

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 612.017.1-053.31

Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Ляпунов В.А., Устьянцева Л.С.

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА НОВОРОЖДЕННЫХ РАЗЛИЧНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА

ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава РФ, 620028, Екатеринбург

В последние годы большое количество исследований, посвященных изучению формирования иммунной системы на ранних этапах онтогенеза, направлено на расширение представлений механизмов врожденного и адаптивного иммунитета у недоношенных детей. Однако противоречивость литературных данных и отсутствие четких представлений о состоянии иммунной системы детей различного гестационного возраста (ГВ) определяют актуальность дальнейшего изучения данной проблемы. С целью выявления особенностей фенотипической и функциональной характеристик клеток врожденного и адаптивного иммунитета проведено обследование новорожденных различного ГВ: 22–27 нед (n = 15) – 1-я группа, 28–32 нед (n = 29) – 2-я группа, 33–36 нед (n = 25) – 3-я группа и 37–41 нед (n = 25) – 4-я группа. Количество лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD95⁺CD3⁺, CD45RO⁺CD3⁺, CD45RA⁺CD3⁻) и моноцитов (HLA-DR⁺CD14⁺, CD282⁺CD14⁺, CD4⁺IFN γ ⁺, CD4⁺IL4⁺) определяли с помощью метода проточной цитофлуориметрии. Установлено, что способность моноцитов к распознаванию паттернов патогенности микроорганизмов сформирована у детей к ГВ 22 нед. Особенность детей ГВ 22–27 нед – неполноценность процессов презентации антигена и пролиферативной активности специфических клонов лимфоцитов, сопряженная с повышенной спонтанной продукцией внутриклеточных цитокинов (IFN- γ ⁺ и IL-4⁺) регуляторными CD4⁺-клетками. По достижении ГВ 28 нед процентное содержание активированных моноцитов, основных субпопуляций Т-лимфоцитов и количество цитокин-продуцирующих клеток соответствует возрасту доношенного ребенка. Полученные данные диктуют необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на установление возрастных нормативных значений показателей иммунитета недоношенных детей.

Ключевые слова: новорожденные; гестационный возраст; показатели иммунитета; проточная цитометрия.

Для цитирования: Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Ляпунов В.А., Устьянцева Л.С. Фенотипическая и функциональная характеристики клеток врожденного и адаптивного иммунитета новорожденных различного гестационного возраста. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (5): 286-290. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-5-286-290>
Chistyakova G.N., Remisova I.I., Lyapunov V.A., Ustyantseva L.S.

THE PHENOTYPIC AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF CELLS OF INHERENT AND ADAPTIVE IMMUNITY OF NEWBORNS OF VARIOUS GESTATION AGE

The Ural'skii' research institute of maternity and childhood of Minzdrav of Russia, 620028, Yekaterinburg, Russia

During last years, a large number of studies related to investigation of development of immune system at early stages of ontogenesis are directed to expansion of concepts of mechanisms of inherent and adaptive immunity in premature newborns. However, discrepancy in publication data and absence of accurate conceptions about condition of immune system in children of various gestation age determine actuality of further investigation of this problem. The study was carried out to establish characteristics of phenotypic and functional characteristics of cells of inherent and adaptive immunity. The sampling included newborns of various gestation age: group I - 22-27 weeks (n=15), group II - 28-32 weeks (n=29), group III - 33-36 weeks (n=25), group IV - 37-41 weeks (n=25). The number of lymphocytes (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD95⁺CD3⁺, CD45RO⁺CD3⁺, CD45RA⁺CD3⁻) and monocytes (HLA-DR⁺CD14⁺, CD282⁺CD14⁺, CD4⁺IFN γ ⁺, CD4⁺IL4⁺) was detected using flow cytometry technique. It is established that capacity of monocytes to discern patterns of pathogenicity of microorganisms is developed in children to gestation age of 22 weeks. The characteristic of children of gestation age of 22-27 weeks is deficiency of processes of presentation of antigen and proliferative activity of specific clones of lymphocytes associated with increased spontaneous production of intracellular cytokines (IFN- γ ⁺ and IL-4⁺) by regulative CD4⁺-cells. At reaching gestation age of 28 weeks, the percentage content of activated monocytes, main populations of T-lymphocytes and number of cytokines-producing cells correspond to age of full-term child. The received data dictate necessity of implementation of further investigations directed to establishment of age normative values of indices of immunity of full-term children.

