

УДК 571.27

DOI: 10.14427/jipai.2024.4.55

Особенности врождённого иммунитета у детей и взрослых

Е.Н. Ветрова¹, О.В. Морозова^{1,2,3}¹ ФГБУ "Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России, Москва² ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина" ФМБА России, Москва³ Московский физико-технический институт, Долгопрудный

Features of innate immunity in children and adults

E.N. Vetrova¹, O.V. Morozova^{1,2,3}¹ N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia² Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of FMBA, Moscow, Russia³ Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

Аннотация

Иммунная система в эмбриональный, неонатальный и постнатальный периоды существенно отличается от взрослых. Экспрессия генов цитокинов начинается на 10-й неделе эмбриогенеза. Продукция интерферонов (interferons (IFN)) и интерлейкинов (interleukins (IL)) не превышает 40-50% от уровня взрослых. Фагоцитоз начинается с 12-й недели беременности. Регуляторные Т-лимфоциты (T_{reg}) составляют до 15% популяции Т-лимфоцитов фенотипа CD4⁺ в эмбриональный период, при рождении их уровень снижается до 5%, что характерно для взрослых. При внутриутробном развитии необходима иммунологическая толерантность по отношению к собственным биомолекулам и антигенам матери с подавлением продукции провоспалительных цитокинов Т-хелперного пути типа 1 (Th1). При рождении происходит быстрый переход от эмбриональной толерантности к связыванию рецепторов врождённого иммунитета (pattern recognition receptors (PRR)) с чужеродными молекулами, прежде всего бактерий-комменсалов слизистых оболочек с индукцией экспрессии генов цитокинов Th17 иммунного ответа, приводящего к элиминации внеклеточных патогенов, и подавлением Th1 иммунитета. При повторной стимуляции различными экзогенными или эндогенными факторами цитокиновый ответ ускоряется и усиливается. Тренированный иммунитет обеспечивает неспецифическую устойчивость детей и защитный эффект живых ослабленных вакцин против различных инфекционных заболеваний.

Ключевые слова

Врождённый и тренированный иммунитет, системный и мукозальный иммунный ответ, цитокины, дети, взрослые.

Summary

The immune system in the embryonic, neonatal and postnatal periods significantly differs from the immune system in adults. Cytokine gene expression begins during the 10th week of embryogenesis. Production of interferons (IFN) and interleukins (IL) does not exceed 40-50% of the adult level. Phagocytosis occurs from the 12th week of pregnancy. Regulatory T lymphocytes (Treg) amount up to 15% of the CD4⁺ T lymphocyte population in the embryonic period, after birth their level decreases to 5%, which is typical for adults. In utero immunological tolerance towards own biomolecules and mother's antigens with the suppression of type 1 T-helper (Th1) immune response proinflammatory cytokine production is necessary. At birth, a rapid transition from embryonic tolerance to the binding of innate immunity pattern recognition receptors (PRR) with foreign molecules, primarily mucosal commensal bacteria, results in Th17 cytokine gene expression with the elimination of extracellular pathogens and Th1 immunity inhibition. Repeated stimulation by various exogenous or endogenous factors causes the cytokine gene expression. Trained immunity provides nonspecific resistance of children to pathogens and the protective effect of live attenuated vaccines against various infectious diseases.

Keywords

Innate and trained immunity, systemic and mucosal immune response, cytokines, children, adults.

Введение

Формирование иммунной системы человека начинается на ранних этапах эмбриогенеза (табл. 1) [1]. Все клетки крови, включая лейкоциты, происходят из плюрипотентных стволовых клеток костного мозга. После 10 недель беременности Т-лимфоциты плода образуются из популяции стволовых клеток, отличающейся от таковой у взрослых (рис. 1). У эмбрионов преобладает пролиферация наивных Т-лимфоцитов с тенденцией дифференциации в T_{reg} (рис. 1, 2) [2]. В ответ на антигены матери, проникающие через плаценту, у эмбрионов образуются регуляторные T_{reg} , которые остаются после рождения. T_{reg} составляют до 15% популяции Т-лимфоцитов фенотипа $CD4^+$ в эмбриональный период, затем при рождении их уровень снижается до 5%, что характерно для взрослых (рис. 1, 2) [2]. Начиная с 13-й недели беременности некоторые стволовые клетки перемещаются в тимус и костный мозг, в результате деления первичных клеток образуются лимфоидные узелки и затем органы (табл. 1).

Экспрессия генов цитокинов начинается на 10-й неделе эмбриогенеза. При этом продукция интерферонов (interferons (IFN)) и интерлейкинов (interleukins (IL)) не превышает 40-50% от уровня взрослых.

