

Хамнагдаева Н.В.<sup>1</sup>, Семенова Л.Ю.<sup>1</sup>, Обрубов С.А.<sup>1</sup>,  
Салмаси Ж.М.<sup>1</sup>, Порядин Г.В.<sup>1</sup>, Рогожина И.В.<sup>2</sup>

## **Характеристика популяций Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток и активационных маркеров у детей с близорукостью в зависимости от исходного уровня иммунного статуса**

<sup>1</sup> — ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> — ФГБУ «Детский медицинский центр» УДП РФ, 129075, Москва, ул. Цандера, д. 5

**Цель исследования:** изучить характеристику популяций Т и В-лимфоцитов, НК-клеток и активационных маркеров у детей с близорукостью в зависимости от исходного уровня иммунного статуса. **Методика.** Обследовано 30 пациентов. Определяли офтальмологический статус и содержание в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD 16, CD56, CD 20, CD 72, CD 38, CD 25, CD 71, HLA-DR, CD 95, CD 54, mIgM, mIgG. **Результаты.** У больных с простой миопией отмечается повышение содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих CD20 и ICAM-1 антигены на мембране лейкоцитов, что может быть связано с продукцией свободных радикалов, генератором которых является транс-ретиаль. **Выводы.** Угнетение экспрессии субпопуляционных антигенов лимфоцитов при миопии у детей на фоне вторичного иммунодефицитного состояния отражает вовлеченность иммунной системы в патологический процесс и, по-видимому, не связано с миопией.

**Ключевые слова:** миопия; иммунитет

**Для корреспонденции:** Хамнагдаева Надежда Вениаминовна, аспирант кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: Lyssa\_ash@mail.ru

**Для цитирования:** Хамнагдаева Н.В., Семенова Л.Ю., Обрубов С.А., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Рогожина И.В. Характеристика популяций Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток и активационных маркеров у детей с близорукостью в зависимости от исходного уровня иммунного статуса. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(2): 29–33.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.01.16

Khamnagdaeva N.V.<sup>1</sup>, Semenova L.Y.<sup>1</sup>, Obrubov S.A.<sup>1</sup>,  
Salmasi J.M.<sup>1</sup>, Poryadin G.V.<sup>1</sup>, Rogozhina I.V.<sup>2</sup>

## **Characteristic populations of T and B lymphocytes, NK-cell and activation markers in children with myopia depending on the starting level of the immune status**

<sup>1</sup> — N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, ul. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russian Federation

<sup>2</sup> — Child medical center Office of the president RF; 5, ul. Tsandera, Moscow, 129075, Russian Federation

**The purpose:** To study the characteristics of populations of T and B lymphocytes, NK-cells and activation markers in children with myopia, depending on the initial level of immune status. **Methods.** The study involved 30 patients. Determined ophthalmology status and the peripheral blood of patients content determined lymphocytes expressing antigens CD3, CD4, CD8, CD 16, CD56, CD 20, CD 72, CD 38, CD 25, CD 71, HLA-DR, CD 95, CD 54, mIgM, mIgG. **Results.** There is increased lymphocyte expression of CD20 and ICAM-1 antigens in peripheral blood in patient with myopia, that can be associated with production of free radical generator which is a trans-retinal. Inhibition of the expression of antigens lymphocyte subpopulation of myopia in children with secondary immunodeficiency reflects the involvement of the immune system in the disease process, and apparently not associated with myopia.

**Keywords:** myopia; immunity

**For citation:** Khamnagdaeva N.V., Semenova L.Y., Obrubov S.A., Salmasi J.M., Poryadin G.V., Rogozhina I.V. characteristic populations of T and B lymphocytes, NK-cell and activation markers in children with myopia depending on

the starting level of the immune status. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 60 (2): 29–33. (in Russ).