Keywords: newborns; gestation age; immunity indices; flow cytometry.

For citation: Chistyakova G.N., Remisova I.I., Lyapunov V.A., Ustyantseva L.S. The phenotypic and functional characteristics of cells of inherent and adaptive immunity of newborns of various gestation age. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2017; 62 (5): 286-290. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-5-286-290>

For correspondence: Irina I. Remizova, Candidate of Biological Sciences., senior researcher at the Department of Immunology and Clinical Microbiology; e-mail: Remizovaii@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 18.11.2016
Accepted 29.11.2016

Актуальность. В последние годы большое количество исследований, посвященных изучению формирования иммунной системы на ранних этапах онтогенеза, направлено на расширение представлений механизмов врожденного и адаптивного иммунитета у недоношенных детей [1–6]. Оценка уровня экспрессии мембранных рецепторов с использованием технологии иммунофенотипирования позволяет проанализировать процессы распознавания патогенных микроорганизмов, пролиферации, дифференцировки, активации, апоптоза и межклеточной кооперации иммунокомпетентных клеток [6].

Одна из основных функций моноцитов, экспрессирующих на своей поверхности рецептор CD14, – фагоцитоз, презентация антигена и продукция цитокинов, которые участвуют в активации при активации ряда рецепторов, таких как β 2-интегрины, IL-2R, а также HLA-DR [4]. От сигнальных молекул, в частности Toll-подобных рецепторов (TLR), зависят продукция основных цитокинов, регулирование иммунных клеток, выживание и пролиферация в очаге воспаления [7].

В литературе имеются данные о снижении способности мононуклеарных клеток в распознавании патогенов (низкий уровень экспрессии моноцитами TLR2, CD282 при рождении) у новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) менее 32 нед [5, 8] и уменьшении количества цитокин-продуцирующих моноцитов пуповинной крови у детей ГВ 26–30 нед [9]. Согласно результатам исследования других авторов, фагоцитарная функция моноцитов у новорожденных с ГВ 26–32 нед сопоставима с таковыми у доношенных детей и взрослых людей [10].

Один из основных маркеров поздней активации – рецептор HLA-DR⁺, уменьшение экспрессии которого иммунокомпетентными клетками указывает на нарушение процесса презентации потенциально чужеродных антигенов. В отдельных работах сообщают об отсутствии значимых различий в содержании CD14⁺HLA-DR⁺-клеток пуповинной крови у глубоконедоношенных и доношенных детей [5] и повышенном уровне экспрессии лимфоцитами, молекулами HLA-DR, CD69 и CD25 у новорожденных с ГВ менее 35 нед [11].

Некоторые авторы отмечают, что содержание популяций лимфоцитов периферической крови плодов в сроке 18–22 нед гестации практически соответствует численности клеток крови доношенных новорожденных [12]. Аналогичные результаты получены при исследовании пуповинной крови детей с ГВ 23–27 и 28–32 нед [1]. На незначительное повышение количества CD3⁺, CD4⁺–CD8⁺-клеток и преобладание в общем пуле В-лимфоцитов у недоношенных детей, указывает Е.Л. Семикина и соавт. (2008) [8]. В то же время результаты, полученные J.C. Walker и соавт. (2011), свидетельствуют о снижении основных популяций у детей ГВ до 32 нед по сравнению с доношенными новорожденными [13]. Другие зарубежные исследователи указывают на повышенную долю Т-регуляторных клеток у недоношенных детей ГВ менее 36 нед, связывая данный феномен с возможными пренатальными факторами [3].

Таким образом, противоречивость литературных данных, отсутствие четких представлений о состоянии иммунной системы новорожденных детей различного ГВ определяют актуальность данной проблемы.

Цель исследования: оценить особенности фенотипической и функциональной характеристик клеток врож-

денного и адаптивного иммунитета у новорожденных различного ГВ.