В эмбриональный период образуются компоненты неспецифической защиты (поверхностные механические, химические и биологические барьеры, антимикробные пептиды, мукополисахариды слизистых оболочек, лизоцим, фагоциты, система комплемента, цитокины, натуральные киллеры и др.) и специфического адаптивного иммунитета (В- и Т- лимфоциты; иммуноглобулины и Т-клеточные рецепторы). Однако к моменту рождения человека системные и локальные механизмы

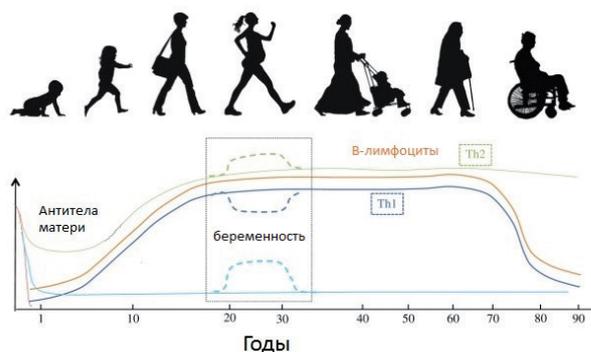


Рис. 1. Схема развития иммунитета человека в онтогенезе (в соответствии с [3])

иммунитета, включая иммунитет слизистых оболочек, волосяных фолликулов, спинномозговой и суставной жидкостей, недостаточно эффективны.

In utero необходима иммунологическая толерантность плода не только к гомологичным аутоантигенам, но и к аллоантигенам матери [3], что определяет особенности иммунной системы в пренатальный и перинатальный периоды с последующей перестройкой в зависимости от окружающей среды при рождении. При нормальном протекании беременности поляризация эмбрионального врождённого иммунитета в направлении Th2 и регуляторных Т-лимфоцитов (рис. 1, 2) уменьшает риски Th1 ответа, вызывающего внутриутробные повреждения и аутоиммунные заболевания.

Развитие иммунной системы детей

При рождении происходит быстрый переход от внутриутробной иммунологической толерантности к экспонированию множественным антигенам, в частности, бактериям-комменсалам слизистых оболочек [3]. Иммунная система новорождённого

Таблица 1. Этапы развития иммунной системы у детей [1]

Орган, структура	Периоды формирования*	Появление лимфоидных узелков*
Костный мозг	4–5	—
Тимус	4–5	—
Селезёнка	5–6	16–20
Лимфатические узлы	5–6 и позже	20–22 и позже
Нёбные миндалины	9–12	18–22
Глоточная миндалина	12–14	После рождения
Язычная миндалина	24–25	32–34
Трубные миндалины	28–32	После рождения
Лимфоидные бляшки	14–16	16–20
Лимфоидные узелки в слизистой оболочке внутренних органов	16–18	20–22
Аппендикс	14–16	16–20

Примечание: * – недели эмбриогенеза.