**For correspondence:** Nadezhda V. Khamnagdaeva, assistant of Department of pathophysiology and clinical pathophysiology of medical faculty «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University». 1, ul. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russian Federation, e-mail: Lyssa\_ash@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Information about authors.** Khamnagdaeva N.V.: <http://orcid.org/0000-0003-1167-9226>

Received 20.01.16

## Введение

Известно, что подавляющее большинство случаев приобретенной близорукости у детей школьного возраста сочетается с разнообразной экстраокулярной патологией [1]. Имеются также данные, что у лиц с близорукостью в 58,5—70,0% случаев отмечены клинические признаки вторичного иммунодефицитного состояния, а в 75% случаев выявлению близорукости предшествовали заболевания, ассоциированные с вторичным иммунодефицитом [2—4]. При склерально-дегенеративном типе близорукости у всех пациентов выявлены признаки вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС) [5].

Угнетение иммунной системы вызывает деструктивные изменения фибробластов и дезорганизацию коллагеновых волокон склеры [6, 7]. В последние годы в эксперименте на животных получены данные о влиянии ретиноевой кислоты на фибробласты склеры [8, 9]. All-trans ретиноевая кислота способна ингибировать пролиферативную способность фибробластов склеры [9, 10], изменять морфологию клеток [9], а также снижать уровень синтеза гликозаминогликанов [10].

Биоактивный метаболит ретинола имеет важное значение для иммунной системы. Ретиноевая кислота усиливает антительный ответ [11], приводит к снижению Т-хелперов 1, и увеличению числа Т-хелперов 2 [12], стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов [13].

*Цель исследования* — изучение зависимости популяции Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток и активационных маркеров у детей с близорукостью от исходного уровня иммунного статуса.

## Методика

В клиническом исследовании участвовало 30 школьников в возрасте от 10 до 18 лет, из них 17 мальчиков (59,3%) и 13 девочек (40,7%). Все наблюдаемые дети были разделены на 2 группы. В контрольную группу вошло 10 детей (20 глаз) с эмметропией.

В 1-ю группу, основную, вошло 20 пациентов (40 глаз) с верифицированным диагнозом осевой средней миопии, поставленным в консультативно-диагностическом отделении ФГБУ «ДМЦ» УДП РФ, а также состоящие на диспансерном учете в детской поликлинике, с наличием или отсутствием клинических признаков вторичной иммунной недостаточности (ВИН). В зависимости от наличия и отсутствия клинических признаков вторичной иммунной недостаточности выделены 2 подгруппы. В подгруппу 1 «а» вошло 8 школьников (16 глаз) с осевой средней миопией и клиническими признаками вторичной иммунной недостаточности. У детей подгруппы 1 «б» (12 чел., 24 глаза) с простой осевой средней близорукостью. Признаки вторичной иммунной недостаточности отсутствовали.

Все дети проходили стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию (проектор знаков ОАП-250 «Carl Zeiss»), авторефрактометрию (KR-8900 «Торсон»), биомикроскопию (SL 120, «Carl Zeiss»), определение запасов относительной аккомодации по методике Э.С. Аветисова, офтальмоскопию, эхобиометрию (HiScan, «ОРТИСОН»).

Анализ наличия у детей школьного возраста заболеваний, ассоциированных с ВИДС, проводился путем выкопировки из медицинской документации (учетная форма 112У и форма № 26/у-2000), также проводилось анкетирование родителей или доверенных лиц. На каждого ребенка заполняли индивидуальную анкету, предназначенную для выявления клинических проявлений инфекционного синдрома. Для выделения детей, страдающих частыми респираторными заболеваниями, был использован современный критерий, согласно которому в эту группу относят детей с повторами ОРВИ от 6 и до 12—15 раз в году. Заключение о наличии инфекционного синдрома выставлялось при положительном ответе на 2 и более вопроса.

Разделение детей по степени миопии (от 3,25 до 6,0 дптр.) осуществлялось по общепринятой классификации [14].

Содержание в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD 20, CD 72, CD 38, CD 25, CD 71, HLA-DR, CD 95, CD 54, mIgM, mIgG определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител серий ИКО и ЛТ (Россия).

Результаты обработаны методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica, статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, 8 детей (26,6%) за год переносят больше 6 случаев острого респираторного заболевания. У 22 детей (73,3%) в анамнезе не больше 4 случаев острых респираторных заболеваний за год.

