

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БАЗОВОГО СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В НЕСТИМУЛИРОВАННЫХ ОБРАЗЦАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Лагерева Ю.Г.^{1,2}, Палицына О.В.³, Ищенко Н.В.¹

¹ ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург, Россия

² ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия

³ ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Базовая концентрация цитокинов в нестимулированных образцах периферической крови варьирует в зависимости от возраста, экологической ситуации в регионе проживания, уровня медицинского обслуживания и качества жизни, а также многих других факторов, что обуславливает необходимость определения «нормального» уровня цитокинов периферической крови для каждой возрастной группы с учетом региональных особенностей. Цель настоящего исследования состояла в исследовании ассоциированных с возрастом особенностей базового содержания отдельных цитокинов в нестимулированных образцах периферической крови практически здоровых детей и взрослых, проживающих в г. Екатеринбурге. Исследования проведены на базе лаборатории клинической иммунологии ГАУЗ СО «КДЦ» г. Екатеринбург. Исследованы образцы периферической крови 149 практически здоровых детей в возрасте от 7 месяцев до 18 лет (1 группа — 7–12 мес. (29 человек), 2 группа — 1–3 года (33 человека), 3 группа — 4–7 лет (29 человек), 4 группа 8–14 лет (26 человек), 5 группа 15–18 лет (32 человека) и 6 группа — 42 взрослых (19–45 лет)). Концентрацию цитокинов TNF α , IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 и IL-18 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Анализ полученных данных позволил выделить различные паттерны изменения базовой концентрации определяемых цитокинов в зависимости от возраста: IL-2 — увеличение концентрации к 1–3-летнему возрасту, стабильное содержание до 18 лет и снижение концентрации во взрослом возрасте; IFN γ — нулевое содержание у детей и подростков и повышение уровня во взрослом возрасте; IL-4 и IL-6 — стабильно невысокое содержание у детей и подростков со снижением до нуля у взрослых; IL-18, TNF α — максимальное содержание в возрасте до 7 лет с последующим снижением концентрации; IL-1 β , IL-17 — бимодальный вариант с максимумом содержания в 1–3 года и повторным увеличением концентрации у взрослых; практически стабильная базовая концентрация с небольшим повышением в 1–3 года (IL-10) и 15–18 лет (IL-8).

Максимальное базовое содержание большинства анализируемых цитокинов в нестимулированных образцах периферической крови обнаружено у детей в возрасте 1–3 года.

Ключевые слова: возраст, цитокины, дети, взрослые, нестимулированные образцы, периферическая кровь

Адрес для переписки:

Лагерева Юлия Геннадьевна
ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр»
620142, Россия, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, 78в.
Тел.: 8 (343) 205-82-58.
E-mail: anna-lagereva@yandex.ru

Address for correspondence:

Lagereva Yulia G.
Clinical Diagnostic Center
620142, Russian Federation, Yekaterinburg, 8 March str., 78v.
Phone: 7 (343) 205-82-58.
E-mail: anna-lagereva@yandex.ru

Образец цитирования:

Ю.Г. Лагерева, О.В. Палицына, Н.В. Ищенко
«Возрастные особенности базового содержания
цитокинов в нестимулированных образцах
периферической крови» // Российский
иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 2. С. 283–290.
doi: 10.46235/1028-7221-1007-ADP

© Лагерева Ю.Г. и соавт., 2021

For citation:

Yu.G. Lagereva, O.V. Palitsyna, N.V. Ischenko
“Age-dependent patterns of the baseline cytokine levels in
unstimulated peripheral blood samples”, Russian Journal of
Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021,
Vol. 24, no. 2, pp. 283–290.
doi: 10.46235/1028-7221-1007-ADP

DOI: 10.46235/1028-7221-1007-ADP

AGE-DEPENDENT PATTERNS OF THE BASELINE CYTOKINE LEVELS IN UNSTIMULATED PERIPHERAL BLOOD SAMPLES

Lagereva Yu.G.^{a, b}, Palitsyna O.V.^c, Ischenko N.V.^a

^a Clinical Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russian Federation

