

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 617.7-018.1-092:612.017.1]-053.32-078.33

Кузнецова Ю.Д.<sup>1</sup>, Балашова Л.М.<sup>2</sup>, Быковская С.Н.<sup>2</sup>

### ИССЛЕДОВАНИЕ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

<sup>1</sup> ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, 117997, г. Москва, РФ;

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, РФ

Нарушение регуляции врожденных иммунных реакций играет важную роль в этиологии распространенных и серьезных неонатальных осложнений у преждевременно рожденных детей, таких как бронхолегочная дисплазия, некротический энтероколит, ретинопатия недоношенных и другие.

Данный обзор посвящен исследованию одного из показателей клеточного иммунитета Т-регуляторных клеток CD4+CD25+FoxP3+CD127<sup>low</sup> у недоношенных детей.

Дальнейшие исследования иммунитета, и в частности Т-регуляторных клеток у недоношенных детей при различных заболеваниях, в том числе при ретинопатии недоношенных, позволят разработать патогенетически обоснованную коррекцию иммунологических нарушений для профилактики их возникновения и прогрессирования.

**Ключевые слова:** *Т-регуляторные клетки, недоношенные дети.*

**Для цитирования:** Кузнецова Ю.Д., Балашова Л.М., Быковская С.Н. Исследование Т-регуляторных клеток у недоношенных детей. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2018; 13(1): 46-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-1-46-53>

**Для корреспонденции:** Кузнецова Юлия Дмитриевна, врач-офтальмолог отделения офтальмологии ФГБУ РДКБ Минздрава РФ, 117997, Москва. E-mail: [kuznecovay@mail.ru](mailto:kuznecovay@mail.ru)

Kuznetsova Yu.D.<sup>1</sup>, Balashova L.M.<sup>2</sup>, Bykovskaya S.N.<sup>2</sup>

### INVESTIGATION OF T-REGULATORY CELLS IN PREMATURE INFANTS

<sup>1</sup> Russian children's Clinical Hospital Russian Ministry of Health, Moscow, 117997, Russian Federation;

<sup>2</sup> N.I. Pyrogov Russian National Research Medical University Ministry of Health, Moscow, 117997, Russian Federation

Violation of the regulation of congenital immune reactions plays an important role in the etiology of common and serious neonatal complications in prematurely born children such as bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity and others.

This review is devoted to the study of one of the indicators of cellular immunity - T-regulatory cells CD4 + CD25 + FoxP3 + CD127<sup>low</sup> in premature infants.

Further studies of immunity and in particular T-regulatory cells in premature infants in various diseases, including retinopathy of prematurity, will further develop pathogenetically substantiated correction of immunological disorders to prevent their occurrence and progression.

**Keywords:** *T-regulatory cells; premature infants.*

**For citation:** Kuznetsova Yu.D, Balashova L.M., Bykovskaya S.N. Investigation of T-regulatory cells in premature infants. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian pediatric ophthalmology).* 2018; 13(1): 46-53. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-1-46-53>

**For correspondence:** Kuznetsova Yulia Dmytrievna, «RAMS "Russian children's Clinical Hospital" of Ministry of health of Russian Federation, doctor of oftalmology department, The Highest category doctor, Moscow, 117997. E-mail: [kuznecovay2011@mail.ru](mailto:kuznecovay2011@mail.ru)

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

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received 30 June 2017

Accepted 08 October 2017

В настоящее время, учитывая увеличивающееся количество выживших недоношенных детей, в том числе с экстремально низкой массой тела, у которых, наряду с функциональной неполноценностью таких жизненно важных систем, как, центральная нервная система, дыхательная, сердечно-сосудистая, отмечаются нарушения иммунной системы, проводится много исследований, касающихся врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей.

Нарушение регуляции врожденных иммунных реакций играет важную роль в этиологии распространенных и серьезных неонатальных осложнений у преждевременно рожденных детей, таких как бронхолегочная дисплазия (форма неонатального хронического заболевания легких), некротический энтероколит, ретинопатия недоношенных и другие [1, 2].

Наш обзор посвящен исследованию одного из показателей клеточного иммунитета - Т-регуляторных клеток  $CD4^+CD25^+FoxP3^+CD127^{low}$  у недоношенных детей.

Т-регуляторные клетки  $CD4^+CD25^+FoxP3^+CD127^{low}$  (Т-рег) относятся к небольшой субпопуляции  $CD4^+$  Т-клеток, которые играют критическую роль в поддержании ауто толерантности и иммунного гомеостаза и предотвращении развития аутоиммунных процессов. Естественные Т-регуляторные клетки развиваются в тимусе. Они возникают в тимусе на ранних стадиях эмбрионального развития человека (на 14-й неделе гестации) [3]. Необычность их дифференцировки состоит в приобретении ими супрессорных свойств, определяемых экспрессией гена *Foxp3*, а также сохранении способности распознавать аутоантигены с высокой степенью сродства (то есть эти клетки не проходят отрицательной селекции). По завершении дифференцировки Т-регуляторные клетки начинают экспрессировать мембранные молекулы, важные для выполнения их функций (например, CTLA4, PD-1, GITR). Кроме того, регуляторные Т-лимфоциты приобретают способность вырабатывать супрессорные цитокины (IL-10, трансформирующий фактор роста  $\beta$ ) [4].

Регуляторные Т-лимфоциты эмигрируют из тимуса в составе популяции зрелых Т-клеток.  $CD4^+CD25^{hi}FoxP3^+$  Т-лимфоциты составляют около 5% от числа тимоцитов и 3–5% от числа периферических Т лимфоцитов (5–7% от числа  $CD4^+$  Т-клеток), то есть  $0,02-0,06 \times 10^9$  клеток на 1 литр крови [4].

