

Получена: 15 Октября 2023 / Принята: 26 Января 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.017

УДК [616.24-002-053.2+612.017.1]:578.8

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С SARS-COV-2

Индира С. Джаксыбаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3505-3853>

Риза З. Боранбаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7456-6638>

Минира Г. Булегенова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7195-5926>

Айжан А. Толганбаева², <https://orcid.org/0009-0005-5300-8238>

Наталья Т. Уразалиева¹, <https://orcid.org/0000-0002-1625-0173>

Елена А. Кустова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4922-1739>

Валентин И. Герайн³, <https://orcid.org/0000-0001-6259-5773>

¹ АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», г. Алматы, Республика Казахстан;

² НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

³ Университетская клиника им. Иоганна Вольфганга Гёте, г. Франкфурт-на-Майне, Германия.

Резюме

Введение. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2 (MBC), характеризуется признаками и симптомами, отражающими интенсивную иммунную активацию с повышенной продукцией цитокинов.

Цель исследования. Изучить изменения иммунного ответа у детей с MBC, ассоциированного с SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Проспективное когортное исследование. В исследование вошло 35 детей с MBC, ассоциированным с SARS-CoV-2, группу контроля составили 15 здоровых детей, перенесших COVID-19 и не развивших MBC. Состояние иммунного ответа у всех пациентов оценивалось методом иммунофенотипирования периферической крови.

Результаты. У детей с MBC, ассоциированным с SARS-CoV-2, отмечалась CD3+ T-клеточная лимфопения, снижение NK-клеток, экспрессии маркера апоптоза CD95, а также повышение экспрессии маркера активации CD25. Изменение в гуморальном иммунном ответе проявлялось в виде повышения относительного количества В-лимфоцитов и увеличение экспрессии маркера активации В-клеток CD3-HLA-DR+.

Выводы. Дети с MBC, ассоциированным с SARS-CoV-2, имеют глубокую иммунную дисрегуляцию, о чем свидетельствуют полученные нами данные.

Ключевые слова: Мультисистемный воспалительный синдром, MBC, дети, иммунофенотипирование.

Abstract

IMMUNOLOGICAL CHANGES IN CHILDREN WITH MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH SARS-COV-2

Indira S. Jaxybayeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7456-6638>

Riza Z. Boranbayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-7195-5926>

Minira G. Bulegenova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1625-0173>

Aizhan A. Tolganbayeva², <https://orcid.org/0009-0005-5300-8238>

Natalya T. Urazaliyeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-1625-0173>

Elena A. Kustova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4922-1739>

Valentin I. Gerein³, <https://orcid.org/0000-0001-6259-5773>

¹ Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

³ Clinic of Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt am Main, Germany.

Introduction. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) is characterized by signs and symptoms reflecting intense immune activation with increased production of cytokines.

Aim. The aim of our study was to study changes in the immune response in children with MIS-C associated with SARS-CoV-2.

Methods. The study included 35 children with MIS-C associated with SARS-CoV-2, the control group consisted of 15 healthy children who had COVID-19 and did not develop MIS-C. The state of the immune response in all patients was assessed by the method of immunophenotyping of peripheral blood.

Results. Children with MIS-C associated with SARS-CoV-2 had CD3+ T-cell lymphopenia, a decrease in NK cells, a decrease in the expression of the apoptosis marker CD95, and an increase in the expression of the activation marker CD25. The change in the humoral immune response was manifested as an increase in the relative number of B-lymphocytes and an increase in the expression of the B-cell activation marker CD3-HLA-DR+.

Conclusions. Children with MIS-C associated with SARS-CoV-2 have profound immune dysregulation, as evidenced by our data.

Keywords: Multisystem inflammatory syndrome, MIS-C, children, immunophenotyping.

Түйіндеме

SARS-COV-2-МЕН БАЙЛАНЫСТЫ КӨП ЖҮЙЕЛІ ҚАБЫНУ СИНДРОМЫ БАР БАЛАЛАРДЫҢ ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ ӨЗГЕРІСТЕРІ

Индира С. Джаксыбаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3505-3853>

Риза З. Боранбаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7456-6638>

Минира Г. Булегенова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7195-5926>

Айжан А. Толганбаева², <https://orcid.org/0009-0005-5300-8238>

Наталья Т. Уразалиева¹, <https://orcid.org/0000-0002-1625-0173>

Елена А. Кустова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4922-1739>

Валентин И. Герайн³, <https://orcid.org/0000-0001-6259-5773>

¹ "Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы" АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² "С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ Иоганн Вольфганг Гете атындағы Университет клиникасы, Франкфурт-на-Майне қ., Германия.

Өзектілігі. SARS-CoV-2 байланысты көп жүйелі қабыну синдромы (КҚС) цитокин өндірісінің жоғарылауымен қарқынды иммундық белсендіруді көрсететін, белгілер мен симптомдармен сипатталады.

Мақсаты. Біздің зерттеуіміздің мақсаты SARS-CoV-2-мен байланысты көп жүйелі қабыну синдромы бар балалардағы иммундық жауаптың өзгеруін зерттеу болды.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Зерттеуге SARS-CoV-2-мен байланысты көп жүйелі қабыну синдромы бар 35 бала кірді, бақылау тобы COVID-19 жұқтырған және көп жүйелі қабыну синдромы дамымаған 15 сау баланы құрады. Барлық пациенттердегі иммундық жауаптың жағдайы перифериялық қанды иммунофенотиптеу әдісімен бағаланды.

Зерттеу нәтижелері және оларды талдау. SARS-CoV-2 - мен байланысты КҚС бар балаларда CD3+ T-жасушалық лимфопения, NK- жасушаларының төмендеуі, CD-95 апоптоз маркерінің экспрессиясы, сондай-ақ CD-25 белсендіру маркерінің экспрессиясының жоғарылауы байқалды. Гуморальды иммундық жауаптың өзгеруі в лимфоциттерінің салыстырмалы санының жоғарылауы және CD3-HLA-DR+B жасушаларының активтену маркерінің экспрессиясының жоғарылауы ретінде көрінді.

Қорытынды. SARS-CoV-2-мен байланысты КҚС бар балаларда терең иммундық дисрегуляция бар, бұл біз алған мәліметтерден көрінеді.

Түйінді сөздер: көп жүйелі қабыну синдромы, КҚС, балалар, иммунофенотиптеу.

Библиографическая ссылка:

Джаксыбаева И.С., Боранбаева Р.З., Булегенова М.Г., Толганбаева А.А., Уразалиева Н.Т., Кустова Е.А., Герайн В.И. Иммунологические изменения у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-COV-2 // Наука и Здоровоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 132-139. doi 10.34689/SH.2024.26.1.017

Jaxybayeva I.S., Boranbayeva R.Z., Bulegenova M.G., Tolganbayeva A.A., Urazaliyeva N.T., Kustova E.A., Gerein V.I. Immunological changes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-COV-2 // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 132-139. doi 10.34689/SH.2024.26.1.017

Джаксыбаева И.С., Боранбаева Р.З., Булегенова М.Г., Толганбаева А.А., Уразалиева Н.Т., Кустова Е.А., Герайн В.И. SARS-COV-2-мен байланысты көп жүйелі қабыну синдромы бар балалардың иммунологиялық өзгерістері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1 (Т.26). Б.132-139. doi 10.34689/SH. 2024.26.1.017

Введение

Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, возникает у детей через 4-6 недель после перенесенной инфекции [9]. По данным многих авторов развитие МВС, ассоциированного SARS-CoV-2 связано с высокой иммунной активацией [3], однако на сегодняшний день не так много работ посвящено исследованию иммунного

ответа у детей с этим заболеванием, большинство из которых посвящены сравнению с синдромом Кавасаки и детьми с острым COVID-19.

Одним из перспективных направлений в медицине является поиск, оценка и последующее определение роли наиболее значимых поверхностных антигенов, экспрессирующихся на иммунокомпетентных клетках, как при реализации нормального иммунного ответа, так и

при патологии. МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, характеризуется признаками и симптомами, отражающими интенсивную иммунную активацию с повышенной продукцией цитокинов [11]. Первые иммунологические исследования посвященные МВС, ассоциированному с SARS-CoV-2 описывали цитопению NK-клеток [1]. В другом исследовании сообщалось об истощении эффекторных CD8+ Т-клеток и естественных клеток-киллеров (NK) [15]. Эти исследования предполагают, что устойчивое гипервоспаление может быть связано с истощением NK-клеток с последующим истощением CD8+ Т-клеток. Также CD8+ Т-клетки играют решающее значение в разрешении патологии, связанной с вирусной инфекцией [7]. При этом, в случае истощения NK-клеток увеличение числа CD8+ Т-клеток может быть причиной иммунопатологии, наблюдаемой у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 [6,10].

Целью исследования было изучить насколько выражены изменения иммунного ответа у детей с МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 с помощью исследования маркеров иммунокомпетентных клеток методом проточной цитометрии.

Материалы и методы.

Проведено обсервационное проспективное исследование. Исследование проведено в период с 1 июля 2021г.- 30 марта 2023г. Всего в исследовании участвовало 35 пациентов с диагнозом МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, находившихся под наблюдением экспертной мультидисциплинарной группы АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» из 11 региональных детских медицинских организаций Республики Казахстан. Группу контроля составили 15 здоровых детей, перенесших COVID-19 и не развивших в последующем МВС из городской поликлиники №32 г. Алматы.

Образцы крови для иммунологических исследований у пациентов с МВС, были взяты в первую неделю госпитализации, в группе контроля амбулаторно после обнаружения антител IgG к SARS-CoV-2. Иммунологические исследования были проведены в отделении лабораторной диагностики АО «НЦП и ДХ».

Определение основных субпопуляций лимфоцитов проводили методом иммунофенотипирования с

применением моноклональных антител на проточном цитофлуориметре FACS CANTO II (Becton Dickinson, USA). В исследовании использовалась следующая панель антител: CD3, CD4, CD8, CD16+56, CD19, HLA-DR, CD25, CD95. Исследование проводилось согласно инструкции к набору реагентов.

Этика. Исследование было одобрено местным Этическим комитетом Казахского Национального медицинского университета С.Д. Асфендиярова (№1147) от 26.06.21 с последующим пересмотром от 26.10.22.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, в случае отсутствия нормального распределения выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования

Средний возраст в группе детей с МВС составил 7 ± 4 лет, в группе детей не развивших МВС 10 ± 5 лет. По половой принадлежности в группе детей МВС «+» мальчиков было 22 (63%), девочек 13 (37%). В контрольной группе детей мальчиков 9 (60%) было также больше, чем девочек 6 (40%).

По результатам иммунофенотипирования у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, наблюдалось снижение относительного количества CD3+ Т-лимфоцитов ниже нормальных значений ($p=0.005$), по сравнению с контрольной группой (рисунок 1).

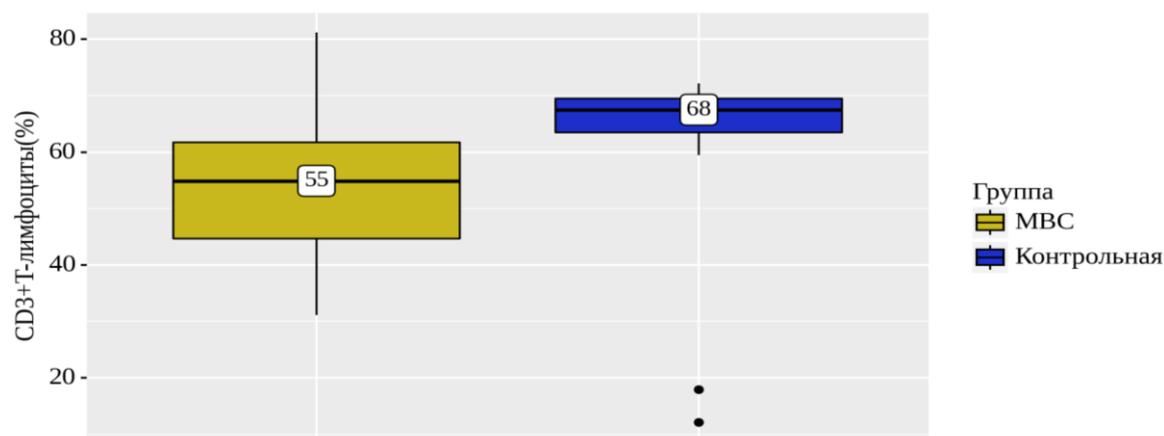


Рисунок 1. Анализ относительного значения CD3+ Т-лимфоцитов у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2.

(Figure 1. Analysis of the relative value of CD3+ T-lymphocytes in children with MIS-C associated with SARS-CoV-2).

Относительное количество CD4+ Т-лимфоцитов у детей в группе с МВС было ниже референтных значений, но статистически значимых отличий с контрольной группой не отмечалось (рисунок 2).

У пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, как и у детей в контрольной группе наблюдалось не большое увеличение относительного количества

цитотоксические CD8+ Т-лимфоцитов выше референтных значений (рисунок 3).

У пациентов с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2, наблюдалось выраженное снижение относительного количества NK клеток ($p=0.035$), в то время как в группе контроля относительное значение NK клеток было в пределах нормы (рисунок 4).

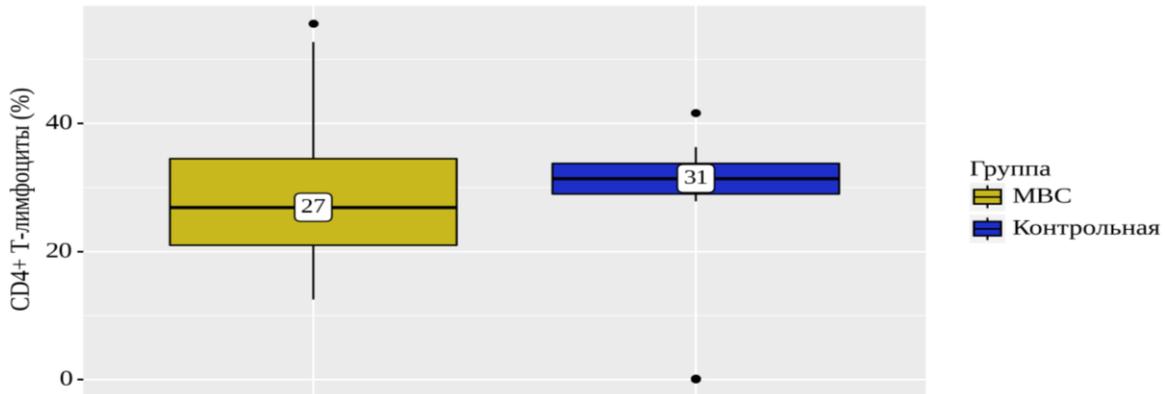


Рисунок 2. Анализ относительного значения CD4+ Т-лимфоцитов у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2.

(Figure 2. Analysis of the relative value of CD4+ T-lymphocytes in children with MIS-C associated with SARS-CoV-2).

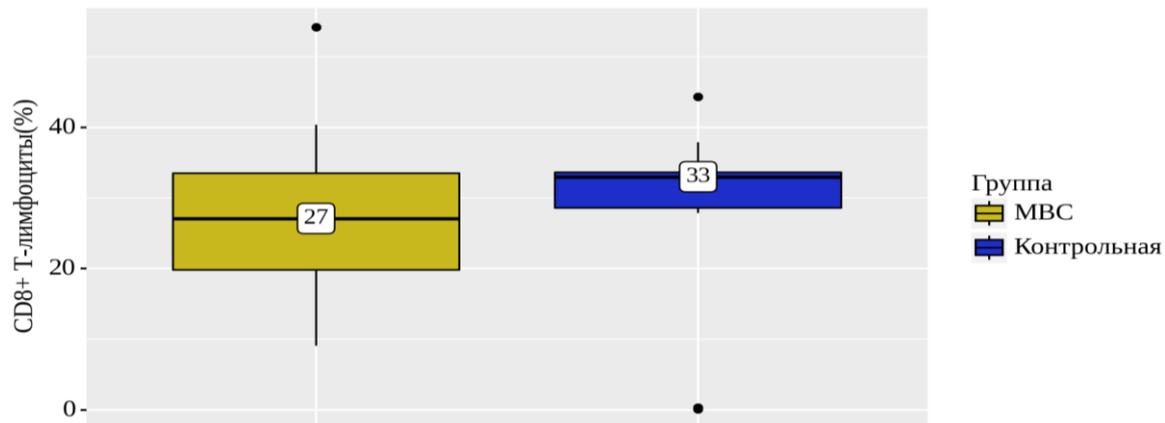


Рисунок 3. Анализ относительного значения CD8+ Т-лимфоцитов у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2.

(Figure 3. Analysis of the relative value of CD8+ T-lymphocytes in children with MIS-C associated with SARS-CoV-2).

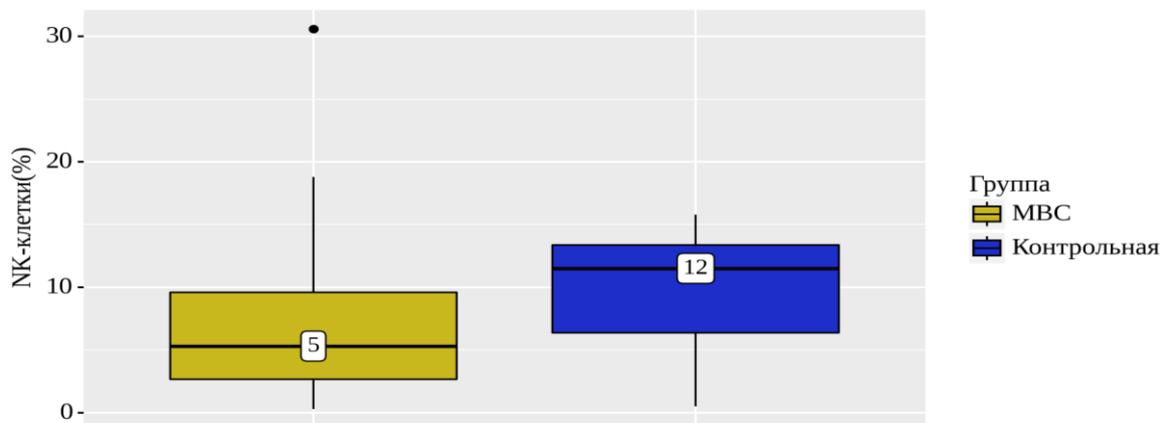


Рисунок 4. Анализ относительного значения NK клеток у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2.

(Figure 4. Analysis of the relative value of NK cells in children with MIS-C associated with SARS-CoV-2).

Среднее значение относительного количества CD19+ В-клеток в группе детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 было в два раза выше по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы ($p < 0,001$) (рисунок 5).

Пожоие изменения в гуморальном иммунном ответе отмечались при анализе экспрессии поверхностных

маркеров активации В-лимфоцитов CD3-HLA-DR+, которые были достоверно ($p < 0,001$) выше в группе МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 по сравнению с группой контроля (рисунок 6а). В то же время относительное значение экспрессии CD3+HLA-DR+ на Т-лимфоцитах у детей с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2 было в пределах референтных значений (рисунок 6б).

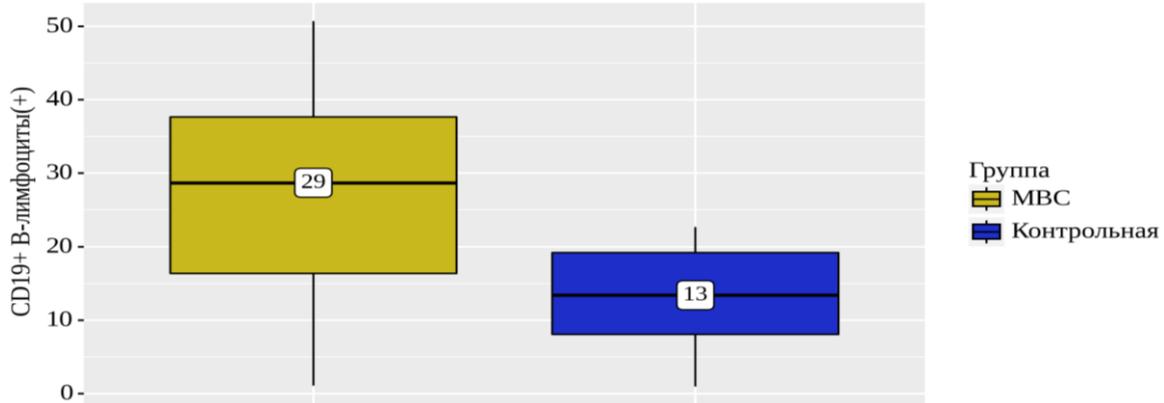


Рисунок 5. Анализ относительного значения CD19+ В-клеток у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2.

(Figure 5. Analysis of the relative value of CD19+ B-cells in children with MIS-C associated with SARS-CoV-2).

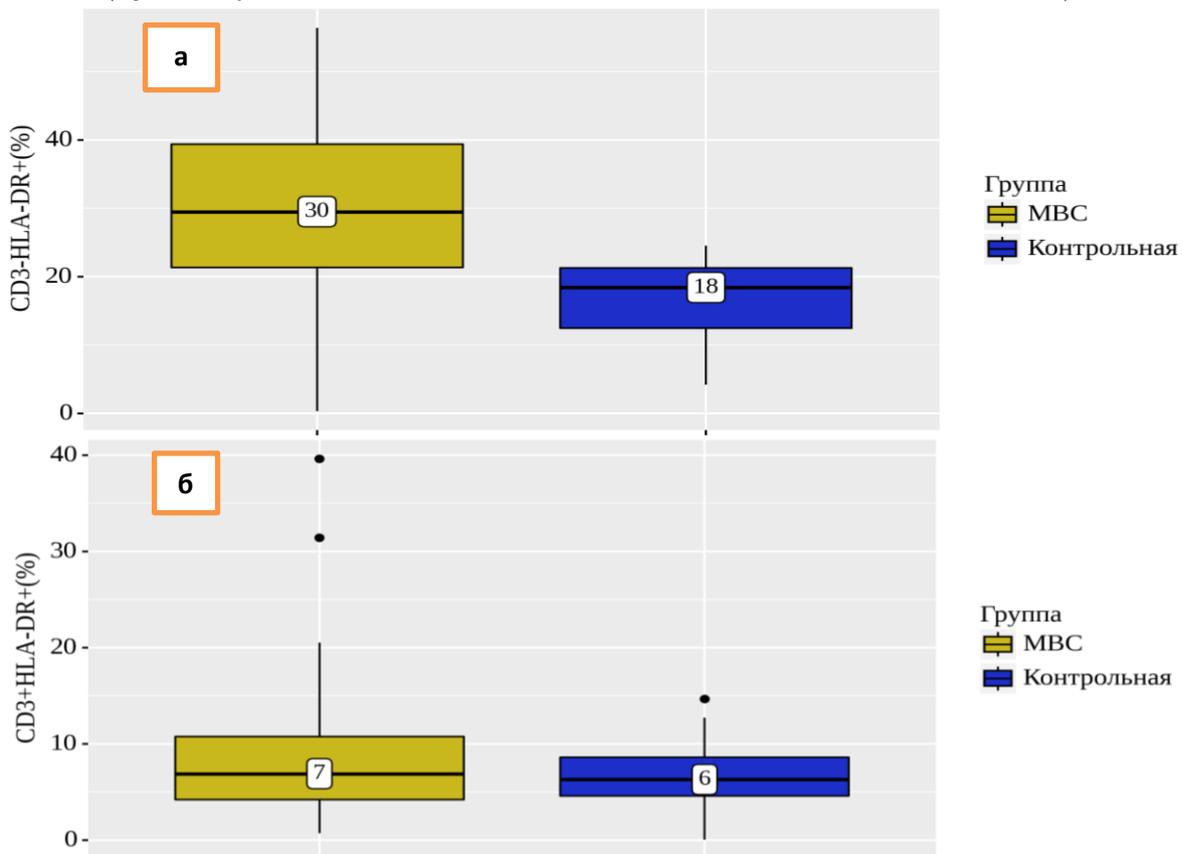


Рисунок 6. Анализ экспрессии маркеров активации CD3-HLA-DR+ (а) и CD3+HLA-DR+ (б) у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2.

(Figure 6. Analysis of the expression of activation markers CD3-HLA-DR+ (a) and CD3+HLA-DR+ (b) in children with MIS-C associated with SARS-CoV-2).

В исследуемых группах также была определена экспрессия маркера ранней активации CD25, который был достоверно выше у детей с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2, чем в контрольной группе ($p = 0,028$) (рисунок 7).

Jiang T.T. et al. в своей работе отводит CD95 решающую роль в защите от аутоиммунитета на моделях человека и животных [10]. У пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 в нашем исследовании, отмечалась слабая экспрессия маркера апоптоза CD95 ($p = 0,022$) (рисунок 8).

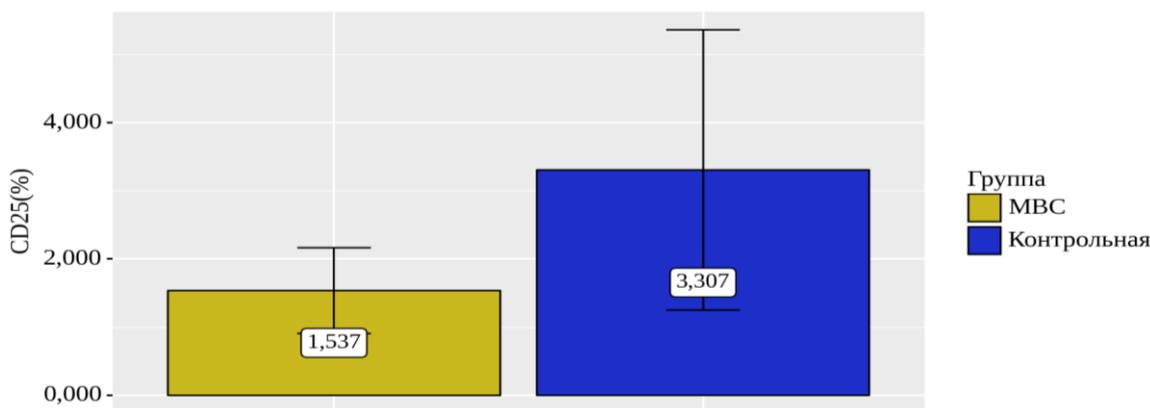


Рисунок 7. Анализ экспрессии маркера ранней активации CD25 у детей с MBC, ассоциированным с SARS-CoV-2.
(Figure 7. Analysis of the expression of the early activation marker CD25 in children with MIS-C associated with SARS-CoV-2).

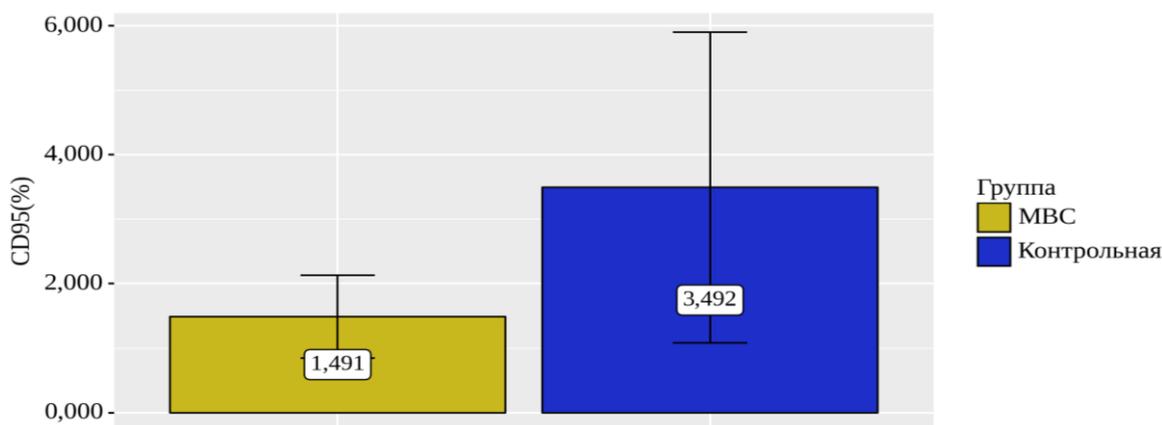


Рисунок 8. Анализ относительного значения CD95 у детей с MBC, ассоциированным с SARS-CoV-2.
(Figure 8. Analysis of the relative value of CD95 in children with MIS-C associated with SARS-CoV-2).

Обсуждение

Данное исследование было направлено на изучение иммунологических изменений у детей с MBC, ассоциированным с SARS-CoV-2.

При проведении иммунофенотипирования периферической крови у детей с MBC, ассоциированным с SARS-CoV-2, мы наблюдали CD3+ Т-клеточную лимфопению. Некоторыми авторами, у детей с данным заболеванием были описаны истощения NK-клеток и эффекторных CD8+ Т-клеток [12]. В нашем исследовании у детей в основной группе, отмечалось не большое увеличение CD8+ Т-клеток, и выраженное снижение NK-клеток. Это уменьшение пропорции NK-клеток, сопровождающееся отсутствием истощения CD8+ Т-клеток, может создавать устойчивую воспалительную среду, которая, в свою очередь, может усилить аутореактивность, появляющуюся отличительную черту MBC, ассоциированного с SARS-CoV-2 [16]. Хотя у 5 (62%), из 8 детей с крайне тяжелой формой заболевания, напротив наблюдалось истощение как NK, так и CD8+ клеток.

В других исследованиях у большинства пациентов с MBC, ассоциированным с SARS-CoV-2 кроме снижения CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток, отмечалось истощение CD4+ Т-клеток [4,8]. В нашей работе мы тоже наблюдали снижение относительного количества CD4+ Т-клеток ниже референтных значений, но не было выявлено статистически значимых отличий с контрольной группой.

Carter M.J. и соавторы в своем исследовании оценили HLA-DR на Т и В-клетках, как показатель активации [4]. Согласно их данным HLA-DR на Т-клетках у детей с MBC, ассоциированным с SARS-CoV-2, был аналогичен таковому у здоровых людей, тогда как на В-клетках HLA-DR был заметно снижен. В нашем же исследовании количество CD3+HLA-DR+ на Т-клетках было в пределах нормы, тогда как у детей с MBC, ассоциированным с SARS-CoV-2 мы наблюдали достоверно более высокие значения как CD19+ В-клеток, так и CD3-HLA-DR+ на В-клетках, что говорит о преимущественной активации в гуморальном звене иммунной системы.

Bellesi S. и соавторы в своем исследовании наблюдали значительно более высокую экспрессию молекулы связанной с апоптозом CD95 как на CD4+, так и на CD8+ Т-клетках у 42 взрослых пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой здоровых людей того же возраста [2]. Повышение CD95 наблюдается при вирусных и бактериальных инфекциях, тогда как истощение CD95+ наблюдается при некоторых аутоиммунных заболеваниях, замедляя воспаление и прогрессирование процесса [5]. В нашей работе наблюдалась слабая экспрессия CD95 в группе пациентов с MBC, ассоциированным с SARS-CoV-2 по сравнению с группой контроля.

Запуск пролиферативного ответа Т-лимфоцитов – многокаскадный процесс, в котором ключевую роль играет экспрессия Т-клеточного ростового фактора интерлейкина-2 (IL-2) и его рецептора (IL-2R) [14].

Этот рецептор несут на своей мембране различные типы клеток периферической крови: CD4+, CD8+ Т-клетки, NK, В-клетки и моноциты. Он активируется в течение 24 часов после стимуляции комплекса TCR/CD3 и остается повышенным в течение нескольких дней. Рецептор играет ключевую роль в реакции на IL-2, что приводит к активации лимфоцитов и дальнейшей продукции IL-2. Syrimi E. провели определение цитокинов и хемокинов плазмы крови у детей с MIS-C. Одним из достоверно повышенных биомаркеров у детей МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 был растворимый рецептор к IL-2 (sCD25) [15]. В нашем исследовании мы определили экспрессию CD25, как маркера ранней активации, который был повышен в группе детей МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 по сравнению с контрольной группой.

Выводы

У детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, наблюдалась дисрегуляция в клеточном и гуморальном звене иммунного ответа. Так глубокая иммунная супрессия в клеточном звене выражалась в CD3+ Т-клеточной лимфопении, снижением CD4+ Т-лимфоцитов и NK-клеток. Активация в гуморальном иммунном ответе проявлялась достоверным повышением относительного количества В-лимфоцитов и увеличением относительного количества CD3-HLA-DR+. Также иммунная дисрегуляция у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, проявлялись в повышении экспрессии маркера активации CD25, при сниженной экспрессии маркера апоптоза CD95.

Все эти данные подтверждают, что МВС ассоциированный с SARS-CoV-2 является результатом отсроченного иммунного ответа на вирус, что проявляется у некоторых пациентов патологическими изменениями в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов отсутствует.

Вклад авторов. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

В данном материале в отличие от предыдущей статьи, опубликованной на английском языке в журнале «Acta Biomedica» в апреле 2023г. входящем в базу Scopus (72 процентиля) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37092638/>), мы изменили дизайн исследования, описав иммунный профиль детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 и контрольной группой здоровых детей. В предыдущей статье мы разделили детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 в зависимости от госпитализации в ОРИТ, и сделали акцент на группу с более тяжелым течением заболевания, а также описали клинические и лабораторные данные этих детей.

Литература:

1. Beckmann N.D. et al. Downregulation of exhausted cytotoxic T cells in gene expression networks of

multisystem inflammatory syndrome in children // Nature communications. 2021. Т. 12. №. 1. С. 1-15.

2. Bellesi S. et al. Increased CD95 (Fas) and PD-1 expression in peripheral blood T lymphocytes in COVID-19 patients // British journal of haematology. 2020. Т. 191. №. 2. С. 207-211.

3. Bukulmez H. Current understanding of multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) following COVID-19 and its distinction from Kawasaki disease //Current Rheumatology Reports. 2021. Т.23. №. 8. С. 1-11.

4. Carter M.J. et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection //Nature medicine. – 2020. Т. 26. №. 11. С. 1701-1707.

5. Cencioni M.T. The immune regulation of PD-1/PDL-1 axis, a potential biomarker in multiple sclerosis // Neuroimmunology and Neuroinflammation. 2020. Т. 7. №. 3. С. 277-290.

6. Consiglio C.R. et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 // Cell. 2020. Т. 183. №4. С. 968-981. e7.

7. Cook K.D., Whitmire J.K. The depletion of NK cells prevents T cell exhaustion to efficiently control disseminating virus infection // The Journal of Immunology. 2013. Т. 190. №. 2. С. 641-649.

8. Esteve-Sole A. et al. Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease // The Journal of clinical investigation. 2021. Т.131. №6. С. e144554.

9. Feldstein L.R. et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents // New England Journal of Medicine. 2020. Т. 383. №4. С. 334-346.

10. Jiang T.T. et al. Programmed death-1 culls peripheral accumulation of high-affinity autoreactive CD4 T cells to protect against autoimmunity // Cell reports. 2016. Т. 17. №7. С. 1783-1794.

11. Lee P.Y. et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children // The Journal of clinical investigation. 2020. Т. 130. №. 11. С. 5942-5950.

12. Moreews M. et al. Polyclonal expansion of TCR Vb 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of multisystem inflammatory syndrome in children // Science immunology. 2021. Т. 6. №.59. С. eabh1516.

13. Reddy M. et al. Comparative analysis of lymphocyte activation marker expression and cytokine secretion profile in stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures: an in vitro model to monitor cellular immune function // Journal of immunological methods. 2004. Т. 293. №. 1-2. С. 127-142.

14. Ross S.H., Cantrell D.A. Signaling and function of interleukin-2 in T lymphocytes // Annual review of immunology. 2018. Т.36. С.411.

15. Syrimi E., Fennell E., Richter A., et al. The immune landscape of SARS-CoV-2-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) from acute disease to recovery // Iscience. 2021. Т. 24. №. 11. С. 103215.

16. Waggoner S.N. et al. Natural killer cells act as rheostats modulating antiviral T cells // Nature. 2012. Т. 481. №. 7381. – С. 394-398.

Сведения об авторах:

Джаксыбаева Индира Салиховна (автор по переписки) -PhD докторант, ассистент кафедры детских болезней им.профессора Н.А. Барлыбаевой НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д., г. Алматы, Республика Казахстан. тел 8 7059929525 ind.88@mail.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3505-3853>

Боранбаева Риза Зулкарнаевна – доктор медицинских наук, детский онколог/гематолог АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», г. Алматы, Республика Казахстан. riza_brz@mail.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7456-6638>

Булгенова Минира Гусейновна - доктор медицинских наук профессор, заведующая отделением клинико-диагностической лаборатории, врач иммунолог АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», г. Алматы, Республика Казахстан, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7195-5926>

Толганбаева Айжан Адилловна. – ассистент кафедры детских болезней им. профессора Н.А. Барлыбаевой НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова.

Уразалиева Наталья Турлыбековна - врач иммунолог АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», г. Алматы, Республика Казахстан, docnat69@mail.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1625-0173>

Кустова Елена Александровна - кандидат медицинских наук, врач иммунолог АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», г. Алматы, Республика Казахстан, lenbush@list.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4922-1739>

Герайн Валентин Иосевич - доктор медицинских наук, профессор, Университетская клиника им. Иоганна Вольфганга Гёте, г. Франкфурт-на-Майне, Германия, Prof2104@bk.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6259-5773>

Контактная информация:

Джаксыбаева Индира Салиховна - PhD докторант, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д., г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 50022, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе Би 94.

E-mail: ind.88@mail.ru

Телефон: 8 705 992 95 25