



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-148-153>

Микробиота — новый фактор в механизме развития глаукомы?

О.И. Оренбуркина¹, А.Э. Бабушкин² ✉, С.М. Шамсутдинов¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Всероссийский центр глазной и пластической хирургии, ул. Рихарда Зорге, д. 67, корп. 1, Уфа, 450075, Россия

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфимский НИИ глазных болезней, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

На сегодняшний день глаукома рассматривается как многофакторное нейродегенеративное заболевание, в которое вовлечен ряд механизмов воздействия на различные типы клеток в организме человека. Известно, что повышенное внутриглазное давление (ВГД) является не единственным фактором риска апоптоза ганглиозных клеток и глаукоматозной оптической нейропатии, а может быть связано с другими факторами, включая сосудистые, метаболические, нейротрофические, иммунные, воспалительные и др. Однако в настоящее время лечение во многом остается симптоматическим, направленным почти исключительно на снижение ВГД. Микробиотический дисбиоз — новая развивающаяся область исследований патогенеза глаукомного поражения, этот механизм может быть важным фактором его развития. Есть основания полагать, что стратегии лечения с прицелом на коррекцию нарушений микробиоты будут способствовать повышению эффективности лечения глаукомы.

Ключевые слова: глаукома; микробиота; дисбиоз; этиопатогенез; новые терапевтические подходы

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (Приоритет — 2030).

Для цитирования: Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э., Шамсутдинов С.М. Микробиота — новый фактор в механизме развития глаукомы? Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 148-53. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-148-153>

Is microbiota a factor in the mechanism of glaucoma development?

Olga I. Orenburkina¹, Aleksandr E. Babushkin² ✉, Salavat M. Shamsutdinov¹

¹ Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University, 67, Bldg. 1, Richard Sorge St., Ufa, 450075, Russia

² Ufa Eye Research Institute, Bashkir State Medical University, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia

virologicdep@mail.ru

Nowadays, glaucoma is viewed as a multifactorial neurodegenerative condition that involves many factors affecting different cell types in a human body. As is known, increased intraocular pressure (IOP) is not the only threatening factor of ganglion cell apoptosis and glaucomatous optic neuropathy development; IOP can be associated with other factors, such as vascular, metabolic, neurotrophic, immune, inflammatory, etc. However, the treatment of glaucoma remains largely symptomatic, aimed almost exclusively at reducing IOP. Microbiotic dysbiosis is a newly developing research direction of the glaucomatous progress, showing that this mechanism may turn out to be an important factor of glaucoma development. There are reasons to believe that treatment strategies aimed at microbiota damage correction may contribute to a better efficiency of glaucoma management.

Keywords: glaucoma; microbiota; dysbiosis; etiopathogenesis; new therapeutic approaches

Conflicts of interests: there is no conflict of interests.

Проблема глаукомы, подавляющее большинство случаев которой в мире приходится на первичную открытоугольную ее форму, очевидна для каждого офтальмолога. Известные факты (наличие примерно у 25 % пациентов нормального офтальмотонуса в пределах статистической нормы, немало числа людей с доброкачественной глазной гипертензией — с офтальмотонусом выше 21 мм рт. ст.) и прогрессирование глаукомы, несмотря на сниженный, причем иногда значительно, контролируемый офтальмотонус, свидетельствуют о том, что высокое внутриглазное давление (ВГД) является не единственным фактором риска апоптоза ганглиозных клеток (ГКС) и глаукоматозной оптической нейропатии, а может быть связано с другими факторами, включая сосудистые, метаболические, нейротрофические, иммунные, воспалительные и др. [1, 2].

Возраст (главным образом старше 60 лет), расовые и гендерные особенности, образ жизни, жирная диета, депрессивные состояния, а также сопутствующие заболевания в виде ожирения, сахарного диабета, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний также способствуют развитию глаукомы. Другими словами, глаукома является многофакторным нейродегенеративным заболеванием, включающим множество процессов с участием различных типов клеток в организме человека [1, 3]. Понимание этого сложнейшего этиопатогенетического механизма имеет решающее значение для своевременной диагностики и высокоэффективного (а не симптоматического) лечения с разработкой новых стратегий и подходов для улучшения существующих методов, в том числе снижающих ВГД.

В организме человека обитает множество микроорганизмов (совокупность которых называется микробиотой, состоящей в основном из бактерий, вирусов и грибов) на поверхности кожи, включая лицо, веки, глаза, а также слизистых полости рта, желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочевыводящих путей [4, 5]. Основным местом обитания микробов является кишечник. Его комменсальная микробиота (МБТ) представляет собой совокупность типичных представителей нормальной микрофлоры человека, многие из которых принадлежат к условно-патогенной микрофлоре и способны при определенных обстоятельствах вызывать заболевания макроорганизма. При этом она регулируется, или, точнее, может изменяться, под воздействием различных факторов, начиная от факторов внешней среды, рациона питания человека и до генетического фона индивидуума [6].

