях было установлено, что курение табака является фактором риска развития увеита [30, 50, 108]. Согласно исследованию P. Lin и соавт. [50], курение является фактором риска как инфекционного, так и неинфекционного увеита, в то время как другое исследование показало, что курение ассоциировано только с неинфекционным увеитом [108]. В перекрестном исследовании неинфекционного увеита M. Roesel и соавт. [78] выявили, что курение связано с повышенным риском активности увеита в сочетании с потребностью в локальном лечении глюкокортикоидами, риском развития катаракты и макулярного отека. Важно отметить, что курение, по-видимому, не имеет отношения к болезни Бехчета [55], поскольку никотин ис-

пользовался для лечения язв у пациентов с болезнью Бехчета без каких-либо глазных осложнений [28]. Табачный дым содержит множество различных ингредиентов, включая никотин, полициклические ароматические углеводороды и около 4000 известных активных соединений. Хотя никотин оказывает защитное действие при болезни Бехчета, другие ингредиенты оказывают при аутоиммунном увеите провоспалительное влияние несколькими путями. Экстракт сигаретного дыма может усиливать воспаление посредством активации NF- κ B, GATA, PAX5 (транскрипционный фактор paired box 5) и Smad3/4 (сигнальный трансдуктор для TGF- β 1), что приводит к повышенному высвобождению TNF α , IL-1, IL-6 и IL-8 [66]. Эта активация способствует увеличению содержания воспалительных клеток, циркулирующих в крови, повышает риск воспаления сосудов и аномальных микрососудистых структур, участвует в нарушении гематоретинального барьера [66]. Получены доказательства связи между курением сигарет и повышенным риском воспалительного макулярного отека, что указывает на повреждение гематоретинального барьера [78, 94, 97]. В дополнение к воспалению сосудов, курение и пассивное курение вызывает истончение хориоидеи у взрослых и детей, что было выявлено с помощью оптической когерентной томографии [20, 85, 107]. Кроме того, N. Yuan и соавт. сообщили о дозозависимом эффекте пассивного курения на истончение сосудистой оболочки глаза у детей [107]. Связь между курением и ИУ изучена недостаточно полно, и механизм, с помощью которого курение способствует развитию иммуноопосредованного увеита, неясен, отказ от курения рекомендуется для уменьшения его рецидивов и осложнений.

Изменение структуры микробиома кишечника – риск развития ИА?

Микробиом кишечника состоит из сложных бактериальных и вирусных сообществ, неразрывно связанных с организмом хозяина. Кишечный микробиом сопровождал человека на протяжении длительного периода эволюции, способствуя формированию иммунной и метаболической систем [86]. Микробиом кишечника может быть реконструирован двумя основными путями – изменением в рационе питания и применением антибиотиков. Показано, что нарушения в микробиоме кишечника являются звеном патогенеза аутоиммунных заболеваний как в кишечнике, так и за его пределами [23], включая рассеянный склероз [41], анкилозирующий спондилоартрит [102], ревматоидный [16] и псориатический артрит [12].

Установлены два основных механизма участия микробиома кишечника в развитии ИУ: антигены микробиома кишечника действуют как

триггеры активации Т-клеток, специфичных для антигенов сетчатки, и микробиом кишечника модулирует баланс эффекторных субпопуляций Т-лимфоцитов (Th1 и Th17) и субпопуляций иммунорегуляторных клеток (Treg).

Используя модель мышей R161H, R. Hori и соавт. [37] обнаружили, что увеличение специфичных для антигенов сетчатки Т-клеток происходит еще в доклиническую стадию воспаления глаз и не зависит от эндогенного источника родственного антигена. Более того, активация может стимулироваться богатым бактериями кишечным содержимым *in vitro* и вызывать заболевание у наивных реципиентов дикого типа путем переноса Т-клеток, культивированных с экстрактами кишечного содержимого. Это свидетельствует о том, что антигены кишечного микробиома, вероятно, имитируют антигены сетчатки, которые идентифицируются с помощью IRBP-специфических Т-клеточных рецепторов [37]. Помимо имитации антигенов микробиома кишечника и антигенов сетчатки клетки микробиома, их продукты, выполняют роль адьюванта, поскольку пероральные антибиотики широкого спектра и безмикробные условия снижают тяжесть заболевания [37]. Следовательно, один или несколько микробов определенного вида играют роль в активации, в то время как некоторые другие виды микробов создают провоспалительную среду для этой активации. Две группы исследователей сообщили о модулирующем эффекте кишечного микробиома на модели экспериментального EAU, полученной путем введения эмульсии, содержащей полный адьювант Фрейнда и пептид IRBP [35, 65]. Показано, что пероральные антибиотики, вводимые в течение короткого промежутка времени, уменьшали тяжесть клинических проявлений увеита у мышей линии B10.RIII за счет экспансии Treg в лимфатические узлы дренирующие глаз и кишечник [65]. Антибиотики снижали количество основных бактериальных типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, а также класс бактерий *Alphaproteobacteria* [65]. Следует отметить, что состав кишечного микробиома значительно различался у иммунизированных и не иммунизированных животных. Разнообразие кишечного микробиома у иммунизированных животных ассоциировалось с выраженными клиническими проявлениями и менее выраженными у не иммунизированных. Это свидетельствует о том, что существуют определенные типы кишечного микробиома обладающие оппозитным действием на развитие увеита: тип защищающий от развития увеита и тип способствующий его формированию [65]. Heissigerova J. и соавт. [35] сообщили, что безмикробные условия в кишечнике мышей C57BL/6J ассоциируются с меньшей инфильтрацией Т-клеток в сетчатку, а также меньшим ко-

личеством Th1 и Th17 в дренирующих глаза лимфатических узлах.

Надо подчеркнуть, что в такой большой популяции микроорганизмов, какой является микробиом кишечника, определить зависимость активации специфичных для сетчатки Т-клеток от одной конкретной последовательности микробного компонента или от метаболитов, синтезируемых различными микробами представляет собой трудную задачу. На основании анализа гена 16S рРНК и метагеномного анализа был описан микробиом кишечника пациентов с несколькими типами увеита, включая острый передний увеит [40, 79], идиопатический увеит [42], болезнь Бехчета [14, 105]. В клиническом исследовании острого переднего увеита Huang X. и соавт. [40] сообщили о значительной разнице в бета-разнообразии кишечного микробиома между пациентами с увеитом и контрольной группой. При исследовании ИУ у пациентов было выявлено несколько патогенных грибов, включая *Malassezia limited*, *Candida albicans*, *Candida glabrata* и *Aspergillus gracilis* [42]. Следует отметить, что количество исследований микробиома кишечника у пациентов с увеитом невелико, а многие подтипы ИУ не изучались. Чтобы понять взаимосвязь между различными фенотипами увеита и микробиомом кишечника, в будущем необходимы дополнительные исследования более высокого качества и на больших выборках.