^b Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

^c B. Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. The cytokine levels in unstimulated peripheral blood samples differ in relation to age, living conditions (environmental situation, state of medical care, quality of life, etc). Thus, the essential task is to determine normal levels of peripheral blood cytokines for different age groups with respect to regional characteristics. This study aimed to investigate age-associated patterns of the baseline levels for some cytokines in unstimulated peripheral blood samples in healthy children and adults. The studies were carried out at the Laboratory of Clinical Immunology (Clinical and Diagnostic Centre, Yekaterinburg). Peripheral blood samples were taken in 149 healthy children aged from 7 months to 18 years. Group 1 was 7 to 12 months old (29 infants); group 2 was 1 to 3 years old (33 children); group 3 was 4 to 7 years old (29 children); 4th group was 8 to 14 years old (26 children); 5th group, 15 to 18 years old (32 children); and 6th group included 42 adults (19 to 45 years old). The concentrations of TNF α , IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, and IL-18 in blood serum were determined by common ELISA technique using Vector-Best kits (Novosibirsk, Russia). Analysis of the data made it possible to identify various patterns of age-dependent changes of baseline levels for the determined cytokines: IL-2 showed an increase in concentration by the age of 1-3 years, stable contents up to 18 years, and decreased concentrations in adulthood. IFN γ was at zero levels in children and adolescents, followed by increased levels in adults. IL-4 and IL-6 showed consistently low levels in children and adolescents, with a decrease to zero levels in adult subjects. IL-18, TNF α were at maximal levels at the age of below 7 years followed by a decrease in concentration; IL-1 β , IL-17 exhibited bimodal changes, with maximal contents at the age of 1-3 years, and repeated increase in adult age. Nearly stable baseline concentration was noted for IL-10, with a slight increase at 1-3 years, like as for IL-8, with a moderate increase at 15-18 years. For majority of analyzed cytokines, the maximal baseline contents in unstimulated peripheral blood samples were found in children aged 1-3 years.

Keywords: age, cytokines, children, adults, unstimulated samples, peripheral blood

Введение

Оценка цитокинового профиля привлекает внимание исследователей в связи с их ключевым участием в процессах межклеточных взаимодействий. Концентрацию цитокинов можно определять в самых разнообразных биологических жидкостях, тканях и клетках с диагностической и прогностической целью. Перечень заболеваний и состояний, при которых целесообразно оценивать уровень цитокинов, постоянно увеличивается. Помимо системных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани определение уровня цитокинов может использоваться в диагностике и терапии тяжелых бактериальных инфекций, таких как сепсис и пневмония у детей и взрослых [11]. В педиатрии определение уровня цито-

кинов применяется в диагностических целях при неонатальном сепсисе, туберкулезе, пневмонии, нейровоспалительных заболеваниях и гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе [11, 18]. Кроме того, в настоящее время широко проводятся исследования и разработка диагностических тестов с использованием цитокинов при вирусных респираторных инфекциях, астме, аутовоспалительных заболеваниях и расстройствах аутистического спектра.

Исследования «нормальной» концентрации цитокинов у практически здоровых детей, отличающиеся разнообразием обследуемых групп и методических подходов, легли в основу проведенного в 2017 г. Marie-Luise Decker и соавт. метаанализа [12], основным выводом которого является бесспорное влияние возраста как одного

из наиболее значимых факторов на базовый уровень концентрации цитокинов. Анализ опубликованных по этой теме результатов исследований свидетельствует также о значительных вариациях цитокиновых показателей в зависимости от условий жизни (экологическая ситуация в регионе проживания, уровень медицинского обслуживания и качества жизни), что обуславливает необходимость определения «нормального» уровня цитокинов периферической крови для каждой возрастной группы с учетом региональных особенностей. Таким образом, данные о базовом уровне цитокинового синтеза в разных возрастных группах с учетом региона проживания имеют принципиальное значение для интерпретации любого теста, основанного на измерении цитокиновой экспрессии, при этом представления о нормальном уровне цитокиновой экспрессии и базовом уровне их содержания у здоровых детей разного возраста крайне ограничены.

Цель настоящего исследования состояла в исследовании ассоциированных с возрастом особенностей базового содержания отдельных цитокинов (TNF α , IFN γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, IL-2, IL-17, IL-18) в нестимулированных образцах периферической крови практически здоровых детей и взрослых.

