

А.С. Каракушикова, К.В. Рахимова, Г.М. Абдуллаева

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

Обобщены результаты собственных исследований иммунного статуса недоношенных детей в раннем неонатальном периоде, рожденных от матерей, у которых течение беременности и родов относится к категории высокого риска. Полученные клинико-иммунологические данные позволяют предполагать наличие прямой зависимости тяжести и вида перинатальной патологии от недостаточности иммунной защиты недоношенных новорожденных. Обсуждаются возможные общие и частные различия перинатальной патологии у недоношенных детей, которые могут быть выявлены в раннем неонатальном периоде и иметь прогностическое значение.

Контактная информация:

Каракушикова Айгуль Садвакасовна – доц. каф. общей и клинической иммунологии и аллергологии, проректор Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова

Адрес: Республика Казахстан 050012 г. Алматы, ул. Толе би, 88

Тел.: (727) 292-68-22, 292-77-00, **E-mail:** sirim@mail.ru

Статья поступила 17.06.10, принята к печати 28.09.11.

Ключевые слова: недоношенные дети, перинатальная патология, церебральная ишемия, синдром дыхательных расстройств, задержка внутриутробного развития плода, адаптационные механизмы, показатели иммунитета.

Authors summarized results of proper studies of immune state in early neonatal period in neonates born by mothers with complicated pregnancy and delivery from group with high degree of risk. Clinical and immunological data of present study permit to suppose direct correlation of severity and type of perinatal pathology and insufficiency of immune response in premature born neonates. Authors discuss possible general and particular immunological criteria of different perinatal pathology in premature born neonates, which can be detected in early neonatal period and can be prognostic criteria.

Key words: premature born neonates, perinatal pathology, cerebral ischemia, syndrome of respiratory disorders, delay of intrauterine development, adaptive mechanisms, parameters of immunity.

Одной из важных составляющих социально-экономического благополучия общества является качественное выхаживание детей, родившихся раньше срока. Известно, что на долю преждевременно родившихся детей приходится основная часть перинатальной, неонатальной и детской патологии [1, 2]. Проблеме недоношенности новорожденных в последние годы уделяется пристальное внимание перинатологов Казахстана [3, 4]. В связи с переходом на рекомендованные ВОЗ критерии живорожденности, внедряются методы безопасного материнства, единая система первичной реанимации и выхаживания недоношенных детей, все шире используются продленная и высокочастотная ИВЛ, заместительная терапия препаратами сурфактанта, иммуноглобулинов в лечении критических состояний неонатального периода. Все это повышает возможности выхаживания и выживаемости недоношенных детей [5].

Несмотря на значительные успехи, связанные с использованием современных технологий для выхаживания, диагностики и лечения недоношенных новорожденных, ряд вопросов, касающихся раскрытия онтогенетических аспектов неонатальной адаптации остаются до настоящего времени малоизученными. Кроме того, современные требования, предъявляемые к оценке процессов адаптации новорожденного ребенка, предусматривают комплексный подход, позволяющий охарактеризовать совокупность данных, определяющих онтогенез как единый процесс индивидуального развития ребенка с учетом гетерохронности, неравномерности и системности различных функциональных единиц [6, 7].

Взаимодействие органов и систем в условиях целостного организма у недоношенных детей в течение первых месяцев жизни характеризуется лабильностью регуляции, истощаемостью и разобщенностью механизмов адаптации [8]. Иммунная система новорожденного является определяющей, отвечающей за сохранение постоянства внутренней среды организма, особенно в условиях постнатальной адаптации. Состояние иммунной системы, по мнению Н.Н. Володина и соавт. [9], с учетом эффективных лечебных и реабилитационных мероприятий обуславливает выживание ребенка.

Известно, что мобилизация факторов врожденного и адаптивного иммунитета у новорожденных детей подчинена общим закономерностям адаптации, однако их характеристика при различных патологических состояниях у недоношенных остается недостаточно изученной [10, 11].