Диета и иммуноопосредованный увеит

Напомним, что 70% всех лимфоцитов слизистых оболочек приходится на иммунную систему слизистой кишечника [63]. В этом разделе будет обсуждаться связь между западной диетой и ростом числа воспалительных заболеваний, включая увеиты [92]. Пищевые антигены и фармакологическое действие диеты являются двумя основными механизмами, которые определяют связь микробиома кишечника и воспалительными заболеваниями. Существование оси кишечник – глаз было подтверждено при возрастной дегенерации желтого пятна (AMD) [76], синдроме сухого глаза [95], глаукоме [9] и аутоиммунном увеите [37]. Основываясь на существовании этих взаимодействий, в последние годы широко обсуждается роль диеты при глазных заболеваниях. Показано, что прогрессирующая форма возрастной макулярной дегенерации (ВМД) была связана с западной диетой, характеризующейся переработанным и красным мясом, картофелем фри, молочными продуктами с высоким содержанием жира, энергетическими напитками, в то время как восточная диета, состоящая из цельнозерновых продуктов с низким гликемическим индексом, способствовала снижению риска ВМД [13]. Эти данные подтверждаются экспериментальными данными о том, что диета с высоким глике-

мическим индексом, подобная западной диете, вызывает симптомы дегенерации желтого пятна у мышей C57BL/6J дикого типа, которые ассоциируются с накоплением фагосом и липофусцина, атрофии пигментного эпителия сетчатки, фоторецепторных клеток, выпадением и образованием крупных базальных отложений [82]. В многоцентровом, рандомизированном клиническом исследовании фазы III показано, что более высокое потребление антиоксидантных каротиноидов, минералов, омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК) и витаминов группы В, а также более низкое потребление насыщенных и мононенасыщенных жиров снижает риск дегенерации желтого пятна [1]. Помимо ВМД, также сообщалось о роли диеты в лечении глаукомы [34].

Что касается ИУ, 2 группы исследователей сообщили, что диета играет защитную и усугубляющую роль в модели EAU у мышей [64, 84, 96]. Было показано, что введение в пищевой рацион ω -3 ДЦПНЖК ингибирует воспаление у мышей C57BL/6 с экспериментальным EAU [84, 96]. Установлено, что ω -3 ДЦПНЖК не только снижает продукцию провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-17, опосредованную дендритными клетками, но также уменьшает содержание противовоспалительного цитокина IL-10, но в целом противовоспалительный эффект сохраняется. Другая группа исследователей выявила, что диета с высоким содержанием жиров способствовала более тяжелому течению EAU у экспериментальных животных [64]. Следует помнить, что фармакологические эффекты диеты регулируются генетическими факторами, что существенно усложняет проблему. Необходимо отметить, что пищевые антигены, имитирующие аутоантигены сетчатки, являются одним из механизмов развития аутоиммунного увеита. Были описаны два пептида, имитирующие увеитогенный эпитоп ретинального S-Ag: Cas из as2-казеина, обычного компонента коровьего молока, и Rota из поверхностного белка vp4 ротавируса, распространенного желудочно-кишечного патогена [103]. Примечательно, что пероральное введение Cas с нативным холерным токсином индуцировало увеит у крыс, в то время как S-Ag и Rota не вызывали заболевания, хотя ни один из них не переваривался. Итак, небольшое число исследований свидетельствует о том, что пища представляет собой обширный набор аутоантигенов, способных инициировать развитие аутоиммунного заболевания. Использование биоинформатических подходов для поиска диетических аутоиммунных эпитопов необходимо для исключения аутоантигенов из рациона пациентов с увеитом. Немногочисленные данные литературы не позволяют дать однозначный ответ на вопрос, что представляет

собой противовоспалительная диета и дальнейшие исследования в этом направлении следует считать актуальными.

Клеточные и молекулярные механизмы восприимчивости и резистентности к возникновению увеита

В этом разделе обзора будут представлены данные о патогенезе увеита, рассмотрены молекулярные основы предрасположенности к аутоиммунному увеиту, источнику аутореактивных Т-клеток памяти, которые опосредуют ремиттирующее воспаление при хроническом увеите.

Нарушение центрального механизма толерантности и предрасположенность к увеиту

Напомним, что зрелый Т-лимфоцит происходит из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга (ГСК) и приобретает способность участвовать в иммунном ответе после созревания в тимусе. На очень ранних стадиях своего развития костномозговые лимфоидно-примированные мультипотентные предшественники (LMPP) и общие лимфоидные предшественники (CLP) попадают в кору тимуса и подвергаются процессам положительного и отрицательного отбора (центральная толерантность), что наделяет развивающуюся Т-клетку способностью различать собственные и не собственные антигены [36, 53]. Т-клетки, которые экспрессируют функциональный TCR и развивают толерантность к аутоантигенам, обнаруженным в тимусе, выходят из тимуса, чтобы попасть во вторичные лимфоидные органы и периферическое кровообращение. Фактор транскрипции AIRE (autoimmune regulator) играет ведущую роль в центральном механизме толерантности, способствуя экспрессии собственных белков на медуллярных эпителиальных клетках тимуса (mTEC), распознаваемые созревающими Т-клетками. Т-клетки с очень высоким сродством к родственному собственному белку элиминируются, потому что они инициируют развитие аутоиммунитета [18, 25]. Однако некоторые аутореактивные Т-клетки, с низким порогом чувствительности, необходимым для индукции толерантности, не элиминируются. Считается, что именно эти аутореактивные Т-клетки являются причиной развития органоспецифических аутоиммунных заболеваний [77]. Потенциально аутореактивные Т-клетки поддерживаются на низком уровне за счет иммуносупрессивной функции специализированных FoxP3⁺Т-клеток – естественными регуляторными Т-клетками (nTregs) [44], которые находятся также в тимусе. Они конститутивно секретируют IL-10 – иммуносупрессивный цитокин, который подавляет аутореактивные Т-клетки и воспаление [48]. Эти nTreg мигрируют из тимуса в пери-

ферические ткани и играют важную роль в периферической толерантности.

