

Yablon O., Zaichko N., Reminna I. Indices of Inborn Immunity (TLR2, Interleukins 1  $\beta$  and 10) in Cases of Pneumonia among Newborn Infants. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(3):519-530. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.439972>  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4376>  
<https://pbn.nauka.gov.pl/sedno-webapp/works/814251>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).  
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 21.03.2017. Revised 22.03.2017. Accepted: 23.03.2017.

## INDICES OF INBORN IMMUNITY (TLR2, INTERLEUKINS 1 B AND 10) IN CASES OF PNEUMONIA AMONG NEWBORN INFANTS

Olga Yablon, Natalia Zaichko, Inna Reminna

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Pirogov St. 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: oyablon@gmail.com, biochem {at}

vnmu.edu.ua, inna8710@inbox.ru,

### Abstract

The main focus of the article is the problem of neonatal pneumonia diagnosis. Its aim is to examine the state of inborn immunity among mature newborns with pneumonia in terms of TLR2, interleukins 1  $\beta$  and 10. In the course of the research we have examined 70 mature newborns with pneumonia. As a result of clinical and paraclinic methods of examination, we have obtained the following data: The infection process among half of the children in group I was provoked by the causative agents of toxoplasma, and herpes simplex virus. Patients with acquired pneumonia had hospital contamination twice as often as children with congenital pneumonia. Congenital pneumonia developed among children with low levels of TLR2, while acquired pneumonia developed on the background of TLR2 increase by 3 times in comparison to the children of the control group. Indicators of IL-1  $\beta$  in the blood serum of children in group I were two times higher than among children of the control group and three times higher among the children of group II. We have also established accurate correlated immediate connection of average level among figures of TLR2 and IL-10 among children of group II ( $r_s=0.4$ ,  $p<0.05$ ). The connection between the figures of TLR2 and IL-1 $\beta$ , TLR2 and IL-10 depending on the level of CRP is also established. It has been found that there is an accurate reverse connection between the figures of TLR2 and IL-1 $\beta$ , TLR2 and IL-10 among

children of group I ( $r_s=-0.36$  and  $r_s=-0.56$ ,  $p<0.05$ ) at CRP level of 6-12 mg/l, as well as a direct connection of average level between the figures of TLR2 and IL-10 ( $r_s=0.32$ ,  $p<0.05$ ) among children of group I with CRP>24 mg/l.

**Key words: newborns, pneumonia, TLR2, IL-1  $\beta$ , IL-10.**

УДК: 618.33:616.24-002

## **ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА (TLR2, ИНТЕРЛЕЙКИНЫ 1 $\beta$ И 10) ПРИ ПНЕВМОНИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

**Ольга Степановна Яблонь, Наталья Валентиновна Заичко,  
Инна Игоревна Реминная**

**Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова**

### **Резюме**

Статья посвящена исследованию проблемы диагностики неонатальной пневмонии, целью которой было изучение состояния врожденного иммунитета у доношенных новорожденных с пневмонией по показателям TLR2, интерлейкинов 1  $\beta$  и 10. Было проведено обследование 70 доношенных новорожденных, больных пневмонией. В результате проведенных клинических и параклинических методов обследования, полученные такие данные: у половины детей I группы возбудителями инфекционного процесса были токсоплазмы и вирус простого герпеса. У пациентов с приобретенной пневмонией госпитальная контаминация наблюдалась вдвое чаще, чем у детей с врожденной пневмонией. Врожденная пневмония реализовалась у детей с низким уровнем TLR2, а приобретенная - на фоне TLR2 в 3 раза выше, чем у детей контрольной группы. Показатели ИЛ - 1  $\beta$  в сыворотке крови детей I группы были в два раза выше, чем у детей контрольной группы, а у детей II группы - в три раза выше. Также установлена достоверная корреляционная прямая связь средней силы между показателями TLR2 и ИЛ-10 у детей II группы ( $r_s=0,4$ ,  $p<0,05$ ). Была установлена связь между показателями TLR2 и ИЛ-1  $\beta$ , TLR2 и ИЛ-10 в зависимости от уровня СРБ. Установлено, что достоверная обратная связь средней силы существует между показателями TLR2 и ИЛ-1  $\beta$ , TLR2 и ИЛ-10 у детей I группы ( $r_s=-0,36$  и  $r_s=-0,56$ ,

$p < 0,05$ ) при уровне СРБ 6–12 мг/л, а также - прямая связь средней силы между показателями TLR2 и ИЛ-10 ( $r_s = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ) у детей I группы при уровне СРБ  $> 24$  мг/л.