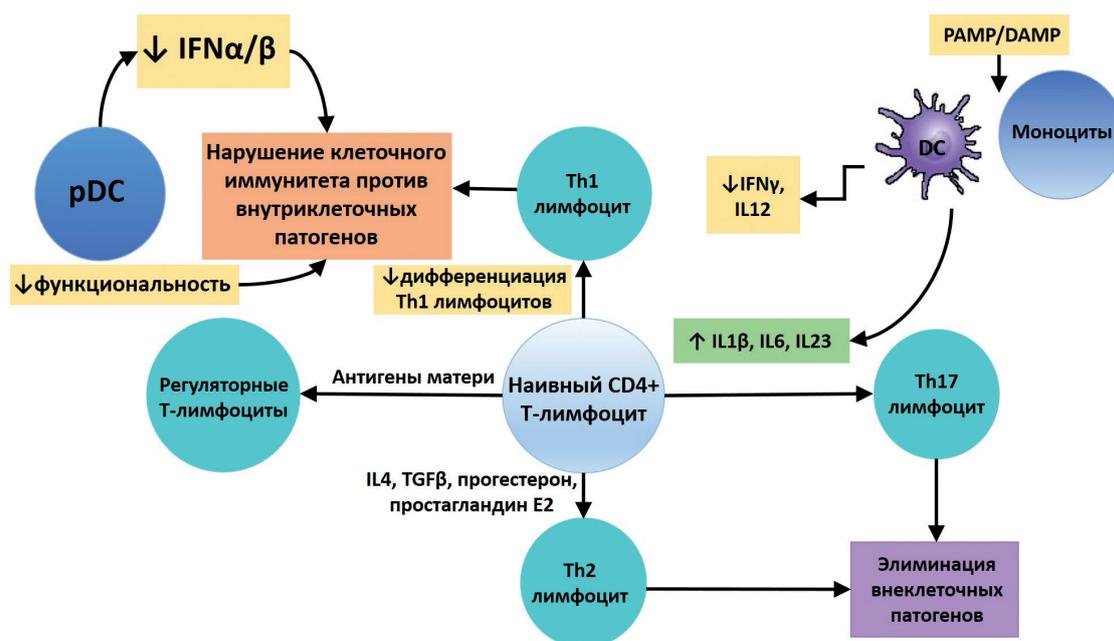


Рис. 2. Особенности врождённого иммунитета у новорождённых детей (в соответствии с [2])

находится в состоянии непрерывного созревания, дифференцировки, обучения, совершенствования и накопления иммунологической памяти.

Развитие иммунной системы детей разделяют на 5 периодов (рис. 1).

1) Новорождённые (первые 25-35 дней после рождения).

В неонатальном возрасте фагоциты (моноциты и макрофаги) и антиген-презентирующие дендритные клетки (dendritic cells (DC)) остаются незрелыми. Происходит увеличение масс органов при вариабельности количеств клеток иммунной системы [1]. Изменения формулы крови включают уменьшение относительного содержания гранулоцитов и увеличение доли лимфоцитов, что необходимо для врождённого и адаптивного иммунитета.

2) 3-6 месяцы жизни

Постепенное ослабление и исчезновение пассивного материнского иммунитета. Преобладает первичный иммунный ответ с синтезом низкоаффинных полиспецифичных иммуноглобулинов класса IgM. Локальный иммунитет также ослаблен. Иммунологическая память непродолжительна.

3) на 2-ом году жизни

Происходят переключения изотипов иммуноглобулинов с первичных IgM на высокоспецифичные IgG. Системный и особенно локальный иммунитет остаются недостаточно развитыми.

4) 4-6 лет

Перестройка кроветворения и изменения количеств клеток крови обеспечивают иммунологические параметры, близкие к уровню взрослых.

5) подростковый возраст

Начинается в возрасте 13-14 лет у мальчиков и 11-13 лет у девочек. В процессе половой дифференциации андрогены и эстрогены стимулируют или ингибируют отдельные субпопуляции клеток иммунной системы с общим снижением массы лимфоидных органов. Под действием андрогенов происходит подавление клеточного и активация гуморального иммунитета.

Особенности врождённого иммунитета у детей

Системный врождённый иммунитет

Основным защитным механизмом новорождённых является врождённый иммунитет вследствие незрелого специфического адаптивного иммунитета. Клетки врождённого иммунитета включают нейтрофилы, моноциты, макрофаги и DC, которые обеспечивают быструю неспецифическую резистентность и взаимодействие с адаптивной иммунной системой. Зрелые нейтрофилы образуются в конце первого триместра беременности с увеличением их количества под действием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)) непосредственно перед рождением с последующим снижением до стабильных показателей в течение нескольких дней. Несмотря на повышенные количества, нейтрофилы новорождённых остаются незрелыми с пониженной адгезией к клеткам эндотелия сосудов, слабым хемотаксисом и неэффективной регуляцией