Рассмотрим центральный механизм толерантности при экспериментальном аутоиммунном увеите (ЭАУ). Костномозговые примированные мультипотентные предшественники (LMPP) и общие лимфоидные предшественники (CLP) попадают в тимус вблизи кортико-медуллярного соединения. Клетки-предшественники, заселяющие тимус, дифференцируются в ранние Т-клеточные предшественники (ETP), двойные негативные тимоциты-1 (DN1, DN2 и DN3), которые мигрируют в субкапсулярную зону для дальнейшего развития [53]. Тимоциты DN3, экспрессируют функциональный пре-Т-клеточный рецептор и CXCR4 (chemokine receptor type 4), получают сигналы выживания, способствующие пролиферации и, в конечном итоге, дифференцируются в DN4, а затем в двойные положительные (DP) тимоциты. DP тимоциты (CCR9^{hi}), подвергаясь положительному отбору, взаимодействуют с собственным комплексом пептид/антигены МНС на эпителиальных клетках коры тимуса, активируют CCR7 (C – C chemokine receptor type 7) и созревают в супрессорные Т-клетки [53]. Медуллярные эпителиальные клетки тимуса (mTEC) в кооперации с фактором транскрипции AIRE (аутоиммунный регулятор) в мозговом веществе беспорядочно экспрессируют тканерестриктивные антигены основных белков периферических тканей. AIRE также вносит свой вклад в механизм негативного отбора, способствуя устранению аутореактивных Т-клеток, вызывающих аутоиммунные заболевания. Т-клетки, с нормальной или низкой аффинностью/авидностью распознавания собственных антигенов, активируются, экспрессируют сфингозин-1-фосфатный рецептор-1 (S1P1), выходят из тимуса, попадают в кровь и периферические лимфоидные ткани.

Нарушение механизмов периферической толерантности и предрасположенность к увеиту

Механизмы периферической толерантности опосредованные nTreg, делают потенциально аутореактивные Т-клетки анергическими [17]. Наивные Т-клетки, проникающие в циркуляцию или периферические ткани, дифференцируются в различные субпопуляции Т-хелперов в ответ на PAMP (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) или включаются в механизм молекулярной мимикрии. При ЕАУ активная иммунизация глазными антигенами (IRBP или S-Ag) индуцирует клональную экспансию Th1 и Th17, что приводит к заболеванию на 14-20-й день с последующим, после индукции болезни, разрешением острого воспалительного ответа между 25-32-м днями. Эти события опосредуются функцией Treg и Vreg. Однако небольшое количество аутореактивных Т-клеток памяти, экспрессирующих

IL-7R α , сохраняется. Они мигрируют в костный мозг (КМ), депонируются и могут быть реактивированы, способствуя развитию рецидивирующего увеита [71]. Ранние события, связанные с потерей иммунных привилегий глаза и индукцией защитного механизма сетчатки в модели увеита у грызунов, можно представить себе следующим образом. Эффекторные молекулы, такие как гранзим В, провоспалительные цитокины, секретлируемые клетками Th17, облегчают разрушение гематоэнцефалического барьера, что приводит к миграции других воспалительных клеток – Th1 и Th2-лимфоцитов, моноцитов. Мигрировавшие клетки, попадающие в глаз, сталкиваются с противовоспалительными факторами нейросетчатки, состоящими из противовоспалительных молекул, а также регуляторных Т- и В-клеток, секретлирующих IL-10 и/или IL-35 [71]. Современное понимание молекулярных основ резистентности или восприимчивости к органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям стало возможным в результате серии исследований ЕАУ, проведенных в конце девяностых годов. Исследования тимуса мышей линий B10R.HI, B10A, C57BL/6 и BALB/c и крыс линий Lewis и Brown-Norway, различающихся по своей относительной чувствительности к развитию ЕАУ, выявили прямые доказательства того, что белки глаза не секвестрированы и доступны для индукции толерантности в тимусе [19]. Благодаря этим исследованиям установлено, что белки глаза экспрессируются в тимусе, но уровень экспрессии варьировал даже среди животных одного и того же вида, включая мышей, крыс и приматов [19, 33, 88]. Высокий уровень экспрессии глазных белков (межфоторецепторный ретиноид-связывающий белок – IRBP или S-антиген) в тимусе коррелировал с устойчивостью к развитию ЕАУ, тогда как низкий уровень коррелировал с предрасположенностью к увеиту. Это наблюдение впоследствии было подтверждено на модели ЕАЕ у мышей [46] и в исследованиях на людях [73]. Таким образом, эти основополагающие исследования патогенеза ЕАУ позволили дать объяснение избирательной восприимчивости к аутоиммунному увеиту и предположить, что резистентность к увеиту регулируется, по крайней мере частично, способностью сохранять центральную толерантность к аутоантигенам сетчатки [18].

Провоспалительные Т-хелперы опосредуют острый и хронический рецидивирующий – ремиттирующий увеит

Возникновение увеита коррелирует с генами HLA класса I или класса II, при этом HLA-DR4 тесно связан с симпатической офтальмией или ВКГ, тогда как HLA-A29 связан с ретинохориоидопатией [27, 68]. С другой стороны, HLA-B27 ассоциируется с передним увеитом и анкило-

зирующим спондилитом [80, 104]. Как и у людей, восприимчивость мышей к увеиту связана с определенными генетическими локусами с сильной корреляцией с некоторыми гаплотипами МНС класса II [7]. Среди линий мышей наиболее чувствительным является B10.RIII со снижающейся чувствительностью: B10.RIII (H-2r) > B10.BR (H-2k) > C57BL/6 (H-2b) [7]. Семейство цитокинов IL-12 играет критическую роль в презентации Ag и дифференцировки наивных лимфоцитов, интенсивности, продолжительности и характере воспалительной реакции [99]. Семейство состоит из IL-12 (IL-12p35/IL-12p40), IL-23 (IL-23p19/IL-12p40), IL-27 (IL-27p28/Ebi3), IL-35 (IL-12p35/Ebi3) и IL-39 (IL-23p19/Ebi3) [99, 101]. Показано, что IL-12 инициировал развитие увеита по пути Th1ответа, в то время как мыши с дефицитом IL-12p40 оказались резистентными к EAU. Это позволило предположить, что Th1-лимфоциты опосредуют формирование EAU [90]. Последующее открытие IL-23 привело к изучению его роли в развитии ряда аутоиммунных заболеваний и возможного участия в патогенезе сопряженной суппопуляции – Th17-лимфоцитов [19] превентивным действием в отношении развития EAU [90]. Результаты этих исследований дали основания считать, что IL-23, а не IL-12, имеет решающее значение в развитии EAU, индуцированного иммунизацией IRBP в CFA [54]. После открытия суппопуляции Th17-лимфоцитов было установлено их участие в развитии EAU [2]. Показано, что у мутантных мышей с направленной делецией STAT3 в Т-клеточном компартменте CD4 не развивается EAU, поскольку их Т-клетки не могут дифференцироваться в Th17-лимфоциты [51]. У мышей CD4-STAT3KO, устойчивых к возникновению EAU, наблюдалось существенное увеличение Th1-клеток и повышенный уровень IFN γ , что свидетельствует о том, что повышенное содержание Th1 не вызывает EAU [51]. Последующие исследования показали, что экспансия Th1 при EAU приводит к снижению активности Th17-клеток путем IFN γ /STAT1-зависимой экспрессии цитокина IL-27, обладающего иммуносупрессивными свойствами [2]. Примечательно, что участие Th17-клеток в развитии аутоиммунных заболеваний человека впервые было показано при исследовании больных увеитами и склеритами. У пациентов с активным увеитом, склеритом в ПК крови обнаружено повышение содержания Th17-лимфоцитов, ассоциированное с увеличением IL-2 [2].

