

Гендерные клинико-иммунологические особенности детей с экстремально низкой массой тела при рождении

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

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

Gender-related clinical and immunological features of extremely low birth weight infants

G.N. Chistyakova, L.S. Ustyantseva, I.I. Remizova, V.A. Lyapunov, I.A. Gazieva

Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

С целью выявления клинико-иммунологических особенностей в зависимости от пола ребенка проведено обследование 35 мальчиков и 39 девочек с экстремально низкой массой тела при рождении. Группу сравнения составил 31 доношенный новорожденный с неосложненным течением раннего периода адаптации. Методом проточной цитометрии определяли количество субпопуляций лимфоцитов, цитокинпродуцирующих клеток (CD3+INF- γ +, CD3+ IL-4+), методом иммуноферментного анализа — уровень цитокинов (IL-4, IFN- γ) и концентрацию неоптерина в сыворотке крови. При исследовании показателей иммунитета у мальчиков отмечалось уменьшение количества CD3+, CD4+ и CD8+ субпопуляций, сниженное содержание CD3+IL-4+ клеток при рождении, а также низкая продукция IL-4 в 1-е сутки жизни по сравнению с доношенными новорожденными. У девочек регистрировалось повышение уровня неоптерина и содержания В-клеток в 1-е сутки жизни, количественные характеристики Т-лимфоцитов соответствовали показателям у доношенных детей. Полученные результаты свидетельствуют о большей функциональной незрелости иммунной системы у недоношенных мальчиков.

Ключевые слова: новорожденные, экстремально низкая масса тела, иммунитет, неоптерин, половые различия.

Для цитирования: Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С., Ремизова И.И., Ляпунов В.А., Газиева И.А. Гендерные клинико-иммунологические особенности детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 24–29. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-24-29

Examinations were made in 35 boys and 39 girls with extremely low birth weight in order to identify gender-related clinical and immunological features. A comparison group consisted of 31 full-term newborns with early uncomplicated adaptation. The investigators determined the number of lymphocyte subpopulations and cytokine-producing cells (CD3+INF- γ +, CD3+IL-4+) by flow cytometry and the serum levels of cytokines (IL-4, IFN- γ) and neopterin by enzyme immunoassay. A study of immunological parameters revealed that the boys had a smaller number of CD3+, CD4+, and CD8+ subpopulations, a reduced content of CD3+IL-4+ cells at birth, and low IL-4 production on the first day of life compared to the full-term neonates. The girls were recorded to have higher levels of neopterin and B cells on the first day of life, the quantitative characteristics of T lymphocytes were consistent with those in the full-term infants. The findings are indicative of the greater functional immaturity of the immune system in the preterm boys.

Keywords: newborn infants, extremely low birth weight, immunity, neopterin, gender-related differences.

For citation: Chistyakova G.N., Ustyantseva L.S., Remizova I.I., Lyapunov V.A., Gazieva I.A. Gender-related clinical and immunological features of extremely low birth weight infants. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 24–29 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-24-29

Исследования последних десятилетий продемонстрировали, что особенности состояния иммунной системы на этапе выхаживания детей с экстремально низкой массой тела зависят не только от течения антенатального периода, гестационного возраста и массы тела при рождении, но и от пола ребенка [1]. Показано, что начало половой дифференцировки происходит с момента зачатия, при этом отмечено большее число выкидышей плодом мужского

пола уже на ранних сроках беременности, что связывают с факторами риска для здоровья, ассоциированными с наличием Y-хромосомы [2]. По данным литературы, половые гистофизиологические различия иммунной системы, обусловленные кариотипом, связаны с экспрессией генов половых хромосом [3]. Эти гены кодируют специфические белки, которые участвуют в запуске и регуляции механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа. К таким белкам относятся рецепторы интерлейкинов, толл-подобные рецепторы, транскрипционный фактор FoxP3 и многие другие [3].