цитокинами [3]. Моноциты и макрофаги новорождённых также остаются незрелыми с пониженными уровнями экспрессии генов рецепторов врождённого иммунитета PRR (в частности, Toll-подобных рецепторов (toll-like receptors (TLR4))), что приводит к нарушениям сигнальных путей индукции экспрессии генов цитокинов по сравнению со взрослыми [3]. Однако количества макрофагов в лёгких у здоровых новорождённых достигают значений, характерных для взрослых, в течение нескольких дней после рождения. DC миелоидного типа myeloid DC (mDC) новорождённых при активации рецепторов TLR4 характерными структурами патогенов (pathogen-associated molecular patterns (PAMP)) секретируют провоспалительные цитокины в концентрациях, сопоставимых со взрослыми, что приводит к индукции Th17 иммунного ответа (рис. 2). Однако у детей снижена передача сигналов от рецепторов PRR, включая TLR3 и TLR7, к последующему каскаду реакций, необходимых для активации экспрессии генов IFN [4,5]. Клетки mDC продуцируют небольшие количества субъединицы IL12 p70 [3], секретируют недостаточно IFN α , IFN γ и IL12 [4], что нарушает Th1 врождённый иммунный ответ, необходимый для активации специфического клеточного иммунитета, а также образование цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов (Т-киллеров) (рис. 2) [3]. Однако внутриутробная инфекция цитомегаловирусом приводит к индукции Th1 врождённого иммунитета с последующим развитием преимущественно клеточного иммунитета с повышенными концентрациями провоспалительных цитокинов IL1 β , IL12, IL17 и фактора некроза опухолей (tumour necrosis factor (TNF α)) в амниотической жидкости, что может приводить к повреждениям плаценты и плода. Дополнительным механизмом является истощение пула CD4⁺ Т-лимфоцитов с преобладанием цитотоксических CD8⁺ Т-клеток. Плазмоцитоидные дендритные клетки (plasmacytoid dendritic cells (pDC)) секретируют пониженные концентрации IFN типа I по сравнению со взрослыми, несмотря на сопоставимые уровни рецепторов TLR7 и TLR9 [3]. Содержание натуральных киллеров (natural killers (NK)) с ограниченными цитолитическими свойствами при рождении не превышает половины среднего уровня у взрослых. NK новорождённых слабо индуцируются IL2 и IL15 и секретируют низкие концентрации IFN γ [3]. Снижение активности NK и нарушения продукции IFN α и IFN γ регистрируют у детей до 10 лет [4].

Базовая экспрессия генов TLR и распределение рецепторов врождённого иммунитета на моноцитах новорождённых не отличается от

взрослых, однако у недоношенных младенцев количества TLR4 значительно снижены и возрастают в зависимости от срока беременности. Функции TLR у новорождённых отличаются от взрослых. Мононуклеарные клетки недоношенных детей продуцируют больше IL10, но меньше провоспалительных цитокинов. Моноциты доношенных новорождённых секретируют повышенные количества IL6 и IL23 в направлении Th17 ответа. Пониженная продукция TNF α , IFN γ , IL1 β , и IL12p70 по сравнению со взрослыми продолжается в течение нескольких недель после рождения, что приводит к восприимчивости к внутриклеточным инфекциям, включая все вирусные инфекции [6]. Снижение продукции провоспалительных цитокинов частично обусловлено медиаторами сигнального пути TLR, включая миелоидный фактор дифференциации (Myeloid Differentiation Factor 88 (MyD88)), фактор регуляции интерферона (Interferon Regulatory Factor 5 (IRF5)) и белок p38. IL6 подавляет миграцию нейтрофилов, поэтому Th17 поляризация врождённого иммунитета уменьшает риски избыточного провоспалительного Th1 ответа и обеспечивает начальную колонизацию кожи и желудочно-кишечного тракта детей бактериями-комменсалами.

Концентрации циркулирующих компонентов системы комплемента у новорождённых варьируют в диапазоне 10-80% от показателей у взрослых, что препятствует опсонизации антигенов, хемоаттракции фагоцитов, деградации патогенов и секреции антител. Некоторые компоненты системы комплемента достигают средних значений, характерных для взрослых, в течение 1 месяца (в частности, фактор В), однако большинство факторов продуцируются позднее. Поскольку у новорождённых низкие концентрации иммуноглобулинов, то функции комплемента зависят от альтернативных путей активации, индуцируемых полисахаридами и эндотоксинами.

Уровни антимикробных пептидов в пуповинной крови новорождённых, особенно у недоношенных детей, значительно ниже по сравнению с кровью взрослых [2].

В эмбриональный и ранний неонатальный периоды развития выражена поляризация врождённого иммунитета для защиты от внеклеточных патогенов с дефицитом повреждающих провоспалительных цитокинов Th1 за счёт альтернативных механизмов противовирусной защиты. Продукция ключевых цитокинов Th1, включая IFN типа I и II, а также IL12 не достигает референтных интервалов у взрослых до подросткового периода [2]. Напротив, для цитокинов, регулирующих Th17

врождённый иммунитет (IL6 и IL23), характерны повышенные уровни в неонатальный период по сравнению со взрослыми [2]. Секреция противовоспалительного и иммуномодулирующего IL10 укрепляет иммунологическую толерантность в неонатальном возрасте (рис. 2) [2].

К особенностям развития иммунной системы у детей относятся недостаточный синтез цитокинов, в особенности IFN, T-клеточная иммуносупрессия, «физиологическая» гуморальная иммунная недостаточность, сниженная активация системы комплемента, нарушение межклеточной кооперации, пониженная активность NK и фагоцитов [4].