Органоспецифические аутоиммунные заболевания, такие как увеит и рассеянный склероз, характеризуются циклами ремиссий и обострений. Было неясно, где депонируются аутореактивные Т-клетки памяти, которые инициируют рецидив заболевания. Ситуация прояснилась

после изучения результатов мониторинга IRBP-специфических аутореактивных Т-клеток памяти (IL-7R α ^{High}Ly6C^{High}CD4⁺) в течение 6 месяцев на модели экспериментального хронического увеита. Было показано, что увеитогенные Т-клетки перемещаются из сетчатки и периферических лимфоидных тканей в костный мозг (КМ) [69]. Аутореактивные Т-клетки памяти находились в состоянии покоя в костном мозге и при повторной стимуляции превращались в эффекторные клетки Th1(IL7R α ^{Low}Ly6C^{Low}CD4⁺). Примечательно, что трансплантация клеток ВМ от мышей WT EAU инициировала увеит наивным мышам, тогда как IRBP-специфические аутореактивные Т-клетки памяти мышей CD4-STAT3KO не могли перемещаться в ВМ и введение клеток интактным мышам не приводило к развитию EAU [69]. Эти исследования позволяют считать костный мозг как нишу для IRBP-специфических Т-клеток памяти, которые вызывают рецидивирующий увеит. Можно предполагать, что стромальные клетки ВМ передают сигналы выживания аутореактивным Т-клеткам памяти посредством STAT3-зависимых механизмов [69]. Таким образом, анализ результатов иммунологических исследований на модели увеита у мыши и периферической крови пациентов с увеитом человека выявил патогенетическую роль Th17-лимфоцитов и активатора транскрипции STAT3 в развитии аутоиммунного увеита и сигнальный белок STAT3 является потенциальной терапевтической мишенью при неинфекционном увеите.

Традиционно, после завершения обзора, следовало определить настоящее и будущее в лечении АУ. Однако эта интригующая проблема требует отдельного и более тщательного рассмотрения. Введение в проблему заинтересованный читатель может найти в обзорах [17, 75].

Заключение

Последние достижения в области изучения иммунопатологии заболеваний глаза привели к более глубокому пониманию роли и механизмов влияния образа жизни как факторов риска развития ИУ, роли изменений клеток иммунной системы и их медиаторов, составляющих основу предрасположенности к увеиту и его патогенеза. Исследования факторов образа жизни позволили определить современную стратегию ведения больных с ИУ, включающую отказ от курения, регулярную физическую активность, соблюдение индивидуальной противовоспалительной диеты и оптимизацию функции микробиома кишечника, которая позволяет минимизировать риски развития болезни и ее неблагоприятного течения. Генетически модифицированные линии мышей с целевой делецией или гиперэкспрес-

сией факторов транскрипции, регуляторных белков или цитокинов, которые контролируют развитие или функции лимфоцитов, привели к идентификации ключевых механизмов, регулирующих развитие увеита. Ряд исследований позволяют считать костный мозг как нишу для IRBP-специфических Т-клеток памяти, которые вызывают рецидивирующий увеит. Предполагается, что стромальные клетки костного мозга передают сигналы выживания аутореактивным Т-клеткам памяти посредством STAT3-зависимых механизмов. Таким образом, анализ результатов иммунологических исследований на

модели увеита у мыши и периферической крови пациентов с увеитом человека выявил патогенетическую роль Th17-лимфоцитов и активатора транскрипции STAT3 в развитии аутоиммунного увеита и сигнальный белок STAT3 является потенциальной терапевтической мишенью при неинфекционном увеите. Результаты этих исследований открыли новые возможности для разработки таргетной терапии, доклинические и клинические испытания которой внушают оптимизм в отношении более эффективного лечения этого грозного семейства заболеваний.

Список литературы / References

1. Agron E., Mares J., Clemons T.E., Swaroop A., Chew E.Y., Keenan T.D.L. Dietary nutrient intake and progression to late age-related macular degeneration in the age-related eye disease studies 1 and 2. *Ophthalmology*, 2021, Vol. 128, no. 3, pp. 425-442.
2. Amadi-Obi A., Yu C.R., Liu X., Mahdi R.M., Clarke G.L., Nussenblatt R.B. T(H)17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat. Med.*, 2007, Vol. 13, no. 6, pp. 711-718.
3. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., Anuar F., Abbaspour A., Toth M., Korecka A., Bakocevic N., Ng L.G., Kundu P., Gulyás B., Halldin C., Hultenby K., Nilsson H., Hebert H., Volpe B.T., Diamond B., Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.*, 2014, Vol. 6, no. 263, 263ra158. doi: 10.1126/scitranslmed.3009759.
4. Broekhuysen R.M., Kuhlmann E.D., Winkens H.J. Experimental Autoimmune Anterior Uveitis (EAAU). III. Induction by immunization with purified uveal and skin melanins. *Exp. Eye Res.*, 1993, Vol. 56, no. 5 pp. 575-583.
5. Broekhuysen R.M., Kuhlmann E.D., Winkens H.J., Van Vugt A.H. Experimental Autoimmune Anterior Uveitis (EAAU), a new form of experimental uveitis. I. Induction by a detergent-insoluble, intrinsic protein fraction of the retinal pigment epithelium. *Exp. Eye Res.*, 1991, Vol. 52, no. 4, pp. 465-474.
6. Carrera-Bastos P., O'Keefe F., Lindeberg C. The western diet and lifestyle and diseases of civilization. *Res. Rep. Clin. Cardiol.*, 2011, Vol. 2011, no. 2, pp. 15-35.
7. Caspi R.R., Grubbs B.G., Chan C.C., Chader G.J., Wiggert B. Genetic control of susceptibility to experimental autoimmune uveoretinitis in the mouse model. Concomitant regulation by MHC and non-MHC Genes. *J. Immunol.*, 1992, Vol. 148, no. 8, pp. 2384-2389.
8. Caspi R.R., Roberge F.G., Chan C.C., Wiggert B., Chader G.J., Rozenszajn L.A., Lando Z., Nussenblatt R.B. A new model of autoimmune disease. Experimental autoimmune uveoretinitis induced in mice with two different retinal antigens. *J. Immunol.*, 1988, Vol. 140, no. 5, pp. 1490-1495.
9. Chaiwang N., Poyomtip T. Microbial dysbiosis and microbiota-gut-retina axis: the lesson from brain neurodegenerative diseases to primary open-angle glaucoma pathogenesis of autoimmunity. *Acta. Microbiol. Immunol. Hung.*, 2019, Vol. 66, no. 4, pp. 541-558.
10. Chang K., Yang S.M., Kim S.H., Han K.H., Park S.J., Shin J.I. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014, Vol. 15, no. 12, pp. 22279-22295.
11. Chen E.J., Bin Ismail M.A., Mi H., Ho S.L., Lim W.K., Teoh S.C. Ocular autoimmune systemic inflammatory infectious study (OASIS) – report 1: epidemiology and classification. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2018, Vol. 26, no. 5, pp. 732-746.
12. Chimenti M.S., Perricone C., Novelli L., Caso F., Costa L., Bogdanos D. Interaction between microbiome and host genetics in psoriatic arthritis. *Autoimmun. Rev.*, 2018, Vol. 17, no. 3, pp. 276-283.
13. Chiu C.J., Chang M.L., Zhang F.F., Li T., Gensler G., Schleicher M. The relationship of major American dietary patterns to age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.*, 2014, Vol. 158, no. 1, pp. 118-127.e1.
14. Consolandi C., Turrioni S., Emmi G., Severgnini M., Fiori J., Peano C. Behçet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature. *Autoimmun. Rev.*, 2015, Vol. 14, no. 4, pp. 269-276.
15. Cua D.J., Sherlock J., Chen Y., Murphy C.A., Joyce B., Seymour B. Interleukin-23 Rather Than interleukin-12 is the Critical Cytokine for Autoimmune Inflammation of the Brain. *Nature*, 2003, Vol. 421, no. 6924, pp. 744-748.
16. du Teil Espina M., Gabarrini G., Harmsen H.J.M., Westra J., van Winkelhoff A.J., van Dijk J.M. Talk to your gut: the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2019, Vol. 43, no. 1, pp. 1-18.
17. Egwuagu C.E., Alhakeem S.A., Mbanefo E.C. Uveitis: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 623725. doi: 10.3389/fimmu.2021.623725.

