

УДК 616-018.2-007.17-053.2:576.8-097+612.014

О.А. Ошлянська¹, В.М. Вовк²

Особенности гуморального местного иммунитета у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

¹ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», м. Київ

²ТОВ «ДМЦ «Добробут», м. Київ, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):89-94; doi 10.15574/PP.2017.72.89

Мета — дослідити окремі показники місцевого гуморального імунітету в дітей з недифференційованою дисплазією сполучної тканини та без неї у зіставленні з клінічними особливостями.

Пацієнти та методи. Проведено оцінку клінічного стану та результатів імуноферментного аналізу змішаної слини у 53 дітей, що спостерігаються у ТОВ «ДМЦ «Добробут».

Результати. Під час імуноферментного аналізу змішаної слини в дітей виявлено більш низькі рівні інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-10, загального IgA, компонента комплементу С3 у дітей з недифференційованою дисплазією сполучної тканини та більш високий рівень загального IgG у дітей без цієї патології.

Висновки. Проведене дослідження показало, що діти з клінічними проявами недифференційованої дисплазії сполучної тканини мають знижений потенціал гуморальної ланки місцевого імунітету, що потребує додаткової корекції.

Ключові слова: діти, недифференційована дисплазія сполучної тканини, місцевий імунітет, цитокіни, імуноглобуліни.

Features of humoral local immunity in children with undifferentiated connective tissue dysplasia

O.A. Oshlyanska¹, V.M. Vovk²

¹SI «Institute of Paediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²LLC «Children's Medical Center «Dobrobut», Kyiv, Ukraine

Objective: to explore specific indices of local humoral immunity in children with and without undifferentiated connective tissue dysplasia via comparison of clinical features.

Material and methods. The evaluation of clinical status and results of immunoenzymatic assay of mixed saliva in 53 children, observed at the medical center «Dobrobut», was conducted.

Results. Analyzing the immunoassay of mixed saliva in children with undifferentiated connective tissue dysplasia, the lower levels of interleukin-4, interleukin-10, total IgA, complement C3 component were detected, and the higher overall IgG level in apparently healthy children was observed.

Conclusions. The conducted study showed that children with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia have the reduced potential of humoral arm of local immunity, which needs an additional correction.

Key words: children, undifferentiated connective tissue dysplasia, local immunity, cytokines, immunoglobulins.

Особенности гуморального местного иммунитета у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Е.А. Ошлянская¹, В.Н. Вовк²

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

²ООО «ДМЦ «Добробут», г. Киев, Украина

Цель — исследовать отдельные показатели местного гуморального иммунитета у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и без нее в сопоставлении с клиническими особенностями.

Пациенты и методы. Проведен анализ клинического состояния и результатов иммуноферментного анализа смешанной слюны 53 детей, которые наблюдаются в ООО «ДМЦ «Добробут».

Результаты. Во время иммуноферментного анализа смешанной слюны детей получены более низкие уровни интерлейкина-4, интерлейкина-10, общего IgA, компонента комплемента С3 у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и более высокий уровень общего IgG у детей без этой патологии.

Выводы. Проведенное исследование показало, что дети с клиническими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани имеют сниженный потенциал гуморального звена местного иммунитета, что требует дополнительной коррекции.

Ключевые слова: дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, местный иммунитет, иммуноглобулины, цитокины.

Вступ

В останні десятиліття суттєво зросла частота реєстрації недифференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) у дітей та підлітків. Це може бути пов'язано з появою спорадичних мутацій унаслідок впливу на організм вагітної та дитини несприятливих чинників навколишнього середовища [6, 7].

На сьогоднішній день багато наукових робіт, присвячених НДСТ, стосуються вивчен-

ня не тільки ролі структурних аномалій у розвитку функціональних порушень і хронічних захворювань у дітей з НДСТ, але й особливостей імунологічного захисту дітей цієї групи [2, 8, 10]. Перше місце серед усієї патології в дітей з НДСТ посідають рецидивні респіраторні інфекції, які мають тривалий та ускладнений перебіг. Тому постає питання щодо вивчення ролі системи імунітету в їх розвитку.

Як відомо, зміни імунних показників передують клінічним проявам, тому вивчення стану імунітету дає змогу оцінити і моделювати реакцію регуляційних систем у випадку хвороби ще до її розвитку [1, 9].