Локальный врождённый иммунитет

Локальный иммунитет со всеми механическими, химическими и биологическими барьерами включает лимфоидные структуры носоглотки, бронхов, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, а также слёзные, слюнные и молочные железы в период лактации, синовиальную оболочку суставов, спинномозговую жидкость и формируется в течение первых 200 дней беременности [7,8].

Мукозальный врождённый иммунитет

Хотя структуры мукозального иммунитета образуются в первые 6 месяцев беременности, активации антигенами обычно не происходит до рождения. Исключения составляют внутриутробные инфекции и антиидиотипический ответ на материнские антитела [7]. После рождения колонизация слизистых оболочек и внешних поверхностей тела бактериями приводит к стимуляции мукозального иммунитета. Период от 1 до 6 месяцев является критическим для формирования мукозального иммунитета [7]. Наибольшие количества В-клеток на слизистых оболочках присутствуют в период от рождения до 12 недель [7]. Амилаза, лизоцим и лактоферрин присутствуют в слюне человека к 6 месяцу беременности с падением их концентраций после рождения [7].

Экспрессия генов цитокинов в клетках эпителия слизистых оболочек у детей не отличается от взрослых [9]. При инфекциях у новорождённых развивается мукозальный иммунитет с продукцией провоспалительных цитокинов IFN α , IL17, IL8 [10]. При COVID-19 более высокие уровни IFN α 2, IFN γ , IP10, IL8 и IL1 β были обнаружены в мазках носоглотки детей по сравнению со взрослыми [9].

В отличие от системного иммунитета, основным классом мукозальных иммуноглобулинов является IgA [7]. Нормальный доношенный ребёнок рождается с дефицитом IgA [7].

Тренированный врождённый иммунитет у детей

Незрелость врождённого и адаптивного иммунитета в неонатальный период наряду с постепенным ослаблением защитного эффекта антител матери для ребёнка, слабой иммунологической памятью вследствие ограниченных контактов с антигенами непосредственно после рождения и необходимостью защиты новорождённых и младенцев от вирусных и бактериальных патогенов определяют необходимость в неспецифическом защитном механизме [6]. Феномен усиления активированного врождённого неспецифического иммунитета после повторного воздействия широкого спектра экзогенных (PAMP) [11,12] и эндогенных (damage-associated molecular patterns (DAMP)) (или аларминов) молекулярных структур, которые могут отличаться от исходного стимула, называется «тренированный иммунитет» (ТИ) (trained immunity) [13]. Вторичный усиленный врождённый иммунный ответ является неспецифическим по отношению к разнообразным стимулам. ТИ подтверждён в лабораторных моделях неонатальных заболеваний при проведении доклинических исследований *ex vivo* для клеток и эксплантов человека, *in vitro* и *in vivo* у лабораторных животных, а также у новорождённых (до 28 суток после рождения) [6]. Эффект неспецифической иммунологической памяти обычно регистрируют в течение по крайней мере нескольких месяцев, иногда до 1-5 лет [14].

Клетки врождённого иммунитета (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, NK, DC) и неиммунные эндотелиальные и эпителиальные клетки, а также клетки гладкой мускулатуры сосудов способны к иммунологической памяти в результате действия экзогенных PAMP и эндогенных DAMP стимулов. Механизмы неспецифического ТИ после временных стимулов включают эпигенетические, транскрипционные и метаболические изменения (рис. 3). В отличие от высокоспецифичного адаптивного иммунитета ТИ опосредуется эпигенетическими и метаболическими изменениями в сигнальном пути Akt/PI3K/mTOR, с метилированием и ацетилизацией гистонов в промоторных и энхансерных участках генов провоспалительных цитокинов (рис. 3). Различные стимулы активируют альтернативные пути ТИ [15].

ТИ обеспечивает защиту от инфекций и улучшает протективный эффект иммунизации. Вакцинация детей от кори обеспечивает снижение смертности от разных причин на 30%. Живые ослабленные вакцины (bacillus Calmette-Guerin (BCG)), вакцины от полиомиелита, от оспы, комбинированная вакцина от кори, паротита и