18. Egwuagu C.E., Charukamnoetkanok P., Gery I. Thymic expression of autoantigens correlates with resistance to autoimmune disease. *J. Immunol.*, 1997, Vol. 159, no. 7, pp. 3109-3112.
19. Egwuagu C.E., Sztejn J., Mahdi R.M., Li W., Chan C.C., Smith J.A., Chepelinsky A.B. IFN-gamma increases the severity and accelerates the onset of experimental autoimmune uveitis in transgenic rats. *J. Immunol.*, 1999, Vol. 162, no. 5, pp. 10-17.
20. Eriş E., Aydin E., Özçift S.G. The effect of the smoking on choroidal thickness, central macular vascular and optic disc perfusion. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2019, Vol. 28, pp. 142-145.
21. Forrester J.V., McMenamin P.G., Dando S.J. CNS infection and immune privilege. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2018, Vol. 19, no. 11, pp. 655-671.
22. Foster C.S., Kothari S., Anesi S.D., Vitale A.T., Chu D., Metzinger J.L. The ocular immunology and uveitis foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv. Ophthalmol.*, 2016, Vol. 61, no. 1, pp. 1-17.
23. Franzosa E. A., Sirota-Madi A., Avila-Pacheco J., Fornelos N., Haiser H.J., Reinker S. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat. Microbiol.*, 2018, Vol. 4, no. 2, pp. 293-305.
24. Furman D., Campisi J., Verdin E., Carrera-Bastos P., Targ S., Franceschi C. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat. Med.*, 2019, Vol. 25, no. 12, pp. 1822-1832.
25. Gery I., Egwuagu C.E. Central tolerance mechanisms in control of susceptibility to autoimmune uveitic disease. *Int. Rev. Immunol.*, 2002, Vol. 21, no. 2-3, pp. 89-100.
26. Gery I., Wiggert B., Redmond T. M., Kuwabara T., Crawford M.A., Vistica B.P. Uveoretinitis and pinealitis induced by immunization with interphotoreceptor retinoid-binding protein. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1986, Vol. 27, no. 8, pp. 1296-1300.
27. Gocho K., Kondo I., Yamaki K. Identification of autoreactive T cells in vogt-koyanagi-harada disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2001, Vol. 42, no. 9, pp. 2004-2009.
28. Gomes J.P., Watad A., Shoenfeld Y. Nicotine and autoimmunity: the lotus' flower in tobacco. *Pharmacol. Res.*, 2018, Vol. 128, pp. 101-109.
29. Goncalves R.B., Coletta R.D., Silverio K.G., Benevides L., Casati M.Z., da Silva J.S. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm. Res.*, 2011, Vol. 60, no. 5, pp. 409-424.
30. González M.M., Solano M.M., Porco T.C., Oldenburg C.E., Acharya N.R., Lin S.C. Epidemiology of uveitis in a US population-based study. *J. Ophthalmic. Inflamm. Infect.*, 2018, Vol. 8, no. 1, 6. doi: 10.1186/s12348-018-0148-5.
31. Gritz D.C., Wong I.G. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California epidemiology of uveitis study. *Ophthalmology*, 2004, Vol. 111, no. 3, pp. 491-500.
32. Hallal P.C., Andersen L.B., Bull F.C., Guthold R., Haskell W., Ekelund U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*, 2012, Vol. 380, no. 9838, pp. 247-257.
33. Ham D.I., Fujimoto C., Gentleman S., Chan C.C., Yu C.R., Yu S. The level of thymic expression of RPE65 inversely correlates with its capacity to induce Experimental Autoimmune Uveitis (EAU) in different rodent strains. *Exp. Eye Res.*, 2006, Vol. 83, pp. 897-902.
34. Hanyuda A., Rosner B.A., Wiggs J.L., Willett W.C., Tsubota K., Pasquale L.R., Kang J.H. Low-carbohydrate-diet scores and the risk of primary open-angle glaucoma: data from three US cohorts. *Eye*, 2020, Vol. 34, no. 8, pp. 1465-1475.
35. Heissigerova J., Seidler Stangova P., Klimova A., Svozilkova P., Hrnčir T., Stepankova R. The microbiota determines susceptibility to experimental autoimmune uveoretinitis. *J. Immunol. Res.*, 2016, Vol. 2016, 5065703. doi: 10.1155/2016/5065703.
36. Hogquist K.A., Baldwin T.A., Jameson S.C. Central tolerance: learning self-control in the thymus. *Nat. Rev. Immunol.*, 2005, Vol. 5, no. 10, pp. 772-782.
37. Horai R., Caspi R.R. Microbiome and autoimmune uveitis. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 232. doi: 10.3389/fimmu.2019.00232.
38. Horai R., Silver P.B., Chen J., Agarwal R.K., Chong W.P., Jittayasothorn Y. Breakdown of immune privilege and spontaneous autoimmunity in mice expressing a transgenic T cell receptor specific for a retinal autoantigen. *J. Autoimmun.*, 2013, Vol. 44, pp. 21-33.
39. Horai R., Zárate-Bladés C.R., Dillenburg-Pilla P., Chen J., Kielczewski J.L., Silver P.B. Microbiota-dependent activation of an autoreactive T cell receptor provokes autoimmunity in an immunologically privileged site. *Immunity*, 2015, Vol. 43, no. 2, pp. 343-353.
40. Huang X., Ye Z., Cao Q., Su G., Wang Q., Deng J., Zhou C., Kijlstra A., Yang P. Gut microbiota composition and fecal metabolic phenotype in patients with acute anterior uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2018, Vol. 59, no. 3, pp. 1523-1531.
41. Jangi S., Gandhi R., Cox L.M., Li N., von Glehn F., Yan R., Patel B., Mazzola M.A., Liu S., Glanz B.L., Cook S., Tankou S., Stuart F., Melo K., Nejad P., Smith K., Topçuoğlu B.D., Holden J., Kivisäkk P., Chitnis T., de Jager P.L., Quintana FJ, Gerber G.K., Bry L., Weiner H.L. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat. Commun.*, 2016, Vol. 7, no. 1, 12015. doi: 10.1038/ncomms12015.
42. Jayasudha R., Kalyana Chakravarthy S., Sai Prashanthi G., Sharma S., Tyagi M., Shivaji S.. Implicating dysbiosis of the gut fungal microbiome in uveitis, an inflammatory disease of the eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2019, Vol. 60, no. 5, pp.1384-1393.