**Ключевые слова:** новорожденные, пневмония, TLR2, ИЛ-1  $\beta$ , ИЛ-10.

Патология дыхательной системы является одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности новорожденных детей. Говоря о диагностике неонатальной пневмонии, следует подчеркнуть, что ранние клинические симптомы могут быть неспецифическими [3]. Часто дети рождаются в критическом состоянии, которое требует проведения реанимационных мероприятий. Очень важно оценить анамнез и выделить в нем инфекционные факторы. Акушерскими факторами риска внутриутробной пневмонии является хламидийная инфекция, мало- и многоводие, длительный безводный период, прогрессирующий дистресс плода, перинатальными факторами - малый вес, асфиксия при рождении, морфо-функциональная незрелость. Воспалительные изменения плаценты, суб- и декомпенсированные формы плацентарной недостаточности при гистологическом исследовании являются ведущими маркерами в реализации внутриутробного инфицирования [5].

Особое внимание привлекает госпитальная инфекция, вызванная в основном условно-патогенной микрофлорой, которая связана с лечебно-диагностическим процессом (вентилятор-ассоциированные пневмонии, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, мочевыводящих путей и т.д.) у иммуносупрессированных, ослабленных пациентов, которыми являются новорожденные с тяжелой перинатальной патологией и морфо-функциональной незрелостью [7].

В первичной защите организма человека от патогенов важную роль играет врожденная иммунная система. Взаимодействие макроорганизма с окружающей средой реализуется путем нормального функционирования дендритных клеток - основных антигенпредставляющих структур организма человека. Переход от неактивной к активной форме дендритных клеток является ключевым моментом в активации адаптивной иммунной системы. Такой механизм создает устойчивый сигнал врожденного иммунного ответа, который представляет собой древнюю форму иммунной системы с двойным значением для макроорганизма: обеспечивает непосредственный защитный механизм против микроорганизмов и выполняет роль памяти, влияя таким образом на созревание адаптивной иммунной системы [8].

В силу своего прямого контакта с окружающей средой, легкие постоянно подвергаются воздействию инфекционных и неинфекционных факторов, которые

требуют надежного, но очень управляемого ответа хозяина, который координируется врожденными и адаптивными свойствами иммунной системы [12]. Так, центральным элементом многоуровневой системы защиты организма являются Толл-подобные рецепторы (Toll Like Receptors - TLRs) [14].

TLRs — класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ. Играть ключевую роль во врожденном иммунитете. TLRs активируются различными лигандами, которые, главным образом, являются структурными компонентами бактерий, вирусов и грибов. Функционируя на наружной мембране моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и тучных клеток макроорганизма, TLRs имеют характерное свойство распознавания молекулярных структур микроорганизмов, которые получили название PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) [1, 10]. Первичным звеном распознавания PAMPs патогенных инфекционных агентов в организме человека являются эволюционно консервативные образоразознающие рецепторы (pattern recognition receptors - PRR). Эти рецепторы, присутствуя во всех клетках не только иммунной системы, являются центральным элементом неспецифической системы защиты организма, формирующим последующий ответ иммунной системы [11]. Так, например, рецептор Toll Like Receptor 2 (TLR2) образуя гетеродимер с TLR1 и TLR6, участвует в распознавании широкого диапазона PAMPs вирусов, грибов и паразитов, взаимодействует с продуктами деградации мембранной стенки преимущественно грамположительных бактерий. После распознавания PAMPs, TLR2 активирует сигнальные компоненты, что приводит к соответствующему иммунному ответу, необходимого для защиты хозяина [2].