З огляду на це особливу увагу привертає стан первинної ланки імунної системи, що відіграє провідну роль при контакті з інфекційними чинниками. Місцевий імунітет є сукупністю реагування всіх імунокомпетентних клітин, які заселяють слизові оболонки: клітин лімфоїдного ряду, макрофагів, нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів, лаброцитів з іншими клітинами сполучної тканини та епітелію [13]. Специфічні захисні механізми слизових оболонок реалізуються завдяки функціям як імунокомпетентних, так і інших клітин, месенжерами ефектів яких постають імуноглобуліни різних класів і секреторні цитокіни [14].

Ступінь захисту респіраторного тракту від інфекцій насамперед залежить від вмісту в організмі специфічного секреторного імуноглобуліну А (sIgA), який відноситься до маркерів місцевого імунітету. Вміст sIgA є важливим показником фізіологічного стану дитини і визначає ступінь відхилення сьогочасної резистентності від індивідуальної вікової фізіологічної норми. В секретатах організму (сльозній рідині, слині, поті, виділеннях слизової носа, кишечника і дихальних шляхів, цервікального каналу та ін.) sIgA, зв'язавшись із бактеріями і вірусами, запобігає їх адгезії до поверхні слизової оболонки і стимулює фагоцитоз. Крім sIgA, у змішаній слині знаходиться імуноглобулін G (IgG). Він, як і інші імуноглобуліни, відноситься до гуморальної ланки імунітету. Синтезуючись зрілими В-лімфоцитами, IgG становить 75–80% усіх імуноглобулінів сироватки крові. Приблизно чверть сироваткового IgG щоденно дифундує через капіляри в інтерстиціальний простір та інші секрети організму, а потім через лімфатичні судини повертається в кровотік. Це основні антитіла довготривалої вторинної імунної відповіді на більшість антигенів у людини. Вони беруть участь у нейтралізації бактеріальних токсинів, стимуляції фагоцитозу, клітинно-опосередкованої цитотоксичності, зв'язуванні комплексу, проникають через плаценту до плоду. Дефіцит IgG послаблює резистентність до різних інфекцій.

Цитокіни є посередниками функціонального взаємозв'язку між різними клітинами лім-

фоїдної системи. Зазвичай їх розподіляють на про- та протизапальні. Серед прозапальних цитокінів, які беруть участь у регуляції специфічної гуморальної відповіді, привертає увагу інтерлейкін 4 (ІЛ-4). Основні його продуценти: Т-лімфоцити-хелпери 2-го типу (Th₂), лаброцити, еозинофіли та базофіли. Також ІЛ-4 має топічну протипухлинну активність, пригнічує продукцію запальних цитокінів і простагландинів. Підсилюючи еозинофілію, накопичення опасистих клітин, він індукує викид гістаміну і цілого ряду інших біологічно активних молекул, таким чином беручи участь у розвитку реакцій гіперчутливості 1-го типу. Крім того, ІЛ-4 стимулює синтез ІЛ-10, який, своєю чергою, обмежує надмірний синтез прозапальних цитокінів – ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, фактора некрозу пухлин- α , гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора, γ -інтерферону активованими макрофагами і Т-хелперами 1-го типу. Водночас ІЛ-10 підвищує активність Т-хелперів 2-го типу і синтез продукованих ними цитокінів, таким чином, сприяє переключенню імунної відповіді з Th₁ до Th₂. ІЛ-10 експресується в багатьох типах клітин, що відіграє важливу роль у розвитку численних захворювань (інфекційних, аутоімунних та онкологічних) [3, 5, 11, 17].

γ -інтерферону відноситься до інтерферонів 2-го типу, має протівірусну та туморицидну активність. Він активує моноцити і макрофаги (продукція цитокінів, кисневий метаболізм, експресія молекул адгезії), НК-клітини, проліферацію і диференціювання цитотоксичних Т-лімфоцитів; стимулює дозрівання клітин попередників моноцитів у кістковому мозку, пригнічує розмноження вірусу в клітинах [4].