Естественно возникающие Т-рег активно поддерживают иммунологическую ауто толерантность. Дефицит или дисфункция этих клеток могут стать причиной появления аутоиммунно-

го заболевания, однако благоприятствуют выработке противоопухолевого иммунитета и препятствуют установлению трансплантационной толерантности) [5–7]. Определенные иммунофенотипа клеток крови пациентов с аутоиммунными заболеваниями и показатели количества Т-рег могут служить диагностическим тестом для определения клинического статуса, предиктором обострения и прогностическим фактором, касающимся результатов лечения [5, 8, 9]. За последние 10 лет лечение аутоиммунных заболеваний стали связывать с популяцией Т-регуляторных клеток. В настоящее время проводятся исследования по использованию выращенных *ex vivo* Т-рег для лечения аутоиммунных заболеваний [10–12]. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями выявлено редуцированное содержание циркулирующих  $CD4^+CD25^+Foxp3^+$  Т-клеток, что коррелирует с тяжестью заболевания и плохим прогнозом. Дефицит иммуносупрессии при аутоиммунных заболеваниях может быть восстановлен инъекцией Т-рег клеток пациента, индуцированных *ex vivo*. [10–12].

Также проводятся исследования по изучению Т-регуляторных клеток у доношенных и недоношенных детей [13].

Тимус (орган, отвечающий за образование Т-рег), играет важную роль в формировании иммунной системы у плода и детей первых месяцев жизни. Одной из причин, влияющих на развитие иммунитета недоношенных детей является формирование тимуса у плода и в дальнейшем у недоношенного ребенка. На процесс формирования, функциональную активность и инволюцию тимуса у недоношенных детей влияют следующие факторы.

1. Патологическое воздействие факторов, влияющих на невынашивание беременности, такие как инфекция (в частности хориоамниониты, которые встречаются в 87% случаев невынашивания беременности при рождении на сроках гестации 27 недель и меньше), нарушения в иммунитете матери [14];

2. Неинфекционная стимуляция иммунной системы. Помимо непосредственного воздействия инфекции, последние данные, полученные Chang В.А. и соавт. [15] указывают на то, что неинфекционная стимуляция иммунной системы может также представлять дополнительный риск для недоношенных детей. Применение дополнительного кислорода, искусственной вентиляции легких и внутривенного введения питательных веществ (последствием которых является мощный клеточный окислительный стресс), часто используемые в качестве жизнеобеспечивающей терапии в первые

недели жизни недоношенных, могут оказывать значительное воздействие на иммунную систему [15, 16], в том числе на активность и инволюцию тимуса. По последним данным даже короткие периоды дачи дополнительного кислорода (при рождении) могут способствовать возникновению выраженных окислительных воспалительных реакций с устойчивым повреждением органов. Этот окислительный стресс, вероятно, усугубляется глубокой незрелостью антиоксидантной защиты [16].

Разными авторами проводились исследования по изучению размеров тимуса у недоношенных детей [17–19]. По данным Jerpesen D.L. и соавт. [19], размеры тимуса зависят от веса недоношенного ребенка. В исследованиях Панкратьевой Л.Л. и соавт. [17] было установлено, что у детей, обследованных в возрасте 36 недель постконцептуального возраста (в группу исследования вошли недоношенные, рожденные на 25–34-й неделе гестации) объемная характеристика тимуса может быть различной и не зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении. Ряд авторов [20, 21] утверждают, что тимус начинает функционировать на очень ранних стадиях беременности и, следовательно, нет никаких доказательств того, что дефицит Т-клеток, наблюдаемых у недоношенных детей, можно объяснить сниженной функцией тимуса.

Панкратьева Л.Л. и соавт. [17], Harris J. и соавт. [22], Ladi E и соавт. [23], Marchant A. и Goldman M. [24] проводили работы по исследованию связи размеров вилочковой железы у недоношенных детей первого месяца жизни, с показателями Т-клеточного иммунитета (в частности исследовались Т-рег клетки). По данным Панкратьевой Л.Л. и соавт. [17], статистического различия в частоте развития феномена стойкой абсолютной лимфопении у детей 1-го месяца жизни с различным объемом вилочковой железы не выявлено. Но при низких величинах тимуса отмечалось значительное снижение показателей (как относительного, так и абсолютного) количества Т-регуляторных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>-лимфоцитов.

Изучалась связь величины тимуса с частотой развития различных заболеваний недоношенных детей, таких как бронхолегочная дисплазия, прогрессирующий некротизирующий энтероколит. Выявлена связь между малой величиной тимуса у недоношенного ребенка и большей частотой развития тяжелой бронхолегочной дисплазии и прогрессирующего некротизирующего энтероколита [17, 25].

Инволюция тимуса происходит либо как нормальный физиологический процесс, во время по-

слеродового развития, либо как патологический у недоношенных детей, связанный с острым повреждением, инфекцией или стрессом [26]. Реверсивные изменения могут происходить в ответ на гипероксии, что скажется на созревании различных клеточных популяций, в том числе Т-рег [26, 27]. Одним из факторов, влияющих на развитие аутоиммунного процесса у недоношенных может быть патологическая инволюция тимуса и как следствие изменение популяций Т-клеток, в том числе Т-регуляторных клеток [27, 28]. Неадекватный негативный отбор в тимусе приводит к высвобождению относительно аутореактивных тимоцитов, которые могут быть причиной повреждения органов (например легких при бронхо-легочной дисплазии – БЛД) [28].