Механизмы тренированного иммунитета

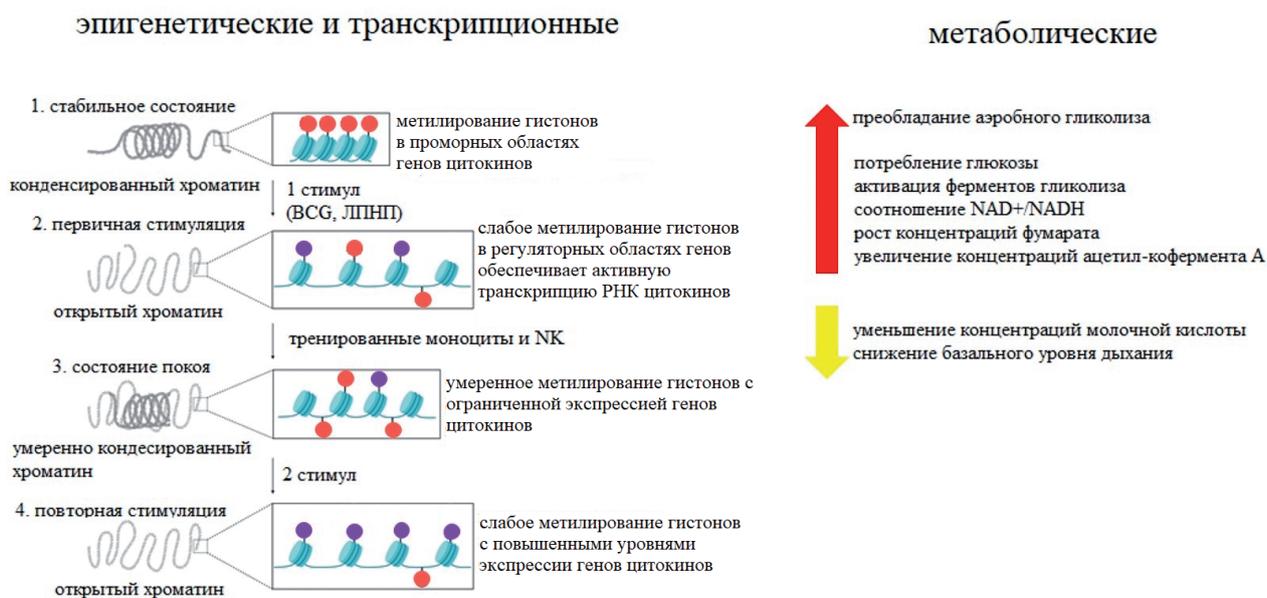


Рис. 3. Эпигенетические, транскрипционные и метаболические механизмы тренированного врождённого иммунитета

Примечания. Серые спирали соответствуют двухцепочечному ДНК в составе хромосом. Голубые диски показывают белки гистоны в составе хроматина. Красные круги обозначают метилирование гистонов, сиреневые круги – ацетилирование гистонов для открытого состояния хроматина, необходимого для транскрипции РНК цитокинов. Красная стрелка, направленная вверх, показывает усиление метаболических путей и повышение уровней метаболитов; жёлтая стрелка, направленная вниз, – ослабление метаболизма и уменьшение концентраций метаболитов.

краснухи [15] вызывают сильный и долговременный врождённый и адаптивный иммунитет благодаря эпигенетическим, метаболическим и функциональным изменениям клеток врождённого иммунитета [14]. Вакцинация детей в раннем возрасте при незрелой иммунной системе снижает риски госпитализации и общей смертности, а также уменьшает вероятность развития атопической бронхиальной астмы посредством неспецифического ТИ [15]. В процессе онтогенеза ТИ способствует защите на пренатальных и неонатальных стадиях развития при незрелом адаптивном иммунитете [14]. Более того, у новорождённых в результате иммунизации BCG неспецифические защитные эффекты оказались более выраженными по сравнению с их матерями, которые ранее также были вакцинированы BCG [15]. Однако ТИ не только участвует в обеспечении защиты от инфекций, но и вносит вклад в развитие хронических неинфекционных воспалительных состояний [16], аутоиммунных заболеваний, сердечно-сосудистых патологий и конформационных протеинопатий [14].

Повышенные уровни TLR4 в моноцитах и нейтрофилах новорождённых дополнительно возрастают при повторном неспецифическом стимулировании. Продукция IL8 нейтрофи-

лами усиливает хемотаксис нейтрофилов при нормальных родах по сравнению со взрослыми. У новорождённых при инфекциях грамположительными бактериями активируется сигнальный путь TLR2-MyD88, при инфекциях грамотрицательными бактериями – TLR4/MD2/MyD88, что свидетельствует об относительной специфичности врождённого иммунитета [17]. Связывание рецепторов врождённого иммунитета с лигандами PAMP/DAMP вызывает изменения экспрессии генов цитокинов, образование активных форм кислорода, фагоцитоз, элиминацию патогенов и способствует выживаемости новорождённых независимо от адаптивного иммунитета.