Основные показатели цитокинового статуса у детей, родившихся преждевременно, рассматриваются как достаточно информативные маркеры, отражающие систему адаптационных механизмов [12, 13]. Однако в клинической практике недостаточно изучены критерии, определяющие степень, характер и глубину поражения адаптационных механизмов у недоношенных новорожденных. Не до конца расшифрованы иммунологические аспекты, способствующие возникновению локальных или генерализованных форм патологических процессов у недоношенных детей. В данном контексте особую актуальность приобретает комплексное изучение онтогенетических особенностей адаптации у недоношенных детей, что позволяет разработать критерии ранней диагностики, дать прогностическую оценку реализации патологических состояний постнатального периода.

Целью данных исследований является оценка клинического состояния недоношенных детей с перинатальной патологией на основании анализа динамики показателей иммунного статуса.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 78 недоношенных новорожденных с перинатальной патологией, родившихся при сроках гестации (ГВ) от 28 до 34 недель беременности, с массой тела (МТ) менее 2000 г, которые были разделены на следующие группы.

1-ю группу составили 28 (35,9%) недоношенных детей с патологией ЦНС – церебральная ишемия различной степени тяжести. Среднее значение МТ составило $1988,0 \pm 32,9$ г, ГВ $30 \pm 0,44$ нед. В структуре клинических синдромов церебральной патологии в 55,2% случаев наблюдался синдром угнетения, в 44,7% – гипертензионно-гидроцефальный синдром, у 32 (33,7%) – синдром вегето-висцеральных нарушений.

Во 2-ю группу вошли 24 (30,8%) недоно-

шенных с респираторной патологией, МТ $1299 \pm 32,3$ г, ГВ $31 \pm 0,3$ нед. В 94,6% случаев констатированы признаки синдрома дыхательных расстройств (СДР) I–II степени, у 5,4% – III степени, асфиксия – у 44,5% пациентов. Внутриутробная пневмония диагностирована у 15% детей. Расстройство дыхания (8,5%) потребовало перевода на вспомогательную или ИВЛ.

3-ю группу составили 15 (19,2%) недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), МТ $1190 \pm 30,1$ г, ГВ $32,8 \pm 0,3$ нед. У 74,5% доминировал дистрофический процесс.

4-я контрольная группа «условно здоровых» недоношенных – 11 (14,1%) детей с МТ $1991,0 \pm 26,3$ г, ГВ $33,9 \pm 0,5$ нед. Результаты обследования детей (общий анализ крови, мочи, биохимические показатели крови, ИФА) позволили исключить наличие патологического процесса. Показатели недоношенных детей контрольной группы были использованы в качестве «условной нормы» для оценки показателей у недоношенных детей групп сравнения.

Материалом для иммунологического исследования служила пуповинная кровь, которую собирали со стороны плаценты в количестве 10 мл (5 мл с гепарином и 5 мл без гепарина). Затем у недоношенных новорожденных в конце раннего неонатального периода был проведен забор периферической венозной крови для исследования динамики гемограммы на 7-й день жизни. Из пуповинной и венозной крови путем центрифугирования была получена сыворотка, которую в последующем исследовали – анализировали лейкоцитарную формулу; мононуклеарные клетки выделяли в градиенте плотности фиколл–верографин $\rho = 1,078$ г/мл (Фримель Ф., 1998). Количественное определение субпопуляционного состава лимфоцитов крови проводили методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием панелей моноклональных антител к поверхностным дифференцировочным антигенам лимфоцитов: общие зрелые Т-лимфоциты (CD3+), Т-лимфоциты хелперы (CD4+), Т-лимфоциты киллеры (CD8+), естественные киллерные клетки (CD16+), В-лимфоциты (CD20+), лимфоциты, несущие рецептор к IL2 (CD25+), лимфоциты, несущие Fas-рецептор (CD95+). Исследование концентрации цитокинов IL1 β , IL2, IL10, IFN γ и иммуноглобулинов классов G, M определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов реактивов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Результаты и их обсуждение

Показатели гемограмм недоношенных детей с перинатальной патологией в периоде новорожденности имели свои особенности. Нарушения соотношения состава форменных элементов крови в период новорожденности отмечались у подавляющего большинства недоношенных детей с перинатальной патологией. Во всех группах наблюдений выявлена анемия средней степени тяжести, которая в 1-й и 2-й группах носила регенераторный