Еще одними составными иммунного ответа реакций организма, направленных на защиту от инфекций, являются белки-цитокины, продуцируемые клетками крови и тканей (моноцитами, макрофагами, гранулоцитами, лимфоцитами). Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, участвующих главным образом в формировании и регуляции защитных реакций организма при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей, а также в регуляции ряда нормальных физиологических функций. [4]. К представителям эндогенных медиаторов цитокинов относятся интерлейкины (ИЛ). Активация TLRs приводит к синтезу двух главных групп цитокинов: провоспалительных цитокинов и интерферонов I типа. Ключевым по значимости явлением является синтез комплекса провоспалительных цитокинов из семейств ИЛ-1,

стимулирующих большинство дальнейших событий в развитии воспалительной реакции, являющейся основным механизмом реализации врожденного иммунитета [13]. При проникновении в организм инфекции выработка и выделение ИЛ-1  $\beta$  (является преобладающей формой ИЛ-1) начинается на месте внедрения микроорганизма – то есть цитокины активируют местные защитные реакции. Кроме местного действия, ИЛ-1  $\beta$  оказывает еще и системное: активирует иммунную систему, эндокринную, нервную и систему гемопоза. Контроль за действием провоспалительных цитокинов осуществляется противовоспалительными цитокинами, к которым относится непосредственно ИЛ-10. Он не только может подавлять синтез провоспалительных цитокинов, но и способствовать синтезу рецепторных антагонистов интерлейкинов [6].

В неонатологии существует достаточно условное клиническое разделение врожденных и приобретенных инфекций в зависимости от времени появления клинических симптомов. Так, клиника дыхательной недостаточности и интоксикации, которая манифестирует в первые 48 часов жизни, свидетельствует в пользу врожденной пневмонии, те же симптомы через 2 суток после рождения трактуют, как приобретенную (госпитальную) инфекцию. Сложно дифференцировать ситуации, когда на фоне врожденного инфекционно-воспалительного процесса происходит реализация госпитальной инфекции. Исследование показателей TLR2, интерлейкинов 1  $\beta$  и 10 актуально с точки зрения диагностики и дифференциальной диагностики указанных состояний [9].

**Цель:** изучить состояние врожденного иммунитета у доношенных новорожденных с пневмонией с помощью определения содержания TLR2, интерлейкинов 1  $\beta$  и 10 в сыворотке крови.

#### **Материалы и методы**

Было проведено клиничко-параклиническое обследование 70 доношенных новорожденных, больных пневмонией. Контрольную группу составили 25 доношенных детей, которые не имели инфекционно-воспалительных заболеваний. Обследованные пациенты находились в неонатальном центре Винницкой областной детской клинической больницы, отделении анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных, отделении патологии новорожденных. Диагноз пневмонии у обследованных детей устанавливали в соответствии с МКБ 10 (<http://www.who.int/classifications/apps/icd10online/>) и действующего Приказа МЗ Украины №18 от 13.01.2005 г. Критерии включения: гестационный возраст 38-40

недель, наличие симптомов дыхательной недостаточности и интоксикации, инфильтративные изменения при рентгенологическом исследовании легких. Критериями исключения были врожденные пороки развития, задержка внутриутробного развития, недоношенность.

Пациентов основной группы разделили на 2 группы: группу I, в которую включили 40 детей, у которых клинические симптомы пневмонии появились в первые 48 часов жизни, в группу II вошли 30 детей, у которых патология была диагностирована после 48 часов.

Родители всех детей дали письменное согласие на участие в исследовании. На проведение исследования было получено разрешение этического комитета.

В ходе исследования проанализированы обменные карты беременных (Ф. №113 / у) для изучения характера соматической и акушерско-гинекологической патологии у матерей детей групп исследования, а также особенностей течения гестационного и интранатального периодов развития.