Важливим зв'язуючим компонентом, як вродженого, так і набутого імунітету, є система комплементу. Це каскадна система протеолітичних ферментів, яка захищає організм від дії різноманітних чужорідних агентів. Послідовна взаємодія компонентів комплементу з комплексом антиген-антитіло (класичний шлях активації комплементу, компоненти С1-С9) чи з клітинними мембранами (альтернативний шлях активації комплементу, компоненти С3-С9) призводить до пошкодження мембрани атакованої клітини та її лізису. Компонент комплементу С3 відіграє ключову роль в обох шляхах активації комплементу. Під час розщеплення С3 конвертазою утворюються два активовані фрагменти С3b і С3a. Анафілотоксин

C3a є вазоактивним пептидом й одним із медіаторів місцевого запального процесу. C3b у комплексі з рецептором може зв'язуватися ковалентно з поверхнею антигенів, що веде до активації фагоцитозу. Дефіцит C3 обумовлює рецидивні захворювання дитини на менінгококові та пневмококові інфекції [15, 18].

Зазначені типи імунокомпетентних клітин у різних тканинах і середовищах організму знаходяться в різній кількості і виконують різні функції [16, 17, 19]. Оскільки найчастішим місцем репродукції вірусів і бактерій є клітини епітеліальної поверхні дихальної системи, роль місцевого імунітету у формуванні резистентності організму до збудників інфекцій у дитини важко переоцінити. В останні десятиліття все частіше ототожнюють місцевий імунітет з імунологічною активністю дихальної системи. Саме тому стало актуальним дослідження особливостей місцевого імунітету в дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями, які мають клінічні ознаки НДСТ.

Мета роботи — дослідити окремі показники місцевого гуморального імунітету і цитокінового профілю в дітей з НДСТ та без неї у зіставленні з клінічними особливостями.

Матеріали та методи дослідження

У 53 дітей віком від 2 до 6 років, що спостерігаються в ТОВ «ДМЦ «Добробут» (26 дітей з НДСТ та 27 дітей без клінічних ознак цієї патології), проведено імуноферментне дослідження змішаної слини. До групи дітей з НДСТ включено осіб, які мали не менше трьох ознак НДСТ у різних системах організму. Збір нестимульованої змішаної слини в дітей проведено в період відсутності в них респіраторних захворювань і загострень хронічної патології.

Концентрація IgA та IgG визначена методом двоступінчатого «сендвіч»-варіанту твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моноклональних специфічних антитіл до імуноглобулінів А та G фірми ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія).

Визначення концентрації ІЛ-4, ІЛ-10 та γ -інтерферону проведено методом тристадійного «сендвіч»-варіанту твердофазного імуноферментного аналізу з використанням відповідних моноклональних антитіл до ІЛ-4 та ІЛ-10 фірми ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія).

Рівень компонента C3 у змішаній слині визначено твердофазним імуноферментним аналізом

за допомогою методу AssayMax Complement C3 ELISA Kit реагентами виробництва компанії DIACLONE (Франція).

Усі імуноферментні аналізи проведено в лабораторії «ДІЛА» м. Київ.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою пакету програм Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 26 дітей з НДСТ було 12 (46,15%) хлопчиків і 14 (53,85%) дівчаток; найбільшу вікову групу становили діти від 6 до 10 років (50%). Серед обстежених дітей контрольної групи було 12 (44,44%) хлопчиків і 15 (55,56%) дівчаток; найбільшу вікову групу становили діти від 1 до 3 років (58,82%).

Обтяжений перинатальний анамнез серед дітей з НДСТ мали 11 (42,3%) осіб, а серед дітей без клінічних ознак НДСТ — 5 (17,65%). 5 дітей з ознаками НДСТ (19,23%) народилися шляхом кесаревого розтину; 88,24% дітей без НДСТ — від фізіологічних пологів.

Під час оцінювання характеру вигодовування серед обстежених дітей з НДСТ виявлено, що 1 (3,85%) дитина взагалі не перебувала на грудному вигодовуванні, тривалість грудного вигодовування до 6 місяців була у 2 (7,69%) дітей, до 1 року у 8 (30,77%) дітей, до 2 років — у 7 (26,92%) дітей. Аналіз характеру вигодовування дітей без НДСТ показав, що до 6 місяців на грудному вигодовуванні перебувала лише 1 (3,7%) дитина, 7 (25,92%) дітей отримували грудне вигодовування до 1 року, 9 (33,33%) дітей продовжували отримувати грудне вигодовування до 2 років.