Материалы и методы

Исследования проведены на базе лаборатории клинической иммунологии МАУ Клинико-диагностический Центр (главный врач — д.м.н., профессор Бейкин Я.Б.) г. Екатеринбург. Исследованы образцы периферической крови 149 практически здоровых детей в возрасте от 7 месяцев до 18 лет (1-я группа — 7-12 мес. (29 человек), 2-я группа — 1-3 года (33 человека), 3-я группа — 4-7 лет (29 человек), 4-я группа 8-14 лет (26 человек), 5-я группа — 15-18 лет (32 человека) и 6-я группа — 42 взрослых (19-45 лет). Обследование женщин и подростков с установившимся менструальным циклом проводили в фолликулярную фазу на 5-7-й день менструального цикла. Концентрацию цитокинов TNF α , IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 и IL-18 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Измерение оптической плотности проводили с помощью ИФА-ридера Multiscan EX (Thermo Electron Corporation, Китай). Статистическую обработку материала проводили с использованием ППП Statistica 10 (StatSoft Inc.). Описательная статистика заключалась в определении медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25-го и

75-го процентилей, $Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Для сравнения количественных признаков в независимых группах применяли U-критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test).

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных (табл. 1) позволил выделить 6 основных паттернов изменения базовой концентрации определяемых цитокинов в зависимости от возраста:

1. Увеличение концентрации к 1-3-летнему возрасту, стабильное содержание до 18 лет и снижение концентрации во взрослом возрасте — IL-2.
2. Не определяемое содержание у детей и подростков и повышение уровня во взрослом возрасте — IFN γ .
3. Стабильно невысокое содержание у детей и подростков со снижением до неопределяемых значений у взрослых — IL-4 и IL-6.
4. Максимальное содержание в возрасте до 7 лет с последующим снижением концентрации — IL-18, TNF α .
5. Бимодальный вариант с максимумом содержания в 1-3 года и повторным увеличением концентрации у взрослых — IL-1 β , IL-17.
6. Практически стабильная базовая концентрация с небольшим повышением в 1-3 года (IL-10) и 15-18 лет (IL-8).

Наблюдаемый для IL-2 вариант изменения концентрации в зависимости от возраста тесно связан с естественной динамикой изменения соотношения и численности наивных Т-лимфоцитов, а также центральных и эффекторных Т-клеток памяти. Наивные Т-лимфоциты и центральные Т-клетки памяти способны в ответ на активацию синтезировать IL-2, но в меньшей степени продуцируют другие цитокины. В отличие от наивных клеток короткоживущие эффекторы, а также эффекторные клетки памяти и терминально-дифференцированные Т-эффекторы памяти способны к синтезу большого количества эффекторных молекул (гранзимов, перфорина и цитокинов, таких как IL-4, IFN γ , IL-17 и т.д.), в меньшей степени экспрессируя IL-2. С возрастом в периферической крови происходит постепенное снижение количества наивных Т-клеток и эффекторных клеток памяти и увеличение абсолютного содержания центральных Т-клеток памяти [3], что отражается на базовом содержании IL-2 в периферической крови у детей разного возраста и взрослых.

Поскольку основными продуцентами IFN γ являются Т-хелперы и Т-цитотоксические лимфоциты первого типа, а также NK-клетки, воз-