Помимо тимуса, на количество Т-регуляторных клеток у недоношенного ребенка влияет процесс поступление материнских клеток через плаценту. Известно, что во время беременности значительное количество материнских клеток через плаценту попадает к плоду, включая миграцию Т-регуляторных клеток, которые препятствуют отторжению плода [29–34]. В ранних исследованиях Heikkin J. и соавт., Sasaki Y. и соавт., Somerset D.A. и соавт., Tilburgs T. и соавт. [30, 32–34] сообщалось о прогрессирующем увеличении количества CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> регуляторных Т-клеток в первом триместре беременности, достижении максимальных значений их во втором периоде и снижение в конце беременности до обычного уровня. Последующие исследования Mjösberg J. и соавт. [31] показали, наоборот, снижение количества циркулирующих клеток Т-рег во втором триместре нормальной беременности. По данным Dimova T. и соавт. [35] не выявлено статистически значимых различий в количестве циркулирующих популяций Т-рег клеток в периферической крови первого триместра беременных и небеременных женщин, но отмечается значительное увеличение трех популяций FoxP3<sup>+</sup> клеток (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>FoxP3<sup>+</sup>) в децидуальной оболочке. При патологических состояниях, таких как повторные выкидыши и бесплодие, отмечалось уменьшение у пациенток циркулирующих системных Т-рег во время и после беременности [30, 36]. Снижение количества и функциональной активности Т-рег приводит к развитию аутоиммунных процессов и невынашиванию плода [32, 36].

Ряд исследований посвящены изучению Т-регуляторных клеток у доношенных и недоношенных детей в пуповинной крови [13, 37–39].

В исследованиях Luciano A.A. и соавт. [37], Rueda C.M. и соавт. [38] было выявлено, что у

недоношенных детей при обследовании пуповинной крови отмечаются высокие показатели Т-рег лимфоцитов, имелась связь между гестационным возрастом ребенка и количеством Т-рег. Luciano A.A и соавт. [37] отмечают, что состав Т-рег при преждевременных родах смещался в сторону периферических индуцированных Т-рег (субпопуляция CD31<sup>-</sup> клеток была выше у недоношенных детей, а CD31<sup>+</sup> ниже, по сравнению с доношенными новорожденными). При проведении детального фенотипического анализа Т-рег новорожденных было выявлено, что умеренная недоношенность или хориоамниит существенно не влияют на иммунофенотип Т-рег. Т-регуляторы новорожденных имеют преимущественно наивный фенотип, у них отмечается меньшая экспрессия HLA-DR по сравнению со взрослыми, более низкая частота маркеров CD39 и TIGIT из-за отсутствия воздействия антигена в наивных клетках. Установлено, что Т-рег новорожденных, так же как и у взрослых имеют высокие уровни CTLA-4 [38]. Так же в работах Rueda С.М. и соавт. [38] указано, что Т-рег клетки новорожденных и у недоношенных, рожденных на поздних сроках гестации (35 недель и выше) полностью функциональны в их способности подавлять пролиферацию конвенциональных Т-клеток и выработку цитокинов, но, по сравнению со взрослыми, эти клетки являются менее сильными, на что указывает их фенотипическая незрелость. При хориоамниите выявлено подавление активности Т-рег.

При исследовании функциональной способности Т-рег клеток пуповинной крови у доношенных и недоношенных детей отмечено снижение их супрессорной активности [39,40]. В ответ на антигенную стимуляцию отмечалась повышенная пролиферация Т-клеток. Некоторые авторы это связывают со снижением экспрессии Т-рег FoxP3 [39]. По данным Thornton С.А.и соавт., Chang С.С. и соавт., Mayer Е. и соавт. [40–42], Т-рег клетки CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> пуповинной крови должны быть предварительно активированы, чтобы приобрести свои супрессорные свойства. Они становятся функциональными регуляторными Т-клетками после антигенной стимуляции. Отличие Т-рег пуповинной крови недоношенных состоит также в сниженной продукции ими интерферона–гамма [43].

В настоящее время авторы указывают на возможность использования Т-рег пуповинной крови для культивирования этих клеток [44].

Thornton С.А. и соавт., Godfrey W.R. и соавт., Балашова Л.М.и соавт. [42, 45–47] проводили исследования Т-рег у детей первого года жизни.

На базе Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, совместно с отделом клеточных технологий и регенеративной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Панкратьева Л.Л., Румянцев А.Г., Быковская С.Н., Володин Н.Н., и др.) проводились исследования Т-регуляторных лимфоцитов пуповинной и периферической крови новорожденных различного гестационного возраста. По результатам проведенного исследования было выявлено, что у недоношенных детей с осложненным течением неонатального периода наблюдаются значимые изменения доли CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>FoxP3<sup>+</sup>-лимфоцитов в течение первого месяца жизни. Количество CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>FoxP3<sup>+</sup> лимфоцитов на 5–7-е сутки жизни не связано со сроком гестации и массой тела при рождении и колеблется в широком диапазоне у детей различного гестационного возраста, в том числе и с экстремально низкой массой тела при рождении [13, 17]. Изучение соотношения размеров вилочковой железы и количества лимфоцитов (в том числе Т-рег клеток) может быть использовано для выделения группы повышенного риска по срыву постнатальной адаптации [17].

В некоторых исследованиях указывается, что у недоношенных детей первого месяца жизни отмечаются высокие абсолютные и относительные показатели CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>FoxP3<sup>+</sup> Т-клеток, характеризующиеся высокой функциональной активностью [42, 46]. Имеются данные Mukhopadhyay D. и соавт. [47] наоборот о низкой функциональной активности Т-рег у недоношенных детей.

У преждевременно рожденных детей в основном отмечаются высокие показатели Т-рег, снижающиеся постепенно в течение первого года жизни, но уровень их к году остается выше, чем у новорожденных, рожденных в срок [43]. Сниженные показатели Т-рег являются прогностически неблагоприятным фактором для развития таких заболеваний недоношенных детей, как бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит и др., в патогенезе которых большую роль играют аутоиммунные реакции.