Симбиоз микробов-комменсалов и хозяина-макроорганизма создает взаимовыгодную ситуацию, в которой МБТ кишечника обеспечивает секреторную (синтез витаминов и регуляторных факторов), известную пищеварительную и защитную функции — от колонизации патогенными бактериями, поддержания физиологического уровня воспаления иммунной системы и др. [7–9].

Дисбактериоз, или дисбиоз, — это дисбаланс (сдвиг или изменение) кишечных микробов в составе местных сообществ комменсалов по сравнению с сообществом, обнаруженным у здоровых людей, или (другими словами) регулярного состава, и метаболической активности МБТ [10]. Важно и доказано, что дисбактериоз кишечника тесно связан с рядом заболеваний человека, например с ожирением, которое может вызвать нарушение работы

кишечного барьера, эндотоксемию, топическое (например, глаза) и системное воспаление, а также аутоиммунными и нейродегенеративными (в частности, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера), воспалительными заболеваниями кишечника, сахарным диабетом и др. [11–16].

Существенные изменения МБТ, например, кишечника могут заметно влиять на локальный иммунитет глаза [17] и предположительно вызвать определенную офтальмопатологию переднего (синдром сухого глаза, в том числе синдром Шегрена, блефарит, конъюнктивит, кератит, иридоциклит, лимфому конъюнктивы) и заднего (дегенерацию макулы, диабетическую ретинопатию, ДР) отделов глаза [18–25]. До недавнего времени считалось, что внутриглазная среда здоровых людей стерильна. Однако исследование Y. Deng и соавт. [26] показало, что внутриглазная МБТ, возможно, существует, причем не только у людей, но и у подопытных животных (крыс, кроликов, обезьян и др.). При этом секвенирование анаэробных культур этих образцов выявило несколько бактериальных сообществ, включая *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus epidermidis*.

В последние годы все большее внимание уделяется связи между МБТ и глаукомой [27–28], так как многие известные факторы риска ее развития могут вызывать бактериальный дисбаланс. Таким факторам, как старение организма, ожирение, депрессия и дисбактериоз (которые могут вызывать метаболические, иммунные и воспалительные изменения у человека), в настоящее время придается особенно большое значение, поскольку они играют важную роль в развитии глаукомы [29–31].

Старение организма является важнейшим фактором риска развития глаукомы на фоне резко меняющейся МБТ из-за потери с возрастом бактериального разнообразия на фоне сокращения основных комменсалов (*Prevotella*, *Firmicutes* и *Bifidobacterium*) и расширения патобионтов (*Escherichia*, *Parabacteroides* и *Ruminococcaceae*, *Streptococcus*). Усугубляет ситуацию нездоровое старение с кишечными воспалительными и системными заболеваниями [27, 32, 33].

На сегодняшний момент установлено, что пациенты с ожирением имеют значительно более высокий риск развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [34–36]. Кишечные микробы эффективно извлекают энергию из пищи и влияют на ее потребление и сохранение [37]. Экспериментально и клинически показано, что индивидуумы с ожирением имеют меньшее разнообразие и повышенное соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (F/B) в кишечных комменсалах [38]. В некоторых исследованиях у людей с ожирением обнаружено меньше *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* и больше *Actinobacteria* без видимых различий в *Firmicutes* [39].

Депрессия в анамнезе также коррелирует с более высоким риском развития глаукомы [40], что, в частности, подтверждено результатами 3-летнего наблюдения [41]. При этом МБТ кишечника пациентов с депрессией, как правило, представлена большим количеством провоспалительных видов микробов, в частности *Eggerthella*, *Enterobacteriaceae* и *Desulfovibrio*, но меньшим количеством видов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), например *Megamonas*, *Faecalibacterium*, *Coprococcus* и *Clostridium XIV* [42].

Исследования на животных с экспериментальной глаукомой обнаружили более высокое соотношение в кишечнике *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (F/B) и более низкое исходное содержание *Akkermansia*, чем в контроле [43]. Кроме того, наблюдали увеличенную долю *Verrucomicrobia*, *Romboutsia* и *Akkermansia* в кишечнике на фоне уменьшения ГКС [44].

Предварительные данные из опубликованной литературы свидетельствуют о том, что у пациентов с глаукомой наблюдается дисбактериоз МБТ глазной поверхности, а также кишечника, полости рта и желудка. Микробиота глазной поверхности изменяется у пациентов с глаукомой в том числе за счет ее разнообразия [45, 46]. В частности, при глаукоме на поверхности глаз оказалось больше *Firmicutes*, *Verrucomicrobiota* и *Proteobacteria*, но меньше *Deinococcota* и *Actinobacteriota*, а также больше анаэробных грамотрицательных бактерий, таких как *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Lachnospiraceae* и *Komagataeibacter* [45]. Для сравнения укажем, что в контроле преобладали *Actinobacteriota* (79,5 %) и *Firmicutes* (12,9 %), а *Corynebacterium* (71,7 %), *Cutibacterium* и *Blautia* были наиболее доминирующим родом. При этом преобладали грамположительные бактерии, такие как *Corynebacterium*, *Cutibacterium*, *Blautia* и *Gordonia*.