Усі діти, включені в дослідження, були обстежені в повному обсязі клінічно, пройшли додаткові лабораторні та інструментальні методи обстеження (ультразвукове дослідження серця, органів черевної порожнини тощо), оглянуті вузькими профільними спеціалістами. Група дітей в дослідження обрана таким чином, щоб фізичний розвиток усіх обстежених дітей був середньо-гармонійним.

Найчастіше виявлялися такі ознаки НДСТ: мікроаномалії серця (76,92%), плоскостопість (46,15%), деформація грудної клітки

(42,30%), кінцівок (38,46%), фімоз (19,23%), киби (15,38%).

Планові щеплення за календарем щеплень у групі дітей з НДСТ отримало 7 (26,92%) дітей, інші щеплені за індивідуальним графіком. У групі дітей без клінічних ознак НДСТ планові профілактичні щеплення за графіком отримали 47,06% дітей, решта – за індивідуальним графіком.

Під час аналізу алергологічного анамнезу дітей з НДСТ у 16 (61,54%) осіб виявлено алергічні реакції та захворювання (атопічний дерматит, поліноз). У дітей без НДСТ прояви алергічних реакцій зареєстровано у 58,82% випадків.

Середня частота захворюваності на гостру респіраторну патологію у дітей з НДСТ становила $10,35 \pm 0,36$ разу на рік і була достовірно більшою, ніж у дітей без НДСТ ($6,59 \pm 0,45$ разу на рік). Серед гострих респіраторних захворювань у дітей з НДСТ частіше в середньому реєструвалися: ринофарингіт – $5,77 \pm 0,53$ разу на рік, аденоїдит – $2,19 \pm 0,43$ разу на рік, середній отит – $0,96 \pm 0,27$ разу на рік, бронхіт – $0,5 \pm 0,22$ разу на рік. Найчастіше серед гострих респіраторних захворювань у дітей без клінічних ознак НДСТ виявлялися: ринофарингіт – $3,82 \pm 0,63$ разу на рік, аденоїдит – $1,29 \pm 0,62$ разу на рік, середній отит – $0,35 \pm 0,28$ разу на рік, бронхіт – $0,41 \pm 0,28$ разу на рік. Перебіг гострих респіраторних захворювань у дітей з НДСТ був більш тривалим.

Таблиця

Окремі показники місцевого імунітету в слині дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини ($M \pm m$)

Показник	Значення показника в групі дітей	
	з НДСТ (n=26)	без НДСТ (n=27)
ІЛ-4, пг/мл	$0,43 \pm 0,04^*$	$0,58 \pm 0,08$
ІЛ-10, пг/мл	$7,21 \pm 2,25$	$9,82 \pm 2,66$
IgA, МО/мл	$10,85 \pm 1,28$	$15,87 \pm 5,53$
IgG, МО/мл	$132,43 \pm 19,67^{**}$	$97,29 \pm 16,78$
γ -інтерферон, пг/мл	$5,00 \pm 0,01$	$4,77 \pm 0,23$
С3 компонент системи комплементу, мкг/мл	$2,34 \pm 0,53^*$	$6,03 \pm 0,25$
ІЛ-10/ІЛ-4	$24,83 \pm 9,27$	$21,81 \pm 4,83$
ІЛ-4/IgA (в г/л)	$0,53 \pm 0,01^*$	$0,14 \pm 0,04$
ІЛ-10/ γ -інтерферон	$1,44 \pm 0,45$	$2,09 \pm 0,41$
ІЛ-10/(IgA+IgG в г/л)	$0,21 \pm 0,12$	$0,27 \pm 0,08$
IgG/IgA	$13,41 \pm 1,53$	$6,02 \pm 2,14$

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з дітьми без НДСТ ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна порівняно з дітьми без НДСТ ($p < 0,1$).

Аналіз вмісту окремих показників гуморальної імунної відповіді в обстежених дітей показав наявність відмінностей у групах спостереження (табл.).

За результатами аналізу відмічено більш низькі рівні ІЛ-4, ІЛ-10, IgA, компонента комплементу С3 у змішаній слині та більш високий рівень IgG у дітей з НДСТ.