Данные о содержании популяции и субпопуляции Т-лимфоцитов и НК-клеток представлены в табл. 1.

У детей с простой близорукостью (1 «б» подгруппа) в периферической крови выявлена тенденция к повышению показателей Т-клеточного звена по сравнению с группой контроля (табл. 1). Однако у детей из 1 «а» подгруппы наблюдалось снижение количества лимфоцитов с фенотипом CD4+ и CD8+ соответственно, и общее количество Т-лимфоцитов (CD3+) было статистически значимо снижено по сравнению с тем же показателем у детей с эмметропией и миопией (табл. 1).

У детей с простой миопией содержание субпопуляции естественных киллеров CD16+ и естественных киллеров, реализующих свою цитотоксическую функцию CD56+ не отличалось от группы контроля. При этом отмечалась тенденция к снижению числа лимфоцитов с поверхностным фенотипом CD16+ у детей из

1 «а» подгруппы, при неизменном уровне CD56+ антигена (табл. 1).

Характеристика популяции и субпопуляции В-лимфоцитов у детей с эмметропией и различными нозологическими формами близорукости представлена в табл. 2.

Содержание лимфоцитов с фенотипом CD20+ у лиц с простой близорукостью было статистически значимо выше, чем у детей с миопией, имеющих клинические признаки вторичной иммунной недостаточности, и чем в группе контроля. Уровень CD72+ лимфоцитов у детей с простой близорукостью оказался выше, чем в группе контроля и статистически значимо выше, чем у детей с миопией, сочетающейся с клиническими признаками ВИДС. Наряду с этим имела тенденция к снижению CD38+ лимфоцитов у лиц с миопией и клиническими проявлениями ВИДС, и тенденция к повышению у детей с простой миопией по сравнению с показателем CD38+ лимфоцитов у детей с эмметропией (табл. 2).

Обнаружено, что у детей 1 «а» подгруппы наблюдалось статистически значимое снижение зрелых В-лимфоцитов, экспрессирующих иммуноглобулины IgM на клеточной мембране по сравнению с данным показателем у детей 1б подгруппы и контролем (табл. 2). Существенных различий относительно количества лимфоцитов, экспрессирующих IgG во всех наблюдаемых группах не отмечено (табл. 2).

Анализ основных активационных маркеров представлен в табл. 3. Количество лимфоцитов, экспрессирующих CD25+ (рецептор для интерлейкина-2) и CD71+ (рецептор для трансферрина) существенно не отличалось от группы контроля.

В основной группе детей различий в уровне лимфоцитов, экспрессирующих поздние активационные маркеры не выявлено. В количестве лимфоцитов, экспрессирующих CD95+, в данной группе также не выявлено существенных различий. Статистически значимое снижение уровня ICAM-1 наблюдалось в 1

Таблица 1

Популяции и субпопуляции Т-лимфоцитов и НК-клеток у детей с эмметропией и различными нозологическими формами близорукости

Популяции и субпопуляции Т-лимфоцитов и НК-клеток	Нозологические формы близорукости, 1-я группа		Контроль, 2-я группа
	Близорукость с клиническими признаками ВИДС, подгруппа 1 "а"	Близорукость простая, подгруппа 1 "б"	
CD3, %	39,97 ± 2,01	55,4 ± 2,88	56,58 ± 2,82
CD4, %	29,81 ± 4,38	39,52 ± 1,31	36,46 ± 1,23
CD8, %	22,66 ± 2,49	29,7 ± 2,19	25,72 ± 0,91
CD16, %	19,01 ± 3,12	24,94 ± 2,65	20,75 ± 2,78
CD56, %	18,28 ± 4,62	20,14 ± 2,06	17,01 ± 1,41

«а» подгруппе по сравнению с контролем. Также мы наблюдали значимое повышение уровня ICAM-1 у детей 1б подгруппы (табл. 3).

Таким образом, в опытной группе детей со средней степенью близорукости (1 «а» и 1 «б» подгруппы) не обнаружено значимых изменений экспрессии активационных антигенов, что отражает отсутствие активного воспалительного процесса в организме.