При воздействии на беременную женщину стрессорных факторов (гестоз, неблагоприятные психосоциальные факторы, обострение хронических соматических заболеваний) под влиянием катехоламинов изменяется темп роста плода в связи с нарушением маточно-плацентарного кровотока, прогрессирующим внутриутробной гипоксии, причем изменения происходят дифференцированно, в зависимости от пола ребенка [4, 5]. По данным ряда авторов,

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Чистякова Гузель Нуховна — д.м.н., проф., рук. отделения иммунологии и клинической микробиологии Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

Устьянцева Людмила Станиславовна — н. сотр. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста того же института

Ремизова Ирина Ивановна — к.м.н., с.н.сотр. отделения биохимических методов исследования того же института

Ляпунов Владислав Александрович — м.н.сотр. отделения иммунологии и микробиологии того же института

Газиева Ирина Александровна — к.б.н., в.н.сотр. отделения антенатальной охраны плода того же института

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

мальчики с очень низкой массой тела рождаются в более тяжелом состоянии [4, 6]. Смертность среди недоношенных мальчиков в несколько раз выше, чем среди девочек (22% против 15%) [3].

В единичных работах показана зависимость клеточного состава пуповинной крови от пола здорового доношенного ребенка. Установлено, что у новорожденных девочек отмечается повышение уровня лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов по сравнению с мальчиками, при этом концентрация эритроцитов, содержание гемоглобина и показатель гематокрита, напротив, достоверно ниже [7, 8]. В литературе имеются данные, что мальчики хуже адаптируются к процессу родов, что находит свое отражение в большей концентрации цитокинов, лейкоцитов и гемопоэтических клеток-предшественников в пуповинной крови доношенных детей [9]. Определены половые различия в развитии провоспалительного иммунного ответа на липополисахариды плодов мужского пола, что способствует преждевременному разрыву плодных оболочек [10]. Выявлен более высокий риск заражения гепатитом С у девочек, рожденных от инфицированных матерей, по сравнению с мальчиками [11].

Неясным остается вопрос об эффективности иммунного реагирования и развитии нежелательных реакций на вакцинацию у глубоко недоношенных новорожденных [12].

В последние годы изучению клинической адаптации и определению иммунологических показателей у новорожденных с экстремально низкой массой тела посвящено большое количество работ [13, 14] (в том числе несколько диссертационных исследований в стенах нашего учреждения), на фоне чего несомненный интерес представляет изучение особенностей становления иммунной системы в зависимости от пола ребенка.

Цель исследования: оценка клинической адаптации и иммунологических показателей в пуповинной крови детей с экстремально низкой массой тела при рождении в зависимости от пола ребенка.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (карт консультативного приема, индивидуальных обменно-уведомительных карт беременной женщины и родильницы, историй родов, историй развития ребенка). Проспективное исследование включало оценку клинического состояния новорожденных с экстремально низкой массой тела, родившихся на 24–31-й неделе гестации, и определение иммунологических показателей пуповинной крови.

Дети с экстремально низкой массой тела были разделены на две основные группы: 1-я — мальчики ($n=35$), 2-я — девочки ($n=39$). Группу сравнения (3-я) составил 31 доношенный новорожденный с несложным течением периода ранней адаптации, выписанный домой на 3–5-е сутки жизни.

Исследования проводили в 1-е сутки жизни (пуповинная кровь). Количество лимфоцитов определяли методом подсчета лейкоцитарной формулы. Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли методом проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе «FACS Calibur» фирмы Becton Dickinson (США) с использованием наборов моноклональных антител того же производителя, конъюгированных с флюоросцеинизотиоцианатом (FITC) и фикоэритрином (PE). Определяли количество субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+CD56+), уровень экспрессии рецепторов, отражающих степень зрелости клеток (CD45RO+, CD45RA+) в общем пуле лимфоцитов, а также оценивали количество цитокинпродуцирующих клеток (CD3+INF- γ +, CD3+ IL-4+). Уровень цитокинов (IL-4, IFN- γ) и содержание неоптерина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), а также с помощью наборов фирмы IBL (Германия). Постановка реакции и оценка полученных результатов проводились в соответствии с рекомендациями фирм-изготовителей реагентов. Детекцию результатов исследования проводили на иммуноферментных анализаторах «Victor» фирмы LKB Wallac и «Multiskan MCC/340» фирмы Labsystems (Финляндия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов прикладных программ Excel и Statistica 6. Данные представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го перцентилей, P_{25} и P_{75}). Сравнение количественных признаков проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Уровень значимости межгрупповых различий с учетом поправки Бофферони принимали равным 0,017.

