

Клинико-диагностическая значимость определения цитокинового статуса у детей грудного возраста с хроническим течением цитомегаловирусной инфекции на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС

Л. В. КРАВЧЕНКО, М. А. ЛЕВКОВИЧ, С. Б. БЕРЕЖАНСКАЯ, А. А. АФОНИН, И. И. КРУКИЕР,
О. З. ПУЗИКОВА, И. В. ПАНОВА, Д. И. СОЗАЕВА, В. А. ПОПОВА, Н. А. ДРУККЕР

Ростовский государственный медицинский университет Минздрав России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель исследования: изучить особенности цитокинового статуса при хроническом течении цитомегаловирусной инфекции, у детей первого года жизни на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Методы исследования: обследовано 108 новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией, протекавшей на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы. Всем наблюдавшимся пациентам сразу после постановки диагноза цитомегаловирусная инфекция проводили иммунологическое обследование, включающее определение уровней интерферона-альфа (ИФН- α) и интерферона-гамма (ИФН- γ) уровень интерлейкинов – 2 и 4 (ИЛ-2 и ИЛ-4), фактора некроза опухолей альфа человека (ФНО- α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов ProConIF2 plus, ProConIlgamma, ProConTNF α (ООО «Протеиновый контур», Россия, г. Санкт-Петербург) в возрасте 1 и 6 месяцев жизни.

Группы наблюдения составили 78 детей (72,2%) с острым течением заболевания (1 группа) и 30 детей (27,3%) с хроническим течением (2 группа). Контрольную группу составили 15 новорожденных без герпесвирусной инфекции.

Результаты. Из всей совокупности изучаемых цитокинов были обнаружены статистически значимые для хронического течения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у детей первого года жизни на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС: ИЛ-2 и ИФН- γ . Выявлено, что у детей с сохраняющимся пониженным уровнем ИФН- γ и повышенным уровнем ИЛ-4 в сыворотке крови в возрасте 6 месяцев имело место хроническое течение цитомегаловирусной инфекции на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Снижение продукции ИФН- γ , свидетельствует о врожденном или приобретенном дефиците системы интерферонов и может рассматриваться как показание для длительной заместительной терапии интерферонами.

Ключевые слова: новорожденные; цитомегаловирусная инфекция; интерфероны, интерлейкины

Clinical and diagnostic significance of determining the cytokine status in infants with chronic cytomegalovirus infection against the background of hypoxic-ischemic CNS damage

L.V. Kravchenko, M. A. Levkovich, S. B. Berezhanskaya, A. A. Afonin, I. I. Krukier,
O. Z. Puzikova, I. V. Panova, D. I. Sozaeva, V. A. Popova, N. A. Drukker

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Objective: based on the production of cytokines, to identify the immunological features of the chronic course of cytomegalovirus infection in children of the first year of life against the background of hypoxic-ischemic CNS damage.

Research methods: 108 newborns with cytomegalovirus infection occurring against the background of perinatal hypoxic-ischemic lesions of the central unequal system were examined. All observed patients immediately after the diagnosis of cytomegalovirus infection underwent an immunological examination, including the determination of the levels of interferon-alpha (IFN- α) and interferon-gamma (IFN- γ), the level of interleukins – 2 and 4 (IL-2 and IL-4) necrosis factor human alpha tumors (TNF- α in blood serum was determined by enzyme immunoassay using a set of reagents ProCon IF2 plus, ProCon Ilgamma, ProCon TNF α (Protein contour LLC, Russia, St. Petersburg). At 1 and 6 months of life.

The observation groups consisted of 78 children (72.2%) with an acute course of the disease (Group 1) and 30 children (27.3%) with a chronic course (Group 2). The control group consisted of 15 newborns without herpes virus infection.

Results. Of the totality of the studied cytokines, statistically significant for the chronic course of cytomegalovirus infection in children of the first year of life against the background of hypoxic-ischemic CNS damage were found: IL-2, IFN- γ . It was found that in children with a persistent low level of IFN- γ and an increased level of IL-4 in the blood serum at the age of 6 months, there was a chronic course of cytomegalovirus infection against the background of perinatal hypoxic-ischemic CNS damage.