Первые работы, посвященные исследованию Т-рег у недоношенных детей первого года жизни, в основном касались роли их при бронхолегочной дисплазии. Проводились исследования по изучению взаимосвязи популяции CD4<sup>+</sup> регуляторных клеток в пуповинной крови с частотой и тяжестью возникновения бронхолегочной дисплазии, наиболее часто встречающегося заболевания легких у недоношенных детей [48]. В последнее время в литературе появляется все больше сообщений, подтверждающих аутоиммунный характер дан-

## ЛИТЕРАТУРА

ного заболевания. Многочисленные исследования Rosen D. и соавт. [28], Bruder D. и соавт. [49], показали, что у недоношенных с БЛД имеется приобретенный иммунодефицит и Т-клеточная аутоактивность.

Одной из причин органоспецифического аутоиммунитета и иммунодефицита у больных с БЛД, является изменение Т-регуляторных клеток [28, 50].

Изменения, касающиеся Т-рег, были обнаружены и у недоношенных детей с некротизирующим энтероколитом. При проведении исследования слизистой оболочки кишечника было обнаружено значительное снижение количества  $CD4^+CD25^+FoxP3^+$  Т-рег [51].

По данным Балашовой Л.М., Быковской С.Н., Кузнецовой Ю.Д. [45], при изучении показателей клеточного иммунитета у больных детей с ретинопатией недоношенных было обнаружено достоверное снижение количества Т-регуляторных клеток ( $CD4^+CD25^{high}FoxP3^+CD127^{low}$ ) по сравнению со взрослыми и доношенными соматически здоровыми детьми. При сравнении показателей клеточного иммунитета у больных с активной ретинопатией недоношенных различных стадий выявлено, что при прогрессировании заболевания и переходе процесса от III к V стадии заболевания показатели Т-клеточного иммунитета ухудшаются, в частности отмечается прогрессирующее снижение Т-регуляторных клеток ( $CD4^+CD25^{high}FoxP3^+CD127^{low}$ ). Данный факт может быть одним из подтверждений роли аутоиммунных реакций в патогенезе ретинопатии недоношенных. По данным проведенных авторами исследований исключение составила задняя агрессивная ретинопатия недоношенных (ЗАРН), которая протекает на фоне нормальных показателей Т- и В-клеточного иммунитета несмотря на то, что развивается в более ранние сроки у детей с меньшей массой тела при рождении. В частности, Т-регуляторные клетки ( $CD4^+CD25^{high}FoxP3^+CD127^{low}$ ) при ЗАРН выявляются в нормальных количествах в отличие от остальных стадий ретинопатии. Данный факт позволяет выделить ЗАРН в отдельную форму заболевания.

Дальнейшие исследования иммунитета, и в частности Т-регуляторных клеток у недоношенных детей при различных заболеваниях, в том числе при ретинопатии недоношенных, позволят разработать патогенетически обоснованную коррекцию иммунологических нарушений для профилактики их возникновения и прогрессирования.

**Финансирование.** Финансирование исследования и публикации не осуществлялось.

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

- Nanthakumar N., Meng D., Goldstein A.M., Zhu W., Lu L., Uauy R., Llanos A., Claud E.C., Walker W.A. *The mechanism of excessive intestinal inflammation in necrotizing enterocolitis: an immature innate immune response.* 2011; *PLoS One.*; 6: e17776.
- Nathe K.E., Parad R., Van Marter L.J., Lund C.A., Suter E.E., Hernandez-diaz S., Boush E.B., Ikonomu E., Gallington L., Morey J.A., Zeman A.M., McNamara M., Levy O. Endotoxin-directed innate immunity in tracheal aspirates of mechanically ventilated human neonates. *Pediatr. Res.* 2009; 66: 191–6.
- Cupedo T., Nagasawa M., Weijer K., Blom B., Spits H. Development and activation of regulatory T cells in the human fetus. *Eur. J. Immunol.* 2005; 35, 383–90.
- Ярилин А.А. *Иммунология.* СПб: Москва, 2010. 334–5.
- Быковская С.Н., Карасев А.В., Лохонина А.В., Клейменова Е.Б. Анализ Т-регуляторных клеток  $CD4^+CD25^+FOXP3^+$  при аутоиммунных заболеваниях. *Молекулярная медицина.* 2013; (3): 20–8.
- Jiang S., Lechler R.I., He X.S., Huang J.F. Regulatory T cells and transplantation tolerance. *Hum. Immunol.* 2006; 67 (10): 765–76.
- Xu Y.Q., Gao Y.D., Yang J., Guo W. A defect of  $CD4^+CD25^+$  regulatory T-cells in inducing interleukin-10 production from  $CD4^+$  T-cells under CD46 costimulation in asthma patients. *J. Asthma.* 2010; 47 (4): 367–73.
- Dejaco C., Duftner C., Grubeck-Loebenstien B., Schirmer M. Imbalance of regulatory T-cells in human autoimmune diseases. *Immunology.* 2006; 117 (3): 289–300.
- Venken K., Hellings N., Thewissen M. et al. Compromised  $CD4^+CD25^{high}$  regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level. *Immunology.* 2008; 123 (1): 79–89.
- Елисеева Д.Д., Лифшиц Г.В., Лохонина А.В., Жданов Д.Д., Завалишин И.А., Быковская С.Н., Лечение выращенными ex vivo аутологичными регуляторными Т-клетками  $CD4^+CD25^+FOXP3^+CD127^{LOW}$  восстанавливает баланс иммунной системы пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова,* 2016; 116(2-2): 54–62.
- Battaglia M., A. Stablini, and E. Tresoldi. 2012. Expanding human T-regulatory cells with the mTOR-inhibitor rapamycin. *Meth. Mol. Biol.* 821: 279–93.
- Zheng S.G., J. Wang, P. Wang, et al. 2007. IL-2 is essential for TGF-beta to convert naive  $CD4^+CD25^{-}$  cells to  $CD25^+FoxP3^+$  regulatory T-cells and for expansion of these cells. *J. Immunol.* 178: 2018–27.
- Панкратьева Л.Л., Мухин В.Е., Чернова М.А., Милева О.И., Солдатова И.Г., Быковская С.Н., Володин Н.Н. Т-регуляторные  $CD4^+CD25^{high}FoxP3^+$ -лимфоциты периферической крови и их значение в патологии неонатального периода. *Вопросы практической педиатрии.* 2013; 8 (1): 8–13.
- Viscardi R.M., et al. Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants. *Pediatr. Res.* 2004; 55(6):1009–17.
- Chang B.A., Huang Q., Quan J., Chau V., Ladd M., Kwan E., McFadden D.E., Lacaze-Masmonteil T., Miller S.P., Lavoie P.M. Early inflammation in the absence of overt infection in preterm neonates exposed to intensive care. *Cytokine.* 2011; 56: 621–6.
- Vento M., Moro M., Escrig R., Arruza L., Villar G., Izquierdo I., Roberts L.J., Arduini A., Escobar J.J., Sastre J., Asensi M.A. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease. *Pediatrics.* 2009; 124: 439–49.
- Панкратьева Л.Л., Мухин В.Е., Чернова М.А. Вариабельность размеров вилочковой железы у недоношенных детей