43. Jha P., Sohn J.H., Xu Q., Nishihori H., Wang Y., Nishihori S. The complement system plays a critical role in the development of experimental autoimmune anterior uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2006, Vol. 47, no. 3, pp. 1030-1038.
44. Kawazoe Y., Sugita S., Keino H., Yamada Y., Imai A., Horie S. Retinoic acid from retinal pigment epithelium induces T regulatory cells. *Exp. Eye Res.*, 2012, Vol. 94, no. 1, pp. 32-40.
45. Kim S.H., Burton J., Yu C.R., Sun L., He C., Wang H., Morse H.C., Egwuagu C.E. Dual function of the IRF8 transcription factor in autoimmune uveitis: loss of IRF8 in T cells exacerbates uveitis, whereas irf8 deletion in the retina confers protection. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 195, no. 4, pp. 1480-1488.
46. Klein L., Klugmann M., Nave K.A., Tuohy V.K., Kyewski B. Shaping of the autoreactive T-cell Repertoire by a splice variant of self protein expressed in thymic epithelial cells. *Nat. Med.*, 2000, Vol. 6, no. 1, pp. 56-61.
47. Krishna U., Ajanaku D., Denniston A.K., Gkika T. Uveitis: a sight-threatening disease which can impact all systems. *Postgrad. Med. J.*, 2017, Vol. 93, no. 1106, pp. 766-773.
48. Kronenberg M., Rudensky A. Regulation of immunity by self-reactive T cells. *Nature*, 2005, Vol. 435, no. 7042, pp. 598-604.
49. Kruk J., Kubasik-Kladna K., Aboul-Enein Y.H. The role oxidative stress in the pathogenesis of eye diseases: current status and a dual role of physical activity. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2015, Vol. 16, no. 3, pp. 241-257.
50. Lin P., Loh A.R., Margolis T.P., Acharya N.R. Cigarette smoking as a risk factor for uveitis. *Ophthalmology*, 2010, Vol. 117, no. 3, pp. 585-590.
51. Liu X., Lee Y.S., Yu C.R., Egwuagu C.E. Loss of STAT3 in CD4⁺ T cells prevents development of experimental autoimmune diseases. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 180, no. 9, pp. 6070-6076.
52. London N.J.S., Rathinam S.R., Cunningham E.T. The epidemiology of uveitis in developing countries. *Int. Ophthalmol. Clin.*, 2010, Vol. 50, no. 2, 1-17.
53. Love P.E., Bhandoola A. Signal integration and crosstalk during thymocyte migration and emigration. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 11, no. 7, pp. 69-77.
54. Luger D., Caspi R.R. New perspectives on effector mechanisms in uveitis. *Semin. Immunopathol.*, 2008, Vol. 30, pp. 135-143.
55. Malek Mahdavi A., Khabbazi A., Yaaghoobian B., Ghojzadeh M., Agamohammadi R., Kheyrollahiyan A. Cigarette smoking and risk of Behcet's disease: a propensity score matching analysis. *Mod. Rheumatol.*, 2019, Vol. 29, no. 4, pp. 633-639.
56. McAllister C.G., Wiggert B., Chader G.J., Kuwabara T., Gery I. Uveitogenic potential of lymphocytes sensitized to interphotoreceptor retinoid-binding protein. *J. Immunol.*, 1987, Vol. 138, no. 5, pp. 1416-1420.
57. McMenamin P.G., Crewe J. Endotoxin-induced uveitis. Kinetics and phenotype of the inflammatory cell infiltrate and the response of the resident tissue macrophages and dendritic cells in the iris and ciliary body. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1995, Vol. 36, no. 10, pp. 1949-1959.
58. Medawar P.B. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br. J. Exp. Pathol.*, 1948, Vol. 29, no. 1, pp. 58-69.
59. Medawar P.B. Immunological Tolerance. *Science*, 1961, Vol. 133, no. 3449, pp. 303-306.
60. Miller F.W., Alfredsson L., Costenbader K.H., Kamen D.L., Nelson L.M., Norris J.M. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a national institute of environmental health sciences expert panel workshop. *J. Autoimmun.*, 2012, Vol. 39, no. 4, pp. 259-271.
61. Miserocchi E., Fogliato G., Modorati G., Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2013, Vol. 23, no. 5, pp. 705-717.
62. Mölzer C., Heissigerova J., Wilson H.M., Kuffova L., Forrester J.V. Immune Privilege: The Microbiome and Uveitis. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 608377. doi: 10.3389/fimmu.2020.608377.
63. Mueller C., Macpherson A.J. Layers of mutualism with commensal bacteria protect us from intestinal inflammation. *Gut*, 2006, Vol. 55, no. 2, pp. 276-284.
64. Muhammad F.Y., Peters K., Wang D., Lee D.J. Exacerbation of autoimmune uveitis by obesity occurs through the melanocortin 5 receptor. *J. Leukoc. Biol.*, 2019, Vol. 106, no. 4, pp. 879-887.
65. Nakamura Y.K., Metea C., Kars J., Jansson J.K., Rosenbaum J.T., Lin P. Gut microbial alterations associated with protection from autoimmune uveitis. *Invest. Ophthalmol., Vis. Sci.*, 2016, Vol. 57, no. 8, pp. 3747-3758.
66. Nita M., Grzybowski A. Smoking and eye pathologies. a systemic review. Part. I., Anterior eye segment pathologies. *Curr. Pharma. Des.*, 2017, Vol. 23, no. 4, 629-638.
67. Nussenblatt R.B. The Natural History of Uveitis. *Int. Ophthalmol.*, 1990, Vol. 14, no. 5-6, pp. 303-308.
68. Nussenblatt R.B., Mittal K.K., Ryan S., Green W.R., Maumenee A.E. Birdshot Retinochoroidopathy Associated With HLA-A29 Antigen and Immune Responsiveness to Retinal s-Antigen. *Am. J. Ophthalmol.*, 1982, Vol. 94, no. 2, pp. 147-158.
69. Oh H.M., Yu C.R., Lee Y., Chan C.C., Maminishkis A., Egwuagu C.E. Autoreactive memory CD4⁺ T lymphocytes that mediate chronic uveitis reside in the bone marrow through STAT3-dependent mechanisms. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 6, pp. 3338-3346.
70. Oladipupo F.O., Yu C.R., Olumuyide E., Jittaysothorn Y., Choi J.K., Egwuagu C.E. STAT3 Deficiency in B Cells Exacerbates Uveitis by Promoting Expansion of Pathogenic Lymphocytes and Suppressing Regulatory B Cells (Bregs) and Tregs. *Sci. Rep.*, 2020, Vol. 10, no. 1, 16188. doi: 10.1038/s41598-020-73093-1.