A decrease in IFN- γ production indicates a congenital or acquired deficiency of the interferon system and can be considered as an indication for long-term interferon replacement therapy.

Keywords: newborns; cytomegalovirus infection; interferon's, interleukins

Для цитирования: Кравченко Л.В., М.А. Левкович, С.Б. Бережанская, А.А. Афонин, И.И. Крукиер, О.З. Пузикова, И.В. Панова, Д.И. Созаева, В.А. Попова, Н.А. Друккер. Клинико-диагностическая значимость определения цитокинового статуса у детей грудного возраста с хроническим течением цитомегаловирусной инфекции на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Детские инфекции. 2022; 21(3): 28-32. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-28-32

For citation: Kravchenko L.V., M.A. Levkovich, S.B. Berezhanskaya, A.A. Afonin, I.I. Krukier, O.Z. Puzikova, I.V. Panova, D.I. Sozaeva, V.A. Popova, N.A. Drukker. Clinical and diagnostic significance of determining the cytokine status in infants with chronic cytomegalovirus infection against the background of hypoxic-ischemic CNS damage. *Detskie Infektsii= Children's Infections*. 2022; 21(3): 28-32. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-28-32

Информация об авторах:

Кравченко Лариса Вахтанговна (Kravchenko L.), д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; larakra@list.ru; https://orcid.org/0000-0002-0036-4926

Левкович Марина Аркадьевна (Levkovich M.), д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; xlma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>
Бережанская Софья Борисовна (Berezhanskaya S.), д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; mazyar36@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5810-3200>
Афонин Александр Алексеевич (Afonin A.), д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; doctorafonin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1078-8391>
Крукиер Ирина Ивановна (Krukier I.), д.б.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; biochem@gniir.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>
Пузикова Олеся Зиновьевна (Puzikova O.), д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; olepuzikova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2868-0664>
Панова Ирина Витальевна (Panova I.), д.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, Ростовский государственный медицинский университет; pan_tol@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5068-7136>
Созаева Диана Измаиловна (Sozaeva D.), д.м.н., научный сотрудник педиатрического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; D.Sozaeva.rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3941-5540>
Попова Виктория Александровна (Popova V.), д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; vai49@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5329-7336>
Друккер Нина Александровна (Drukker N.), д.б.н., ведущий научный сотрудник педиатрического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; n.drukker@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1605-6354>

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является наиболее распространенной врожденной вирусной инфекцией в развитых странах. Приблизительно 10% врожденно инфицированных новорожденных имеют признаки и симптомы заболевания при рождении, эти новорожденные составляют группу высокого риска проявления последующих неврологических последствий, включая нейросенсорную тугоухость, умственную отсталость, микроцефалию, задержку развития, судорожные расстройства и церебральный паралич.

Особенностью диагностики цитомегаловирусной инфекции помимо клинической симптоматики, которая в основном у новорожденных и детей первого года жизни неспецифична, является необходимость обязательного использования специфических методов диагностики, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и иммуноферментный анализ для выявления специфических антител к цитомегаловирусу. Чем позже устанавливается диагноз ЦМВИ, тем более высокий риск того, что данная инфекция будет протекать в генерализованной форме и, принимая хроническое течение, осложняться в последующие месяцы жизни ребенка задержкой психоневрологического развития вплоть до инвалидизации, склонностью к частым острым респираторно-вирусным инфекциям [1, 2].

Исход ЦМВИ у новорожденных определяется степенью выраженности нарушений в механизмах активации лимфоцитов. Несмотря на то, что инфекция изучается в течение нескольких десятилетий, иммунные детерминанты, важные для контроля вируса, и механизмы долговременных последствий, вызванных инфекцией, до сих пор недостаточно охарактеризованы. В настоящее время нет надежных биомаркеров для прогноза развития заболевания у этих детей [3–6].

Исследования последних лет демонстрируют исключительную роль молекул костимуляции CD3⁺CD28⁺ и CD20⁺CD40⁺ в развитии иммунного ответа.

Костимулирующие рецепторы могут играть важную роль в передаче сигналов вместе с лигированием TCR. Взаимодействие CD80 и CD86 с антигеном CD28 на поверхности Th обеспечивает им синтез IL-2, одной из функций которого является стимуляция пролиферации и предотвращение апоптоза лимфоцитов [7–11].