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CONCENTRATION OF CYTOKINES IN UNSTIMULATED PERIPHERAL BLOOD SAMPLES IN DIFFERENT AGE GROUPS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Цитокин Cytokine	Возрастные группы Age					
	1 7-12 мес. 7-12 months n = 29	2 1-3 года 1-3 years n = 33	3 4-7 лет 4-7 years n = 29	4 8-14 лет 8-14 years n = 26	5 15-18 лет 15-18 years n = 32	6 19-45 лет 19-45 years n = 42
пкг/мл pg/ml						
IL-2	5,92 (2, 6) 4,72-7,38	7,35 (1, 3, 5, 6) 6,50-9,96	6,10 (2, 6) 4,61-7,40	6,93 (6) 5,28-9,26	6,35 (2, 6) 4,69-7,32	4,11 (1, 2, 3, 4, 5) 1,02-5,75
IL-4	2,76 (6) 1,43-3,20	2,97 (6) 0,46-3,91	2,895 (6) 0,20-3,26	2,91 (6) 2,67-5,94	2,825 (6) 1,93-3,27	0 (1, 2, 3, 4, 5) 0,00-0,78
IL-6	2,81 (6) 0,00-3,41	3,41 (6) 2,34-5,67	2,975 (6) 1,795-5,180	3,075 (6) 2,2-5,6	2,99 (6) 2,36-4,09	0 (1, 2, 3, 4, 5) 0,00-2,04
IL-1β	0,262 (2, 6) 0,00-1,89	3,29 (1, 3, 5) 0,0-4,5	1,435 (2) 0,000-2,435	1,055 (6) 0,0-2,5	0 (2, 6) 0,000-2,715	1,7135 (1, 5) 0,867-2,640
IL-17	9,56 (5, 6) 4,55-17,60	13,2 (4, 5, 6) 5,12-16,40	8,15 (5) 5,69-12,10	6,685 (2) 4,35-10,80	5,815 (1, 2, 3) 4,515-8,100	7,5 (1, 2) 2,5-10,6
IL-18	102,48 (6) 77,7-196,7	124 (6) 78,6-174,4	139,4 (4, 5, 6) 99,92-214,20	106,7 (3) 85,94-135,20	104,7 (3) 63,83-153,20	96,16 (2, 3) 68,77-125,20
IL-10	12,25 (6) 4,58-16,04	13,24 (6) 7,97-23,79	8,96 (6) 5,12-14,62	13,95 (6) 5,15-17,53	8,94 (6) 5,24-14,89	9,58 (2) 5,46-13,90
IFNγ	0 (6) 0	0 (6) 0,00-4,61	0 (6) 0,00-3,51	0 (6) 0,0-2,6	0 (6) 0,00-3,82	3,41 (1, 2, 3, 4, 5) 0,14-7,49
TNFα	4,04 (4,5,6) 2,88-4,88	4,49 (4,5,6) 2,62-6,55	3,665 (4,6) 2,385-5,51	1,86 (1,2,3) 0,66-4,07	2,945 (1,2,6) 1,615-4	1,415 (1,2,3,5) 0,331-2,68
IL-8	5,92 (6) 3,85-11,81	5,67 (6) 2,95-9,74	5,73 (6) 2,46-10,10	4,3 (5) 3,38-6,62	7,555 (4) 3,90-10,65	4,604 (6) 1,797-9,340

Примечание: значения в скобках указывают на значимые различия в группах, p < 0,05.

Note. Values in parentheses indicate significant group differences, p < 0.05.

растные закономерности содержания этих субпопуляций лимфоцитов безусловно оказывают влияние на базовую концентрацию данного цитокина. Как показали результаты ранее проведенных исследований, в 7-12 мес. возрасте у детей значительно снижено содержание Th1 и Tc1 лимфоцитов. Далее, увеличение относительного содержания этих субпопуляций лимфоцитов происходит в логарифмической зависимости

от возраста [3], коррелируя с образованием пула Т-лимфоцитов памяти. В результате у детей и подростков IFNγ экспрессируется в низких или даже неопределяемых концентрациях в связи с низкой IFNγ-продуцирующей способностью Т-лимфоцитов и относительно небольшим содержанием эффекторных клеток памяти и терминально-дифференцированных Т-эффекторов памяти соответствующего типа, в то время как у

взрослых их более высокое содержание обуславливает и более высокую фоновую концентрацию $IFN\gamma$. Кроме того, NK-клетки новорожденных, также являющиеся продуцентами $IFN\gamma$, мало чувствительны к активации IL-2 и IL-15 и секретируют ограниченное количество $IFN\gamma$ [1]. $IFN\gamma$ является ключевым цитокином, продуцируемыми клетками врожденной и адаптивной иммунной системы и участвующим в иммунном ответе на многие патогены в раннем детстве [19]. По-видимому, более низкая экспрессия этого цитокина у младенцев и детей младшего возраста обуславливает повышенную восприимчивость к инфекционным заболеваниям в раннем детстве и связана с неэффективностью диагностики, основанной на экспрессии данного цитокина [10, 19]. Важно отметить, что, поскольку $IFN\gamma$ включен в диагностические тесты и является, наряду с $TNF\alpha$ мишенями для лекарств, необходимо учитывать изменения в их базовой концентрации в детстве при выборе пороговых значений теста для дозирования лекарств, влияющих на эти цитокины.