71. Parks C.G., Miller F.W., Pollard K.M., Selmi C., Germolec D., Joyce K., Expert panel workshop consensus statement on the role of the environment in the development of autoimmune disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014, Vol. 15, no. 8, pp. 14269-1497.
72. Prummel M.F., Wiersinga W.M. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA*, 1993, Vol. 269, no. 4, pp. 479-482.
73. Pugliese A., Zeller M., Fernandez A. Jr., Zalcborg L.J., Bartlett R.J., Ricordi C., Pietropaolo M., Eisenbarth G.S., Bennett S.T., Patel D.D. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS Vntr-IDDM2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat. Genet.*, 1997, Vol. 15, no. 3, pp. 293-297.
74. Rathinam S.R., Krishnadas R., Ramakrishnan R., Thulasiraj R.D., Tielsch J.M., Katz J. Population-based prevalence of uveitis in Southern India. *Br. J. Ophthalmol.*, 2011, Vol. 95, no. 4, pp. 463-467.
75. Reddy A., Muhammad F., Lee D.J. Biological Therapies that Target Inflammatory Cytokines to Treat Uveitis. In: Rodriguez-Garcia A., Stephen Foster C. (eds.). *Advances in the Diagnosis and Management of Uveitis*. IntechOpen; 2019. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/64592>.
76. Rinninella E., Mele M.C., Merendino N., Cintoni H., Anselmi G., Caporossi A. The role of diet, micronutrients and the gut microbiota in age-related macular degeneration: new perspectives from the gut(-) retina axis. *Nutrients*, 2018, Vol. 10, no. 11, 1677. doi: 10.3390/nu10111677.
77. Roep B.O. Autoreactive T cells in endocrine/organ-specific autoimmunity: why has progress been so slow? *Springer Semin. Immunopathol.*, 2002, Vol. 24, no. 3, pp. 261-271.
78. Roesel M., Ruttig A., Schumacher C., Heinz C., Heiligenhaus A. Smoking complicates the course of non-infectious uveitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2011, Vol. 249, no. 6, pp. 903-907.
79. Rosenbaum J.T., Asquith M. The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2018, Vol. 14, no. 12, pp. 704-713.
80. Rosenbaum J.T. New developments in uveitis associated with HLA B27. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2017, Vol. 29, no. 4, pp. 298-303.
81. Rosenbaum J.T., McDevitt H.O., Guss R.B., Egbert P.R. Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. *Nature*, 1980, Vol. 286, no. 5773, pp. 611-613.
82. Rowan S., Jiang S., Korem T., Szymanski J., Chang M.L., Szelog J., Cassalman C., Dasuri K., McGuire C., Nagai R., Du X.L., Brownlee M., Rabbani N., Thornalley P.J., Baleja J.D., Deik A.A., Pierce K.A., Scott J.M., Clish C.B., Smith D.E., Weinberger A., Avnit-Sagi T., Lotan-Pompan M., Segal E., Taylor A. Involvement of a gut-retina axis in protection against dietary glycemia-induced age-related macular degeneration. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2017, Vol. 114, no. 22, pp. E4472-E4481.
83. Sharif K., Watad A., Bragazzi N.L., Lichtbroun M., Amital H., Shoenfeld Y. Physical activity and autoimmune diseases: get moving and manage the disease. *Autoimmun. Rev.*, 2018, Vol. 17, no. 1, pp. 53-72.
84. Shoda H., Yanai R., Yoshimura T., Nagai T., Kimura K., Sobrin L. Dietary omega-3 fatty acids suppress experimental autoimmune uveitis in association with inhibition of Th1 and Th17 cell function. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 9, e0138241. doi: 10.1371/journal.pone.0138241.
85. Sizmaz S., Küçükerdönmez C., Pinarci E.Y., Karalezli A., Canan H., Yilmaz G. The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography. *Br. J. Ophthalmol.*, 2013, Vol. 97, no. 5, pp. 601-604.
86. Spencer S.P., Fragiadakis G.K., Sonnenburg J.L. Pursuing human-relevant gut microbiota immune interactions. *Immunity*, 2019, Vol. 51, no. 2, pp. 225-239.
87. Speyer C.B., Costenbader K.H. Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2018, Vol. 14, no. 6, pp. 481-487.
88. Takase H., Yu C.R., Mahdi R.M., Douek D.C., Dirusso G.B., Midgley F.M. Thymic expression of peripheral tissue antigens in humans: a remarkable variability among individuals. *Int. Immunol.* 2005, Vol. 17, no. 8, pp. 1131-1140.
89. Tarrant T.K., Silver P.B., Chan C.C., Wiggert B., Caspi R.R. Endogenous IL-12 is required for induction and expression of experimental autoimmune uveitis. *J. Immunol.*, 1998, Vol. 161, no. 1, pp. 122-127.
90. Tarrant T.K., Silver P.B., Wahlsten J.L., Rizzo L.V., Chan C.C., Wiggert B. Interleukin 12 protects from a T Helper Type 1-mediated autoimmune disease, experimental autoimmune uveitis, through a mechanism involving interferon gamma, nitric oxide, and apoptosis. *J. Exp. Med.*, 1999, Vol. 189, no. 2, pp. 219-230.
91. Thompson A.J., Baranzini S.E., Geurts J., Hemmer B., Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*, 2018, Vol. 391, no. 10130, pp. 1622-1636.
92. Thornburn A.N., Macia L., Mackay C.R. Diet, metabolites, and "western-lifestyle" inflammatory diseases. *Immunity*, 2014, Vol. 40, no. 6, pp. 833-842.
93. Thorne J.E., Daniel E., Jabs D.A., Kedhar S.R., Peters G.B., Dunn J.P. Smoking as a risk factor for cystoid macular edema complicating intermediate uveitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 2008, Vol. 145, no. 5, pp. 841-846.
94. Thorne J.E., Suhler E., Skup M., Tari S., Macaulay D., Chao J. Prevalence of noninfectious uveitis in the United States: a claims-based analysis. *JAMA Ophthalmol.*, 2016, Vol. 134, no. 11, pp. 1237-1245.
95. Trujillo-Vargas C.M., Schaefer L., Alam J., Pflugfelder S.C., Britton R.A., de Paiva C.S. The gut-eye-lacrimal gland-microbiome axis in Sjögren Syndrome. *Ocul. Surf.*, 2020, Vol. 18, no. 2, pp. 335-344.