мегаловирусной инфекцией, новорожденные с врож-

Существуют исследования, подтверждающие, что при герпесвирусных инфекциях часто развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и её неспособностью полностью элиминировать вирус из организма. Важным свойством интерферонов является способность препятствовать внутриклеточной репликации вирусов, активируя ответ клетки на вирусное инфицирование. Интерферон запускает в клетках каскад биохимических реакций, приводящих к подавлению синтеза вирусных белков [12].

Один из важнейших механизмов, посредством которого иммунокомпетентные клетки участвуют в защите от инфекции, вызванной вирусом герпеса, связан с продукцией интерферона-γ (IFNγ), который обеспечивает первую линию защиты организма от вирусов [10–15]. На сегодняшний день используемые в клинической практике диагностические методы неоднозначны, особенно в применении к новорожденным детям. Необходим поиск новых подходов в лечении инфекционной патологии с учетом особенностей иммунного статуса у детей раннего возраста. Вышеизложенное открывает перспективу для решения проблемы ранней диагностики этой грозной патологии у детей первых месяцев жизни с учетом особенностей интерфероновидного статуса.

Цель исследования: изучить особенности цитокинового статуса при хроническом течении ЦМВИ у детей первого года жизни на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 108 новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией, протекавшей на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы. Исследование проведено в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Критериями включения являлись: доношенные новорожденные с цитомегаловирусной инфекцией. Критериями не включения являлись: новорожденные без цитоденными пороками развития.

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Группы наблюдения составили 78 детей (72,2%) с острым течением заболевания (1 группа) и 30 детей (27,3%) с хроническим течением (2 группа). В случаях детекции цитомегаловируса в моче, крови только в первые три месяца жизни клиническая симптоматика исчезала к концу третьего месяца жизни, и течение инфекции расценивалось как острое. Детей, у которых детекция ДНК цитомегаловируса продолжалась в течение 1 года жизни и сопровождалась выявлением клинических симптомов ЦМВИ, относили в группу хронического течения заболевания. Контрольную группу составили 15 новорожденных без герпесвирусной инфекции.

Определение наличия у обследованного контингента детей цитомегаловируса проведено путем обнаружения ДНК вышеуказанного возбудителя методом ПЦР в крови или моче.

Применялись наборы реагентов производства «Амп-ли Сенс» (ЦНИИ Эпидемиологии г. Москва) и оборудования, включающего многоканальный амплификатор ДНК «Терций» (производство ДНК-Технология г. Москва) с компьютером и программным обеспечением.

Всем наблюдавшимся пациентам сразу после постановки диагноза цитомегаловирусная инфекция проводили иммунологическое обследование, включающее определение уровней интерферона-альфа (ИФН- α) и интерферона-гамма (ИФН- γ), уровень интерлейкинов — 2 и 4 (ИЛ-2 и ИЛ-4), фактора некроза опухоли альфа человека (ФНО- α) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов ProConIF2 plus, ProConIfgamma, ProConTNF α (ООО «Протеиновый контур», Россия, г. Санкт-Петербург) в 1 и 6 месяцев жизни.

Для представления полученных нами данных мы использовали медиану и межквартильный размах (25%, 75%). Это связано с тем, что полученные данные, как и многие биологические характеристики, не подчинялись закону нормального распределения. Обработка исходных признаков осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 13.5, EXCEL 2019, IBM SPSS 27.0.0.1. Статистическая значимость полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Для анализа многомерных нелинейных зависимостей использовали пакет PolyAnalyst 3.5 Pro, который позволяет от одновременного рассмотрения многих переменных перейти к рассмотрению синтезированной переменной в целях разделения двух групп.

Результаты и их обсуждение

Представляя полученные результаты исследования, следует отметить мультиоргannую симптоматику поражения. У детей с хроническим течением ЦМВИ в отличие от острого с высокой статистической значимостью более часто встречались следующие симптомы:

увеличение печени (14 случаев — 45,6% и 18 — 23,08% соответственно; $p = 0,0034$), сосудистая дезадаптация (27 случаев — 91,3% и 39 — 50,0% соответственно; $p = 0,0001$), ангиопатия сетчатки (22 случая — 73,8% и 23 — 29,5% соответственно; $p = 0,0017$), судороги (18 случаев — 60,0% и 18 — 23,8% соответственно; $p = 0,0001$).