Материал и методы. Исследовано 79 образцов пуповинной крови, полученных от новорожденных с ГВ 22–27 нед ($n = 15$), – 1-я группа, с ГВ 28–32 нед ($n = 29$) – 2-я группа, с ГВ 33–36 нед ($n = 25$) – 3-я группа и с ГВ 37–41 нед ($n = 25$) – 4-я группа. Количественное содержание лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD95⁺CD3⁺, CD45RO⁺CD3⁺, CD45RA⁺CD3⁺) и моноцитов (HLA-DR⁺CD14⁺, CD282⁺CD14⁺, CD4⁺IFN γ ⁺, CD4⁺IL4⁺) определяли по экспрессии поверхностных клеточных рецепторов с помощью метода проточной цитофлуориметрии.

Критерии включения: недоношенные новорожденные.

Критерии исключения: дети с врожденными пороками развития, генетическими и хромосомными заболеваниями.

Все женщины подписывали информированное согласие на проведение иммунологического обследования ребенка. Работа была одобрена этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel» (2007) и «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft, США). Проведена проверка соответствия распределения количественных признаков закону нормального распределения. Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с использованием процедуры однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). В случае, когда нулевую гипотезу о соответствии распределения признака закону нормального распределения отвергали и принимали альтернативную, данные представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25 и 75 перцентилей, LQ и UQ). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis); при отклонении нулевой гипотезы в ходе анализа проводили попарное сравнение групп. С целью преодоления проблемы множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Критический уровень значимости различий (p), при котором нулевую гипотезу об отсутствии различий отвергали и принимали альтернативную, устанавливали равным 0,017; при $0,05 < p < 0,017$ констатировали тенденцию к изменению параметров.

Результаты и обсуждение. Один из начальных этапов формирования иммунного ответа – процесс распознавания патогенов. Ранний поверхностный мембранный рецептор врожденного иммунитета – TLR2 (CD282) – экспрессируется на поверхностях моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, полиморфноядерных лейкоцитов, некоторых В- и Т-клеток, в том числе Tregs (CD4⁺CD25⁺-регуляторные Т-лимфоциты). Его основная функция – распознавание бактериальных, грибковых, вирусных и некоторые других эндогенных веществ, что обуславливает поглощение объектов фагоцитоза, а также процессы клеточной активации. Исследование содержания CD282⁺CD14⁺-моноцитов пуповинной крови не выявило статистически значимых различий у детей исследованных групп, что может свидетельствовать о раннем характере

Таблица 1

Уровень экспрессии маркеров врожденного иммунитета на поверхности моноцитов в исследованных группах

Показатели		1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
CD71 ⁺	%	15 (7,5–23)** ¹⁻⁴	12,5 (9–21,25) ** ²⁻⁴	15,0 (9,5–19,0)	17,5 (13,25–21)
CD14 ⁺	абс.	0,21 (0,06–0,45)	0,24 (0,08–0,28)	0,6 (0,10–0,90)	0,78 (0,59–0,88)
HLA-R ⁺ CD14 ⁺	%	22 (14,5–36,5)** ^{1-4, 1-3}	39 (13,75–62,5)** ²⁻³	57,0 (49,5–71,0)	53 (38–63,5)
	абс.	0,28 (0,14–0,42)** ^{1-4, 1-3}	0,17 (0,17–0,54)** ²⁻⁴	0,36 (0,29–0,51)	0,71 (0,58–0,74)
CD282 ⁺ CD14 ⁺	%	39 (29,5–44,25)	41 (34,25–63,75)	48 (28,3–62,5)	59 (34–67)
	абс.	0,3 (0,23–0,5)	0,24 (0,2–0,29)	0,31 (0,25–0,44)	0,33 (0,45–0,6)

Примечание. $p^{1-4, 2-4, 3-4, 1-2, 2-3, 3-4}$ – уровень значимости различий между группами, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

распознавания паттерн-ассоциированных образов неспецифических антигенов уже при ГВ в 22–27 нед (табл. 1).

Полученные нами результаты исследования несколько отличаются от данных Н.Ю. Сотниковой и соавт. (2014), где продемонстрировано значимое снижение рецепторов TLR-2 на моноцитах периферической крови у глубоко недоношенных детей и отсутствие достоверных различий у детей с ГВ 29–30 и 31–33 нед по сравнению с новорожденными ГВ 34–36 нед, что, по-видимому, связано с исследованием в различных биологических материалах [14].