Еще два цитокина, продуцируемые в том числе Th2-, Tc2-лимфоцитами, уровень которых также должен в какой-то степени зависеть от возрастных закономерностей содержания основных клеток-продуцентов, IL-4 и IL-6, демонстрируют стабильно невысокую базовую концентрацию у детей и подростков со снижением практически до нуля у взрослых. Как показывают проведенные ранее исследования, на фоне сниженного содержания Th1- и Tc1-клеток количество Th2-лимфоцитов у 7-12-мес. детей соответствует возрастной норме взрослых людей, а абсолютное содержание Tc2-лимфоцитов даже выше, чем во всех остальных возрастных группах. К причинам относительно более высокого содержания Th2-субпопуляции у детей первого года жизни относят: апоптоз стимулированных Th1-лимфоцитов, эпигенетические трансформации, влияющие на дифференцировку Th2-лимфоцитов и т.д. [20]. У детей старше одного года абсолютное количество Th2- и Tc2-лимфоцитов (за исключением подростков с относительно более низким содержанием Th2-клеток) значительно не отличается от содержания этих субпопуляций у взрослых. Однако с возрастом увеличивается содержание «антагонистических» субпопуляций Th1- и Tc1-лимфоцитов, оказывающих ингибирующее влияние на синтез цитокинов Th2-типа. Четыре исследования изучали связанные с возрастом изменения концентраций IL-13, цитокина, «дублирующего» IL-4, также продуцируемого Th2-клетками. В трех из них было показано снижение

его концентрации с возрастом [13, 16]. Кроме того, IL-4 и IL-6 продуцируются и другими типами клеток нелимфоидной природы (тучные клетки, макрофаги, клетки эндотелия и т.д.), изменение содержания и функциональной активности которых также может оказывать влияние на их концентрацию.

Близкой по характеру является динамика изменения в зависимости от возраста концентраций IL-18 и $TNF\alpha$. Оба этих цитокина демонстрируют максимальное содержание в возрасте до 7 лет с последующим снижением концентрации у взрослых. Оба цитокина обладают про-воспалительным действием. $TNF\alpha$ секретируют нейтрофилы, эндотелиальные и эпителиальные клетки, эозинофилы, тучные клетки, В- и Т-лимфоциты при их вовлечении в воспалительный процесс [7]. В свою очередь IL-18 синтезируется в том числе дендритными клетками. Но основными продуцентами данных цитокинов являются моноциты и макрофаги. В этой связи показательной является динамика изменения численности моноцитов периферической крови в разных возрастных группах. Если абсолютное содержание гранулоцитов, а также содержание фагоцитирующих гранулоцитов (функционально активных) значимо не отличается у детей разных возрастных групп и взрослых, то содержание моноцитов повышено у детей младшего возраста, отличаясь от показателей в старших возрастных группах. Активность врожденного иммунитета, по-видимому, компенсирует у детей младшего возраста функциональную незрелость системы адаптивного иммунитета.

Бимодальным вариантом с максимумом содержания в 1-3 года и повторным увеличением концентрации у взрослых характеризуется концентрация IL-1 β и IL-17. Основными продуцентами обоих цитокинов являются моноциты-макрофаги, кроме того, IL-17 продуцируется также Th17-субпопуляций Т-хелперов и подобной субпопуляций Т-цитотоксических лимфоцитов. Повышенное содержание данных цитокинов у детей младшего возраста, по-видимому, также связано с более высоким содержанием моноцитов. Существует также мнение о том, что с возрастом происходит постепенный прирост субпопуляции Th17 по мере формирования пула Т-клеток памяти Th17-типа [5]. В свою очередь под влиянием IL-17 макрофаги усиленно синтезируют и выделяют провоспалительные цитокины, в частности IL-1 β , что находится в прямой зависимости от дозы исследуемого цитокина [6].

В целом, возраст 1-3 года характеризуется максимальным содержанием целого ряда анали-

зируемых цитокинов, включая IL-2, IL-4, IL-6, IL-1 β , IL-10, IL-17 и TNF α . В этом возрасте повышается антигенная нагрузка (свобода передвижения, общение со взрослыми, детьми). Созревают Th-клетки и повышается чувствительность В-лимфоцитов к действию цитокинов [4].

Минимальные уровни цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-18, TNF α , наблюдаются во взрослом возрасте с 19 до 45 лет, тогда как IL-17 и IL-1 β демонстрируют свой минимум в возрасте 15-18 лет.

Практически стабильная базовая концентрация вне зависимости от возраста характерна для IL-10 и IL-8. Анализ опубликованных данных ранее проведенных исследований показал, что концентрация IL-10 в нестимулированных образцах не характеризуется возрастной ассоциацией, однако 6 из 11 исследований, исследующих стимулированные образцы, показали связанное с возрастом снижение под действием некоторых активаторов [9, 15]. Важнейшей биологической функцией IL-8 является высочайшая активность хемоаттрактанта для нейтрофилов, базофилов и Т-лимфоцитов. Он стимулирует секрецию гистамина базофилами и является одним из стимуляторов ангиогенеза. IL-8 вызывает экспрессию молекул клеточной адгезии и усиливает прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам (с последующей их дегрануляцией) и субэндотелиальным матричным белкам, что свидетельствует о его основной роли в опосредовании воспалительного ответа [2].