У пациентов с увеальной глаукомой обнаружено более высокое содержание *Paenibacillus* и *Dermaococcus*, но меньшее количество *Morganella* и *Lactococcus* [47]. Различия между пациентами с глаукомой и контрольной группой могли быть связаны с использованием антиглаукомных глазных капель, большинство из них содержат консервант бензалкония хлорид, который подавляет грамположительные микроорганизмы. Однако не все исследователи согласны с этим доводом [46].

Сравнение результатов метагеномного секвенирования при катаракте без глаукомы (41 глаз) и при глаукоме (26 глаз) показало, что при глаукоме увеличено количество *Propionibacterium acnes* на фоне снижения *Staphylococcus warneri*. Интересен факт впервые обнаруженной гистологическим путем бактерии *Helicobacter pylori* во внутриглазной МБТ в удаленной трабекуле (в биоптатах глаз, окрашенных на наличие *H. pylori in situ*) у пациентов с ПОУГ, перенесших трабекулэктомию [48].

Анализ ассоциации кишечной МБТ с глаукомой позволил предположить ее связь с воспалительными заболеваниями кишечника [49], причем это касалось как ПОУГ, так и первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ). При этом следует указать, что у пациентов с ПОУГ обнаружено повышенное количество *Prevotellaceae*, *Escherichia coli* и *Enterobacteriaceae* и сниженное — *Megamonas* и *Bacteroides plebeius* [50]. Кроме того, анализ показал, что средняя острота зрения отрицательно коррелировала с *Blautia*, в то время как поле зрения — с *Faecalibacterium*, а средняя толщина слоя нервных волокон положительно коррелировала со *Streptococcus*. Метагеномное секвенирование кишечной МБТ у пациентов с ПОУГ показало повышение *Dysgonamonadaceae*, в то время как у здоровых лиц — *Barnesiellaceae* [51].

Дисбиоз МБТ, главным образом кишечника, но также полости рта, и активная желудочная инфекция *H. pylori* также рассматриваются как фактор риска развития глаукомы [52–54]. В частности, с помощью секвенирования 16S рРНК образцов жидкости для полоскания рта установлено, что у пациентов с глаукомой (в том числе увеальной) более высокая бактериальная нагрузка, чем в контроле, касающаяся, например, стрептококков [55, 56], и сниженная в отношении *Lactococcus* [57]. При заболевании парадонта (пародонтите) потеря зубов была связана с повышением риска ПОУГ почти в 2 раза [58, 59].

Метаанализ (872 пациента с глаукомой и 1792 здоровых человека — контроль), представленный M. Douberis и соавт. [60], показал, что активная инфекция *H. pylori* может быть связана с ПОУГ, так как более 80 % пациентов с глаукомой (против 47 % в контроле) имели желудочную инфекцию *H. pylori* (причем титр к *H. pylori* в водной среде нередко коррелировал со степенью повреждения зрительного нерва). Данный факт, по мнению авторов, подтверждает предположение о том, что *H. pylori* играет определенную роль в патогенезе глаукомы [61]. Следует однако отметить, что результаты последующих исследований связи между инфекцией *H. pylori* и развитием глаукомы, проведенные в разных странах (Индия, Китай, Корея, Иран, Турция и др.), оказались не столь однозначными [62, 63].

Микробные метаболиты обеспечивают взаимодействие между МБТ и хозяином (макроорганизмом). Ключевые микробные метаболиты включают КЦЖК (SCFA — Short-chain fatty acids), желчные кислоты, триптамин и гистамин [64]. Считается, что МБТ может влиять на развитие глаукомы, модулируя уровни метаболитов [65].

Существует несколько метаболитов, связанных с ПОУГ, включая аминокислоты (глутамин, глицин, лизин, аланин и метионин), фосфатидилхолин, карнитин, гипоксантин, спермин и спермидин [66]. В частности, аланин во внутриглазной жидкости и метионин в плазме являются наиболее стабильными биомаркерами ПОУГ [67, 68]. Бактерии могут синтезировать некоторые из этих метаболитов.

У пациентов с ПОУГ выявлены также дефекты митохондриального окисления энергетических субстратов, измененный метаболизм, связанный со старением, и дефицит полиаминов (спермидина и спермина) [69, 70]. При данной форме глаукомы отмечается и более низкое содержание лимонной кислоты и более высокое — метоксигидроксибензилгликоля в сыворотке крови, связанное с уменьшением численности мегамонад в кишечной МБТ [50].