- различного гестационного возраста с осложненным течением неонатального периода: ультразвуковые и клинико-иммунологические параллели. *Иммунопатология и клиническая иммунология*. 2014; 35(1): 37-44.
18. Isroilov R.I., Khamdamov R.Kh. Diagnostic algorithms of morphological parameters of the thymus gland in the development of various diseases in premature infants]. *Lik. Sprava*. 2003 Oct-Nov; (7): 87-90.
  19. Jeppesen D.L., Hasselbalch H., Nielsen S.D., Sorensen T.U., Ersboll A.K., Valerius N.H., Heilmann C. Thymic size in preterm neonates: a sonographic study. *Acta Paediatr*. 2003 Jul; 92(7): 817-22.
  20. Correa-Rocha R., Perez A., Lorente R., Ferrando-Martinez S., Leal M., et al. Preterm neonates show marked leukopenia and lymphopenia that are associated with increased regulatory T-cell values and diminished IL-7. *Pediatr. Res*. 2012; 71: 590-7.
  21. Georgeson G.D., Szony B.J., Streitman K., Kovács A., Kovács L., László A. Natural killer cell cytotoxicity is deficient in newborns with sepsis and recurrent infections. *Eur. J. Pediatr*. 2001; 160: 478-82.
  22. Harris J., Hazenberg M., Poulin J., Higuero-Alhina D., Schmidt D., Gotway M. et al. Multiparameter evaluation of human thymic function: interpretation and caveats. *Clin. Immunol*. 2005; 115 (2): 138-46.
  23. Ladi E., Yin X., Robey E. Thymic microenvironments for T cell differentiation and selection. *Nature. Immunol*. 2006; 7 (4): 338-43.
  24. Marchant A., Goldman M. T cell-mediated immune responses in human newborns: ready to learn? *Clin. Exp. Immunol*. 2005; 141 (1):10-8.
  25. De Felice C., Latini G., Del Vecchio A., Toti P., Bagnoli F., Petraglia F. Small thymus at birth: a predictive radiographic sign of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2002 Aug; 110 (2 Pt 1): 386-8.
  26. Hale L.P., Braun R.D., Gwinn W.M., Greer P.K., Dewhirst M.W. Hypoxia in the thymus: role of oxygen tension in thymocyte survival. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. 2002; 282: H1467-H77.
  27. Bodey B., Bodey B.J., Siegel S.E., Kaiser H.E. Involution of the mammalian thymus, one of the leading regulators of aging. *In. Vivo*. 1997;11:421-40.
  28. Rosen D, Lee J.H, Cuttitta F, Rafiqi F, Degan S, Sunday M.E. Accelerated thymic maturation and autoreactive T cells in bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006 Jul 1; 174(1): 75-83.
  29. Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G.: Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat. Immunol*. 2004; 5: 266-71.
  30. Heikkinen J., Mottonen M., Alanen A., Lassila O. Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua. *Clin. Exp. Immunol*. 2004;136:373-78.
  31. Mjösberg J., Berg G, Jenmalm M.C., Ernerudh J.: FOXP3<sup>+</sup> regulatory T-cells and T-helper 1, T-helper 2, and T-helper 17 cells in human early pregnancy decidua. *Biol. Reprod*. 2010; 82(4): 698-705.
  32. Sasaki Y., Miyazaki S., Sakai M., Saito S.: CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T-cells are increased in the human early pregnancy decidua and have immunosuppressive activity. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2003;49: 356-61.
  33. Somerset D.A., Zheng Y., Kilby M.D., Sansom D.M., Drayson M.T.: Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T-cell subset. *Immunology*. 2004;112: 38-43.
  34. Tilburgs T., Roelen D.L., van der Mast B.J., van Schip J.J., Kleijburg C., de Groot-Swings G.M., Kanhai H.H.H., Claas F.H.J., Scherjon S.A.: Differential distribution of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>bright</sup> and CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> T-cells in decidua and maternal blood during pregnancy. *Placenta*. 2006; 27: 47-53.
  35. Dimova T., Nagaeva O., Stenqvist A.C., Hedlund M., Kjellberg L., Strand M., Dehlin E., Mincheva-Nilsson L. Maternal Foxp3 expressing CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> regulatory T-cell populations are enriched in human early normal pregnancy decidua: a phenotypic study of paired decidua and peripheral blood samples. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2011, Jul; 66 Suppl. 1: 44-56.