Анализ уровня экспрессии активационных маркеров показал, что у недоношенных детей 1-й и 2-й группы отмечалось снижение абсолютного количества CD14⁺CD71⁺-клеток по сравнению с доношенными новорожденными; при этом доля моноцитов, экспрессирующих трансферриновый рецептор, значимо не отличалась. У детей ГВ 33–36 нед достоверных различий в количестве активированных моноцитов не выявлено.

Основная функция молекулы CD71—вовлеченность в клеточные процессы трансмембранного обмена железа [15]. При нарушении экспрессии рецептора возникает дефицит запасов внутриклеточного железа, которое расходуется для синтеза ДНК, иммунокомпетентные клетки задерживаются в G1 и не вступают в дальнейшие стадии клеточного цикла, что косвенно указывает на отсутствие их пролиферативной активности [6].

У детей меньшего ГВ (22–27 нед) наблюдали статистически значимое снижение численности CD14⁺HLA-DR⁺-клеток как по относительным, так и по абсолютным показателям по сравнению с показателями новорожденных ГВ 33–36 и 37–40 нед, что согласуется с результатами исследования, полученными А. Prosser и соавт. (2013) [4]. У недоношенных новорожденных ГВ 28–32 нед доля активированных моноцитов не отличалась от аналогичных значений доношенных детей, а абсолютное количество клеток было достоверно снижено. У детей с ГВ более 33 нед данные показатели были сопоставимы с доношенными новорожденными.

Таблица 2

Уровень экспрессии основных и активационных маркеров адаптивного иммунитета на поверхности лимфоцитов в исследованных группах

Показатели		1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
CD3 ⁺	%	28 (15–30,5)** ^{1-4, 1-3, *1-2}	39,5 (26,5–44)** ²⁻³	54,0 (41,3–56,8)	40 (33–57)
	абс.	1,24 (0,5–1,65)* ¹⁻⁴	1,38 (0,8–1,595)	1,75 (1,16–2,31)	1,8 (1,15–2,28)
CD4 ⁺	%	14 (9,5–22)* ^{1-4, **1-3}	25,5 (17,25–34,5)** ²⁻³	36,0 (30,3–40,5)	32 (27,5–43,0)
	абс.	0,75 (0,35–1,17)* ¹⁻⁴	0,97 (0,565–1,205)	1,24 (0,83–1,63)	1,26 (0,82–1,77)
CD8 ⁺	%	6 (4–8)** ^{1-4, 1-2, 1-3}	12 (8,5–13,25)** ²⁻³	13,5 (11,0–18,8)	12 (8–16)
	абс.	0,26 (0,13–0,51)* ¹⁻⁴	0,39 (0,245–0,62)	0,55 (0,41–0,70)	0,54 (0,35–0,6)
CD19 ⁺	%	9 (4–11)** ¹⁻³	11,5 (8,25–15,5)	15,0 (10,5–17,0)	11 (8–15)
	абс.	0,265 (0,132–0,9425)	0,41 (0,25–0,62)	0,57 (0,38–0,70)	0,35 (0,29–0,64)
CD16 ⁺ CD56 ⁺	%	6 (3,5–7)	5,5 (3–10,5)	6 (5,0–9,0)	5 (3–8)
	абс.	0,2 (0,10–0,36)	0,2 (0,085–0,39)	0,22 (0,13–0,33)	0,18 (0,13–0,35)
CD3 ⁺ CD95 ⁺	%	1,87 (1–2,75)* ¹⁻²	1 (0,21–1,5)	0,78 (0,29–1,0)	1 (1–1,7)
	абс.	0,04 (0,04–0,07)	0,03 (0,01–0,07)	0,03 (0,01–0,06)	0,04 (0,04–0,07)
CD3 ⁺ CDRO ⁺	%	2 (2–3)	2,5 (2–4)	5,0 (3,0–5,0)	4 (2–5)
	абс.	0,11 (0,07–0,31)	0,11 (0,06–0,16)	0,16 (0,06–0,18)	0,14 (0,08–0,22)
CD3 ⁺ CDRA ⁺	%	9 (7–10)* ^{1-4, 1-3}	10 (7,5–12,25)	15,0 (8,0–19,0)	11 (9–14,5)
	абс.	0,32 (0,17–0,81)	0,39 (0,28–0,45)	0,49 (0,35–0,68)	0,41 (0,28–0,64)