Отдельные исследования, касающиеся метаболитов, посвящены ПЗУГ. Выявлено повышенное содержание длинноцепочечных жирных кислот — компонентов метаболома кишечника (который может регулироваться диетой и микробным метаболизмом), а именно пальмитолеиновой кислоты и γ -линоленовой кислоты, в то же время уровень линолевой кислоты и арахидоновой кислоты оказался сниженным [71]. Кроме того, обнаружено повышенное содержание лимонной кислоты и изоцитрата и значительное снижение малоновой кислоты [72]. Не исключено, что эти нарушения могут играть определенную роль в механизме развития глаукомы.

Предполагается, что дисбактериоз при пародонтите способствует развитию глаукомы посредством индуцированной липополисахаридом активации Toll-подобного рецептора 4 (Toll-like receptor, TLR4) и комплементов сетчатки [45, 55, 73].

Биоинформационный анализ данных об экспрессии генов, связанных с кишечной МБТ при ПОУГ, выявил несколько генов в путях дифференцировки и поляризации макрофагов. Это указывает на то, что МБТ может модулировать иммунный ответ пациентов с ПОУГ [74]. Сходство между различными антигенами может привести к перекрестной реактивности (антигенной мимикрии), которая между микробными пептидами и аутоантигенами хозяина может генерировать аутореактивные Т-клетки и обусловить аутоиммунитет [75–77]. Микроорганизмы могут избежать обнаружения иммунной системой, если у них есть сходные белки у хозяев. Например, белки теплового шока (БТШ) обладают высокой степенью сохранности при передаче бактерий к человеку [78].

Недавние исследования подтверждают идею о том, что микробные БТШ, которые вырабатываются при стрессе (например, при инфекции), являются сильно иммуногенными и могут быть причиной патологии, способствуют дегенерации ГКС при глаукоме. Так, индуцированное микробами высокое ВГД в эксперименте приводит к инфильтрации сетчатки БТШ-специфическими Т-клетками, которые обуславливают гибель ГКС и потерю аксонов зрительного нерва у мышей, однако при выращивании их в условиях без микробов признаков потери данных клеток сетчатки не наблюдается [79].

Желудочная инфекция *H. pylori* может влиять на развитие глаукомы, вызывая хронический атрофический гастрит, который может индуцировать гипергомоцистеинемию (за счет снижения всасывания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты), а она в свою очередь — дисфункцию сосудистого эндотелия, связанную с ПОУГ [80, 81]. Кроме того, помимо предположительного непосредственного влияния на зрительный нерв и сетчатку [26, 48], *H. pylori* способствует секреции факторов воспаления (цитотоксин А, фактор некроза опухоли альфа и эндотелин-1), которые могут активировать иммунные клетки для выработки цитокинов, повысить проницаемость гематоэнцефалического барьера, вызывать сужение сосудов, в том числе питающих зрительный нерв, и способствовать апоптозу ГКС [60].

Таким образом, дисбиоз МБТ поверхности глаза (а возможно, и интраокулярный), кишечника, ротовой полости и желудка является одним из возможных механизмов развития глаукомы. Исходя из данной концепции, предположим, что лечение, направленное на МБТ (антибиотики для лечения парадонтита, воспалительной кишечной инфекции и желудочной *H. pylori*, коррекция диеты — с низким содержанием жиров и трансплантация фекальной МБТ), может принести потенциальную помощь пациентам с глаукомой [82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженные изменения МБТ, в частности глазной поверхности, а также кишечника, полости рта и желудка (в частности, при активной инфекции *H. pylori*), при дисбактериозе и их связь с развитием или прогрессированием различных, в том числе глазных, заболеваний имеют большое значение не только для диагностики, но и для эффективного лечения. Что же касается глаукомы, то в настоящее время ее лечение во многом остается еще симптоматическим, направленным почти исключительно на снижение ВГД, что для достижения оптимальных гипотензивных и функциональных результатов явно недостаточно. Для этого необходим новый взгляд на понимание этиопатогенеза глаукомы. Микробиотический дисбиоз — новое развивающееся направление исследований в области глаукомы. Его актуальность обуславливается тем, что микробиотический дисбиоз может быть важным механизмом ее развития и потенциальной целью новых терапевтических подходов. Безусловно, изучение роли изменений МБТ при глаукоме еще нуждается в совершенствовании и продолжении, в частности, это касается необходимости мультицентровых исследований, в том числе для объяснения полученных в ряде случаев противоречивых данных [28]. Можно думать, что стратегия в отношении МБТ будет иметь немалое значение для высокоэффективного лечения глаукомы, а это требует дальнейшего изучения структуры и дисбаланса микроорганизмов при данном заболевании.