У детей с простой близорукостью средней величины без клинических признаков ВИС отмечалось статистически значимое повышение количества лимфоцитов, экспрессирующих CD20+ и ICAM-1. Выявлялась также тенденция к повышению CD4+, CD8+, CD56+, CD72+, IgM лимфоцитов.

В настоящее время развитие близорукости связывают с токсическим эффектом перекисных соединений на склеру и увеличением продольных размеров глазного яблока [15]. Известно также, что оксиданты могут оказывать влияние на лимфоциты, в первую очередь на экспрессию молекул адгезии [16, 17]. Вероятнее всего, выявленные в наших исследованиях изменения поверхностных антигенов лимфоцитов связаны именно с продукцией свобод-

ных радикалов, генератором которых является транс-ретиаль.

У детей с близорукостью и клиническими признаками ВИС отмечается статистически значимое уменьшение общего количества Т-лимфоцитов, уровня экспрессии IgM и молекул адгезии ICAM-1, по сравнению с группой контроля. Кроме того, наблюдается тенденция к снижению CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD72+, CD38+ лимфоцитов. Поскольку аналогичные изменения наблюдаются и у детей с иммунодефицитами без миопии [18], мы связываем выявленные нарушения иммунного статуса в группе детей с миопией и клиническими признаками ВИС именно с иммунодефицитным состоянием.

Таким образом, у детей со средней осевой близорукостью повышение содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих CD20+ и ICAM-1 антигены на мембране лейкоцитов, может быть связано с продукцией свободных радикалов, генератором которых является транс-ретиаль. Угнетение экспрессии субпопуляционных антигенов лимфоцитов при миопии у детей с клиническими признаками вторичной иммунодефицитной недостаточности отражает вовлеченность иммунной системы в патологический процесс, и по-видимому, не связано с близорукостью.

Таблица 2

Популяции и субпопуляции В-лимфоцитов у детей с эметропией и различными нозологическими формами близорукости

Популяции и субпопуляции В-клеточного звена	Нозологические формы близорукости, 1-я группа		Контроль, 2-я группа
	Близорукость с клиническими признаками ВИС, подгруппа 1 "а"	Близорукость простая, подгруппа 1 "б"	
CD20, %	14,54 ± 2,36	28,03 ± 1,9	20,48 ± 1,63
CD72, %	15,08 ± 1,63	25,15 ± 2,57	19,05 ± 1,96
CD38, %	16,17 ± 3,16	26,9 ± 1,92	22,04 ± 1,96
IgM, %	10,69 ± 1,73	22,34 ± 2,4	17,86 ± 1,72
IgG, %	16,29 ± 3,67	16,1 ± 1,56	17,63 ± 2,3

Таблица 3

Активационные маркеры лимфоцитов у детей с эметропией и различными нозологическими формами близорукости

Активационные маркеры лимфоцитов	Нозологические формы близорукости, 1-я группа		Контроль, 2-я группа
	Близорукость с клиническими признаками ВИС, подгруппа 1 "а"	Близорукость простая, подгруппа 1 "б"	
CD25, %	17,11 ± 2,13	20,23 ± 1,61	19,98 ± 3,38
CD71, %	18,73 ± 4,14	20,17 ± 2,36	17,8 ± 2,84
HLA-DR, %	22,27 ± 2,06	24,51 ± 2,5	21,35 ± 1,7
CD95, %	15,88 ± 2,68	20,3 ± 1,8	15,13 ± 1,4
ICAM-1, %	6,69 ± 0,70	23,59 ± 1,65	12,96 ± 1,5