Результаты и обсуждение

Женщины, преждевременно родившие детей, были сопоставимы по возрасту и структуре экстрагенитальной патологии. У большинства женщин обеих исследуемых групп беременность наступила естественным путем, в 5,7 и 12,8% случаев — в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий одним плодом. Применение вспомогательных технологий — экстракорпорального оплодотворения и подсадки эмбриона — также способствует увеличению доли детей с экстремально низкой массой тела [15].

У пациенток основных групп акушерский анамнез был отягощен искусственными прерываниями беременности (42,9 и 33,3% в 1-й и 2-й группах соответственно), привычным невынашиванием (5,7 и 5,1%), самопроизвольными выкидышами (17,1 и 12,8%), $p>0,05$ во всех случаях. Течение настоящей беременности у женщин, родивших детей с экстремально низкой массой тела, чаще сопровождалось угрозой

прерывания беременности (54,3 и 61,5%), хронической внутриматочной инфекцией (17,1 и 23%). Диагноз преэклампсии различной степени тяжести ставился каждой второй женщине, родившей недоношенного ребенка, однако статистически значимых различий выявлено не было. Нарушение маточно-плацентарного кровотока различной степени тяжести чаще регистрировалось у женщин, родивших недоношенных мальчиков ($p > 0,05$). Ухудшение маточно-плацентарного кровотока приводит к морфофункциональным изменениям в плаценте, вызывая развитие хронической плацентарной недостаточности. Более чем у половины женщин, родивших детей с экстремально низкой массой тела, регистрировались субкомпенсированная и декомпенсированная формы хронической плацентарной недостаточности (в 71,4 и 66,7% наблюдений; $p > 0,05$). Частичная отслойка нормально расположенной плаценты чаще диагностировалась у женщин, беременных девочками (5,7 и 20,5% случаев; $p < 0,05$).

Оперативное родоразрешение было произведено у 85,7 и 79,5% женщин 1-й и 2-й групп соответственно ($p > 0,05$). Показаниями к досрочному родоразрешению служили преэклампсия среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, суб- и декомпенсация маточно-плодового кровотока.

Гестационный возраст детей основных групп составил 28 (26–29) и 27,5 (26–29) нед. Масса тела при рождении обследуемых мальчиков и девочек — 870 (790–918,25) и 830 (762,5–930) г, длина тела — 33 (31–35) и 32 (30–34) см ($p > 0,05$ во всех случаях). Согласно таблице Fenton (2003), антропометрические данные детей с экстремально низкой массой тела 1-й группы в 31,4% случаев соответствовали гестационному возрасту, в то время как во 2-й группе в 59% случаев отмечался синдром задержки развития ($p > 0,05$). Статистически значимых различий при оценке антропометрических показателей мальчиков и девочек не выявлено, хотя в литературе имеются данные о большей массе и длине тела у новорожденных мужского пола [6]. Одним из патогенетических звеньев синдрома задержки развития плода является нарушение маточно-плацентарного кровотока. Кроме того, этот синдром свидетельствует о клиническом проявлении хронической фетоплацентарной недостаточности, тяжесть и частота встречаемости которой при анализе акушерского анамнеза матерей были высокими (в 71,4 и 66,7% наблюдений, $p > 0,05$).

В 94,3 и 84,6% случаев дети 1-й и 2-й групп родились в тяжелом состоянии, очень тяжелое состояние отмечалось в 5,7 и 15,4% случаев соответственно ($p > 0,05$). Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни составляла 4 (3–5) и 6 (5–6) баллов как у мальчиков, так и у девочек. Тяжесть состояния была обусловлена острой дыхательной недостаточностью за счет синдрома дыхательных расстройств, неврологической симптоматикой, угрозой реализации

внутриутробной инфекции, экстремально низкой массой тела, недоношенностью.