Литература/References

- Jonas JB, Aung T, Bourne RR. Glaucoma. *Lancet*. 2017 Nov 11; 390 (10108): 2183–93. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31469-1
- Alqawlaq S, Flanagan JG, Sivak JM. All roads lead to glaucoma: induced retinal injury cascades contribute to a common neurodegenerative outcome. *Exp Eye Res*. 2019 Jun; 183: 88–97. doi: 10.1016/j.exer.2018.11.005
- Dada T, Verma S, Gagrani M, et al. Ocular and systemic factors associated with glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract*. 2022 Sep–Dec; 16 (3): 179–91. doi: 10.5005/jp-journals-10078-1383
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27; 157 (1): 121–41. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011
- Khan R, Petersen FC, Shekhar S. Commensal bacteria: an emerging player in defense against respiratory pathogens. *Front Immunol*. 2019 May 31; 10: 1203. doi: 10.3389/fimmu.2019.01203
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 2016 Jan 28; 164 (3): 337–40. doi:10.1016/j.cell.2016.01.013
- Fröhlich E, Wahl R. Microbiota and thyroid interaction in health and disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2019 Aug; 30 (8): 479–90. doi: 10.1016/j.tem.2019.04.001
- Shivaji S. Connect between gut microbiome and diseases of the human eye. *J Biosci*. 2019 Oct; 44 (5): 110. PMID: 31719219
- Li N, Ma WT, Pang M, Fan QL, Hua JL. The commensal microbiota and viral infection: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2019 Jul 4; 10: 1551. doi: 10.3389/fimmu.2019.01551
- Robles Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. *Br J Nutr*. 2013 Jan; 109 (2): 21–6. doi: 10.1017/S0007114512005235
- Tsunoda I. Lymphatic system and gut microbiota affect immunopathology of neuroinflammatory diseases, including multiple sclerosis, neuromyelitis optica and Alzheimer's disease. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2017 Aug; 8 (3): 177–9. doi: 10.1111/cen3.12405
- Gill T, Asquith M, Brooks SR, Rosenbaum JT, Colbert RA. Effects of HLA-B27 on gut microbiota in experimental spondyloarthritis implicate an ecological model of dysbiosis. *Arthritis Rheum*. 2018 Apr; 70 (4): 555–65. doi: 10.1002/art.40405
- Kasselman LJ, Vernice NA, DeLeon J, Reiss AB. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. *Atherosclerosis*. 2018 Apr; 271: 203–13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.036
- Wang X, Liang Z, Wang S, et al. Role of gut microbiota in multiple sclerosis and potential therapeutic implications. *Curr Neuropharmacol*. 2021; 20 (7): 1413–26. doi: 10.2174/1570159X19666210629145351
- Pavel FM, Vesa CM, Gheorghe G, et al. Highlighting the relevance of gut microbiota manipulation in inflammatory bowel disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Oct 15; 11 (6): 1090. doi:10.3390/diagnostics11061090
- Susmitha G, Kumar R. Role of microbial dysbiosis in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2023 May 15; 229: 109478. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109478
- 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 Sep 1; 58 (11): 4593–600. doi: 10.1167/jovs.17-22119
- Wang C, Zaheer M, Bian F, et al. Sjögren-like lacrimal keratoconjunctivitis in germ-free mice. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 13; 19 (2): 565. doi: 10.3390/ijms19020565
- Kassam F, Gurry T, Aldarmaki A, et al. The impact of the gut microbiome in developing uveitis among inflammatory bowel disease patients: a case-control study. *Gastroenterology*. 2018 May 15; 154: S-415. doi: 10.1016/S0016-5085(18)31664-0
- Floyd JL, Grant MB. The gut-eye Axis: lessons learned from murine models. *Ophthalmol Ther*. 2020 Sep; 9 (3): 499–513. doi: 10.1007/s40123-020-00278-2
- Fu X, Chen Y, Chen D. The role of gut microbiome in autoimmune uveitis. *Ophthalmic Res*. 2021; 64 (2): 168–77. doi: 10.1159/000510212
- Chakravarthy SK, Jayasudha R, Ranjith K, et al. Alterations in the gut bacterial microbiome in fungal Keratitis patients. *PLoS One*. 2018 Jun 22; 13 (6): e0199640
- Rosenbaum JT, Asquith M. The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Dec; 14 (12): 704–13. doi: 10.1038/s41584-018-0097-2
- Huang Y, Wang Z, Ma H, et al. Dysbiosis and implication of the gut microbiota in diabetic retinopathy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Mar 19; 11: 646348. doi: 10.3389/fcimb.2021.646348
- Zinkernagel MS, Zysset-Burri DC, Keller I, et al. Association of the intestinal microbiome with the development of neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2017 Jan 17; 7: 40826. doi: 10.1038/srep40826
- Deng Y, Ge X, Li Y, et al. Identification of an intraocular microbiota. *Cell Discovery*. 2021 Mar 9; 7 (1): 13. doi: 10.1038/s41421-021-00245-6