Хотя ТИ менее продолжительный и неспецифичный по сравнению с адаптивным иммунитетом, внутриклеточные механизмы ТИ эволюционно консервативны, что обеспечивает быструю защиту детей от новых патогенов.

Мукозальный тренированный иммунитет

Системный и мукозальный ТИ развивается после рождения в течение всей жизни человека в результате активации рецепторов PRR разнообразными стимулами [6, 11–23]. Респираторные инфекции вызывают развитие мукозального ТИ [18–20], что может применяться для ком-

бинированного введения профилактических и терапевтических вакцин [19]. Интраназальное и пероральное введение вакцины VCG приводило к усиленному неспецифическому иммунному ответу и защитному эффекту от туберкулёза по сравнению с традиционными интрадермальными инъекциями [21]. Вакцину VCG можно применять для комбинированной мукозальной вакцины против СПИД для усиления продукции провоспалительных цитокинов на «входных воротах» инфекции вирусом иммунодефицита человека [19]. Инактивированная полибактериальная вакцина обеспечивает защиту от респираторных вирусных инфекций посредством мукозального ТИ [20]. Устойчивый ТИ в крови и на слизистых оболочках может обеспечить иммунологическую толерантность [19] и применяться при лечении аллергических заболеваний [19,22]. Индукция экспрессии генов противовоспалительных цитокинов при мукозальном ТИ в результате иммунизации противовирусными вакцинами приводит к снижению рисков хронического воспаления и аллергопатологий [22].

Результаты обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов в реальном времени свидетельствуют о высоких уровнях экспрессии генов IFN α , β , γ , λ и IL23 в мазках носоглотки условно здоровых детей и при респираторных инфекциях риновирусом, респираторно-синцитиальным вирусом, метапневмовирусом, бокавирусом и вирусом

гриппа А [23,24]. Повышенные уровни РНК цитокинов на слизистых оболочках, возможно, являются следствием разнообразных экзогенных и эндогенных стимулов для развития и сохранения иммунологической памяти ТИ и неспецифической защиты детей.

Таким образом, отличия иммунной системы детей и взрослых определяются цитокинами, которые начинают продуцироваться в эмбриональный период развития, определяют поляризацию врождённого и адаптивного иммунитета с формированием иммунологической толерантности. Экзогенные PAMP (при инфекциях) и эндогенные DAMP (алармины высвобождаются из клеток при стрессе в результате некроза) стимулы связываются с рецепторами врождённого иммунитета PRR и индуцируют экспрессию генов цитокинов. У новорождённых уровни IL1 β , IL6, IL23 и IL10 повышены, а содержание IL12, IFN α , β и γ снижено по сравнению со взрослыми, что активирует Th17 иммунитет с элиминацией внеклеточных патогенов и ингибирует Th1 ответ для снижения рисков повреждений органов и тканей и возможности колонизации слизистых оболочек бактериями-комменсалами. Однако повторные экзогенные и эндогенные стимулы вызывают эпигенетические, транскрипционные и метаболические изменения клеток ТИ с усилением неспецифической врождённой резистентности в ответ на новые угрозы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Титов Л.П., Кирильчик Е.Ю., Канашкова Т.А. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма. Медицинские новости. 2009;5:7-16.
2. Prendergast A, Klenerman P, Goulder P. The impact of differential antiviral immunity in children and adults. *Nat. Rev. Immunol.* 2012;12:636–648. doi:10.1038/nri3277.
3. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. Biol. Sci.* 2015;282(1821):20143085. doi:10.1098/rspb.2014.3085.
4. Казанцева Е.Д., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., и др. Цитокины при гриппе у детей (обзор литературы). Сибирский научный медицинский журнал. 2024;44(1):124–138. doi:10.18699/SSMJ20240113.
5. Gill PJ, Ashdown HF, Wang K, et al. Identification of children at risk of influenza-related complications in primary and ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2015;3(2):139–149. doi:10.1016/S2213-2600(14)70252-8.
6. Levy O, Wynn JL. A prime time for trained immunity: innate immune memory in newborns and infants. *Neonatology.* 2014;105(2):136–141. doi:10.1159/000356035.
7. Gleeson M, Cripps AW. Development of mucosal immunity in the first year of life and relationship to sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;42(1):21–33. doi:10.1016/j.femsim.2004.06.012.
8. Conti MG, Mortari EP, Nenna R, et al. SARS-CoV-2-specific mucosal immune response in vaccinated versus infected children. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2024;14:1231697. doi:10.3389/fcimb.2024.1231697.
9. Pierce CA, Sy S, Galen B, et al. Natural mucosal barriers and COVID-19 in children. *JCI Insight.* 2021;10(6):148694. doi:10.1172/jci.insight.148694.
10. Wimmers F, Burrell AR, Feng Y, et al. Multi-omics analysis of mucosal and systemic immunity to SARS-CoV-2 after birth. *Cell.* 2023;186(21):4632–4651.e23. doi:10.1016/j.cell.2023.08.044.
11. Blanden RV, Lefford MJ, Mackaness GB. The host response to Calmette-Guérin bacillus infection in mice. *J. Exp. Med.* 1969;129:1079–1107. doi:10.1084/jem.129.5.1079.
12. Old LJ, Clarke DA, Benacerraf B. Effect of bacillus Calmette-Guérin infection on transplanted tumours in the mouse. *Nature.* 1959;184:291–292. doi:10.1038/184291a0.
13. Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell. Host Microbe.* 2011;9(5):355–361. doi:10.1016/j.chom.2011.04.006.
14. Domínguez-Andrés J, Dos Santos JC, Bekkering S, et al. Trained immunity: adaptation within innate immune