  36. Winger E.E., Reed J.: Low circulating CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> T-regulatory cell levels predict miscarriage risk in newly pregnant women with a history of failure. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2011; 65.
  37. Luciano A.A., Arbona-Ramirez I.M., Ruiz R., Llorens-Bonilla B.J., Martinez-Lopez D.G., Funderburg N., Dorsey M.J., Alteration in Regulatory T-cell Subpopulation seen in preterm infants. 2014: *PLoS One* 6: e95867.
  38. Rueda Cesar M., Wells Casey B., Gisslen Tate, Jobe Alan H., Kallapur Suhas G., and Chougnat Claire A., Effect of chorioamnionitis on regulatory T-cells in moderate/late preterm neonates. *Hum. Immunol*. 2015 January; 76(1): 65-73.
  39. Wing K., Larsson P., Sandstrom K., Lundin S.B., Suri-Payer E., et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> regulatory T-cells from human thymus and cord blood suppress antigen-specific T-cell responses. *Immunology*. 2005; 115: 516-25.
  40. Mayer E., Bannert C., Gruber S., Klunker S., Spittler A., Akdis C.A., Szépfalusi Z., Eiwegger T. Cord blood derived CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> T-cells become functional regulatory T-cells upon antigen encounter. *PLoS One*. 2012; 7(1): e29355.
  41. Chang C.C., Satwani P., Oberfield N., Vlad G., Simpson L.L., et al. Increased induction of allogeneic-specific cord blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T-(Treg) cells: a comparative study of naive and antigenic-specific cord blood Treg cells. *Exp. Hematol*. 2005; 33: 1508-20.
  42. Thornton C.A., Upham J.W., Wikstrom M.E., Holt B.J., White G.P., et al. Functional maturation of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> T-regulatory cells in human neonatal T-cell responses to environmental antigens/allergens. *J. Immunol*. 2004; 173: 3084-92.
  43. Dirix V., Vermeulen F., Mascart F. Maturation of CD4<sup>+</sup> regulatory T-lymphocytes and of cytokine secretions in infants born prematurely. *J. Clin. Immunol*. 2013; 33(6): 1126-33.
  44. Lin S.J., Lu C.H., Yan D.C., Lee P.T., Hsiao H.S., Kuo M.L. Expansion of regulatory T-cells from umbilical cord blood and adult peripheral blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-cells. *Immunol. Res*. 2014 Oct; 60(1): 105-11.
  45. Балашова Л.М., Быковская С.Н., Кузнецова Ю.Д., Коробова Л.С. Количественные и функциональные нарушения показателей клеточного иммунитета у взрослых, пожилых людей, соматически здоровых детей и больных ретинопатией недоношенных. *Клиническая геронтология*. 2012; 18(11-12): 76-7.
  46. Godfrey W.R., Spoden D.J., Ge Y.G., et al. Cord blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> derived T-regulatory cell lines express FoxP3 protein and manifest potent suppressor function. *Blood*. 2004; 105: 750-8.
  47. Mukhopadhyay D., Weaver L., Tobin R., Henderson S., Beeram M., Newell-Rogers M.K., Perger L. Intrauterine growth restriction and prematurity influence regulatory T-cell development in newborns. *J. Pediatr. Surg*. 2014 May; 49(5): 727-32.
  48. Misra R.S., Shah S., Fowell D.J., Wang H., Scheible K., Misra S.K., Huyck H., Wyman C.P., Ryan R.M., Reynolds A.M., Mariani T.J., Katzman P.J., Pryhuber G.S. Preterm cord blood CD4<sup>+</sup> T-cells exhibit increased IL-6 production in chorioamnionitis and decreased CD4<sup>+</sup> T-cells in bronchopulmonary dysplasia. *Hum. Immunol*. 2015 May; 76(5): 329-38.
  49. Bruder D., Westendorf A.M., Geffers R., Gruber A.D., Gereke M., Enelow R.I., Buer J. CD4 T-lymphocyte-mediated lung disease: steady state between pathological and tolerogenic immune reactions. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004; 170: 1145-52.
  50. Bokodi G., Treszl A., Kovács L., Tulassay T., Vársárhelyi B. Dysplasia: a review. *Pediatr. Pulmonol*. 2007 Oct; 42(10): 952-61.
  51. Hackam D.J., Afrazi A., Good M., Sodhi C.P. Innate Immune signaling in the Pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin. Dev. Immunol*. 2013; 2013: 475415.