В структуре заболеваемости недоношенных детей преобладала сочетанная патология. Респираторный дистресс-синдром вследствие количественного дефицита сурфактанта, подтвержденный рентгенологически, выявлялся у всех детей вне зависимости от пола. По результатам нейросонографии, у всех недоношенных детей была зарегистрирована тяжелая церебральная ишемия. По данным литературы, дети с экстремально низкой массой тела различных сроков гестации подвержены развитию пери- и/или интравентрикулярных кровоизлияний, происходящих в основном из сосудистых сплетений желудочков мозга либо из сосудов герминативного матрикса (зародышевого слоя для нейробластов, глиобластов и ангиобластических элементов), который богато кровоснабжается. Однако сосуды его с широкими просветами не имеют базальной мембраны и мышечных волокон, что способствует повышенной ранимости [16]. Внутрижелудочковые кровоизлияния I степени в 1,6 раза чаще регистрировались у мальчиков, чем у девочек (37,1% против 23% случаев; $p > 0,05$). У недоношенных мальчиков и девочек была зарегистрирована одинаково высокая частота инфекционно-воспалительной патологии (пневмония в 48,6 и 59% случаев; $p > 0,05$), за исключением менингита, который у мальчиков диагностировался в 14,3% случаев (у девочек он отсутствовал; $p < 0,05$). Возникновение пневмоний у детей с меньшим гестационным возрастом связано с несовершенством центральной регуляции дыхания, незрелостью легочной ткани, недостаточной бактерицидной активностью сурфактанта, что обуславливает повышенную восприимчивость недоношенных детей к возбудителям инфекций и развитию пневмонии.

Перенесенная тяжелая ишемия головного мозга диагностирована по результатам нейросонографии в 100% случаев в обеих группах. Внутрижелудочковые кровоизлияния I и II степени у недоношенных детей основных групп регистрировались с одинаковой частотой (54,3% против 50%, $p > 0,05$), частота внутрижелудочковых кровоизлияний III степени была сопоставима (5,7% против 5,1%; $p > 0,05$).

Иммунологические исследования показали, что у всех детей с экстремально низкой массой тела в пуповинной крови отмечалась лейкопения (табл. 1). Абсолютное количество лимфоцитов и их субпопуляций у девочек основной группы не отличалось от аналогичных параметров у доношенных детей, за исключением численности В-клеток, содержание которых было статистически значимо выше значений доношенных детей. У мальчиков регистрировалось достоверное снижение абсолютного количества CD3+, CD4+ и CD45RA+ популяций относительно показателей не только у доношенных новорожденных, но и у недоношенных девочек. Также наблюдалось снижение содержания Т-цитотоксических

Таблица 1. Популяционный состав лимфоцитов и уровень неоптерина в пуповинной крови детей с экстремально низкой массой тела, Ме (P25–P75)

Показатель	1-я группа — мальчики (n=35)	2-я группа — девочки (n=39)	3-я группа (доношенные дети, n=31)	p
Лейкоциты, • 10 ⁹ /л	6,0 (4,38–7,5)*	5,5 (4,28–7,35)*	12,55 (10,18–14,89)	
Лимфоциты, • 10 ⁹ /л	4,41 (3,61–6,41)	4,42 (3,14–9,04)	4,49 (3,67–5,05)	
CD3, • 10 ⁹ /л	1,56 (1,31–1,84)*	2,59 (1,56–3,48)	2,79 (12,25–3,51)	0,01
CD19, • 10 ⁹ /л	0,59 (0,53–0,82)	1,11 (0,72–1,45)*	0,51 (0,31–0,64)	0,01
CD4, • 10 ⁹ /л	1,03 (0,80–1,33)*	1,75 (1,2–2,05)	2,17 (1,47–2,9)	0,01
CD8, • 10 ⁹ /л	0,56 (0,35–0,9)*	0,68 (0,39–1,01)	0,77 (0,59–1,04)	
CD16/56, • 10 ⁹ /л	0,56 (0,29–0,73)	0,55 (0,31–1,41)	0,57 (0,35–0,85)	
CD45RO, • 10 ⁹ /л	0,12 (0,10–0,23)	0,18 (0,14–0,33)	0,23 (0,16–0,35)	
CD45RA, • 10 ⁹ /л	2,0 (1,53–2,69)*	2,93 (2,05–4,06)	3,89 (2,77–4,23)	0,01
Неоптерин, нмоль/л	21,19 (13,25–24,56)	30,7 (23,9–42,4)*	25,6 (20,76–27,82)	0,01