Клинические и параклинические методы обследования включали: обследование на TORCH-инфекцию (ПЦР, IgM, IgG матери ребенка методом парных сывороток), С-реактивный белок (СРБ), результаты бактериологического исследования, содержание Toll Like Receptor 2 (TLR2) в сыворотке крови, содержание интерлейкинов 1 $\beta$  и 10 в сыворотке крови (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10)). Уровень TLR2 определяли иммуноферментным методом с набором «Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Toll Like Receptor 2 (Human)» (Biomatik, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Чувствительность набора <0,115 нг/мл, коэффициент вариации <10%. Содержание интерлейкинов 1 $\beta$  и 10 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (ELISA) с набором «интерлейкина-1-бета-ИФА-БЕСТ» (А-8766, ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и по набору «интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» (А-8774, ЗАО «Вектор-Бест», Россия) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Чувствительность - 1 пг/мл, коэффициент вариации <10%. Контроль качества: в контрольной пробе содержание ИЛ-1 $\beta$  - 76,6 пг/мл, что соответствует паспорту к набору (68-92 пг/мл) в контрольной пробе содержание ИЛ-10 - 160,5 пг/мл, что соответствует паспорту до набора (128-172 пг/мл).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью пакета компьютерных программ «Microsoft Office Excel 2009», адаптированного для медико-биологических вычислений. В условиях нормального распределения величин использованы

параметрические методы статистики с расчетом средней арифметической величины (M) и погрешности репрезентативности средней величины (m). Сравнение количественных показателей с нормальным распределением проведено с использованием t-критерия Стюдента. Разница параметров считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ . Для определения силы и направленности связи между показателями в исследуемых группах применяли корреляционный анализ - ранговую корреляцию Спирмена ( $r_s$ ).

### **Результаты и обсуждение**

Средняя масса тела при рождении у детей I группы составляла  $2790 \pm 84,65$  г, у новорожденных II группы -  $2980 \pm 111,12$  г, у детей контрольной группы -  $3296,4 \pm 115,69$  г ( $p < 0,05$ ). Во всех группах преобладали мальчики: 22 (56,41 %) детей, 26 (86,67 %) детей и 14 (56 %) детей. Средний гестационный возраст в группах не отличался: у детей I группы он составил  $39 \pm 0,2$  недель, у новорожденных II группы -  $39 \pm 0,2$  недель, у детей контрольной группы -  $40 \pm 0,1$  недель ( $p > 0,05$ ).

Матери детей I группы достоверно чаще имели во время беременности инфекционные заболевания, чем матери новорожденных детей II группы: острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей с повышением температуры тела (23 (55,35 %) и 8 (26,67 %), ( $p < 0,05$ ), воспалительные заболевания мочеполовой системы: пиелонефрит, кольпит, вагинит (21 (53,85 %) и 15 (50 %), ( $p < 0,05$ ).

По данным клинического обследования при рождении (оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни) было видно, что у новорожденных I группы нарушение процессов острой адаптации встречалось гораздо чаще, чем во II группе. Так, на 1-й минуте жизни оценка по шкале Апгар  $< 7$  баллов была у 18 (46,15 %) детей I группы и у 8 (26,67 %) детей II группы ( $p < 0,05$ ). На 5-й минуте жизни оценка по шкале Апгар  $< 7$  баллов была у 5 (12,82 %) детей I группы и 4 (13,34 %) детей II группы. Вместе с тем, 21 (53,85 %) ребенок I группы и 22 (73,33 %) ребенка II группы родились в удовлетворительном состоянии, их состояние ухудшилось в течение первых часов/дней жизни за счет дыхательных расстройств.

При обследовании детей I группы на наличие TORCH-инфекции оказалось, что среди возбудителей чаще были токсоплазмы - у 10 детей (45,45 %) и вирус простого герпеса у 10 детей (45,45 %), у 4 детей (18,18 %) цитомегаловирус. У 1 ребенка наблюдалось сочетание всех трех возбудителей TORCH-инфекции, еще у 6 детей - микст-инфицирование двумя возбудителями.