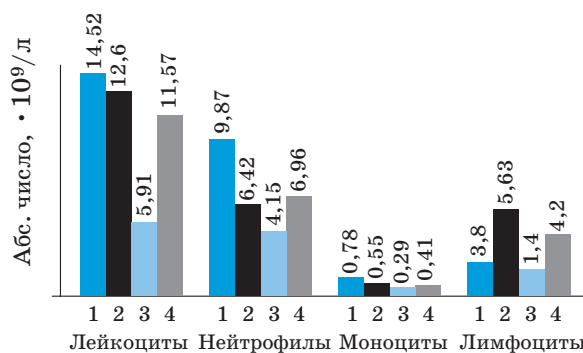


Рисунок. Сравнительная характеристика показателей лейкограммы пуповинной крови у недоношенных детей.

1 – 1-я группа, 2 – 2-я группа, 3 – 3-я группа, 4 – контрольная группа.

характер, а в 3-й группе – гипорегенераторный характер.

Большой разброс значений по показателям белой крови отмечен у всех недоношенных детей с перинатальной патологией (рис. 1). Состояние лейкопоза у недоношенных новорожденных имело определенные отличия.

У недоношенных детей 1-й группы наблюдался лейкоцитоз ($14,5 \pm 0,84 \cdot 10^9/\text{л}$). Значения лейкоцитов превышали в 1,3 раза средние величины, взятые за контроль. Выраженная лейкопения отмечена у 81% недоношенных детей 3-й группы. У этих детей отмечены также низкие значения показателей клеток, входящих в фагоцитарную систему, как моноцитов, так и полинуклеарных нейтрофильных гранулоцитов, что сочеталось с общей сниженной направленностью гуморального иммунитета, характерной для недоношенных детей с ЗВУР. Абсолютные показатели нейтрофилов во 2-й группе были практически сходны с данными контрольной группы, тогда как содержание нейтрофилов у детей 1-й группы превышали в 1,4 раза средние значения контроля. Тем не менее, в каждой группе у недоношенных детей наблюдались нейтропения и нейтрофилез, что, очевидно, зависело от ГВ детей.

Моноцитоз в анализах крови недоношенных новорожденных 1-й и 2-й групп встречался в 3 раза чаще, чем в 3-й группе. Средние значения моноцитарных клеток у недоношенных детей 2-й группы по сравнению с контролем были выше в 1,3 раза, при этом почти двукратное повышение моноцитов по отношению к контролю отмечено у недоношенных детей с церебральной ишемией. Высокий удельный вес лимфоцитов, превышавший контроль, определен только в 2-й группе, с тенденцией к снижению в остальных сравниваемых группах. Значительный абсолютный дефицит лимфоцитов ($1,47 \pm 0,48 \cdot 10^9/\text{л}$), в 3 раза ниже показателей контроля ($4,2 \pm 0,31 \cdot 10^9/\text{л}$), был зарегистрирован у недоношенных детей с ЗВУР.

Таблица 1

Показатели иммунного профиля недоношенных детей на 7-й день жизни

Показатели иммунного профиля, М±m		1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
		(n=28)	(n=24)	(n=15)	(n=11)	
CD3+	%	50,9±3,16	54,2±3,21	40,6±2,22	52,3±1,73	1-2, 1-3>0,05
	10 ⁹ /л	1,28±0,13	2,12±0,08	0,74±0,12	1,84±0,2	1-2<0,05; 2-3<0,01
CD4+	%	20,4±8,8	16,8±8,2	14,3±3,4	32,1±4,28	1-2, 1-3>0,05
	10 ⁹ /л	1,13±0,12	0,93±0,11	0,75±0,11	1,54±0,08	1-3<0,01
CD8+	%	29,5±2,26	27,2±2,14	19,4±1,3	24,3±2,45	1-3<0,05
	10 ⁹ /л	1,07±0,09	0,89±0,06	0,45±0,07	0,82±0,13	1-3<0,01; 2-3<0,05
CD20+	%	22,4±3,96	23±4,91	18,1±3,72	16±3,7	1-2, 1-3>0,05
	10 ⁹ /л	0,87±0,12	0,93±0,11	0,61±0,08	0,56±0,02	1-2, 2-3<0,05
CD16+	%	18±1,9	17,8±1,55	14,1±1,20	15,9±1,43	1-2, 1-3>0,05
	10 ⁹ /л	0,98±0,07	0,62±0,04	0,34±0,01	0,74±0,09	1-2<0,01; 2-3<0,05
CD25+	%	19,8±1,12	17,3±0,41	6,54±1,26	13,6±1,23	1-3; 2-3<0,05
	10 ⁹ /л	0,44±0,02	0,79±0,01	0,27±0,03	0,87±0,02	1-2; 2-3<0,01
CD95+	%	15,7±1,91	16,8±1,44	16,1±1,34	13±2,07	1-2, 1-3, 2-3>0,05
	10 ⁹ /л	0,68±0,06	0,71±0,02	0,72±0,02	0,46±0,08	1-2, 1-3, 2-3>0,05