27. Chen J, Chen DF, Cho KS. The role of gut microbiota in glaucoma progression and other retinal diseases. *Am J Pathol.* 2023 Nov; 193 (11): 1662–8. doi: 10.1016/j.ajpath.2023.06.015
28. Huang L, Hong Y, Fu X, et al. The role of the microbiota in glaucoma. *Mol Aspects Med.* 2023 Oct 20; 94: 101221. doi: 10.1016/j.mam.2023.101221
29. Bringer MA, Gabrielle PH, Bron AM, Creuzot-Garcher C, Acar N. The gut microbiota in retinal diseases. *Exp Eye Res.* 2022 Jan; 214: 108867. doi: 10.1016/j.exer.2021.108867
30. Donabedian P, Dawson E, Li Q, Chen J. Gut microbes and eye disease. *Ophthalmic Res.* 2022; 65 (3): 245–53. doi: 10.1159/000519457
31. Pezzino S, Sofia M, Greco LP, 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
32. Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Feb; 19 (2): 77–94. doi: 10.1038/s41579-020-0438-4
33. Ghosh TS, Shanahan F, O'Toole PW. The gut microbiome as a modulator of healthy aging. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2022 Sep; 19 (9): 565–84. doi: 10.1038/s41575-022-00605-x
34. Chen WD, Lai LJ, Lee KL, et al. Is obesity a risk or protective factor for open-angle glaucoma in adults? A two-database, Asian, matched-cohort study. *J Clin Med.* 2021 Sep 6; 10 (17). doi: 10.3390/jcm10174021
35. Marshall H, Berry EC, Torres SD, et al. Association between body mass index and primary open angle glaucoma in three cohorts. *Am J Ophthalmol.* 2023 Jan; 245: 126–33. doi:10.1016/j.ajo.2022.08.006
36. Rong SS, Yu X. Phenotypic and genetic links between body fat measurements and primary open-angle glaucoma. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 15; 24 (4): 536. doi.org/10.3390/ijms24043925
37. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006 Dec 21; 444 (7122): 1027–31. doi: 10.1038/nature05414
38. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006 Dec 21; 444 (7122): 1022–3. doi: 10.1038/4441022a
39. Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010 Dec; 59 (12): 3049–57. doi: 10.2337/db10-0253
40. Shin DY, Jung KI, Park HYL, Park CK. The effect of anxiety and depression on progression of glaucoma. *Sci Rep.* 2021 Jan 19; 11 (1): 1769. doi: 10.1038/s41598-021-81512-0
41. Berchuck S, Jammal A, Mukherjee S, Somers T, Medeiros FA. Impact of anxiety and depression on progression to glaucoma among glaucoma suspects. *Br J Ophthalmol.* 2021 Sep; 105 (9): 1244–9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316617
42. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Elibly D, et al. The gut microbiota in anxiety and depression - a systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2021 Feb; 83:101943. doi: 10.1016/j.cpr.2021.101943
43. Ahn IS, Lang JM, Olson CA, et al. Host genetic background and gut microbiota contribute to differential metabolic responses to fructose consumption in mice. *J Nutr.* 2020 Oct 12; 150 (10): 2716–28. doi: 10.1093/jn/nxaa239
44. Zhang Y, Zhou X, Lu Y. Gut microbiota and derived metabolomic profiling in glaucoma with progressive neurodegeneration. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Aug; 12: Article 968992. doi.org/10.3389/fcimb.2022.968992
45. Chang CJ, Somohano K, Zemsky C, et al. Topical glaucoma therapy is associated with alterations of the ocular surface microbiome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022 Aug 2; 63 (9): 32. doi: 10.1167/iovs.63.9.32
46. Priluck A, Ramulu P, Dosto N, Quigley H, Abraham A. Validation of 16S rRNA gene sequencing of the periocular microbiome and lack of alteration by topical eyedrops. *Transl Vis Sci Technol.* 2023 Feb 1; 12(2): 32. doi:10.1167/tvst.12.2.32
47. Shin JH, Lee JW, Lim SH, et al. The microbiomes of the eyelid and buccal area of patients with uveitic glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2022 Apr 14; 22 (1): 170. doi: 10.1186/s12886-022-02395-x
48. Zavos C, Kountouras J, Sakkias G, et al. Histological presence of *Helicobacter pylori* bacteria in the trabeculum and iris of patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Res.* 2012; 47 (3): 150–6. doi: 10.1159/000330053
49. Jackson MA, Verdi S, Maxan ME, et al. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. *Nat Commun.* 2018 Jul 9; 9 (1): 2655. doi: 10.1038/s41467-018-05184-7
50. Gong H, Zhang S, Li Q, et al. Gut microbiota compositional profile and serum metabolic phenotype in patients with primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res.* 2020 Feb; 191: 107921. doi:10.1016/j.exer.2020.107921
51. Chen S, Wang Y, Liu Y, et al. Dysbiosis of gut microbiome contributes to glaucoma pathogenesis. *MedComm — Future Med.* 2022 Dec; 1 (2): 1–17. doi: 10.1002/mef2.28
52. Rowan S, Taylor A. The role of microbiota in retinal disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1074: 429–35. doi: 10.1007/978-3-319-75402-4_53
53. Arjunan P, Swaminathan R. Do oral pathogens inhabit the eye and play a role in ocular diseases? *J Clin Med.* 2022 May 23; 11 (10): 2938. doi: 10.3390/jcm11102938