mechanisms. *Physiol. Rev.* 2023;1;103(1):313-346. doi:10.1152/physrev.00031.2021.

15. Vuscan P, Kischkel B, Joosten LAB, et al. Trained immunity: General and emerging concepts. *Immunological Reviews.* 2024;323(1):164-185. doi:10.1111/imr.13326.

16. Артемьева О.В., Ганковская Л.В. Роль полиморфных вариантов генов врожденного иммунитета в долголетию и возраст-ассоциированных заболеваниях. *Иммунология.* 2022;43(3):333-342. doi:10.33029/0206-4952-2022-43-3-333-342.

17. Zhang JB, Yang Y, Levy O, et al. Human neonatal peripheral blood leukocytes demonstrate pathogen-specific coordinate expression of TLR2, TLR4/MD2, and MyD88 during bacterial infection *in vivo*. *Pediatr. Res.* 2010;68:479-483. doi:10.1203/PDR.0b013e3181f90810.

18. Malinczak CA, Fonseca W, Rasky AJ, et al. Sex-associated TSLP-induced immune alterations following early-life RSV infection leads to enhanced allergic disease. *Mucosal Immunol.* 2019;12(4):969-979. doi:10.1038/s41385-019-0171-3.

19. Dagenais A, Villalba-Guerrero C, Olivier M. Trained immunity: A “new” weapon in the fight against infectious diseases. *Frontiers in Immunology.* 2023;14:1147476. Published 2023 Mar 13. doi:10.3389/fimmu.2023.1147476.

20. Brandi P, Conejero L, Cueto FJ, et al. Trained immunity induction by the inactivated mucosal vaccine MV130 protects against experimental viral respiratory infections. *Cell. Rep.* 2022;38(1):110184. doi:10.1016/j.celrep.2021.110184.

21. Vierboom MPM, Dijkman K, Sombroek CC, et al. Stronger induction of trained immunity by mucosal BCG or MTBVAC vaccination compared to standard intradermal vaccination. *Cell. Rep. Med.* 2021;2(1):100185. Published 2021 Jan 19. doi:10.1016/j.xcrm.2020.100185.

22. Martín-Cruz L, Sevilla-Ortega C, Angelina A, et al. From trained immunity in allergy to trained immunity-based allergen vaccines. *Clin Exp Allergy.* 2023;53(2):145-155. doi:10.1111/cea.14261.

23. Ветрова Е.Н., Притчина Т.Н., Исаева Е.И., и др. Детекция РНК интерферонов (IFN) при респираторных вирусных инфекциях у детей. Молекулярная диагностика и биобезопасность-2023: сборник тезисов Конгресса с международным участием (Москва, 27-28 апреля 2023 г.) / под ред. академика РАН В.Г. Акимкина, с. 51-52.

24. Ветрова Е.Н., Исаева Е.И., Савенкова М.С., и др. Особенности системы интерферонов у детей. II Всероссийский Конгресс с международным участием «Академия лабораторной медицины: новейшие достижения – 2023». Материал конгресса 30 мая – 1 июня 2023, с. 4-5.

Сведения об авторах

Ветрова Елизавета Николаевна – ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 16. E-mail: immunol.lab@mail.ru.

Морозова Ольга Владимировна – ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; ФГБУ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина ФМБА России; Московский физико-технический институт. E-mail: omorozova2010@gmail.com.

Поступила 30.08.2024.

Статья принимает участие в Ермольевском конкурсе научных публикаций