Примечание. $p^{1-4, 2-4, 3-4, 1-2, 2-3, 3-4}$ – уровень значимости различий между группами, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Уровень экспрессии рецепторов внутриклеточных цитокинов на поверхности CD4⁺-лимфоцитов в исследованных группах (стимулированная и спонтанная продукция)

Показатели (%)	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
CD4 ⁺ IFN γ ⁺	сп. 1,22 (1,06–1,57)** ^{1-4, 1-2, 1-3}	0,6 (0,54–0,82)	0,57 (0,49–0,89)	0,78 (0,61–1,12)
	ст. 1,41 (1,4–4,06)	1,64 (1,22–2,86)	1,71 (1,23–3,11)	1,85 (1,17–2,43)
CD4 ⁺ IL4 ⁺	сп. 3,17 (1,2–4,25)** ^{1-4, 1-2, 1-3}	0,83 (0,83–2,28)	0,96 (0,76–1,49)	0,93 (0,54–1,48)
	ст. 1,13 (0,59–3,32)	1,39 (1,35–1,60)	1,25 (0,77–3,0)	1,48 (0,73–2,55)
IFN γ +/IL4 ⁺	сп. 0,55 (0,38–0,84)	0,65 (0,65–0,71)	0,71 (0,49–0,9)	0,79 (0,52–1,07)
	ст. 1,23 (1,22–1,3)	1,18 (0,76–1,77)	1,21 (0,80–1,81)	1,27 (0,87–2,11)

Примечание. $p^{1-4, 2-4, 3-4, 1-2, 2-3, 3-4}$ – уровень значимости различий между группами, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; сп. – спонтанный; ст. – стимулированный.

При проведении корреляционного анализа установлена положительная связь между абсолютным содержанием моноцитов с экспрессией рецептора HLA-DR и ГВ ребенка ($r = 0,37, p = 0,005$).

Известно, что наличие молекул HLA-DR на клеточной поверхности моноцитов обуславливает презентацию антигена иммунокомпетентным клеткам адаптивного иммунитета. В результате проведенных исследований установлено снижение численности CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-субпопуляций в 1-й группе детей (ГВ 22–27 нед) в сравнении с показателями доношенных новорожденных как по относительным, так и по абсолютным значениям (табл. 2). По сравнению с детьми ГВ 33–36 нед достоверное снижение регистрировали только по относительным показателям. У недоношенных ГВ 28–32 нед значимых различий с 4-й группой не выявлено, однако относительно детей с ГВ 33–36 нед, наблюдали статистически значимое снижение доли основных популяций лимфоцитов.

Трансмембранный белок CD95 (Fas) известен как рецептор, играющий важную роль в физиологии апоптоза, так как он необходим для трансдукции цитотоксического сигнала к активированным зрелым лимфоцитам под действием индукторного фактора на завершающей стадии иммунного ответа клетки [16, 17]. Проведенные исследования показали, что процентное содержание CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов пуповинной крови доношенных и недоношенных новорожденных было сопоставимо, что свидетельствует об отсутствии активированных CD4⁺- и CD8⁺-популяций.

Рецепторы CD45RO и CD45RA в различной степени экспрессированы на разных типах лимфоцитов и характеризуют наивные лимфоциты и клетки памяти человека [18]. Статистически значимых различий в уровне экспрессии вышеназванных рецепторов Т-лимфоцитами пуповинной крови детей в зависимости от ГВ не выявлено, однако у детей ГВ 22–27 нед по сравнению с показателями 3-й и 4-й группы отмечено снижение на уровне тенденции процентного содержания «наивных» клеток.

Известно, что взаимодействие Toll-like рецепторов с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, присутствующими на поверхностях бактерий и вирусов, запускает передачу активационных сигналов, ведущих к выработке провоспалительных медиаторов межклеточного взаимодействия.