Было установлено, что у детей II группы госпитальная контаминация наблюдалась вдвое чаще, чем у детей I группы. У 8 детей (27 %) II группы преобладала условно-патогенная грамотрицательная флора (*Citrobacter intermedius*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae* и *Escherichia coli*), а у 5 детей (13 %) I группы - патогенные грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus intermedius*) наряду с условно-патогенной грамотрицательной флорой (*Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*) ( $p < 0,05$ ).

Были проанализированы показатели содержания TLR2 в сыворотке крови новорожденных детей основной группы и группы контроля в первые три дня жизни. Так, содержание TLR2 в сыворотке крови детей основной группы достоверно превышало показатели группы контроля ( $0,6 \pm 0,08$  нг/мл,  $1,8 \pm 0,03$  нг/мл и  $0,4 \pm 0,03$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Показатель TLR2 у детей I группы был значительно (в 3 раза) ниже, чем у детей II группы ( $p < 0,05$ ). Было установлено, что показатель TLR2 у детей I группы достоверно не отличался от показателя TLR2 у детей группы контроля.

Показатели содержания ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 в сыворотке крови новорожденных детей основной группы и группы контроля в первые три дня жизни представлены на рис.1.

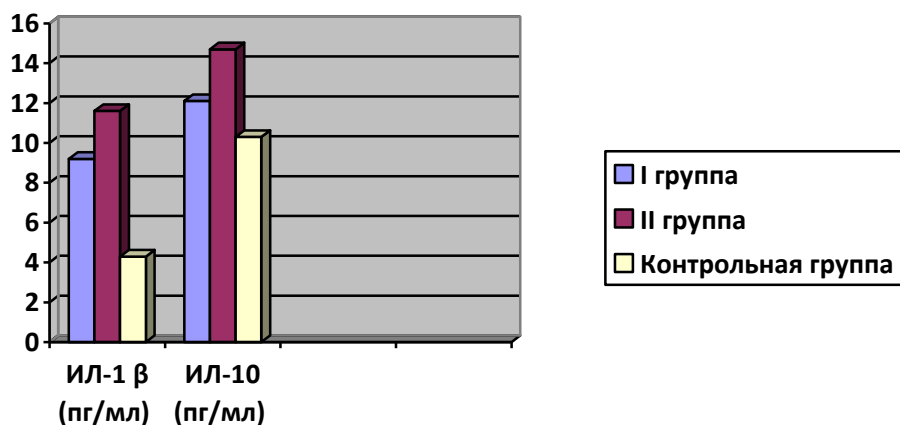


Рис. 1 Показатели содержания ИЛ-1 $\beta$  (пг/мл) и ИЛ-10 (пг/мл) в сыворотке крови у обследованных детей.

Анализ приведенных данных показал, что показатели ИЛ-1 $\beta$  у сыворотке крови детей I группы были достоверно (в два раза) выше, чем у детей контрольной группы, а показатели ИЛ-1 $\beta$  детей II группы были в три раза выше, по сравнению с контрольной



группой, Причем, достоверной разницы между показателями ИЛ-10 в сыворотке крови детей основной группы и группы контроля, не обнаружено.

Проведен корреляционный анализ между показателями содержания TLR2 и ИЛ-1  $\beta$ , ИЛ-10 в сыворотке крови у новорожденных. Установлено, что достоверная прямая связь средней силы существует между показателями TLR2 и ИЛ-10 у детей II группы ( $r_s=0,4$ ,  $p<0,05$ ). Была установлена связь между показателями TLR2 и ИЛ-1  $\beta$ , TLR2 и ИЛ-10 в зависимости от уровня СРБ. Установлено, что достоверная обратная связь средней силы существует между показателями TLR2 и ИЛ-1  $\beta$ , TLR2 и ИЛ-10 у детей I группы ( $r_s=-0,36$  и  $r_s=-0,56$ ,  $p<0,05$ ) при уровне СРБ 6–12 мг/л, а также - прямая связь средней силы между показателями TLR2 и ИЛ-10 ( $r_s=0,32$ ,  $p<0,05$ ) у детей I группы при уровне СРБ>24 мг/л.

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие врожденной пневмонии происходит в результате воздействия инфекционного агента на фоне измененного врожденного иммунного ответа. Об этом свидетельствует уровень TLR2, соизмеримый с показателем здоровых детей контрольной группы. О неблагоприятии антенатального развития говорит и масса тела при рождении детей I группы, которая достоверно ниже, чем у детей группы контроля. Вместе с тем, у части детей с высоким показателем СРБ наблюдается активация провоспалительного ответа, которая происходит на фоне высокого уровня TLR2. Реализация госпитальной инфекции у доношенных новорожденных происходит у детей с высоким показателем TLR2, на фоне повышения про- и противовоспалительных цитокинов.

### **Выводы**

Полученные данные свидетельствуют о различии в состоянии врожденного иммунитета у доношенных новорожденных детей. Так, врожденная пневмония реализуется у детей с низким уровнем TLR2, тогда как приобретенный инфекционно-воспалительный процесс развивается на фоне TLR2 в 3 раза выше (соответственно  $0,6\pm 0,08$  нг/мл и  $1,8\pm 0,03$  нг/мл,  $p<0,05$ ).

Показатели ИЛ-1  $\beta$  у детей с врожденной пневмонией были достоверно выше ( $9,2\pm 0,02$  пг/мл), чем у детей контрольной группы ( $4,3\pm 0,04$  пг/мл). Установлена достоверная прямая связь средней силы между показателями TLR2 и ИЛ-10 у детей II группы ( $r_s=0,4$ ,  $p<0,05$ ). Установлена достоверная обратная связь средней силы между показателями TLR2 и ИЛ-1  $\beta$ , TLR2 и ИЛ-10 у детей I группы ( $r_s=-0,36$  и  $r_s=-0,56$ ,  $p<0,05$ ) при уровне СРБ 6–12 мг/л, а также - прямая связь средней силы между

показателями TLR2 и ИЛ-10 ( $r_s=0,32$ ,  $p<0,05$ ) у детей I группы, при уровне СРБ>24 мг/л.

#### Список литературы:

1. Абатуров А. Е. Рецепторные механизмы воспалительного процесса при инфекционных заболеваниях / А.Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2012. – 4(39) – С. 138–141.
2. Бережная Н. М. Физиология TOLL-подобных рецепторов – регуляторов врожденного и приобретенного иммунитета / Н. М. Бережная, Р. И. Сепиашвили // Фізіологічний журнал. – 2011. – Т. 57, №5. – С. 26–29.
3. Друзкая М. С. Врожденное распознавание вирусов / М. С. Друзкая, П. В. Белоусов, С. А. Недоспасов // Молекулярная биология. – 2011. – Т.45., №1. – С. 7–19.
4. Идрисова Л. С. Оценка состояния новорожденных, родившихся от матерей с высоким риском развития внутриутробной инфекции / Л. С. Идрисова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – С. 35–38.
5. Заплатников А. Л. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А. Л. Заплатников, Н. А. Коровина, М. Ю. Корнева, А. В. Чебуркин // Медицина неотложных состояний. – 2013. – №1 (48). – С.16–20.
6. Лебедев К. А. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология) / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина // М.:Либроком. – 2009. – 256 с.
7. Яблонь О. С. Роль надмірної запальної реакції у формуванні патології, асоційованої з дуже малою масою тіла / О. С. Яблонь // Перинатологія і педіатрія. – 2007. – №4. – С. 28–30.
8. Яблонь О. С. Toll-подібні рецептори: роль вродженого імунітету у патогенезі передчасних пологів та механізмах ушкодження центральної нервової системи у недоношених дітей / О. С. Яблонь, Д. Ю. Власенко // Современная педиатрия. – 2015. – №5 (69). – С. 119–123.
9. Яблонь О. С. До проблеми діагностики та диференціальної діагностики пневмоній у новонароджених дітей / О. С. Яблонь, І. І. Ремінна // Вісник ВНМУ. – №2. – 2016. – С. 462–466.
10. Яблонь О. С. Роль TLR2 в реалізації вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей / О. С. Яблонь, І. І. Ремінна // Современная педиатрия. – 2016. - №8(80). – С. 26-29.