54. Mosaddad SA, Mahootchi P, Safari S, Rahimi H, Aghili SS. Interactions between systemic diseases and oral microbiota shifts in the aging community: A narrative review. *J Basic Microbiol.* 2023 Aug; 63 (8): 831–54. doi:10.1002/jobm.202300141
55. Astafurov K, Elhaw E, Ren L, et al. Danias Oral microbiome link to neurodegeneration in glaucoma. *PLoS One.* 2014 Sep 2; 9 (9). e104416. doi: 10.1371/journal.pone.0104416
56. Polla D, Astafurov K, Hawy E, et al. A pilot study to evaluate the oral microbiome and dental health in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2017 Apr; 26 (4): 320–7. doi:10.1097/IJG.0000000000000465
57. Yoon BW, Lim SH, Shin JH, et al. Analysis of oral microbiome in glaucoma patients using machine learning prediction models. *J Oral Microbiol.* 2021 Aug 6; 13 (1): 1962125. doi: 10.1080/20002297.2021.1962125
58. Pasquale LR, Hyman L, Wiggs JL, et al. Prospective study of oral health and risk of primary open-angle glaucoma in men: Data from the Health Professionals Follow-up Study. *Ophthalmology.* 2016 Nov; 123 (11): 2318–27. doi:10.1016/j.ophtha.2016.07.014
59. Sun KT, Shen TC, Chen SC, et al. Periodontitis and the subsequent risk of glaucoma: results from the real-world practice. *Sci Rep.* 2020 Oct 16; 10 (1): 17568. doi: 10.1038/s41598-020-74589-6
60. Douberis M, Polyzos SA, Papaefthymiou A, et al. Comments to the Editor concerning the paper entitled “The microbiome and ophthalmic disease” by Baim et al. *Exp. Biol. Med.* (Maywood)/ 2019 Apr; 244 (6): 430–2. doi: 10.1177/1535370218824340
61. Kountouras J, Mylopoulos N, Boura P, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and glaucoma. *Ophthalmology.* 2001 Mar; 108 (3): 599–604. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00598-4
62. Kurtz S, Regenbogen M, Goldiner I, Horowitz N, Moshkowitz M. No association between *Helicobacter pylori* infection or CagA-bearing strains and glaucoma. *J Glaucoma.* 2008 Apr-May; 17 (3): 223–6. doi: 10.1097/IJG.0b013e31815a34ac
63. Noche CD, Njajou O, Etoa FX. No association between CagA- and VacA-positive strains of *Helicobacter pylori* and primary open-angle glaucoma: a case-control study. *Ophthalmol Eye Dis.* 2016 Feb 17; 8: 1–4. doi:10.4137/OED.S35895
64. Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Feb; 19 (2): 77–94. doi: 10.1038/s41579-020-0438-4
65. Skrzynecki J, Zera T, Ufnal M. Butyrate, a gut bacterial metabolite, lowers intraocular pressure in normotensive but not in hypertensive rats. *J Glaucoma.* 2018 Sep; 27 (9): 823–7. doi: 10.1097/IJG.0000000000001025
66. Skrzynecki J, Izdebska J, Kamińska A, et al. Glaucoma patients have an increased level of trimethylamine, a toxic product of gut bacteria, in the aqueous humor: a pilot study. *Int Ophthalmol.* 2021 Jan; 41 (1): 341–7. doi: 10.1007/s10792-020-01587-y
67. Wang Y, Hou XW, Liang G, Pan CW. Metabolomics in glaucoma: a systematic review. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2021 May 3; 62 (6): 9. doi: 10.1167/iovs.62.2.9
68. Tang Y, Shah S, Cho KS, Sun X, Chen DF. Metabolomics in primary open angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci.* 2022 May 12; 16: 835736. doi:10.3389/fnins.2022.835736
69. Luerz S, Marill A, Bresson T, et al. A metabolomics profiling of glaucoma points to mitochondrial dysfunction, senescence, and polyamines deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Sep 4; 59 (11): 4355–61. doi: 10.1167/iovs.18-24938
70. Buisset A, Gohier P, Luerz S, et al. Metabolomic profiling of aqueous humor in glaucoma points to taurine and spermine deficiency: findings from the eye-D study. *J Proteome Res.* 2019 Mar 1; 18 (3): 1307–15. doi: 10.1021/acs.jproteome.8b00915
71. Rong S, Li Y, Guan Y, et al. Long-chain unsaturated fatty acids as possible important metabolites for primary angle-closure glaucoma based on targeted metabolomic analysis. *Biomed Chromatogr.* 2017 Sep; 31 (9). doi: 10.1002/bmc.3963
72. Gong H, Zeng R, Li Q, et al. The profile of gut microbiota and central carbon-related metabolites in primary angle-closure glaucoma patients. *Int Ophthalmol.* 2022 Jun; 42 (6): 1927–38. doi: 10.1007/s10792-021-02190-5
73. Arjunan P. Eye on the enigmatic link: dysbiotic oral pathogens in ocular diseases, the flip side. *Int Rev Immunol.* 2021; 40 (6): 409–32. doi: 10.1080/08830185.2020.1845330
74. Chen S, Wang N, Xiong S, Xia X. The correlation between primary open-angle glaucoma (POAG) and gut microbiota: a pilot study towards predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA J.* 2023; 14 (3): 539–52. doi: 10.1007/s13167-023-00336-2
75. Avni O, Koren O. Molecular (Me)micry? *Cell Host Microbe.* 2018 May 9; 23 (5): 576–8. doi: 10.1016/j.chom.2018.04.012
76. Rojas M, Restrepo-Jimenez P, Monsalve DM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2018 Dec; 95: 100–23. doi: 10.1016/j.jaut.2018.10.012