Таким образом, у недоношенных детей с перинатальной патологией показатели лейкограммы характеризовались большим разнообразием и указывали на незаконченное становление костно-мозгового барьера, проницаемость которого в условиях патологии была повышена для молодых незрелых клеток. Изменения в лейкоцитарной формуле также отражали состояние иммунологической реактивности организма ребенка. Так, при исследовании параметров иммунного статуса недоношенных с перинатальной патологией были получены следующие результаты (табл. 1). У недоношенных детей с поражением ЦНС было установлено выраженное повышение количества CD8+ и CD16+ в 1,3 раза (1,07±0,09 и 0,98±0,07 · 10⁹/л соответственно) на фоне снижения количества CD3+ в 1,4 раза (1,28±0,13 · 10⁹/л) и CD4+ лимфоцитов в 1,4 раза (1,13±0,12 · 10⁹/л) по сравнению с показателями контрольной группы.

Иммунный статус недоношенных детей с поражением органов дыхания отличался значительным увеличением содержания CD3+ и CD95+ в популяционном составе Т-лимфоцитов при низких показателях CD4+ по сравнению с контролем и 1-й группой (p<0,05). На напряжение гуморального звена указывали повышение количества CD20+ (0,93±0,11 · 10⁹/л) и концентрации IgG (2,31±0,07 г/л), превышавшие показатели контроля (в 1,7 и 2,2 раза), 1-й группы (в 1,1 и 1,2 раза), 3-й группы (в 1,5 и 1,8 раза) соответственно. У детей с ЗВУР дефицит Т-клеточного иммунитета характеризовался достоверным снижением (p<0,001) количества CD3+ в 2,5 раза (0,74±0,12 · 10⁹/л), CD4+ в 2,0 раза (0,75±0,11 · 10⁹/л) и CD8+ лимфоцитов в 1,8 раза (0,45±0,07 · 10⁹/л); повышением (p<0,05) показателей CD95+ в 1,6 раза (0,72±0,02 · 10⁹/л) по сравнению с показателями, взятыми за контроль.

Значительное содержание клеток с маркерами ранней активации CD25+, достоверно превышавшее в 1,8 и 2,9 раза аналогичные показатели 1-й и 3-й групп, было зарегистрировано во 2-й группе (0,79±0,01 · 10⁹/л), однако по сравнению с контролем (0,87±0,02 · 10⁹/л) оно было снижено в 1,1 раза.

Следует отметить, что во всех группах имел место одинаковый уровень активации Fas-индуцированного апоптоза (CD95+), в среднем в 1,5 раза превышавший контроль (0,46±0,08 · 10⁹/л). На фоне гемодинамических нарушений, гипоксии и ЗВУР, очевидно, запускаются механизмы, приводящие к нарушению репликации ДНК, что обуславливает повышенный апоптоз. В противовес дефициту Т-клеточного иммунитета показатели гуморального иммунитета в 3-й группе компенсаторно повышались за счет увеличения количества CD20+ в 1,1 раза (0,61±0,08 · 10⁹/л) по отношению к контрольным показателям.