Зменшення вмісту IgA у слині дітей з НДСТ свідчило про затримку розвитку місцевої імунної відповіді в дітей з НДСТ, що загалом відповідало даним попередніх дослідників [7, 10].

В обстежених нами пацієнтів це могло бути обумовлене недостатнім синтезом у них ІЛ-4, який необхідний для переключення синтезу IgG на інші класи імуноглобулінів. Це може сприяти більш частій захворюваності дітей з НДСТ у зв'язку з недостатньою проліферацією В-клітин, зменшенням можливостей опсонізації і недостатнім формуванням клітин пам'яті.

Порушення елімінації патогенів при НДСТ може бути зумовлене зменшенням у них вмісту С3 компонента комплементу. Виявлені особливості імунної відповіді при НДСТ призводять до підвищення ризику розвитку в них певної групи інфекційної патології, особливо, викликані пневмококами, що ставить питання про необхідність їх профілактики в дітей з НДСТ.

Більш показними були зміни співвідношень зазначених посередників імунної відповіді в слині обстежених дітей.

Так, у дітей з НДСТ достовірно виявлено знижений коефіцієнт ІЛ-4/IgA, що відображає керівну роль клітинної імунної відповіді (компенсаторний синтез ІЛ-4 Th1 при зниженні IgA) у розвитку місцевого імунітету. Загалом це відповідає отриманим нами раніше даним про зменшення експресії рецепторів до IgA на поверхні імунокомпетентних клітин мигдаликів [2].

Під час аналізу отриманих даних відмічено тенденцію до підвищення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-4 у хворих на НДСТ. Це може спричинити пригнічення в них клітинної імунної відповіді, у тому числі протівірусного імунітету. Зростання рівня IgG при НДСТ може бути обумовлене надмірною активацією системної імунної відповіді на тлі більшої захворюваності і недостатності місцевого імунітету в дітей з НДСТ, а також підвищенням проникливості тканин судин та слизових у них.

Оцінка співвідношення IgG/IgA показує більш достовірні результати при аналізі індивідуальних даних по кожному пацієнту, і,

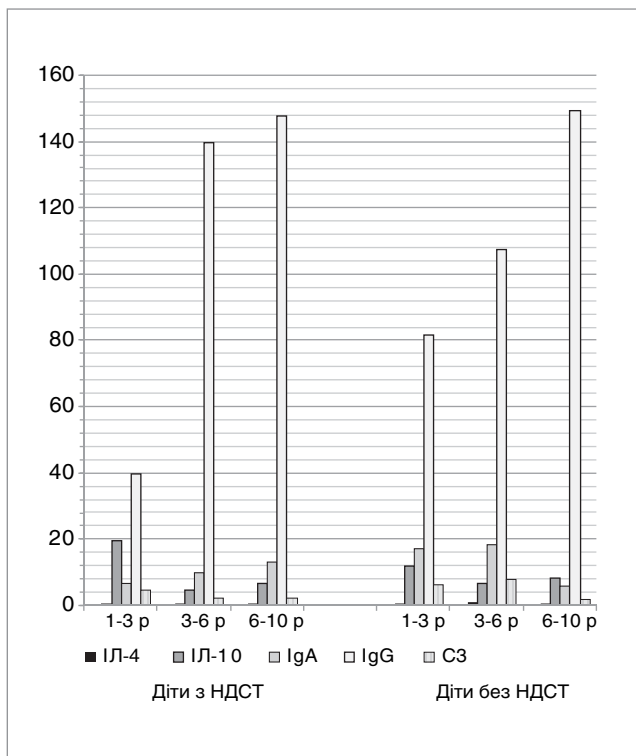


Рис. Середні значення окремих показників місцевого імунітету в слині обстежених дітей залежно від віку

на нашу думку, є простим та доступним скринінговим показником для оцінки місцевої імунної відповіді в дітей з НДСТ.

Вміст γ -інтерферону у дітей з НДСТ суттєво не відрізняється від його значення в дітей без НДСТ.

При аналізі отриманих результатів залежно від віку дитини (рис.) відмічено зростання рівня загального IgG та компонента С3 з віком дитини в обох групах дітей.

Під час аналізу виявлено більш високі показники ІЛ-4 у дітей з НДСТ молодшого віку (1–3 років) та недостатнє його зростання в дітей від 3 до 6 років, саме тоді, коли починається більш активне соціальне життя, що потребує напруження місцевого імунітету при контакті з різноманітними вірусами та бактеріями.