При хроническом течении ЦМВИ в сравнении с острым течением в более высоком проценте случаев обнаруживалась гипотрофия (14 случаев — 47,7% и 24 — 30,77% соответственно), лимфаденит (3 случая — 10,8% и 6 — 7,5% соответственно), постгипоксическая кардиопатия (7 случаев — 21,8% и 9 — 11,5% соответственно), однако статистическая значимость различий между группами не была доказана. Частые острые респираторно-вирусные инфекции на первом году жизни были выявлены только в группе детей с хроническим течением ЦМВИ. Следует отметить, что поражение нервной системы гипоксически-ишемического генеза выявлялось с частотой 100% на первом месяце жизни в обеих группах.

При сравнении исходов ЦМВИ отмечено, что только в группе детей с хроническим течением заболевания у 100% новорожденных, страдавших манифестной формой ЦМВИ, имели место отдаленные последствия в виде сохраняющихся неврологических нарушений в течение 1 года жизни. К концу первого года жизни у 20,0% детей сохранялась кардиопатия постгипоксического генеза, в 26,7% регистрировалась низкая масса тела, в 30% — ангиопатия сетчатки.

Сравнительная характеристика результатов иммунологического обследования пациентов в зависимости от варианта течения заболевания в возрасте 1 месяца жизни представлена в таблице 1.

У детей в возрасте 1 месяца в обеих группах с высокой статистической значимостью повышался уровень интерлейкина-2 и снижался уровень интерферона- γ в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой пациентов. Обращает внимание, что, если в группе детей с хроническим течением ЦМВИ уровень интерлейкина-2 имел более высокие значения, чем при остром течении заболевания, то статистически значимых различий относительно уровня интерферона- γ между группами пациентов в зависимости от варианта течения заболевания в возрасте 1 месяца выявлено не было. При этом уровень интерлейкина-4, ИФН- α и ФНО- α статистически значимых различий между группами в возрасте 1 месяца не выявил.

Сравнительная характеристика результатов иммунологического обследования пациентов в зависимости от варианта течения заболевания в возрасте 6 месяцев жизни представлена в таблице 2.

Из представленных данных также видно, что уровень ИЛ-4, ИФН- α в 6 месяцев жизни не зависел от варианта течения ЦМВИ. Статистически значимые различия между группами отмечались в возрасте 6 месяцев жизни в уровнях таких цитокинов, как ИЛ-2 ИФН- γ и ФНО- α .

Таблица 1. Показатели цитокинового статуса, у детей при различных вариантах течения ЦМВИ в возрасте 1 месяца
Table 1. Indicators of cytokine status in children with different variants of the course of CMVI at the age of 1 month

Параметры Options	Группы/ Groups		Контрольная группа (к) Controlgroup (c)	P _{1-к}	P _{2-к}	P ₁₋₂
	Острое течение (1 группа) Acute course (1 group)	Хроническое течение (2 группа) Chronic course (Group 2)				
ИЛ-2 IL-2 (пг/мл)	123,2 (51,35–199,20)	196,3 (101,9–504,8)	71,2 (55,4–75,7)	0,0075	0,001	0,014
ИЛ-4 IL-4 (пг/мл)	72,0 (61,9–116,1)	69,9 (41,9–110,5)	64,4 (64,4–81,6)	0,120	0,115	0,314
ИФН-α IFN-α (пг/мл)	15,45 (2,18–28,0)	9,9 (1,7–17,2)	11,05 (7,8–25,9)	0,639	0,189	0,452
ИФН-γ IFN-γ (пг/мл)	123,2 (4,8–537,7)	168,7 (37,2–431,8)	530 (490,0–620,1)	0,04	0,006	0,075
ФНО-α TNF-α (пг/мл)	9,36 (5,8–19,28)	5,45 (1,5–10,45)	6,3 (5,9–9,2)	0,375	0,314	0,061

— в скобках даны значения 1–3 квантиля

Таблица 2. Показатели цитокинового статуса, у детей при различных вариантах течения ЦМВИ в возрасте 6 месяцев
Table 2. Indicators of cytokine status in children with different variants of the course of CMVI at the age of 6 month