Для выявления особенностей состояния гуморальных факторов иммунитета были проанализированы данные по содержанию иммуноглобулинов у недоношенных детей с перинатальной патологией. Как свидетельствуют полученные результаты, концентрация IgG в сыворотке крови (1,27±0,01 г/л) у недоношенных детей со ЗВУР по сравнению с другими группами была снижена в 1,5–1,8 раза, в то время как в сравнении с показателями группы контроля (1,04±0,05 г/л) отмечалось незначительное повышение (p<0,05). Развитие церебральной патологии, а также респираторных расстройств сопровождалось значительным повышением IgG (1,91±0,03 и 2,31±0,07 г/л соответственно) по сравнению с контролем (p<0,01). При анализе содержания IgM зарегистрировано его снижение в 1,8 раза у недоношенных детей со ЗВУР (0,021±0,03 г/л) и в

Таблица 2

Показатели цитокинового профиля у недоношенных детей на 7-й день жизни

Цитокины, пг/мл	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
	(n=28)	(n=24)	(n=15)	(n=11)	
IL1 β	18,4 \pm 3,07	12,8 \pm 1,58	15,9 \pm 5,76	13,5 \pm 2,70	1-2, 1-4<0,01; 1-3, 3-4<0,05
IL2	71,2 \pm 3,08	78,6 \pm 3,82	46,1 \pm 2,44	63,8 \pm 3,01	1-4<0,01; 1-3<0,001
IL10	4,69 \pm 0,84	5,24 \pm 1,21	11,5 \pm 2,36	10,2 \pm 2,09	1-3, 1-4<0,01
IFN γ	11,9 \pm 1,65	14,9 \pm 2,80	8,42 \pm 1,32	11,3 \pm 2,02	2-3<0,01

1,4 раза у детей с церебральной ишемией (0,028 \pm 0,01 г/л) по сравнению с контролем (0,039 \pm 0,01 г/л), тогда как у недоношенных детей с респираторной патологией выявлена тенденция к его повышению (0,051 \pm 0,04 г/л).

При всем многообразии характеристик патологического процесса продолжительность и интенсивность его следует рассматривать с точки зрения взаимодействия эффекторных звеньев иммунной системы, участие которых во многом обусловлено каскадом и соотношением между собой продукции цитокинов и их противовоспалительных аналогов.

Анализ эндогенной продукции IFN γ у наблюдаемых недоношенных детей показал неоднозначность изменений его в группах (табл. 2). Среднее содержание IFN γ в сыворотке крови на 7-й день жизни недоношенных детей 1-й группы было в пределах 11,9 \pm 1,65 пг/мл и не имело достоверных различий (p>0,05) по сравнению с контролем (11,3 \pm 2,02 пг/мл).

Во 2-й группе определялся интенсивный синтез IFN γ , превышавший в 1,3 раза его уровень у «условно здоровых» недоношенных детей. Самое малое среднее содержание IFN γ , в 1,3 раза сниженное по отношению к аналогичному показателю контрольной группы, зафиксировано в 3-й группе.

У недоношенных детей со ЗВУР нарушение синтеза IFN γ , вероятно, происходило за счет снижения доли клеток CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$, способных продуцировать данный цитокин. Повышение концентрации провоспалительного цитокина IL2 (в группах с церебральной и респираторной патологией в 1,1 и 1,2 раза соответственно), тогда как в группе недоношенных со ЗВУР наблюдалось снижение IL2 в 1,4 раза по отношению к показателям контроля (63,8 \pm 3,01 пг/мл).

Сравнительный анализ содержания IL1 β зафиксировал минимальный средний уровень данного цитокина у недоношенных детей 2-й группы (12,8 \pm 1,58 пг/мл). Так, уровень сывороточного IL1 β в контрольной группе составлял в среднем 13,5 \pm 2,7 пг/мл, что было незначительно выше (в 1,1 раза) показателей недоношенных детей с респираторной патологией. Максимальный средний уровень провоспалительного цитокина IL1 β

зарегистрирован в 1-й группе (18,4 \pm 3,07 пг/мл), что в 1,4 раза превышало контрольные показатели. У недоношенных детей с ЗВУР зафиксирована тенденция к повышению IL1 β по отношению к данным контроля. В противоположность низким показателям других провоспалительных цитокинов у недоношенных детей со ЗВУР содержание IL1 β превышало показатели контроля в 1,1 раза (p<0,05). Исследование показателей IL10 выявило снижение уровня у недоношенных детей с церебральной ишемией и респираторной патологией. Повышение уровня IL2 в 1-й и 2-й группах сопровождалось снижением концентрации IL10, природного ингибитора IL2 в 2,2 и 1,9 раза соответственно по сравнению с контролем (10,2 \pm 2,09 пг/мл). Обращало на себя внимание содержание IL10 в сыворотке крови у больных детей (на 7-й день жизни), находящихся на ИВЛ. У этих детей зафиксировано низкое содержание IL10, не превышавшее 2,64 \pm 0,35 пг/мл.