Аналогічно, найбільш високий рівень ІЛ-10 у дітей з НДСТ визначено в дітей молодшого віку та його зниження в дітей більш старшого віку.

Порушення синтезу провідних протизапальних цитокінів у дітей молодшого віку з НДСТ мало захисний характер, проте сприяло і зміні вікового профілю синтезу імуноглобулінів.

Тому в дітей з НДСТ відмічено тенденцію до зростання з віком рівня загального IgA, та незважаючи на це, показники рівня загального IgA в змішаній слині не досягли початкових рівнів загального IgA у дітей без НДСТ.

Під час кореляційного аналізу не виявлено залежності значення всіх описаних показників від тривалості грудного вигодовування, наявності ускладненого перинатального анамнезу, тривалості прийому профілактичних доз вітаміну Дз.

Проте, якщо до першого року життя профілактичні дози вітаміну Дз отримали всі діти з НДСТ та без неї, то сезонну профілактику на другому році життя мали лише 30,77% дітей з НДСТ та 70,59% дітей без НДСТ. Зазначене свідчить, що в подальшому потрібно дослідити вплив вітаміну Д на профілактику інфекційної патології в дітей з НДСТ при призначенні його в лікувальних дозах.

Під час кореляційного аналізу виявлено певні взаємозв'язки між захворюваністю на респіраторні захворювання та показниками гуморального імунітету в змішаній слині. Так, збільшення частоти епізодів респіраторних захворювань у когорті дітей обернено пропорційно залежала від рівня показників гуморального імунітету в змішаній слині: ІЛ-10, С3 компонента комплементу, загального IgA, коефіцієнта ІЛ-10/ІЛ-4 та ІЛ-10/ γ -інтерферон, співвідношення IgG/IgA.

Більш показними вони були в дітей без клінічних проявів НДСТ: збільшення епізодів респіраторних захворювань у дітей без НДСТ пов'язане зі зменшенням рівня показників ІЛ-10 ($r=-0,59$), у дітей з НДСТ ($r=0,07$), С3 компонента комплементу ($r=-0,55$), у дітей з НДСТ ($r=-0,11$), загального IgA ($r=-0,63$), у дітей з НДСТ ($r=0,26$), коефіцієнта ІЛ-10/ІЛ-4 ($r=-0,56$), у дітей з НДСТ ($r=-0,05$), та ІЛ-10/ γ -інтерферон ($r=-0,55$), у дітей з НДСТ ($r=0,07$), співвідношення IgG/IgA ($r=0,53$), у дітей з НДСТ ($r=-0,16$).

Отримані дані свідчать, що в дітей з НДСТ на загальну захворюваність впливають не лише показники імунної відповіді, але й інші чинники: порушення дренажної функції респіраторних органів, м'язова слабкість, безпосередньо метаболічні зміни тощо.

Виявлені щільні кореляційні зв'язки між вмістом С3 компонента комплементу і вмістом ІЛ-4 ($r=0,95$) і між вмістом ІЛ-4 та IgA ($r=0,65$) у слині обстежених дітей.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що в дітей з НДСТ відбуваються суттєві зміни місцевого гуморального імунітету, пов'язані зі станом цитокінового профілю, що може приводити до персистенції патогенів, колонізації ними

носоглотки, послаблення презентації антигенів і формування системної імунної відповіді, підвищення ризику сенсibiliзації організму.

Висновки

У дітей з клінічними ознаками НДСТ відмічено більш низькі рівні в слині ІЛ-4, ІЛ-10, ІgА, компонента комплементу С3 та більш високий рівень ІgG.

Зазначені показники взаємопов'язані і відображають компенсаторну реакцію імунної системи в дітей з НДСТ, що обумовлена їх більшою захворюваністю.