77. Wildner G, Diedrichs-Muhring M. Molecular mimicry and uveitis. *Front Immunol.* 2020 Oct 29; 11: 580636. doi: 10.3389/fimmu.2020.580636
78. Geyer O., Levo Y. Glaucoma is an autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2020 Jun; 19 (6): 102535. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102535
79. Chen H, Cho KS, Vu THK, et al. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma. *Nat Commun.* 2018; 9: 3209. doi: 10.1038/s41467-018-05681-9
80. Jünemann A, Rejdak R, Hohberger B. Significance of homocysteine in glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2018 Feb; 235 (2): 163–74. doi: 10.1055/s-0044-101621
81. Kountouras J, Douberis M, Papaefthymiou A, et al. Controlling the impact of *Helicobacter pylori*-related hyperhomocysteinemia on neurodegeneration. *Medicina (Kaunas).* 2023 Mar 4; 59 (3): 504. doi: 10.3390/medicina59030504
82. Campagnoli LIM, Varesi A, Barbieri A, Marchesi N, Pascale A. Targeting the gut-eye Axis: an emerging strategy to face ocular diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 28; 24 (17): 13338. doi: 10.3390/ijms241713338

Вклад авторов в работу: О.И. Оренбуркина — концепция и дизайн обзора, консультирование; А.Э. Бабушкин — написание и редактирование статьи; С.М. Шамсутдинов — сбор и обработка данных литературы, написание текста.

Author's contributions: O.I. Orenburkina — review concept and design, consulting; A.E. Babushkin — writing and editing of the article; S.M. Shamsutdinov — literature data collection and processing, writing of the article.

Поступила: 28.02.2024. *Переработана:* 01.03.2024. *Принята к печати:* 02.03.2024
Originally received: 28.02.2024. *Final revision:* 01.03.2024. *Accepted:* 02.03.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Всероссийский центр глазной и пластической хирургии, ул. Рихарда Зорге, д. 67, корп. 1, Уфа, 450075, Россия

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфимский НИИ глазных болезней, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Ольга Ивановна Оренбуркина — д-р мед. наук, директор¹, ORCID 0000-0001-6815-8208

Салават Масгутович Шамсутдинов — врач-офтальмолог¹, ORCID 0009-0000-4108-3728

Александр Эдуардович Бабушкин — д-р мед. наук, заведующий отделом организации научных исследований и разработок², ORCID 0000-0001-6700-0812

Для контактов: Александр Эдуардович Бабушкин,
virologicdep@mail.ru

¹ Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University, 67, Bldg 1, Richard Sorge St., Ufa, 450075, Russia

² Ufa Eye Research Institute, Bashkir State Medical University, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia

Olga I. Orenburkina — Dr. of Med. Sci., director¹, ORCID 0000-0001-6815-8208

Salavat M. Shamsutdinov — ophthalmologist¹, ORCID 0009-0000-4108-3728

Aleksandr E. Babushkin — Dr. of Med. Sci., head of the department of research and development organization², ORCID 0000-0001-6700-0812

For contacts: Aleksandr E. Babushkin,
virologicdep@mail.ru