Параметры Options	Группы/ Groups		Контрольная группа (к) Controlgroup (c)	P _{1-к}	P _{2-к}	P ₁₋₂
	Острое течение (1 группа) Acute course (1 group)	Хроническое течение (2 группа) Chronic course (Group 2)				
ИЛ-2 IL-2 (пг/мл)	56,8 (28,3–130,0)	117,2 (88,4–230,2)	71,2 (55,4–75,7)	0,0001	0,006	0,001
ИЛ-4 IL-4 (пг/мл)	71,2 (66,7–92,15)	70,2 (53,2–80,4)	64,4 (64,4–81,6)	0,824	0,332	0,28
ИФН-α IFN-α (пг/мл)	3,3 (1,4–19,8)	5,8 (1,7–9,1)	11,05 (7,8–25,9)	0,322	0,054	0,961
ИФН-γ IFN-γ (пг/мл)	530,8 (490,0–620,1)	164,1 (35,3–327,4)	530 (490,0–620,1)	0,09	0,0001	0,003
ФНО-α TNF-α (пг/мл)	24,5 (7,93–37,13)	25,4 (6,1–100,6)	6,3 (5,9–9,2)	0,0189	0,04	0,462

— в скобках даны значения 1–3 квантиля

В возрасте 6 месяцев у детей с острым течением ЦМВИ отмечалось снижение уровня интерлейкина-2 ниже показателей контрольной группы, в то же время в группе с хроническим течением в этом возрасте уровень интерлейкина-2 все еще оставался повышенным в сравнении с контрольной группой, с пациентами с острым течением заболевания. Что касается уровня ИФН-γ, то отмечалась его нормализация в группе пациентов с острым течением заболевания в 6 месяцев в отличие от детей с хроническим течением, при котором уровень интерферона-γ с высокой статистической значимостью оставался ниже контрольных значений и значений детей 1 группы.

В возрасте 6 месяцев уровень фактора некроза опухоли-α одинаково превышал с высокой статистической

значимостью контрольные значения в обеих группах в 4 раза.

Проведенное исследование демонстрирует характерные для хронического течения ЦМВИ изменения показателей исследуемых цитокинов, отличные от острого течения заболевания: в возрасте 1 месяца в виде повышенного уровня интерлейкина-2, а в возрасте 6 месяцев сохранение повышенного уровня интерлейкина-2 и низких значений интерферона-γ.

Восстановление уровня показателей интерферона-γ в группе детей с острым течением ЦМВИ к 6 месяцам свидетельствует о своевременном включении системы интерферона в процесс противовирусной защиты, что способствует благоприятному течению заболевания. В связи с тем, что активная персистенция цитомегалови-

руса, влияя на иммунный статус пациентов, сопровождалась более длительным, по сравнению с острым течением заболевания, сохранением неврологической симптоматики к концу первого года жизни и частыми ОРВИ, можно считать, что одним из механизмов хронического течения ЦМВИ являются нарушения контрольно-регуляторной функции такого важнейшего фактора врожденного иммунитета, как интерферон- γ . Сниженная продукция ИФН- γ у детей, инфицированных вирусом цитомегалии, неизбежно приводит к значительно более низкому противовирусному ответу на внедрение вирусного агента в клетку. Стойкое снижение его уровня в сыворотке крови на протяжении 6 месяцев жизни служит маркером развития хронического варианта течения заболевания.

Выводы

■ Для хронического течения ЦМВИ у детей первого года жизни характерно сохранение таких клинических симптомов, как увеличение печени, ангиопатия сетчатки, судороги, острые инфекции верхних дыхательных путей, вызванные вирусами.

■ Выявлено, что у детей с сохраняющимся пониженным уровнем ИФН- γ и повышенным уровнем ИЛ-4 в сыворотке крови в возрасте 6 месяцев имело место хроническое течение цитомегаловирусной инфекции на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

■ Снижение продукции ИФН- γ свидетельствует о врожденном или приобретенном дефиците системы интерферонов и может рассматриваться как показание для длительной заместительной терапии интерферонами.