При исследовании спонтанной продукции цитокинов в пуповинной крови доношенных новорожденных с ГВ 22–27 нед выявлено наибольшее относительное число IFN γ ⁺CD4⁺-клеток (по сравнению со 2-й, 3-й

и 4-й группами). Доля IL-4⁺CD4⁺-лимфоцитов у детей 1-й группы также статистически значимо превышала показатели новорожденных с ГВ 28–32 нед и на уровне тенденции – значения детей 3-й группы. В исследовании уровня внутриклеточных про- и противовоспалительных цитокинов при стимуляции значимых отличий не обнаружено (табл. 3).

Заключение. Таким образом, проведенные исследования показали, что относительное число моноцитов, экспрессирующих TLR2 у новорожденных с ГВ 22–27, 28–32 и 33–36 нед, сопоставимо с показателями доношенных детей, что свидетельствует об изначальной готовности к распознаванию потенциальных патогенов для дальнейшей презентации антигена клеткам адаптивного иммунитета.

Установленное уменьшение процента активированных моноцитов у новорожденных ГВ 22–27 нед может стать причиной нарушения активации Т-клеток в раннем неонатальном периоде. Нами показано уменьшение количества CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-клеток на фоне сниженной экспрессии HLA-DR моноцитами пуповинной крови, что служит, прежде всего, показателем незрелости процессов пролиферации и дифференцировки основных субпопуляций лимфоцитов у детей 1-й группы. Тем не менее, повышение базального уровня IFN γ ⁺ и IL-4⁺-цитокин-продуцирующих клеток у глубоко недоношенных детей свидетельствует о достаточно хорошо сформированной чувствительности CD4⁺-клеток к экспрессии основных рецепторов про- и противовоспалительных цитокинов.

С увеличением ГВ ребенка повышается процентное содержание моноцитов с поверхностным маркером HLA-DR в пуповинной крови и увеличивается, достигая к 28–32 нед гестации относительных значений доношенных новорожденных. В этот период активизируются процессы пролиферации и дифференцировки клеток, численность популяций лимфоцитов аналогична уровню доношенных детей.

Полученные нами данные диктуют необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на установление возрастных нормативных значений показателей иммунитета недоношенных детей при рождении, что позволит адекватно оценивать функциональную активность иммунокомпетентных клеток при формировании патологического процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2–5, 9–13, 15, 17–18
см. REFERENCES)

1. Чистякова Г.Н., Чарипова Б.Т., Тарасова М.Н., Билимова С.И., Газиева И.А., Ремизова И.И. Особенности состояния иммунной системы и характер микробной колонизации детей с экстремально низкой массой тела при рождении. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2013; 92 (2): 42–8.
6. Литвинова Л.С., Гуцол А.А., Сохоневич Н.А., Кофанова К.А., Хазиахматова О.Г. Основные поверхностные маркеры функциональной активности Т-лимфоцитов. *Медицинская иммунология*. 2014; 16 (1): 7–26.
7. Волосовец А.П. Микробная экология кишечника и иммунитет ребенка: современный взгляд на проблему. *Здоров'я України*. 2010; (4): 33–5.
8. Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Ходунова Т.В., Зиновьева Т.Е., Яцык Г.В. Иммунофенотипические особенности лимфоцитов крови новорожденных детей и экспрессия цитокиновых рецепторов. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2008; (12): 37–41.
14. Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Чаша Т.В., Турова А.В. Экспрессия паттерн-распознающих рецепторов (PRR) моноцитами и нейтрофилами недоношенных новорожденных различных сроков гестации. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; (6): 1176. Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=16662>.
16. Шейбак Л.Н., Горецкая М.В., Мороз В.Л., Шейбак В.М. Иммунологические показатели пуповинной крови новорожденных детей города Гродно. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2004; (2): 44–8.