## REFERENCES

- Nanthakumar N., Meng D., Goldstein A.M., Zhu W., Lu L., Uauy R., Llanos A., Claud E.C., Walker W.A. *The mechanism of excessive intestinal inflammation in necrotizing enterocolitis: an immature innate immune response*. 2011; *PLoS One.*; 6: e17776.
- Nathe K.E., Parad R., Van Marter L.J., Lund C.A., Suter E.E., Hernandez-diaz S., Boush E.B., Ikonomu E., Gallington L., Morey J.A., Zeman A.M., McNamara M., Levy O. Endotoxin-directed innate immunity in tracheal aspirates of mechanically ventilated human neonates. *Pediatr. Res.* 2009; 66: 191–6.
- Cupedo T., Nagasawa M., Weijer K., Blom B., Spits H. Development and activation of regulatory T cells in the human fetus. *Eur. J. Immunol.* 2005; 35, 383–90.
- Yarilin A.A. *Immunology*. SPb: Moscow; 2010: 334-35. (in Russian).
- Bykovskaya S. N., Karasev, A.V., Loganina A. V., Kleimenova, E. B., Analysis of T-regulatory cells CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> in autoimmune diseases. *Molecular medicine*. 2013; (3): 20-8. (in Russian).
- Jiang S., Lechler R.I., He X.S., Huang J.F. Regulatory T cells and transplantation tolerance. *Hum. Immunol.* 2006; 67 (10): 765–76.
- Xu Y.Q., Gao Y.D., Yang J., Guo W. A defect of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T-cells in inducing interleukin-10 production from CD4<sup>+</sup> T-cells under CD46 costimulation in asthma patients. *J. Asthma*. 2010; 47 (4): 367–73.
- Dejaco C., Duftner C., Grubeck-Loebenstein B., Schirmer M. Imbalance of regulatory T-cells in human autoimmune diseases. *Immunology*. 2006; 117 (3): 289–300.
- Venken K., Hellings N., Thewissen M. et al. Compromised CD4<sup>+</sup> CD25<sup>(high)</sup> regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level. *Immunology*. 2008; 123 (1): 79–89.
- Eliseev D. D., Lifshits V. G., Loganina V. A., Zhdanov D. D., Zavalishin I. A., Bykovskaya S. N., Treatment grown ex vivo autologous regulatory T-cells CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>CD127<sup>LOW</sup> restores balance to the immune system of patients with remitting disseminated sclerosis. *Journal of neurology and psychiatry named after Korsakov*. 2016; 116(2-2): 54-62. (in Russian).
- Battaglia M., A. Stabilini, and E. Tresoldi. 2012. Expanding human T regulatory cells with the mTOR-inhibitor rapamycin. *Meth. Mol. Biol.* τ 821: 279-93.
- Zheng, S.G., J. Wang, P. Wang et al. 2007. IL-2 is essential for TGF-beta to convert naive CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> cells to CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells and for expansion of these cells. *J. Immunol.* 178: 2018-27.
- Pankrat'eva L. L., Mukhin V. E., Chernova M. A., Mileva O.I., Soldatova I.G., Bykovskaya S.N., Volodin N.N. T regulatory CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>FoxP3<sup>+</sup> limfocit of perefirial blood and their significance in the pathology of the neonatal period. *Questions of practical pediatrics*. 2013; 8(1): 8-13. (in Russian).
- Viscardi R.M., et al. Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants. *Pediatr. Res.* 2004; 55(6):1009–17.
- Chang B.A., Huang Q., Quan J., Chau V., Ladd M., Kwan E., McFadden D.E., Lacaze-Masmonteil T., Miller S.P., Lavoie P.M. Early inflammation in the absence of overt infection in preterm neonates exposed to intensive care. *Cytokine*. 2011; 56: 621–6.
- Vento M., Moro M., Eserig R., Arruza L., Villar G., Izquierdo I., Roberts L.J., Arduini A., Escobar J.J., Sastre J., Asensi M.A. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease. *Pediatrics*. 2009; 124: e439–e49.
- Pankrat'eva L. L., Mukhin V. E., Chernova M. A., Variability in size of the thymus in preterm infants of different gestational age with complicated course of the neonatal period: ultrasound and clinical-immunological Parallels. *Immunopathology and clinical immunology*. 2014; 35(1): 37-44. (in Russian).
- Isroilov R.I., Khamdamov R.Kh. Diagnostic algorithms of morphological parameters of the thymus gland in the development of various diseases in premature infants. *Lik. Sprava* . 2003 Oct-Nov; (7): 87-90.
- Jeppesen D.L., Hasselbalch H., Nielsen S.D., Sørensen T.U., Ersbøll A.K., Valerius N.H., Heilmann C. Thymic size in preterm neonates: a sonographic study. *Acta. Paediatr.* 2003 Jul; 92(7): 817-22.
- Correa-Rocha R., Perez A., Lorente R., Ferrando-Martinez S, Leal M, et al. Preterm neonates show marked leukopenia and lymphopenia that are associated with increased regulatory T-cell values and diminished IL-7. *Pediatr. Res.* 2012; 71: 590–97
- Georgeson G.D., Szony B.J., Streitman K., Kovács A., Kovács L., László A. Natural killer cell cytotoxicity is deficient in newborns with sepsis and recurrent infections. *Eur. J. Pediatr.* 2001; 160: 478–82
- Harris J., Hazenberg M., Poulin J., Higuero-Alhina D., Schmidt D., Gotway M. et al. Multiparameter evaluation of human thymic function: interpretation and caveats. *Clin. Immunol.* 2005; 115 (2): 138–46.
- Ladi E., Yin X., Robey E. Thymic microenvironments for T-cell differentiation and selection. *Nature Immunol.* 2006; 7 (4): 338–43.
- Marchant A., Goldman M. T cell-mediated immune responses in human newborns: ready to learn? *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 141 (1):10–8.
- De Felice C., Latini G., Del Vecchio A., Toti P., Bagnoli F., Petraglia F. Small thymus at birth: a predictive radiographic sign of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2002 Aug; 110(2 Pt 1): 386-8.
- Hale L.P., Braun R.D., Gwinn W.M., Greer P.K., Dewhirst M.W. Hypoxia in the thymus: role of oxygen tension in thymocyte survival. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2002; 282: H1467–H77.
- Bodey B., Bodey B.J., Siegel S.E., Kaiser H.E. Involution of the mammalian thymus, one of the leading regulators of aging. *In. Vivo*. 1997; 11: 421–40.
- Rosen D, Lee J.H, Cuttitta F, Rafiqi F, Degan S, Sunday M.E. Accelerated thymic maturation and autoreactive T cells in bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2006 Jul 1; 174(1): 75–83.
- Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G.: Regulatory T-cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat. Immunol.* 2004; 5: 266–71.
- Heikkinen J., Mottonen M, Alanen A., Lassila O. Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 136: 373–8.
- Mjöberg J., Berg G, Jenmalm M.C., Ernerudh J. FOXP3<sup>+</sup> regulatory T-cells and T-helper1, T-helper 2, and T-helper 17 cells in human early pregnancy decidua. *Biol. Reprod.* 2010; 82: 698–705.
- Sasaki Y., Miyazaki S., Sakai M., Saito S.: CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T-cells are increased in the human early pregnancy decidua and have immunosuppressive activity. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003; 49: 356–61.
- Somerset D.A., Zheng Y., Kilby M.D., Sansom D.M., Drayson M.T.: Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T-cell subset. *Immunology*. 2004; 112: 38–43.
- Tilburgs T., Roelen D.L., van der Mast B.J., van Schip J.J., Kleijburg C., de Groot-Swings G.M., Kanhai H.H.H., Claas F.H.J., Scherjon S.A: Differential distribution of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>bright</sup> and CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> T-cells in decidua and maternal blood during pregnancy. *Placenta*. 2006; 27: 47–53.
- Dimova T., Nagaeva O., Stenqvist A.C., Hedlund M., Kjellberg L., Strand M., Dehlin E., Mincheva-Nilsson L. Maternal Foxp3 expressing CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> regulatory T-cell populations are enriched in human early normal pregnancy decidua: a phenotypic study of paired decidual and peripheral blood samples. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011, Jul; 66 Suppl. 1: 44-56.
- Winger E.E., Reed J.: Low circulating CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> T-regulatory cell levels predict miscarriage risk in newly pregnant women with a history of failure. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 65.
- Luciano A.A., Arbona-Ramirez I.M., Ruiz R., Llorens-Bonilla