Проведений аналіз свідчить про доцільність дослідження показників гуморальної імунної відповіді в дітей з НДСТ для визначення методів корекції імунних порушень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Влияние вирусных инфекций на состояние гуморального и клеточного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями / И.И. Балаболкин, Т.Б. Сенцова, В.А. Булгакова, И.В. Рылеева // Иммунология. — 2005. — Т. 26, № 1. — С. 21—26.
2. Деякі особливості місцевого клітинного імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини / О.А. Ошлянська, Т.Д. Задорожна, О.І. Пустовалова, В.М. Вовк // Современная педиатрия. — 2017. — № 5 (85). — С. 26—33.
3. Иванов В.В. Исследование концентрации цитокинов, вырабатываемых Th2-лимфоцитами, у больных парагриппом / В.В. Иванов, М.В. Шипилов // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы междунар. науч. конф., г. Челябинск, июнь 2012 г. — Челябинск: Два комсомольца, 2012. — С. 39—41.
4. Интерферон- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых / И.В. Нестерова, В.В. Малиновская, В.А. Тараканов, С.В. Ковалева. — Москва, 2004. — 160 с.
5. Кириллова Т.В. Показатели цитокинового профиля у больных лимфомами / Т.В. Кириллова // БМИК. — 2013. — № 3. — С. 525.
6. Коношевская А.А. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Пульмонологические аспекты / А.А. Коношевская, М.А. Франчук // Здоровье ребенка. — 2012. — № 7 (42). — С. 46—48.
7. Кухарська Н.Г. Імунологічні особливості дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та шляхи до їх імунореабілітації: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.02.10 / Н.Г. Кухарська; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. — Київ, 2011. — 23 с.
8. Особенности клинического течения бронхиальной астмы и атопического дерматита, ассоциированных с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т.Л. Процюк, О.В. Чирка, Н.М. Суркова [та ін.] // Перинатология и педиатрия. — 2011. — № 2 (46). — С. 113—115.
9. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей раннего возраста с бронхиальной астмой / В.К. Котлуков, Л.Г. Кузьменко [и др.] // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 4. — С. 25—29.
10. Ошлянська О.А. До питання про роль місцевого специфічного імунітету у формуванні аутоімунної патології у дітей з вродженою недиференційованою дисплазією сполучної тканини / О.А. Ошлянська // Перинатология и педиатрия. — 2007. — № 4. — С. 81—84.
11. Практическая значимость анализа цитокинового профиля при ряде инфекционных заболеваний / Ю.Г. Притулина, И.В. Криворучко, В.В. Сенцова [и др.] // Здоровье ребенка. — 2014. — № 1 (2). — С. 54—61.
12. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 9—17.
13. Чернишова Л.І. Мукозальний імунітет та його корекція при інфекціях верхніх дихальних шляхів / Л.І. Чернишова, В.В. Синяченко, Н.В. Науменко // Перинатология та педиатрия. — 2001. — № 3. — С. 76—79.
14. Юлиш Е.И. Факторы местного иммунитета при респираторных инфекциях и методы их активации / Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. — 2010. — № 5 (26). — С. 36—42.
15. Belz G.T. Regulating inflammatory diseases. Life in the balance: killer T-cell self control fends off lethal influenza? / G.T. Belz // Immunology and Cell Biology. — 2009. — № 87. — P. 364—365.
16. Chernyshov A.V. Tonsillar lymphocyte subsets in tonsillitis and hyperplasia / A.V. Chernyshov, O.F. Melnicov // 7th Internat Congress of Mucosal Immunology (Prague, Czechoslovakia, August 16—20, 1992). — Abstr. Prague. — 1992. — 41.
17. Dajani R. Lisozyme secretion by submucosal glands protects the airway from bacterial / R. Dajani, S. Zove, P. Taft // Ann. J. Res. Cell Mol. Biol. — 2005. — Vol. 32 (6). — P. 548—552.
18. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children / J.F. Bermejo-Martin, M.C. Garcia-Arevalo, R.O. de Lejara-Zu [et al.] // Eur. Cytokine Netw. — 2007. — Vol. 18, № 3. — P. 162—167.
19. Rogan M. Antimicrobial proteins and polypeptides in pulmonary innate defense / M. Rogan, P. Geraghty, C. Greene // Respir. Res. — 2006. — Vol. 7 (1). — P. 29.

Сведения об авторах:

Ошлянская Елена Анатольевна — д.мед.н., вед.н.с. отделения болезней соединительной ткани ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Вовк Виктория Николаевна — врач-педиатр ООО «ДМЦ «Добробут» в г. Киев. Адрес: г. Киев, ул. Драгоманова, 21А.

Статья поступила в редакцию 18.07.2017 г.