Примечание. * $p < 0,017$ — статистически значимые различия с доношенными новорожденными; p — уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами.

лимфоцитов у мальчиков относительно показателей группы сравнения.

Важной характеристикой пула периферических лимфоцитов является его антигенный репертуар. «Наивные» клетки отвечают за разнообразие репертуара, а клетки памяти обеспечивают повышенное начальное количество лимфоцитов для относительно небольшого числа знакомых патогенов. Уменьшение количества «наивных» клеток свидетельствует о снижении процессов пролиферации лимфоцитов, что приводит к запаздыванию иммунного ответа на проникающие в организм антигены [18]. Следовательно, снижение уровня экспрессии этого маркера наряду с уменьшением численности CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов у недоношенных мальчиков свидетельствует о низкой дифференцировке и пролиферативной активности клеток пуповинной крови.

Таблица 2. Содержание цитокинпродуцирующих клеток и сывороточных цитокинов в пуповинной крови у новорожденных с экстремально низкой массой тела, Ме (P25–P75)

Показатель	1-я группа — мальчики (n=35)	2-я группа — девочки (n=39)	3-я группа (доношенные дети, n=31)	p
CD3+IFN- γ + спонт., %	1,89 (1,07–2,9)	3,18 (1,66–4,37)	2,11 (1,02–5,74)	0,011
CD3+IL-4+ спонт., %	1,2 (0,68–2,28)*	2,1 (1,05–3,47)	3,23 (2,06–5,91)	
CD3+IFN- γ + / CD3+IL-4+ спонт., усл.ед.	2,15 (1,0–3,0)*	2,0 (1,09–3,0)*	0,65 (0,43–1,02)	
CD3+IFN- γ + стим., %	4,49 (1,41–6,0)	3,77 (1,4–8,88)	3,45 (2,14–7,46)	
CD3+IL-4+ стим., %	2,72 (1,47–3,85)*	3,32 (1,54–4,95)*	3,89 (3,27–10,1)	0,03
CD3+IFN- γ + / CD3+IL-4+ стим., усл.ед.	2,76 (1,3–3,16)*	1,3 (1,23–2,25)*	1,0 (0,58–1,38)	0,03
IFN- γ , пг/мл	11,38 (9,75–13,0)*	7,0 (5,45–9,3)*	12,71 (10,69–20,0)	0,001
IL-4, пг/мл	0,89 (0,5–1,63)*	2,4 (2,02–2,9)	2,67 (2,26–3,18)	0,001
IFN- γ /IL-4, усл.ед.	10,0 (6,41–21,28)*	3,6 (2,76–4,92)*	4,06 (3,11–5,92)	0,001

Примечание. * $p < 0,017$ — статистически значимые различия с доношенными новорожденными; p — уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами; спонт. — спонтанный, стим. — стимулированный.

с экстремально низкой массой тела не отличалось от показателей у доношенных детей. У мальчиков относительно количество CD3+IFN- γ + лимфоцитов было снижено только по сравнению с показателями у девочек того же гестационного возраста, а процент CD3+IL-4+ клеток был значимо ниже аналогичных показателей группы сравнения. У всех детей с экстремально низкой массой тела отмечалось повышенное значение индекса поляризации относительно показателей у доношенных детей. Статистически значимых различий в соотношении Т-лимфоцитов, продуцирующих про- и противовоспалительные цитокины, у новорожденных 1-й и 2-й групп не выявлено.