REFERENCES

1. Chistyakova G.N., Charipova B.T., Tarasova M.N., Bilimova S.I., Gazieva I.A., Remizova I.I. Features of the immune system and the nature of the microbial colonization of children with ELBW. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2013; 92 (2): 42–8. (in Russian)
2. Cuenca A.G., Wynn J.L., Moldawer L.L., Levy O. Role of innate immunity in neonatal infection. *Am. J. Perinatol.* 2013; 30 (2): 105–12.
3. Luciano A.A., Arbona-Ramirez I.M., Ruiz R., Llorens-Bonilla B.J., Martinez-Lopez D.G., Funderburg N. et al. Alterations in regulatory T cell subpopulations seen in preterm infants. *PLoS One*. 2014; 9 (5): e95 867.
4. Prosser A., Hibbert J., Strunk T., Kok C.H., Simmer K., Richmond P. et al. Phagocytosis of neonatal pathogens by peripheral blood neutrophils and monocytes from newborn preterm and term infants. *Pediatr. Res.* 2013; 74 (5): 503–10.
5. Prosser A., Hibbert J., Strunk T., Kok C.H., Simmer K., Richmond P.

- et al. Innate immune deficiency of extremely premature neonates can be reversed by interferon- γ . *PLoS One*. 2012; 7 (3): e32 863.
6. Litvinova L.S., Gutsol A.A., Sokhnevich N.A., Kofanova K.A., Khaziakhmatova O.G. The main functional surface markers of T-lymphocytes. *Meditsinskaya immunologiya*. 2014; 16 (1): 7–26. (in Russian)
7. Volosovets A.P. Microbial ecology and intestinal immunity of the child: a modern view on the problem. *Zdorov'ya Ukraini (Ukrainian)*. 2010; (4): 33–5. (in Russian)
8. Semikina E.L., Kopyl'tsova E.A., Khodunova T.V., Zinov'eva T.E., Yatsyk G.V. Immunophenotypic newborns properties of blood lymphocytes and the expression of cytokine receptors. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2008; (12): 37–41. (in Russian)
9. Currie A.J., Curtis S., Strunk T., Riley K., Liyanage K., Prescott S. et al. Preterm infants have deficient monocyte and lymphocyte cytokine responses to group B streptococcus. *Infect. Immun.* 2011; 79 (4): 1588–96.
10. Filias A., Theodorou G.L., Mouzopoulou S., Varvarigou A.A., Mantagos S., Karakantza M. Phagocytic ability of neutrophils and monocytes in neonates. *BMC Pediatr.* 2011; 11: 29.
11. Luciano A.A., Yu H., Jackson L.W., Wolfe L.A., Bernstein H.B. Preterm labor and chorioamnionitis are associated with neonatal T cell activation. *PLoS One*. 2011; 6 (2): e16698.
12. Durandy A., Cerf-Bensussan N., Dumez Y., Griscelli C. Prenatal diagnosis of severe combined immunodeficiency with defective synthesis of HLA molecules. *Prenat. Diagn.* 1987; 7 (1): 27–34.
13. Walker J.C., Smolders J.C., Gemen E.F., Antonius T.A., Leuvenink J., de Vries E. Development of lymphocyte subpopulations in preterm infants. *Scand. J. Immunol.* 2011; 73 (1): 53–8.
14. Sotnikova N.Yu., Kudryashova A.V., Chasha T.V., Turova A.V. Expression of pattern-recognition receptors (PRR) on monocytes and neutrophils from preterm infants in different periods of gestation. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; (6): 1176. Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=16662>. (in Russian)
15. Hodge S., Hodge G., Flower R., Han P. Cord blood leucocyte expression of functionally significant molecules involved in the regulation of cellular immunity. *Scand. J. Immunol.* 2001; 53 (1): 72–8.
16. Sheybak L.N., Goretskaya M.V., Moroz V.L., Sheybak V.M. Immunological parameters of newborn's umbilical cord blood in Grodno. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2004; (2): 44–8. (in Russian)
17. Fritzsching B., Oberle N., Pauly E., Geffers R., Geffers R., Buer J. et al. Naive regulatory T cells: a novel subpopulation defined by resistance toward CD95L-mediated cell death. *Blood*. 2006; 108 (10): 3371–8.
18. Canto E., Rodriguez-Sanchez J.L., Vidal S. Distinctive response of naïve lymphocytes from cord blood to primary activation via TCR. *J. Leukoc. Biol.* 2003; 74 (6): 998–1007.

Поступила 18.11.16

Принята к печати 29.11.16