96. Uchi S.H., Yanai R., Kobayashi M., Hatano M., Kobayashi Y., Yamashiro C. Dendritic cells mediate the anti-inflammatory action of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in experimental autoimmune uveitis. *PLoS One*, 2019, Vol. 14, no. 7, e0219405. doi: 10.1371/journal.pone.0219405.
97. van Kooij B., Probst K., Fijnheer R., Roest M., deLoos W., Rothova A. Risk factors for cystoid macular oedema in patients with uveitis. *Eye*, 2008, Vol. 22, no. 2, pp. 256-260.
98. Versini M, Jeandel P.Y., Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun. Rev.*, 2014, Vol. 13, no. 9, pp. 981-1000.
99. Vignali D.A., Kuchroo V.K. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat. Immunol.*, 2012, Vol. 13, no. 8, pp. 722-728.
100. Wacker W.B., Donoso L.A., Kalsow C.M., Yankeelov J.A. Jr., Organisciak D.T. Experimental allergic uveitis. Isolation, characterization, and localization of a soluble uveitopathogenic antigen from bovine retina. *J. Immunol.*, 1977, Vol. 119, no. 6, pp. 1949-1958.
101. Wang X., Wei Y., Xiao H., Liu X., Zhang Y., Han G, Chen G., Hou C., Ma N., Shen B., Li Y., Egwuagu C.E., Wang R.A. A Novel IL-23p19/Ebi3 (IL-39) cytokine mediates inflammation in lupus-like mice. *Eur. J. Immunol.*, 2016, Vol. 46, no. 6, pp. 1343-1350.
102. Wen C., Zheng Z., Shao T., Liu L., Xie Z., Le Chatelier E. Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis. *Genome Biol.*, 2017, Vol. 18, no. 1, 142. doi: 10.1186/s13059-017-1271-6.
103. Wildner G., Diedrichs-Möhring M. Autoimmune uveitis and antigenic mimicry of environmental antigens. *Autoimmun. Rev.*, 2004, Vol. 3, no. 5, pp. 383-387.
104. Yang P, Wan W., Du L., Zhou Q., Qi J., Liang L., Wang C., Wu L., Kijlstra A. Clinical Features of HLA-B27-positive acute anterior uveitis with or without ankylosing spondylitis in a chinese cohort. *Br. J. Ophthalmol.*, 2018, Vol. 102, no. 2, pp. 215-219.
105. Ye Z., Zhang N., Wu C., Zhang X., Wang Q., Huang X., Du L., Cao Q., Tang J., Zhou C., Hou S., He Y., Xu Q., Xiong X., Kijlstra A., Qin N., Yang P. A metagenomic study of the gut microbiome in Behcet's disease. *Microbiome*, 2018, Vol. 6, no. 1, 135. doi: 10.1186/s40168-018-0520-6.
106. Yu C.R., Hayashi K., Lee Y.S., Mahdi R.M., Shen de F., Chan C.C., Egwuagu C.E. Suppressor of Cytokine Signaling 1 (SOCS1) mitigates anterior uveitis and confers protection against ocular HSV-1 Infection. *Inflammation*, 2015, Vol. 38, no. 2, pp. 555-565.
107. Yuan N., Li J., Tang S., Li F.F., Lee C.O., Cheung C.Y., Tham C.C., Pang C.P., Chen L.J., Yam J.C. Association of secondhand smoking exposure with choroidal thinning in children aged 6 to 8 years: the hong kong children eye study. *JAMA Ophthalmol.*, 2019, Vol. 137, no. 12, pp. 1406-1414.
108. Yuen B.G., Tham V.M., Browne E.N., Weinrib R., Borkar D.S., Parker J.V., Uchida A., Vinoya A.C., Acharya N.R. Association between smoking and uveitis: results from the pacific ocular inflammation study. *Ophthalmology*, 2015, Vol. 122, no. 6, pp. 1257-1261.
109. Zamiri P., Masli S., Kitaichi N., Taylor A.W., Streilein J.W. Thrombospondin plays a vital role in the immune privilege of the eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2005, Vol. 46, no. 3, pp. 908-919.
110. Zamiri P., Masli S., Streilein J.W., Taylor A.W. Pigment epithelial growth factor suppresses inflammation by modulating macrophage activation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2006, Vol. 47, no. 9, pp. 3912-3918.
111. Zigler J.S. Jr., Mochizuki M., Kuwabara T., Gery I. Purification of retinal s-antigen to homogeneity by the criterion of gel electrophoresis silver staining. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1984, Vol. 25, no. 8, pp. 977-980.

Авторы:

Ширинский И.В. — д.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией изучения мультиморбидности ревматических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Ширинский В.С. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения мультиморбидности ревматических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Shirinsky I.V., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Head, Laboratory for Studying Multimorbidity of Rheumatic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Shirinsky V.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Laboratory for Studying Multimorbidity of Rheumatic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 30.01.2024
Принята к печати 17.03.2024

Received 30.01.2024
Accepted 17.03.2024