- B.J., Martinez-Lopez D.G., Funderburg N., Dorsey M.J., Alteration in Regulatory T-cell Subpopulation seen in preterm infants. 2014. *PLoS One* 6: e95867.
38. Rueda Cesar M., Wells Casey B., Gisslen Tate, Jobe Alan H., Kallapur Suhas G., and Chougnat Claire A., Effect of chorioamnionitis on regulatory T-cells in moderate/late preterm neonates. *Hum. Immunol.* 2015 January; 76(1): 65-73.
  39. Wing K., Larsson P., Sandstrom K., Lundin S.B., Suri-Payer E., et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> regulatory T-cells from human thymus and cord blood suppress antigen-specific T-cell responses. *Immunology*. 2005; 115: 516–25.
  40. Mayer E., Bannert C., Gruber S., Klunker S., Spittler A., Akdis C.A., Szépfalusi Z., Eiwegger T. Cord blood derived CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> T-cells become functional regulatory T-cells upon antigen encounter. *PLoS One*. 2012; 7(1): e29355.
  41. Chang C.C., Satwani P., Oberfield N., Vlad G., Simpson L.L., et al. Increased induction of allogeneic-specific cord blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T-(Treg) cells: a comparative study of naive and antigenic-specific cord blood Treg cells. *Exp. Hematol.* 2005; 33: 1508–20.
  42. Thornton C.A., Upham J.W., Wikstrom M.E., Holt B.J., White G.P., et al. Functional maturation of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> T-regulatory cells in human neonatal T-cell responses to environmental antigens/allergens. *J. Immunol.* 2004; 173: 3084–92.
  43. Dirix V., Vermeulen F., Mascart F. Maturation of CD4<sup>+</sup> regulatory T-lymphocytes and of cytokine secretions in infants born prematurely. *J. Clin. Immunol.* 2013; 33(6): 1126–33.
  44. Lin S.J., Lu C.H., Yan D.C., Lee P.T., Hsiao H.S., Kuo M.L. Expansion of regulatory T-cells from umbilical cord blood and adult peripheral blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-cells. *Immunol. Res.* 2014 Oct; 60(1): 105-11.
  45. Balashova L. M., Bykovskaya S. N., Kuznetsova Y. D., Korobova L. S. Quantitative and functional impairment of cellular immunity indicators in adults, the elderly, somatically healthy children and patients with retinopathy of prematurity. *Clinical gerontology*. 2012; 18(11-12): 76-7. (in Russian).
  46. Godfrey W.R., Spoden D.J., Ge Y.G., et al. Cord blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> derived T-regulatory cell lines express FoxP3 protein and manifest potent suppressor function. *Blood*. 2004; 105: 750–8.
  47. Mukhopadhyay D., Weaver L., Tobin R., Henderson S., Beeram M., Newell-Rogers M.K., Perger L. Intrauterine growth restriction and prematurity influence regulatory T-cell development in newborns. *J. Pediatr. Surg.* 2014 May; 49(5): 727-32.
  48. Misra R.S., Shah S., Fowell D.J., Wang H., Scheible K., Misra S.K., Huyck H., Wyman C.P., Ryan R.M., Reynolds A.M., Mariani T.J., Katzman P.J., Pryhuber G.S. Preterm cord blood CD4<sup>+</sup> T-cells exhibit increased IL-6 production in chorioamnionitis and decreased CD4<sup>+</sup> T-cells in bronchopulmonary dysplasia. *Hum. Immunol.* 2015 May; 76(5): 329-38.
  49. Bruder D., Westendorf A.M., Geffers R., Gruber A.D., Gereke M., Enelow R.I., Buer J. CD4 T-lymphocyte-mediated lung disease: steady state between pathological and tolerogenic immune reactions. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2004; 170: 1145–52.
  50. Bokodi G., Treszl A., Kovács L., Tulassay T., Vásárhelyi B. Dysplasia: a review. *Pediatr. Pulmonol.* 2007 Oct; 42(10): 952-61.
  51. Hackam D.J., Afrazi A., Good M., Sodhi C.P. Innate Immune signaling in the Pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013: 475415.

Поступила 30.06.2017

Принята к печати 08.10.2017