Литература/References:

- Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62(1):10–18. [Karpova A.L., Narogan M.V., Karpov N.Yu. Congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment, and prevention. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* = *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017; 62(1):10–18. (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18]
- Кравченко Л.В., Левкович М.А., Пятикова М.В. Роль полиморфизма гена интерферон- γ интерферонпродукции в патогенезе инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа у детей раннего возраста. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(6):357–361. [Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Pyatikova M.V. The role of polymorphism of the interferon- γ gene and interferonoproduction in the pathogenesis of infection caused by herpes 6 type virus in children of early age. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* = *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018; 63(6):357–361. (in Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-357-361>].
- Ватазин А.В., Зул'карнаев А.Б., Федулкина В.А., Крстич М. Основные межклеточные взаимодействия при активации Т-клеток в отторжении почечного трансплантата. *Альманах клинической медицины*. 2014; 3:76–82. [Vatazin A.V., Zul'karnaev A.B., Fedulkina V.A., Krstic M. Major intercellular interactions at the t cell activation in renaltransplant rejection *Al'manakhoy Klinicheskoy Meditsiny* = *Almanac of Clinical Medicine*. 2014; 3:76–82. (in Russ)].

- Кравченко Л.В., Левкович М.А. Механизмы иммуносупрессии при частых острых респираторно-вирусных инфекциях у детей, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017; 3(9):34–38. [Kravchenko L.V., Levkovich M.A. Mechanisms of immunosuppression upon frequent acute viral respiratory infections in infants after neonatal cytomegalovirus infection. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii* = *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2017; 3(9):34–38. (in Russ.)]
- Сенников С.В., Куликова Е.В., Кнауэр Н.Ю., Хантакова Ю.Н. Молекулярно-клеточные механизмы, опосредуемые дендритными клетками, участвующие в индукции толерантности. *Медицинская иммунология*. 2017; 19(4):359–374. [Sennikov S.V., Kulikova E.V., Knauer N.Y., Khantakova Y.N. Molecular and cellular mechanisms mediated by dendritic cells involved in the induction of tolerance. *Meditsinskaya Immunologiya* = *Medical Immunology*. 2017; 19(4):359–374. (in Russ). DOI: [10.15789/1563-0625-2017-4-359-374](http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2017-4-359-374)]
- Ярилин А.А. *Иммунология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2010:752. [Yarilin A.A. *Immunology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2010:752. (in Russ)]
- Кравченко Л.В. Роль нарушений активации т-лимфоцитов у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией в случаях позднего обнаружения ДНК цитомегаловируса. *Инфекция и иммунитет*. 2019; 9(2):288–294. [Kravchenko L.V. A role of impaired neonatal T cell activation upon late CMV detection. *Infektsiya i Immunitet* = *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019; 9(2):288–294. (in Russ). DOI: [10.15789/2220-7619-2019-2-288-294](http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-288-294)]
- Сизязкина Л.П., Харитонов М.В. Характеристика В2-лимфоцитов у пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом суставной формы. *Иммунология*. 2017; 38(4):226–228. [Sizyazkina L.P., Kharitonova M.V. Characteristics of B2 lymphocytes in patients with seropositive rheumatoid arthritis articular form. *Immunologiya* = *Immunologiya*. 2017; 38(4):226–228. (in Russ). DOI: [10.18821/0206-4952-2017-38-4-226-228](http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-226-228)].
- Berthelot J.M., Jamin C., Amrouche K. Regulatory B cells play a key role in immune system balance. *Joint Bone Spine*. 2013; 80(1):18–22.
- Candando K.M., J.M. Lykken, T.F. Tedder. B10 cell regulation of health and disease. *Immunol. Rev*. 2014; 259(1):259–272.
- Ройт А., Дж. Брософф, Д. Мейл. *Иммунология*. М.: Мир, 2000:593. [Royt A., J. Brossoff, D. Mail. *Immunology*. M.: Mir, 2000:593. (in Russ)].
- Кушнарева М.В., Т.В. Виноградова, Е.С. Кешишян, В.В. Парфенов, В.Д. Кольцов, Г.С. Брагина. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 3:12–19. [Kushnareva M.V., Vinogradova T.V., Keshishian E.S., Parfenov V.V., Koltsov V.D., Bragina G.S., Parshina O.V., Guseva T.S. Specific features of the immune status and interferon system of infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* = *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016; 61(3):12–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21>]

Статья поступила 22.06.2022

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported