

ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ

© Елена Александровна Дементьева, Ольга Петровна Гурина,
Александр Евгеньевич Блинов, Ольга Николаевна Варламова,
Георгий Александрович Блинов, Арина Александровна Степанова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Елена Александровна Дементьева — младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ СПбГПМУ. E-mail: zorra2@yandex.ru

Резюме. Атопический дерматит занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний у детей. Он является мультифакторным дерматозом с наследственной предрасположенностью и неадекватным иммунным ответом. Целью исследования является изучение особенностей клеточного иммунного ответа при атопическом дерматите у детей раннего и дошкольного возраста. Под наблюдением находилось 105 детей, страдающих атопическим дерматитом. 1 группа — дети в возрасте от 3 месяцев до 1 года (39 человек), 2 группа — дети в возрасте от 2 до 6 лет (66 человек). У всех обследованных детей имелись анамнестические и клинико-лабораторные данные, характерные для реактивной аллергии: развитие алергодерматитов с первых месяцев жизни, отчетливые диагностические провокационные и элиминационные эффекты пищевых аллергенов, повышение уровня общего и аллергенспецифических Ig E. Иммунофенотипирование лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови и «безотмывочной» технологии. Фагоцитарное звено иммунитета оценивалось по способности фагоцитов поглощать частицы зимозана. Исследование клеточного звена иммунного ответа у детей с АД показало наличие дисфункции в его работе, которая может обуславливать развитие вторичного иммунодефицитного состояния, служить предпосылкой сопутствующей бактериальной и вирусной инфекции, а также провоцировать аутоиммунную патологию.

Ключевые слова: атопический дерматит, клеточный иммунный ответ, субпопуляции лимфоцитов, проточная цитометрия, фагоцитоз.

CYTOMETRIC ANALYSIS OF INDICATORS OF CELLULAR DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

© Elena A. Dementieva, Olga P. Gurina, Alexander E. Blinov, Olga N. Varlamova,
Georgy A. Blinov, Arina A. Stepanova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Elena A. Dementieva — junior researcher, laboratory of medical and social problems in pediatrics, NITS SPBGPMU. E-mail: zorra2@yandex.ru

Abstract. Atopic dermatitis occupies one of the leading places in the structure of allergic diseases in children, it is a multifactorial dermatosis with hereditary predisposition and inadequate immune response. The aim of the study is to study the features of cellular immune response in atopic dermatitis in children of early and preschool age. The study included 105 children suffering from atopic dermatitis. 1 group — children aged 3 months to 1 year (39 people), 2 group — children aged 2 to 6 years (66 people). All of the surveyed children had clinical and laboratory data characteristic of allergy: the development of allergodermatit from the first months of life, distinct diagnostic provocative and elimination of the effects of food allergens, increased levels of total and allergen-specific Ig E. Immunophenotyping of lymphocytes was performed by flow cytometry using direct immunofluo-

rescence of whole peripheral blood and “no-wash” technology. Phagocytic immunity was assessed by the ability of phagocytes to engulf particles zymosan. The study of the cellular component of the immune response in children with atopic dermatitis showed the presence of dysfunction in his work, which can cause the development of secondary immunodeficiency, serve as a prerequisite for concomitant bacterial and viral infection, as well as development of autoimmune pathology.

Key words: atopic dermatitis, cellular immune response, lymphocyte subpopulations, flow cytometry, phagocytosis.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний у детей. АД является мультифакторным дерматозом с наследственной предрасположенностью и неадекватным иммунным ответом [1–3].

Предрасполагающим фактором развития АД у детей раннего возраста являются наследственность, заболевания матери во время беременности, воздействие неблагоприятных экологических факторов на организм беременной женщины и плода, характер родов, вид вскармливания, особенности кишечной микробиоты [4–13]. В патогенезе аллергического заболевания выявляются нарушения на регуляторном уровне иммунной, эндокринной, нервной систем [1, 7].

Дисфункция иммунной системы на фоне аллергопатологии проявляется снижением резистентности детей к инфекционным агентам, снижением иммунологической реактивности. В анамнезе у больных тяжелой формой атопии наблюдаются частые обострения очагов инфекционного процесса. Иммунологическая недостаточность во всех звеньях иммунной системы на фоне супрессии в системе Т-клеточной регуляции при средне-тяжелом и тяжелом течении заболевания приводит к развитию аутоиммунного компонента [8, 14, 15] и изменению цитокинового профиля [16–19].

Нарушения метаболического статуса лимфоцитов крови у больных АД в период ремиссии являются одной из причин, обуславливающих рецидив заболевания, и свидетельствуют о целесообразности выделения в качестве базисной иммунореабилитации препаратов, корригирующих внутриклеточный обмен иммунокомпетентных клеток [1, 3, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей клеточного иммунного ответа при атопическом дерматите у детей раннего и дошкольного возраста.

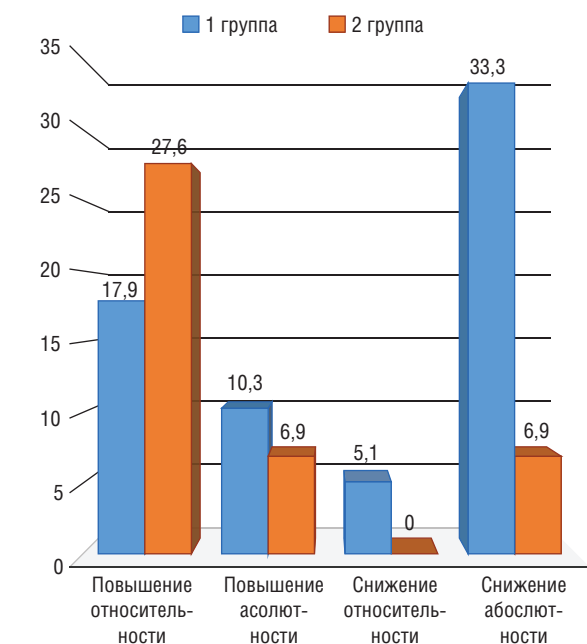
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 105 детей, страдающих атопическим дерматитом. 1 группа — дети в возрасте от 3 месяцев до 1 года (39 человек), 2 группа — дети в возрасте от 2 до 6 лет (66 человек). У всех обследованных детей имелись анамнестические и клинико-лабораторные данные, характерные для реактивной аллергии: развитие аллергодерматитов с первых месяцев жизни, отчетливые диагностические провокационные и элиминационные эффекты пищевых аллергенов, повышение уровня общего и аллергенспецифических Ig E.

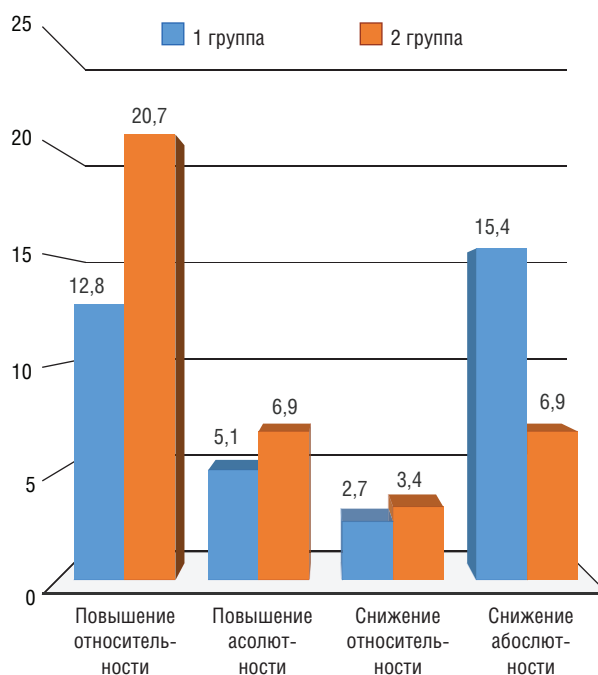
Имунофенотипирование лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови и «безотмывочной» технологии (проточный цитометр Epics XL, Beckman Coulter, США). Для оценки распределения лимфоцитов по различным популяциям клетки окрашивались трехцветными комбинациями моноклональных антител, конъюгированных с флуоресцентными красителями FITC/PE/PC5: CD45/CD3/CD19, CD45/CD3/CD4, CD45/CD3/CD8, CD45/CD3/CD(16+56), CD45/CD3/HLA-DR, CD45/CD3/CD25 (Beckman Coulter, США). Популяции клеток выделялись при помощи гетерогенного гейтирования. Абсолютные значения лимфоцитов подсчитывались с использованием референсных частиц. Фагоцитарное звено иммунитета оценивалось по способности фагоцитов поглощать частицы зимозана. Статистическая обработка полученных результатов — программа Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

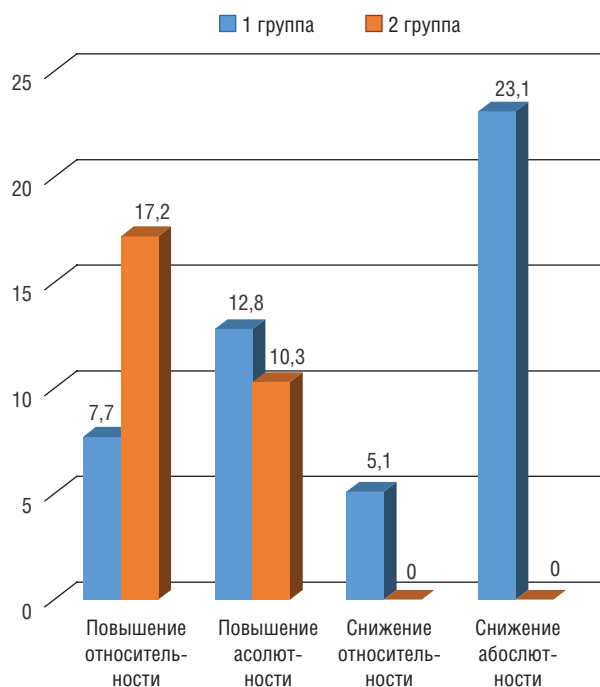
Главным событием в развитии адекватного иммунного ответа является презентация антигена. Происходит взаимодействие между Т-клеточным рецептором лимфоцита и комплексом «молекула МНС — антиген» на антиген-презентирующей клетке. МНС I класса выполняют функцию рецепторов для CD3+CD8+ лимфоцитов (цитотоксических Т-клеток), а мо-



а) Т-лимфоциты CD3+



б) Т-хелперы CD3+CD4+



в) Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+

Рис. 1. Изменение содержания субпопуляций Т-лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом (% случаев)

лекулы МНС II — для CD3+CD4+ лимфоцитов (Т-хелперов) [5, 20].

Обследование детей 1 группы выявило снижение абсолютного содержания Т-клеток ($p < 0,001$) у 33,2% детей, за счет низкого уровня Т-хелперов ($p < 0,05$) у 15,4% детей и цитотоксических Т-лимфоцитов ($p < 0,001$) у 23,1% де-

тей. Снижение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов свидетельствует об ослаблении защитных сил организма и развитии иммунодефицита. У детей 2 группы отмечается относительный Т-лимфоцитоз ($p < 0,05$) у 27,6% детей за счет повышения относительного содержания Т-хелперов (20,7% детей) и цитотоксических Т-лимфоцитов (17,2% детей) (рис. 1а, 1б, 1в).

В-лимфоциты — антителопродуценты. При аллергической иммунной реакции они синтезируют реактивные IgE и IgG₄. Реактивные антитела увеличивают экспрессию МНС II класса, индуцируя активность и пролиферацию эозинофилов, служат фактором роста тучных клеток. Тучные клетки опосредуют раннюю фазу аллергического ответа путем выброса медиаторов аллергии и триптазы, которая активирует специфические рецепторы на эндотелиальных и эпителиальных клетках. Активация данных рецепторов запускает каскад реакций, повышающих экспрессию молекул адгезии, вызывающих хемотаксис эозинофилов, которые в свою очередь запускают позднюю фазу аллергического ответа и участвуют в поддержании воспалительной реакции в тканях [5, 20, 21].

Для детей 1 и 2 групп характерно снижение относительного (17,9% и 17,2%, соответственно) и абсолютного (20,5% и 13,8%, соответственно) уровней В-лимфоцитов ($p < 0,05$), что может быть проявлением компенсаторной, т.е. противовоспалительной, функции иммунной системы (рис. 2).

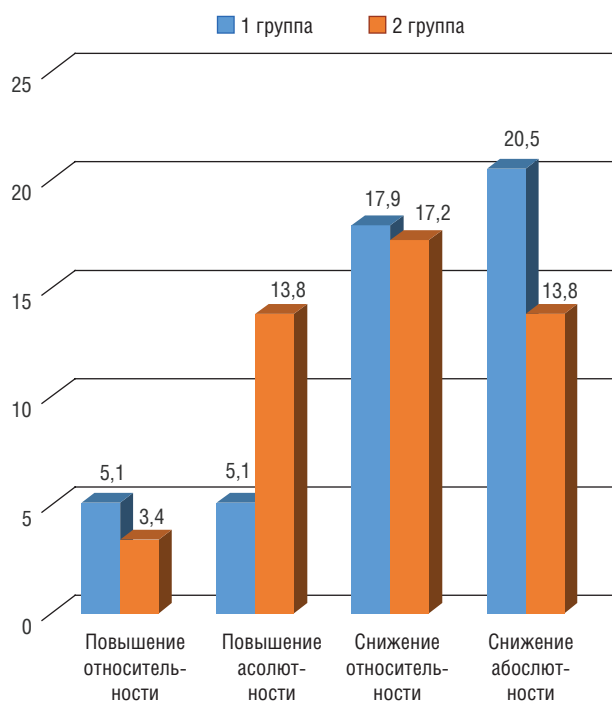


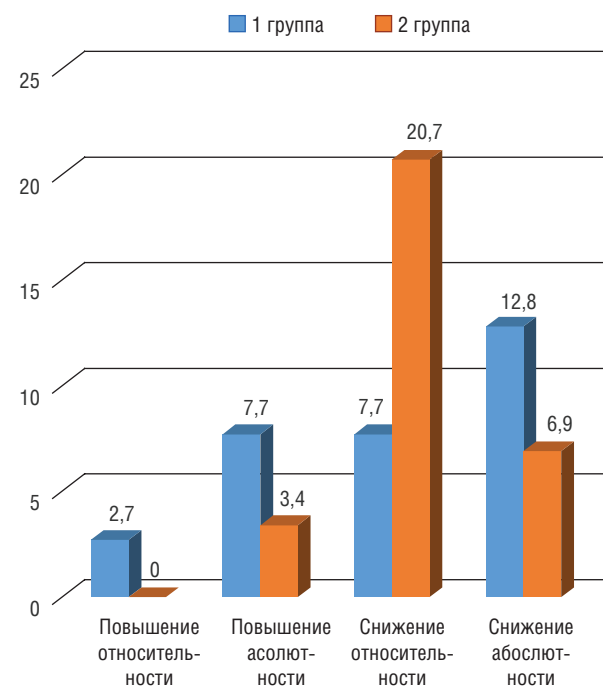
Рис. 2. Изменение содержания В-лимфоцитов CD3-CD19+ у детей с атопическим дерматитом (% случаев)

Натуральные киллеры (НК) — эффекторные клетки врожденного иммунитета. НК-лимфоциты выполняют цитотоксические и цитокин-продуцирующие функции. Они способны распознавать и лизировать чужеродные клетки при первичном контакте без предварительной сенсибилизации, даже в отсутствии воспалительных сигналов. Взаимодействие с антигенными структурами происходит за счет рецепторов, распознающих молекулы МНС I класса. НК-клетки являются ранним источником γ -интерферона в месте иммунного ответа [22–24]. У детей 1 и 2 групп отмечается тенденция к пониженным значениям числа натуральных киллеров (12,8% и 20,7%, соответственно) (рис. 3а).

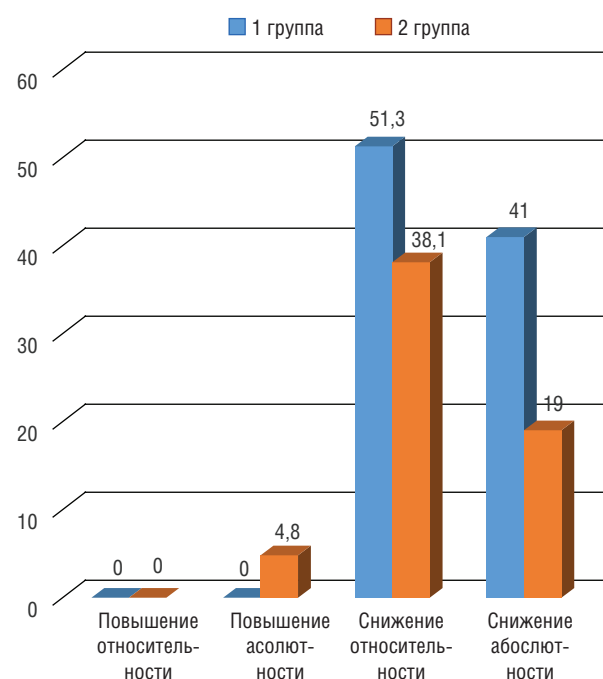
НКТ-лимфоциты — это истинные Т-клетки, имеющие Т-клеточный рецептор $\alpha\beta$, CD3, а также рецептор NK1.1, характерный для натуральных киллеров [21, 22, 23]. НКТ-клетки с фенотипом CD3+CD(16+56)+ являются цитолитическими лимфоцитами. Они проявляют уникальный спектр свойств: способность к цитолизу вирус-инфицированных клеток с одной стороны, и цитокин-продуцирующую активность с другой. Уровень НКТ-лимфоцитов у всех обследованных детей соответствует возрастной норме.

Активированные НК-клетки имеют фенотип CD8+CD(16+56)+. Их содержание в перифери-

ческой крови детей с АД снижено ($p < 0,001$) по сравнению с возрастной нормой. Для детей 1 группы снижение уровня этой клеточной популяции более очевидно: 51,3% — для относительного показателя, 41,0% — для абсолютного показателя. У 2 группы детей 38,1% и 9,0%, соответственно (рис. 3б).



а) НК-лимфоциты CD3- CD(16+56)+



б) Активированные НК-лимфоциты CD8+CD(16+56)+

Рис. 3. Изменение содержания лимфоцитов с маркером CD(16+56)+ у детей с атопическим дерматитом (% случаев)

Одним из антигенов МНС II, участвующих в презентации потенциально чужеродных антигенов, является HLA-DR-антиген [20, 21]. По наличию этого маркера можно судить о силе иммунного ответа. CD3+HLADR+ клетки, представляющие собой зрелые активированные Т-лимфоциты, являются показателем поздней и длительной активации. Позитивные по HLADR лимфоциты длительно циркулируют в крови, а экспрессия этого маркера наиболее полно отражает активационное состояние клеток.

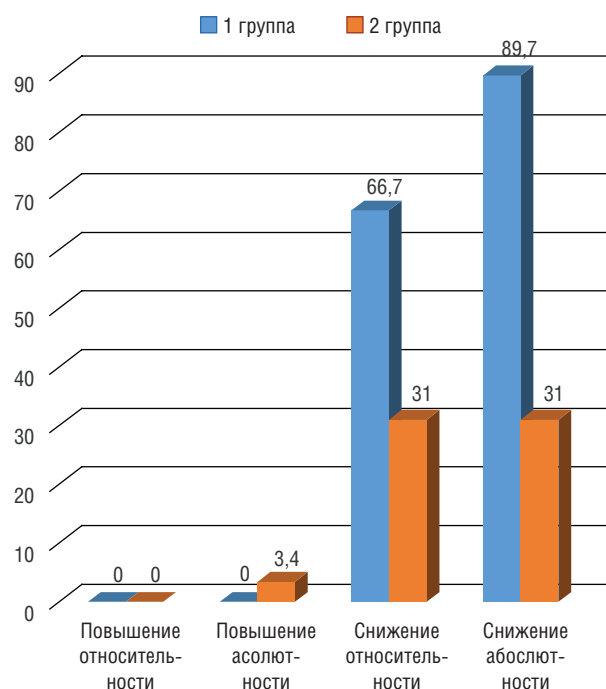
Среди детей 1 и 2 групп отмечается низкий относительный (66,7% и 31,0%, соответственно) и абсолютный (80,7% и 31,0%, соответственно) уровень активированных Т-клеток CD3+HLADR+, наиболее часто встречаемый у детей 1 группы ($p<0,001$) (рис. 4а).

Т-активированные лимфоциты с фенотипом CD3+CD25+ являются маркером ранней активации. О функциональном состоянии Т-лимфоцитов можно судить по количеству рецепторов к интерлейкину-2 (CD25+). Увеличение числа этих клеток наблюдается при гиперактивных синдромах, снижение — при врожденных иммунодефицитных состояниях, аутоиммунных процессах, грибковой и бактериальной инфекциях. Снижение уровня этой клеточной популяции по сравнению с возрастной нормой более выражено у детей 2 группы (23,8%)

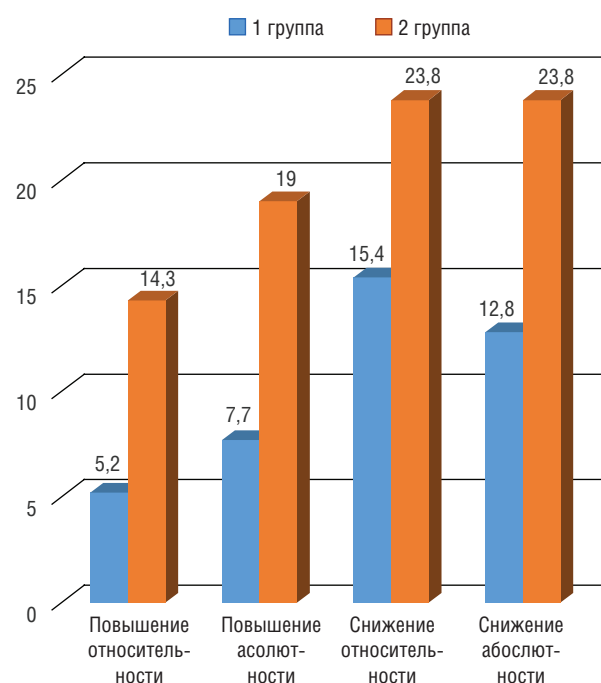
($p<0,05$). Изменение содержания активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+CD25+ среди детей с АД представлено на рисунке 4б.

$\gamma\delta$ -Т-лимфоциты обнаруживаются в основном в эпителиальной ткани. В периферической крови человека их количество не превышает 10%. В покое они не имеют маркеров CD4+ и CD8+, однако после стимуляции могут дифференцироваться в CD4+ и CD8+ клетки. После антигенной активации $\gamma\delta$ -Т-клетки продуцируют соответствующие цитокины, в том числе гамма- и альфа-интерферон, интерлейкин-7 (тем самым контролируют численность собственной популяции). Для распознавания антигена этим клеткам не нужны молекулы МНС. В настоящее время сформировалось представление о $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитах, как о «сторожевых» клетках эпителиальной ткани, способных распознать и разрушить как возбудитель (в том числе внутриклеточный), так и собственную эпителиальную клетку, стрессовое состояние которой достигло критического уровня, не совместимого с продолжением нормального функционирования [22, 25].

Для всех групп обследованных детей характерно повышение абсолютного содержания $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов ($p<0,001$): 1 группа — 66,7%, 2 группа — 76,2% случаев. Это согласуется с литературными данными об активности дан-



а) CD3+HLADR+ лимфоциты



б) CD3+CD25+ лимфоциты

Рис. 4. Изменение содержания активированных Т-лимфоцитов CD3+HLADR+ и CD3+CD25+ у детей с атопическим дерматитом (% случаев)

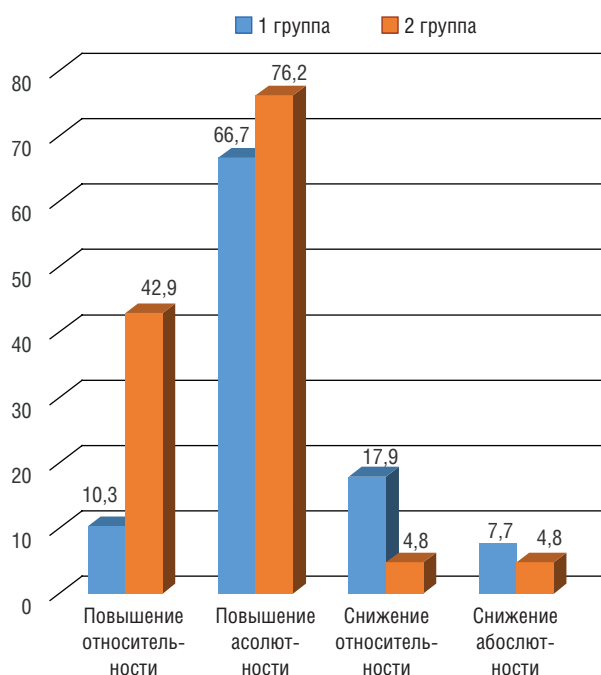


Рис. 5. Изменение содержания $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов у детей с atopическим дерматитом (% случаев)

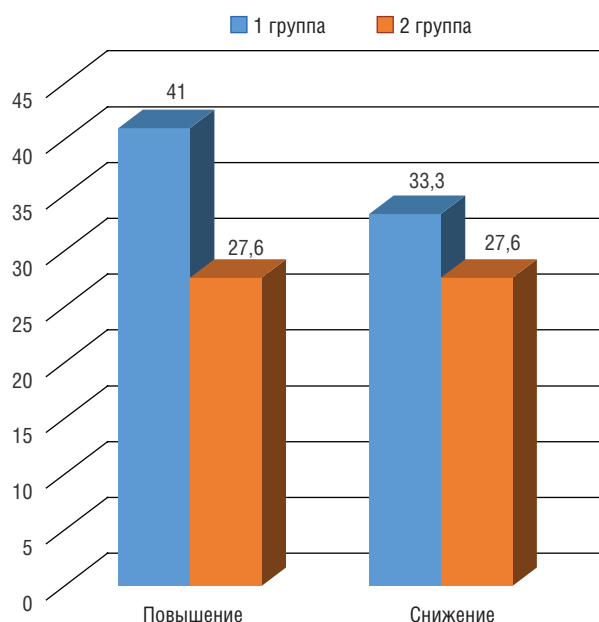


Рис. 6. Изменение уровня иммунорегуляторного индекса у детей с atopическим дерматитом (% случаев)

Таблица 1

Дисфункция фагоцитарного звена иммунитета у детей с atopическим дерматитом

	1 группа (% случаев)	2 группа (% случаев)
Поздняя активация фагоцитов	0,0	45,0
«Ленивые» фагоциты	9,7	15,3
Незавершенный фагоцитоз	12,9	67,1

ной субпопуляции при АД в детском возрасте [22] (рис. 5).

Иммунорегуляторный индекс — отношение относительного количества Т-хелперов CD3+CD4+ к относительному уровню цитотоксических Т-клеток CD3+CD8+. Снижение данного соотношения в большинстве случаев свидетельствует о развитии иммунодефицитного состояния, в то время как повышенное значение ассоциируется с развитием аутоиммунной патологии. Изменение иммунорегуляторного индекса у детей 1 группы неоднозначно — в 41,0% случаев он повышен, в 33,3% — снижен. У детей 2 группы иммунорегуляторный индекс имеет повышенное или сниженное значение у равного количества обследованных — 27,6% случаев (рис. 6).

Фагоцитирующие клетки осуществляют первую линию защиты от аллергенов различной природы. Они обладают мощным дезакти-

вационным действием на гистамин — главный медиатор аллергической реакции немедленного типа. В то же время, полиморфноядерные лейкоциты относятся к клеткам — эффекторам поздней фазы аллергического воспаления, от их функциональной активности зависит течение и исход аллергического воспаления. В таблице 1 представлены данные исследования фагоцитарной активности детей с АД.

Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов крови у детей с АД показало достоверное ($p < 0,001$) ухудшение всех показателей (завершенность фагоцитоза, активация фагоцитов) с возрастом. Постоянная аллергенная нагрузка на организм угнетает резервные функции клеточного иммунитета и может служить предпосылкой развития вторичной бактериальной инфекции, а также поддерживать высокий уровень сенсибилизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование клеточного звена иммунного ответа у детей с АД показывает наличие дисфункции в его работе. У детей раннего возраста отмечается В-лимфоцитопения, которая с одной стороны развивается компенсаторно для снижения гиперэргического ответа, но с другой стороны может служить предрасполагающим фактором развития дисиммуноглобулинемии и вторичного иммунодефицитного состояния. Значение Т-лимфоцитов не однозначно: их

уровень у детей младше 1 года ниже возрастной нормы, а у детей от 2 до 6 лет превышает возрастную норму. Т-лимфоцитопения может являться предиктором сопутствующей инфекционной патологии. Уровень натуральных киллеров у всех обследованных детей имеет тенденцию к пониженному значению, что может обуславливать развитие вирусной инфекции. Для всех обследованных детей характерно повышенная активность $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов, которые защищают слизистые оболочки. Неоднозначное изменение иммунорегуляторного индекса при АД свидетельствует с одной стороны о возможности развития иммунодефицитного состояния, а с другой — о возможности аутоиммунного воспаления. Функциональность фагоцитов у детей с АД достоверно снижается с возрастом. Длительная аллергизация организма угнетает резервные функции клеточного иммунитета и может служить предпосылкой развития вторичной бактериальной инфекции, а также поддерживать высокий уровень сенсибилизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Тимохина В.И. Особенности иммунного реагирования при атопии у детей. Педиатр. 2014; 5(4): 95–103.
2. Дементьева Е.А., Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Блинов Г.А., Степанова А.А. Диагностическая значимость субпопуляционного состава лимфоцитов при атопическом дерматите у детей раннего возраста. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 172–177.
3. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Блинов Г.А., Степанова А.А. Иммунитет и атопия. Особенности у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 233–240.
4. Крюкова О.А., Матышева Н.Н., Дрыгин А.Н. Пищевая сенсибилизация у пациентов с болезнями органов пищеварения. Педиатр. 2018; 9(5): 27–35.
5. Погорелова Е.И., Почивалов А.В., Панина О.А., Шульга М.А., Гудкова А.Н., Хомутова Л.Н. Современный взгляд на иммунопатогенез атопического дерматита. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 157–162.
6. Грицинская В.Л. Особенности физического развития детей с атопическими заболеваниями. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 120–124.
7. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Богданова Н.М., Новикова В.П., Болдырева М.Н., Лаврова О.В., Беженарь В.Ф. Ранняя манифестация атопических заболеваний у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой, связана с особенностями влагалищной микробиоты беременных. Сборник: Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». 2019: 9–11.
8. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Богданова Н.М., Новикова В.П., Лаврова О.В., Хавкин А.И. Формирование пищевой аллергии у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой. Сборник: Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». 2019: 11–13.
9. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Богданова Н.М., Новикова В.П., Лаврова О.В. Способ родоразрешения как эпигенетический фактор ранней реализации симптомов аллергии у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 144–156.
10. Boitsova E.V., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Lavrova O.V. Formation of food allergies in children born to mothers with bronchial asthma. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): A161.
11. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Lavrova O.V., Boitsova E.A. Vaginal microbiota as an epigenetic factor of early debut of allergic diseases in children born from mothers with bronchial asthma. В сборнике: Scientific research of the SCO countries: synergy and integration Materials of the International Conference. 2019: 58–65.
12. Orishak E., Listopadova A., Novikova V., Nilova L., Oganessian E. The changes intestinal microbiota in children with chronic diseases. Neurogastroenterology and Motility. 2018; 30(S1): 85–86.
13. Заславский Д.В., Новикова В.П., Чупров И.Н., Сыдинов А.А., Хведелидзе М.Г., Татарская О.Б. Пробиотики в профилактике и терапии атопического дерматита у детей. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11(2): 51–57.
14. Турганова Е.А., Косенкова Т.В., Новикова В.П. Особенности спектра сенсибилизации у детей, страдающих бронхиальной астмой средней степени тяжести. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(3): 23–27.
15. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Тимохина В.И. Особенности дифференцировки лимфоцитов при реактивной аллергии у детей. Медицинская иммунология. 2015; 17(4): 378–378.
16. Листопадова А.П., Новикова В.П., Замятина Ю.Е., Невская Е.В., Гурина О.П., Варламова О.Н., Блинов А.Е., Ашкрумова Э.Э., Паршуткина О.Ю., Нажигов О.Н., Листопадова О.П. Сопоставления морфологических особенностей хронического эзофагита с уровнем цитокинов и нейрпептидов у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 164–171.
17. Новикова В.П., Листопадова А.П., Замятина Ю.Е., Карпеева Ю.С., Гурина О.П., Варламова О.Н., Блинов А.Е. Влияние энтеросорбции на цитокиновый статус при гастродуодените и сопутствующих ато-

- пических заболеваниях у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 195–204.
18. Новикова В.П., Листопадова А.П., Замятина Ю.Е., Карпеева Ю.С., Гурина О.П., Варламова О.П., Блинов А.Е. К вопросу об эффективности энтеросорбции и механизмах ее влияния при atopических заболеваниях у детей с хроническим гастродуоденитом. Вопросы детской диетологии. 2019; 17(1): 49–55.
 19. Новикова В.П., Листопадова А.П., Гурина О.П., Варламова О.Н., Дементьева Е.А., Блинов А.Е. Изменение цитокинового статуса у детей с хроническим гастритом и сопутствующими аллергическими заболеваниями на фоне энтеросорбции. В сборнике: Гастроэнтерология России от рождения до старости (неонатологические, педиатрические, терапевтические, хирургические и медико-социальные аспекты) и Гериатрические чтения: избранные вопросы терапии людей старших возрастных групп Материалы II Российского гастроэнтерологического конгресса с международным участием. 2019: 29–32.
 20. Новик Г.А. Механизмы аллергических реакций и методы аллергообследования в клинической практике (диагностика и дифференциальный диагноз). Учебно-методическое пособие. СПб.; 2004: 76.
 21. Дементьева Е.А., Гурина О.П. Иммунологические изменения, сопровождающие развитие экспериментального неопластического процесса. Педиатр. 2015; 6(2): 96–108.
 22. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение. Челябинск. 2008: 195.
 23. Пичугина Л.В. Изменение фенотипа лимфоцитов при некоторых патологиях (обзор литературы). М.; 2006: 36.
 24. Inngjerdingen M., Damaj B., Maghazachi A.A. Expression and regulation of chemokine receptors in human natural killer cells. Blood. 2001; 97: 367–375.
 25. Lambert C., Genin C. CD3 bright lymphocyte population reveal gamma-delta T cells. Cytometry B Clinical Cytometry. 2004; 61(1): 45–53.
 3. Gurina O.P., Dement'yeva E.A., Blinov A. Ye., Varlamova O.N., Blinov G.A., Stepanova A.A. Immunitet i atopiya. Osobennosti u detey. [Immunity and atopy. Features in children]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 233–240. (in Russian).
 4. Kryukova O.A., Matysheva N.N., Drygin A.N. Pishchevaya sensibilizatsiya u patsiyentov s boleznyami organov pishchevareniya. [Food sensitization in patients with digestive diseases]. Pediatr. 2018; 9(5): 27–35. (in Russian).
 5. Pogorelova E.I., Pochivalov A.V., Panina O.A., Shul'ga M.A., Gudkova A.N., Khomutova L.N. Sovremennyy vzglyad na immunopatogenez atopicheskogo dermatita. [A modern view of the immunopathogenesis of atopic dermatitis]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 157–162. (in Russian).
 6. Gritsinskaya V.L. Osobennosti fizicheskogo razvitiya detey s atopicheskimi zabolevaniyami. [Features of the physical development of children with atopic diseases]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 120–124. (in Russian).
 7. Boytsova E.A., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Boldyreva M.N., Lavrova O.V., Bezhenar' V.F. Rannaya manifestatsiya atopicheskikh zabolevaniy u detey, rozhdennykh ot materey s bronkhial'noy astmoy, svyazana s osobennostyami vlagalishchnoy mikrobioty beremennykh. [The early manifestation of atopic diseases in children born to mothers with bronchial asthma is associated with the peculiarities of the vaginal microbiota of pregnant women]. Sbornik: Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG «Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey». 2019: 9–11. (in Russian).
 8. Boytsova E.A., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Lavrova O.V., Khavkin A.I. Formirovaniye pishchevoy allergii u detey, rozhdennykh ot materey s bronkhial'noy astmoy. [The formation of food allergies in children born to mothers with bronchial asthma]. Sbornik: Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG «Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey». 2019: 11–13. (in Russian).
 9. Boytsova E.A., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Lavrova O.V. Sposobodorazresheniya kak epigeneticheskiy faktor ranney realizatsii simptomov allergii u detey, rozhdennykh ot materey s bronkhial'noy astmoy. [Delivery method as an epigenetic factor in the early realization of allergy symptoms in children born to mothers with bronchial asthma]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 144–156. (in Russian).
 10. Boitsova E.V., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Lavrova O.V. Formation of food allergies in children born to mothers with bronchial asthma. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): A161.
 11. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Lavrova O.V., Boitsova E.A. Vaginal microbiota as an epigenetic factor of

REFERENCE

- early debut of allergic diseases in children born from mothers with bronchial asthma. В сборнике: Scientific research of the SCO countries: synergy and integration Materials of the International Conference. 2019: 58–65.
12. Orishak E., Listopadova A., Novikova V., Nilova L., Oganessian E. The changes intestinal microbiota in children with chronic diseases. *Neurogastroenterology and Motility*. 2018; 30(S1): 85–86.
 13. Zaslavskiy D.V., Novikova V.P., Chuprov I.N., Sydikov A.A., Khvedelidze M.G., Tatarskaya O.B. Probiotiki v profilaktike i terapii atopicheskogo dermatita u detey. [Probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2016; 11(2): 51–57. (in Russian).
 14. Turganova E.A., Kosenkova T.V., Novikova V.P. Osobennosti spektra sensibilizatsii u detey, stradayushchikh bronkhial'noy astmoy sredney stepeni tyazhesti. [Features of the spectrum of sensitization in children suffering from moderate bronchial asthma]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2018; 16(3): 23–27. (in Russian).
 15. Gurina O.P., Dement'yeva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N., Timokhina V.I. Osobennosti differentsirovki limfotsitov pri reaginovoy allergii u detey. [Features of differentiation of lymphocytes in reagin allergy in children]. *Meditinskaya immunologiya*. 2015; 17(4): 378–378. (in Russian).
 16. Listopadova A.P., Novikova V.P., Zamyatina YU.E., Nevskaya E.V., Gurina O.P., Varlamova O.N., Blinov A.E., Ashkrumova E.E., Parshutkina O. Yu., Nazhiganov O.N., Listopadova O.P. Sopostavleniya morfoloicheskikh osobennostey khronicheskogo ezofagita s urovnem tsitokinov i neuropeptidov u detey s soputstvuyushchimi allergicheskimi zabolevaniyami. [Comparison of the morphological features of chronic esophagitis with the level of cytokines and neuropeptides in children with concomitant allergic diseases]. *Medsina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 164–171. (in Russian).
 17. Novikova V.P., Listopadova A.P., Zamyatina YU.E., Karpeyeva YU.S., Gurina O.P., Varlamova O.N., Blinov A.E. Vliyaniye enterosorbtsii na tsitokinovyy status pri gastroduodenite i soputstvuyushchikh atopicheskikh zabolevaniyakh u detey. [The effect of enterosorption on the cytokine status in gastroduodenitis and associated atopic diseases in children]. *Medsina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 195–204. (in Russian).
 18. Novikova V.P., Listopadova A.P., Zamyatina YU.E., Karpeyeva YU.S., Gurina O.P., Varlamova O.P., Blinov A. Ye. K voprosu ob effektivnosti enterosorbtsii i mekhanizmach yeye vliyaniya pri atopicheskikh zabolevaniyakh u detey s khronicheskim gastroduodenitom. [To the question of the effectiveness of enterosorption and the mechanisms of its effect in atopic diseases in children with chronic gastroduodenitis]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2019; 17(1): 49–55. (in Russian).
 19. Novikova V.P., Listopadova A.P., Gurina O.P., Varlamova O.N., Dement'yeva E.A., Blinov A. Ye. Izmeneniye tsitokinovogo statusa u detey s khronicheskim gastritom i soputstvuyushchimi allergicheskimi zabolevaniyami na fone enterosorbtsii. [Changes in the cytokine status in children with chronic gastritis and concomitant allergic diseases on the background of enterosorption]. V sbornike: *Gastroenterologiya Rossii ot rozhdeniya do starosti (neonatologicheskoye, pediatricheskoye, terapevticheskoye, khirurgicheskoye i mediko-sotsial'nyye aspekty) i Geriatricheskoye chteniya: izbrannyye voprosy terapii lyudey starshikh vozrastnykh grupp Materialy II Rossiyskogo gastroenterologicheskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiyem*. 2019: 29–32. (in Russian).
 20. Novik G.A. Mekhanizmy allergicheskikh reaktsiy i metody allergoobsledovaniya v klinicheskoy praktike (diagnostika i differentsial'nyy diagnoz). [The mechanisms of allergic reactions and methods of allergy examination in clinical practice (diagnosis and differential diagnosis)]. *Uchebno-metodicheskoye posobiye*. SPb.; 2004: 76. (in Russian).
 21. Dement'yeva E. A., Gurina O.P. Immunologicheskoye izmeneniye, soprovozhdayushchiye razvitiye eksperimental'nogo neoplasticheskogo protsessa. [Immunological changes accompanying the development of an experimental neoplastic process]. *Pediatr*. 2015; 6(2): 96–108. (in Russian).
 22. Khaydukov S.V., Zurochka A.V. Voprosy sovremennoy protochnoy tsitometrii. [Issues of modern flow cytometry]. *Klinicheskoye primeneniye*. Chelyabinsk. 2008: 195. (in Russian).
 23. Pichugina L.V. Izmeneniye fenotipa limfotsitov pri nekotorykh patologiyakh [Changes in the phenotype of lymphocytes in some pathologies] (obzor literatury). M.; 2006: 36. (in Russian).
 24. Inngjerdingen M., Damaj B., Maghazachi A.A. Expression and regulation of chemokine receptors in human natural killer cells. *Blood*. 2001; 97: 367–375.
 25. Lambert C., Genin C. CD3 bright lymphocyte population reveal gamma-delta T cells. *Cytometry B Clinical Cytometry*. 2004; 61(1): 45–53.