При стимуляции цитокинпродуцирующих клеток у новорожденных основных групп отмечалось снижение процентного содержания CD3+IL-4+ клеток и повышенное соотношение CD3+IFN- γ + / CD3+IL-4+ популяций относительно показателей группы сравнения.

Содержание сывороточного IFN- γ у всех детей основных групп было статистически значимо ниже, чем у доношенных новорожденных. При этом у мальчиков наблюдалось снижение уровня IL-4 относительно показателей у детей группы сравнения и новорожденных девочек. Значение индекса поляризации цитокинпродуцирующих клеток у мальчиков, напротив, превышало показатели у доношенных детей и новорожденных 1-й группы.

Заключение

Дети, рожденные с экстремально низкой массой тела, вне зависимости от половой принадлежности

находятся в сопоставимых условиях внутриутробного неблагополучия (нарушение маточно-плацентарного кровообращения, фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, хроническая внутриматочная инфекция), что приводит к осложненному течению неонатального периода. Состояние иммунной системы детей с экстремально низкой массой тела при рождении характеризуется наличием лейкопении, снижением относительного содержания стимулированных Т-лимфоцитов, продуцирующих IL-4; повышением соотношения провоспалительных и регуляторных цитокинпродуцирующих клеток на спонтанном уровне и при стимуляции, а также снижением концентрации сывороточного IFN- γ .

Количественные характеристики Т-лимфоцитов у девочек при рождении соответствуют показателям у доношенных детей. Установлено повышение уровня неоптерина в 1-е сутки жизни и содержания В-клеток.

Уменьшение количества CD3+, CD4+ и CD8+ субпопуляций, сниженное содержание CD3+IL-4+ клеток при рождении, а также низкая продукция IL-4 в 1-е сутки жизни, по сравнению с доношенными новорожденными, свидетельствуют о большей функциональной незрелости иммунной системы у мальчиков.

Таким образом, установленные гендерные особенности в клиническом состоянии и в формировании иммунного ответа детей с экстремально низкой массой тела могут служить основой для продолжения исследований в направлении дифференцированного подхода при вакцинации недоношенных новорожденных в постнатальном периоде.

(Конфликт интересов не представлен)

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Ingemarsson I. Gender aspects of preterm birth. BJOG 2003; 110: Suppl. 20: 34–38.
- Wiegand V., Eyrich M., Wunder C. et al. Age-related changes in intracellular cytokine expression in healthy children. Eur Cytokine Netw 2009; 20: 2: 75–80.
- Stevenson D.K., Verter J., Fanaroff A.A. et al. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 83: 3: 182–185.
- Абрамченко В.В. Перинатальная психология: теория, методология, опыт. Петрозаводск: ИнтелТек, 2004; 350. (Abramchenko V.V. Perinatal Psychology: Theory, methodology, experience. Petrozavodsk: IntelTek, 2004; 350. (in Russ))
- Белогай К.Н. Современные подходы к психологическому исследованию беременности. М: РГУ, 2004; 498. (Belogaj K.N. Modern approaches to the study of psychological pregnancy. Moscow: RGU, 2004; 498. (in Russ))
- Kent A.L., Wright I.M., Abdel-Latif M.E. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants; New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units Audit Group. Pediatrics 2012; 129: 1: 124–131.
- Румянцев С.А., Плясунова С.А. Оценка факторов, влияющих на клеточный состав пуповинной крови. АГ-Инфо 2011; 1: 12–19. (Rumjancev S.A., Pljasunova S.A. Evaluation of factors affecting the cellular composition of umbilical cord blood. AG-Info 2011; 1: 12–19. (in Russ))
- Зими́на Н.Н., Румя́нцев С.А., Майорова О.А. Влияние острой и хронической внутриутробной гипоксии плода на формирование клеточного состава пуповинной крови доношенных новорожденных. Современные технологии в диагностике и лечении 2010; 2: 48–57. (Zimina N.N., Rumjancev S.A., Majorova O.A. Effect of acute and chronic fetal hypoxia on the formation of the cellular composition of the umbilical cord blood of term newborns. Sovremennye tehnologii v diagnostike i lechenii 2010; 2: 48–57. (in Russ))
- Gilliver S.C. Sex steroids as inflammatory regulators. J Steroid Biochem Mol Biol 2010; 120: 2–3: 105–115.
- Kim-Fine S., Regnault T.R., Lee J.S. et al. Male gender promotes an increased inflammatory response to lipopolysaccharide in umbilical vein blood. J Matern Fetal Neonatal Med 2012; 25: 11: 2470–2474. doi: 10.3109/14767058.2012.684165.
- Pembrey L., Newell M.L., Tovo P.A. Age-related lymphocyte and neutrophil levels in children of hepatitis C-infected women. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 9: 800–807. doi: 10.1097/INF.0b013e31816ffc0e.
- DeMeo S. D., Raman S.R., Hornik C.P. et al. Adverse Events