11. Akira S. Pathogen recognition and innate immunity / S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi // *Cell*. – 2006. – Vol. 124(4). – P. 783–801.
12. Gon Y. Toll-like receptors and airway inflammation / Y. Gon // *Allergol. Int.* – 2008. – Vol. 57(1). – P. 33–37.
13. O'Neill L. A. J. The interleukin-1 receptor/toll-like receptor superfamily: 10 years of progress / L. A. J. O'Neill // *Immunological Reviews*. – 2008. – Vol. 226 (1). – P. 10–18.
14. Trinchieri G. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence / G. Trinchieri, A. Sher // *Nat. Rev. Immunol.* – 2007. – Vol. 7(3). – P. 179-90.

#### **Список литературы (транслитерация):**

1. Abaturov A. E., Volosovets A. P., YUlish E.I. (2012) Retseptornie mehanizmi vospalitel'nogo protsessa pri infektsionnih zabolevaniyah. *Zdorov'e rebenka*, vol. 4, no 39, pp. 138–141.
2. Berezhnaya N. M., Sepiashvili R. I. (2011) Fiziologiya TOLL-podobnih retseptorov – regulyatorov vrozhdennogo i priobretennogo immuniteta. *Fiziologichnii zhurnal*, vol. 57, no 5, pp. 26–29.
3. Drutskaya M. S., Belousov P. V, Nedospasov S. A. (2011) Vrozhdennoe raspoznavanie virusov. *Molekulyarnaya biologiya*, vol. 45, no 1, pp. 7–19.
4. Idrisova L. S. (2012) Otsenka sostoyaniya novorozhdennih, rodivshihsy ot materei s visokim riskom razvitiya vnutriutrobnoi infektsii. *Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya*, no 1, pp. 35–38.
5. Zaplatnikov A. L., Korovina N. A., Korneva M. YU., CHEburkin A. V (2013) Vnutriutrobnie infektsii: diagnostika, lechenie, profilaktika. *Meditsina neotlozhnih sostoyanii*, vol. 1, no. 48, pp. 16–20.
6. Lebedev K. A., Ponyakina I. D. (2009) Immunologiya obrazraspoznayuschih retseptorov (integral'naya immunologiya) [Immunology of the image recognition receptors (integral immunology)]. Moscow: M.:Librokom.(in Russian).
7. Yablon' O. S. (2007) Rol' nadmirnoï zapal'noï reaktsii u formuvanni patologii, asotsiiovanoï z duzhe maloyu masoyu tila. *Perinatologiya i pediatriya*, no 4, pp. 28–30.
8. Yablon' O. S., Vlasenko D.YU. (2015) Toll-podibni retseptori: rol' vrodzhenogo imunitetu u patogenezi peredchasnih pologiv ta mehanizmah ushkodzhennya tsentral'noï nervovoï sistemi u nedonoshenih ditei. *Sovremennaya pediatriya*, vol. 5, no. 69, pp. 119–123.

9. Yablon' O. S., Reminna I. I. Do problemi diagnostiki ta diferentsial'noi diagnostiki pnevmonii u novonarodzhenih ditei. *Visnik VNMU*, no. 2, pp. 462–466.
10. Yablon' O. S., Reminna I. I. (2016) Rol' TLR2 v realizatsii vrodzhenoï ta nabutoï pnevmonii u novonarodzhenih ditei. *Sovremennaya pediatriya*, vol. 8, no. 80, pp. 26-29.
11. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. (2006) Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, vol. 124, no. 4, pp. 783–801.
12. Gon Y. (2008) Toll-like receptors and airway inflammation. *Allergol. Int*, vol. 57, no. 1, pp. 33–37.
13. O'Neill L. A. J. (2008) The interleukin-1 receptor/toll-like receptor superfamily: 10 years of progress. *Immunological Reviews*, vol. 226, no. 1, pp. 10–18.
14. Trinchieri G., Sher A. (2007) Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat. Rev. Immunol*, vol. 7, no. 3, pp.179-90.