## References

1. Aubakirova A.ZH., Kenzhebaeva K.S., Iskakbaeva Zh.S., Botabekova T.K. Clinical and statistical characteristics of myopia in schoolchildren Almaty and especially its treatment. *Oftal'mologicheskij zhurnal*. Moscow. 2001; 4: 8-10. (in Russian)
2. Okovitev V. V. Value of inflammatory diseases of upper respiratory tract in the etiopathogenesis of myopia in the Air Force flight personnel. *Voенно-медитсинский журнал*. 2000; 321 (11): 43-6. (in Russian)
3. Rabadanova M.G. *Questions pathogenesis of progressive myopia, the choice of treatment. Myopia, violation of refraction, accommodation and the oculomotor system: sbornik nauchnykh trudov mezhdunarodnogo simpoziuma*. Moscow; 2001. 69-1. (in Russian)
4. Petrov, R. V. *Immunology [Immunologiya]*. Moscow: Medicina; 1987. 414 s. (in Russian)
5. McFadden SA, Howlett MH, Mertz JR, Wallman J. Acute effects of dietary retinoic acid on ocular components in the growing chick. *Exp Eye Res*. 2006; 83 (4): 949-61.
6. Huo L, Cui D, Yang X, Gao Z, Trier K, Zeng J. All-trans retinoids acid modulates mitogen-activated protein kinase pathway activation in human scleral fibroblasts through retinoids acid receptor beta. *Mol. Vis*. 2013. 1795-803.
7. Li C, McFadden SA, Morgan I, Cui D, Hu J, Wan W, Zeng J. All-trans retinoic acid regulates the expression of the extra-cellular matrix protein fibulin-1 in the guinea pig sclera and human scleral fibroblasts. *Mol. Vis*. 2010; 16: 689-97.
8. Watson D.S., Huang Z, Szoka F.C. Jr. All-trans retinoic acid potentiates the antibody response in mice to a lipopeptide antigen adjuvanted with liposomal lipid A. *Immunol. Cell Biol*. 2008; 87(8): 630-3.
9. Xie XI, Mu L, Yao X, Li N, Sun B, Li Y, Zhan X, Wang X, Kang X, Wang J, Liu Y, Zhang Y, Wang G, Wang D, Liu X, Kong Q, Li H. ATRA alters humoral responses associated with amelioration of EAMG symptoms by balancing Tfh/Tfr helper cell profiles. *Clin Immunol*. 2013; 148(2): 162-76.
10. Wojtal KA1, Wolfram L, Frey-Wagner I, Lang S, Scharl M, Vavricka SR, Rogler G. The effects of vitamin A on cells of innate immunity in vitro. *Toxicol In Vitro*. 2013; 27(5): 1525-32.
11. Petrov S.A., Suhovej YU.G., Argunova G.A. Immunological mechanisms in the pathogenesis of myopia. *Тууменский медицинский журнал*. 2000; 1: 8-12. (in Russian)
12. Avetisov EH.S. *Myopia [Miopiya]*. Moscow: Meditsina; 2002. 286p. (in Russian)
13. Viita H, Sen CK, Roy S, Siljamaki T, Nikkari T, Yla-Herttuala S. High expression of human 15-lipoxygenase induces NF-kappa B-mediated expression of vascular cell adhesion molecule 1, intercellular adhesion molecule 1, and T-cell adhesion on human endothelial cells. *Antioxid Redox Signal*. 1999; 1(1): 83-96.
14. Tyagi S, Nicholson-Weller A, Barbashov SF, Tas SW, Klickstein LB. Intercellular adhesion molecule 1 and beta2 integrins in C1q-stimulated superoxide production by human neutrophils: an example of a general regulatory mechanism governing acute inflammation. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(10): 2248-59.

## Сведения об авторах:

Семенова Людмила Юрьевна, доктор мед. наук, проф., каф. патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: Semenovaly@mail.ru

Обрубов Сергей Анатольевич, доктор мед. наук, проф. кафедры офтальмологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: Obrubovs@yandex.ru

Порядин Геннадий Васильевич, доктор мед. наук, чл.-корр. РАН, зав. каф. патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: gen@rsmu.ru

Салмаси Жан Мустафаевич, доктор мед. наук, проф. каф. патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: Profjms@yandex.ru

Рогожина Инна Владимировна, канд. мед. наук, зав. консультативно-диагностическим отделением ФГБУ «ДМЦ» УДП РФ.