- After Routine Immunization of Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 8: 740–745. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.0418.
13. Чистякова Г.Н., Чарипова Б.Т., Тарасова М.Н. и др. Особенности состояния иммунной системы и характер микробной колонизации у детей с экстремально низкой массой тела. *Педиатрия* 2013; 92: 2: 42–48. (Chistyakova G.N., Charipova B.T., Tarasova M.N. et al. Features of the immune system and the nature of microbial colonization in children with extremely low birth weight. *Pediatriya* 2013; 92: 2: 42–48. (in Russ))
 14. Чистякова Г.Н. Иммунологические факторы риска неонатальной смертности новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Рос им-мунолог журн* 2014; 8: 3: 422–424. (Chistyakova G.N. Immunologic Risk Factors neonatal mortality rate of extremely low birth weight. *Ros immunolog zhurn* 2014; 8: 3: 422–424. (in Russ))
 15. Яцык Г.В., Бомбардинова Е.П., Харитонов Н.А. Проблемы и перспективы выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Вестн РАМН* 2008; 12: 41–44. (Jacyk G.V., Bombardirova E.P., Haritonova N.A. Problems and perspectives of nursing infants with extremely low birth weight. *Vestn RAMN* 2008; 12: 41–44. (in Russ))
 16. Кулаков В.И., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2006; 4: 8–11. (Kulakov V.I., Antonov A.G., Bajbarina E.N. Problems and perspectives of nursing of children with extremely low body weight at the present stage. *Ros vestn perinatol i pediater* 2006; 4: 8–11. (in Russ))
 17. Сергеева А.И., Левина А.А., Мамукова Ю.И. и др. Показатели феррокинетики и состояния эритропоэза при ранней анемии недоношенных детей. *Педиатрия* 2006; 1: 26–31. (Sergeeva A.I., Levina A.A., Mamukova Yu.I. et al. Indicators of ferrokinetics and state of erythropoiesis with early anemia in preterm infants. *Pediatrija* 2006; 1: 26–31. (in Russ))
 18. Романюха А.А. Старение иммунитета. Анализ данных и математическое моделирование. В кн.: Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012; 79–85. (Romanyukha A.A. The aging of the immune system. Data analysis and mathematical modeling. In: *Mathematical models in immunology and epidemiology of infectious diseases*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2012; 79–85. (in Russ))
 19. Walker J.C., Smolders M.A., Gemen E.F. et al. Development of Lymphocyte Subpopulations in Preterm Infants. *Scand J Immunol* 2011; 73: 1: 53–58.
 20. Ибадова Т.И. Клиническое значение содержания неоптерина в крови новорожденных детей с гипоксическими поражениями ЦНС. *Педиатрия* 2012; 91: 4: 160–162. (Ibadova T.I. The clinical significance of neopterin content in the blood of newborns with hypoxic lesions of the central nervous system. *Pediatrija* 2012; 91: 4: 160–162. (in Russ))

Поступила 16.05.2016

Received on 2016.05.16