Сравнение полученных нами результатов с данными подобных исследований провести затруднительно по ряду причин. Во-первых, многие цитокины экспрессируются в низких или даже неопределяемых концентрациях (IFN γ). Кроме того, в разных исследованиях сильно различается возрастной диапазон обследуемых групп от младенцев до 6 месяцев, детей до 5 лет, только подростков или охватывающих широкий возрастной диапазон [8, 14, 17]. В исследованиях с участием детей узкого возрастного диапазона анализ влияния возраста на содержание цитокинов обычно не проводился. К сожалению исследования, в которых использовались как стимулированные, так и нестимулированные образцы, в основном описывают линейные закономерности, поскольку результаты анализировались в более крупных возрастных группах, что не позволяет анализировать более сложные образцы экспрессии цитокинов.

Выводы

1. Анализ полученных данных позволил выделить различные паттерны изменения базовой концентрации определяемых цитокинов в зависимости от возраста.

2. Максимальное базовое содержание большинства анализируемых цитокинов в нестимулированных образцах периферической крови, включая IL-2, IL-4, IL-6, IL-1 β , IL-10, IL-17 и TNF α , характеризует детей в возрасте 1-3 года.

Список литературы / References

1. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Абатурова Н.И., Бабич В.Л. Эволюция и возрастные особенности врожденной и адаптивной иммунной системы // Современная педиатрия, 2016. Т. 3, № 74. С. 56-61. [Abaturov A.E., Agafonova E.A., Abaturova N.I., Babich V.L. Evolution and age characteristics of the innate and adaptive immune system. *Sovremennaya pediatriya = Modern Pediatrics*, Vol. 3, no. 74, pp. 56-61. (In Russ.)]
2. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Цитокины ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей // Детские инфекции, 2018. Т. 17, № 1. С. 17-22. [Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Melnikova I.M. The Role of Cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-8 in the Immune Response in Infectious Lesions of CNS in Children. *Detskiye infektsii = Children Infections*, 2018, Vol. 17, no. 1, pp. 17-22. (In Russ.)]
3. Лагерева Ю.Г., Меньшиков С.В., Савинова Т.Л., Бейкин Я.Б., Черешнев В.А. Оценка содержания различных Т-эффекторных субпопуляций у детей и взрослых методом внутриклеточного окрашивания цитокинов // Медицинская иммунология, 2012. Т. 14, № 4-5. С. 295-304. [Lagereva Yu.G., Menshikov S.V., Savinova T.L., Beikin Ya.B., Chereshev V.A. Assessment of the content of various T-effector subpopulations in children and adults by intracellular cytokine staining. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 4-5, pp. 295-304. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-295-304.
4. Снимщикова И.А. Курс лекций по частной иммунологии. Ореол: ОГУ, 2015. 120 с. [Snimshchikova I.A. A course of lectures on private immunology]. Orel: Oryol State University, 2015. 120 p.
5. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Петричук С.В., Закиров Р.Ш., Курбатова О.В., Копыльцова Е.А., Комах Ю.А. Изменение уровня субпопуляций Т-регуляторных клеток и Т-хелперов в периферической крови здоровых людей в зависимости от возраста // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 4. С. 409-420.

[Toptygina A.P., Semikina E.L., Petrichuk S.V., Zakirov R.Sh., Kurbatova O.V., Kopyltsova E.A., Komakh Yu.A. Age – dependent changes of T-regulatory and Th17 subset levels in peripheral blood from healthy humans. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 4, pp. 409-420. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-409-420.

6. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Линькова Н.С., Проняева В.Е. Влияние пептидных биорегуляторов и цитокинов на продолжительность жизни и возрастные изменения системы гемостаза // Успехи физиологических наук, 2013. Т. 44, № 1. С. 39-54. [Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Linkova N.S., Pronyaeva V.E. Effect of Peptide Bioregulators and Cytokines on Life Span and Age-Related Changes of Hemostasis. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physiological Sciences*, 2013, Vol. 44, no. 1, pp. 39-54. (In Russ.)]

7. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. Yarilin A.A. Immunology: tutorial. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.

8. Berdat P.A., Wehrle T.J., Küng A., Achermann F., Sutter M., Carrel T.P., Nydegger U.E. Agespecific analysis of normal cytokine levels in healthy infants. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2003, Vol. 41, no. 10, pp. 1335-1339.

9. Burl S., Townend J., Njie-Jobe J., Cox M., Adetifa U.J., Touray E., Philbin V. J., Mancuso C., Kampmann B., Whittle H., Jaye A., Flanagan K.L., Levy O. Age-dependent maturation of Toll-like receptor-mediated cytokine responses in Gambian infants. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 4, e18185. doi: 10.1371/journal.pone.0018185.

10. Connell T.G., Tebruegge M., Ritz N., Bryant P.A., Leslie D., Curtis N. Indeterminate interferon-gamma release assay results in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2010, Vol. 29, no. 3, pp. 285-286.

11. Decker M.L., Gotta V., Wellmann S., Ritz N. Cytokine profiling in healthy children shows association of age with cytokine concentrations. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 17842, pp. 1-10.

12. Decker M.L., Grobusch M.P., Ritz N. Influence of age and other factors on cytokine expression profiles in healthy children – a systematic review. *Front. Pediatr.*, 2017, Vol. 5, no. 255, pp. 1-12.

13. Djuardi Y., Supali T., Wibowo H., Heijmans B.T., Deelen J., Slagboom E.P., Houwing-Duistermaat J.J., Sartono E., Yazdanbakhsh M. Maternal and child cytokine relationship in early life is not altered by cytokine gene polymorphisms. *Genes Immun.*, 2016, Vol. 17, no. 7, pp. 380-385.

14. Dorn L.D., Gayles J.G., Engeland C.G., Houts R., Cizza G., Denson L.A. Cytokine patterns in healthy adolescent girls: heterogeneity captured by variable and person-centered statistical strategies. *Psychosom. Med.*, 2016, Vol. 78, no. 6, pp. 646-656.

15. Eriksson M., Sartono E., Martins C.L., Balé C., Garly M.L., Whittle H., Aaby P., Pedersen B.K., Yazdanbakhsh M., Erikstrup C., Benn C.S. A comparison of *ex vivo* cytokine production in venous and capillary blood. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007, Vol. 150, no. 3, pp. 469-476.

16. Figueiredo C.A., Alcântara-Neves N.M., Veiga R., Amorim L.D., Dattoli V., Mendonça L.R., Junqueira S., Genser B., Santos M., de Carvalho L.C.P., Cooper P.J., Rodrigues L., Barreto M. L. Spontaneous cytokine production in children according to biological characteristics and environmental exposures. *Environ. Health Perspect.*, 2009, Vol. 117, no. 5, pp. 845-849.

17. Kleiner G., Marcuzzi A., Zanin V., Monasta L., Zauli G. Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators Inflamm.*, 2013, Vol. 2013, 434010. doi: 10.1155/2013/434010.

18. Kothur K., Wienholt L., Brilot F., Dale R.C. CSF cytokines/chemokines as biomarkers in neuroinflammatory CNS disorders: a systematic review. *Cytokine*, 2016, Vol. 77, pp. 227-237.

19. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 7, no. 5, pp. 379-390.

20. Li L., Lee H.H., Bell J.J., Gregg R.K., Ellis J.S., Gessner A., Zaghoulani H. IL-4 utilizes an alternative receptor to drive apoptosis of Th1 cells and skews neonatal immunity toward Th2. *Immunity*, 2004, Vol. 20, no. 4, pp. 429-440.

Авторы:

Лагерева Ю.Г. — д.б.н., заведующая лабораторией иммунологии ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр»; старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Lagereva Yu.G., PhD, MD (Biology), Head, Laboratory of Immunology, Clinical Diagnostic Center; Leading Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Палицына О.В. — студент кафедры медицинской биохимии и биофизики биологического факультета Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

Palitsyna O.V., Student, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Faculty of Biology, Institute of Natural Sciences and Mathematics, B. Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russian Federation

Ищенко Н.В. — врач лаборатории иммунологии ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург, Россия

Ischenko N.V., Doctor, Laboratory of Immunology, Clinical Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 17.05.2021

Принята к печати 17.06.2021

Received 17.05.2021

Accepted 17.06.2021