У недоношенных 3-й группы с ЗВУР на фоне сниженных показателей IL2 и IFN γ было выявлено достоверное (p<0,05) повышение (11,5 \pm 2,36 пг/мл) выработки IL10 в 1,1 раза по сравнению с контролем.

Заключение

Результаты исследований позволили установить характерные в зависимости от состояния иммунного статуса клинические особенности перинатальной патологии у недоношенных детей.

При церебральной ишемии выявлены значительное присутствие цитотоксических клеток и высокий уровень IL2 и IL1 β при низком содержании IL10.

При респираторных нарушениях отмечалось повышение концентрации IFN γ и IL2 на фоне сниженного содержания естественных киллеров и уровня IL10.

При ЗВУР были характерными угнетение выработки IFN γ и IL2 при дефиците цитотоксических клеток и повышение продукции IL1 β и IL10.

Общим паттерном иммунологических расстройств при перинатальной патологии у недоношенных детей является недостаточность адаптивных процессов: снижение количества функ-

ционально активных клеток, экспрессирующих рецепторы к IL2 (CD25+) и регуляторной субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4+) с усилением процессов апоптоза (CD95+) и активацией гуморального звена иммунитета (CD20+).

Таким образом, лабильность уровней цитокинов и содержания цитотоксических клеток является интегральным показателем перестройки иммунного ответа на развитие перинатальной патологии у недоношенных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чувакова Т.К., Абуова Г.О., Ивасив И.В. Возможности снижения младенческой смертности в Казахстане. Вестн. АГИУВ. 2007; 3 (4): 5–9.
2. Чувакова А.В., Байбарина Е.Н., Цымлякова Л.М. и др. Организационные аспекты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2008; 53 (5): 4–9.
3. Каюпова Н.А. Медицинские проблемы демографии. Акуш., гин. и перинатол. 2007; 1: 5–10.
4. Каракушикова А.С., Рахимова К.В., Абдуллаева Г.М. Особенности течения пневмонии у недоношенных детей. XIV международная научная конференция «Family health in the XXI century». Римини, Италия, 2010: 252.
5. Мультииндикаторное кластерное обследование (предварительные данные). ЮНИСЕФ, 2008, доклад на ежегодном совещании по реализации совместной программы правительства РК и детского фонда ООН. Астана, 2007.
6. Баймаханова Б.Б. Показатели иммунитета у недоношенных новорожденных от матерей с урогенитальной патологией. Вестн. Южно-Казахстанской гос. мед. акад. 2004; 16–17: 77–79.
7. Жила Т.Н., Сиротина З.В. Факторы преждевременных родов и характеристика раннего периода адаптации недоношенных детей. II междисциплинарная конференция по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный», посвященная основоположнику отечественной неонатологии акад. А.Ф. Туру (1894–1974). Санкт-Петербург, 2007: 207.
8. Байбарина Е.Н., Антонов А.Г. Современные подходы к парентеральному питанию недоношенных новорожденных. Вестн. интенсивной терапии. 2006; 2: 45–48.
9. Володин Н.Н., Воронцова Ю.Н., Дегтярев Д.Н. и др. Сравнительный анализ клинических и лабораторных характеристик врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2004; 49 (2): 60–65.
10. Громада Н.Е. Роль цитокинов в гормональных реакциях у детей с гипоксическими перинатальными поражениями ЦНС. Вестн. Уральской мед. акад. науки. 2007; 2: 63–67.
11. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against disease in the infant. Journal Allergy Clin. Immunol. 2002; 109: 119–121.
12. Opferman JT, Korsmeyer SJ. Apoptosis in the development and maintenance of the immune system. Nature Immunology. 2003; 4: 410–415.
13. Баймаханова Б.Б. Показатели системы комплемента у недоношенных новорожденных от матерей без инфекционно-воспалительной урогенитальной патологии. Педиатрия и детская хирургия Казахстана. 2004; 2: 14–16.