

# ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ НОРМАТИВНЫХ ДИАПАЗОНОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСНОВНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Семикина Е.Л.<sup>1, 2</sup>, Топтыгина А.П.<sup>3, 4</sup>, Копыльцова Е.А.<sup>1</sup>,  
Петричук С.В.<sup>1</sup>, Акулова С.С.<sup>1</sup>, Курбатова О.В.<sup>1</sup>, Ноздрачева А.В.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия, Москва, Россия

<sup>5</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Резюме.** Возрастная динамика состава основных субпопуляций лимфоцитов крови у детей изучена достаточно хорошо, но вопрос о границах нормы, особенно в раннем возрасте, остается актуальным. В работе проанализированы данные прямой выборки из 624 образцов крови здоровых детей возраста от 1 недели жизни до 17 лет 11 мес., жителей Москвы и центральных регионов России, которым при проведении профилактических осмотров выполнялся общий клинический анализ крови. Основным критерием включения ребенка в исследование была достоверная информация об отсутствии у него острых и хронических заболеваний. Абсолютное число лимфоцитов определялось в комплексе показателей автоматизированного анализа крови, применялась 5 Diff-технология проточной гемоцитометрии с флюоресцентным окрашиванием нуклеиновых кислот. Из остаточного объема крови методом проточной цитофлюорометрии с 3-4-цветным окрашиванием определены процентные и абсолютные показатели Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических клеток, соотношение хелперы:цитотоксические лимфоциты, а также процент и абсолютные числа В-лимфоцитов и естественных киллеров. Сформировано 14 возрастных групп с числом наблюдений в каждой от 40 до 64.

#### Адрес для переписки:

Семикина Елена Леонидовна  
ФГАУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр здоровья детей»  
Министерства здравоохранения РФ  
119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр., 2, стр. 1.  
Тел.: 8 (903) 191-12-21.  
Факс: 8 (495) 134-04-88  
E-mail: semikinaelena@yandex.ru

#### Address for correspondence:

Elena L. Semikina  
National Medical Research Center of Children's Health  
2 Lomonosovsky Ave, Bldg 1  
Moscow  
119991 Russian Federation  
Phone: +7 (903) 191-12-21.  
Fax: +7 (495) 134-04-88  
E-mail: semikinaelena@yandex.ru

#### Образец цитирования:

Е.Л. Семикина, А.П. Топтыгина, Е.А. Копыльцова, С.В. Петричук, С.С. Акулова, О.В. Курбатова, А.В. Ноздрачева «Проблемы оценки нормативных диапазонов показателей основных субпопуляций лимфоцитов крови у детей разного возраста» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 6. С. 1339-1354. doi: 10.15789/1563-0625-TIO-3195

© Семикина Е.Л. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии

Creative Commons Attribution 4.0

#### For citation:

E.L. Semikina, A.P. Toptygina, E.A. Kopyltsova, S.V. Petrichuk, S.S. Akulova, O.V. Kurbatova, A.V. Nozdracheva “The issues of assessing reference ranges for the main subpopulations of blood lymphocytes in children at different ages”, Medical Immunology (Russia)/Meditinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 6, pp. 1339-1354. doi: 10.15789/1563-0625-TIO-3195

© Semikina E.L. et al., 2025

The article can be used under the Creative

Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-TIO-3195

Методом Колмогорова–Смирнова подтверждено нормальное распределение полученных показателей как в общей группе, так и в отдельных возрастных группах. В статье приведены подробные результаты обработки полученных данных методами непараметрической (медиана, межквартильный интервал, диапазон от 10 до 90 центиля) и параметрической статистики (средняя и стандартное отклонение). На основании оценки интервала 10–90 центиля рассчитаны границы нормы для процентных и абсолютных показателей перечисленных субпопуляций лимфоцитов. Подтверждена известная динамика постепенного снижения по мере взросления детей абсолютного числа лимфоцитов и абсолютных показателей для всех основных субпопуляций, а также относительно более высокие показатели соотношения хелперы : цитотоксические лимфоциты у детей раннего возраста. Подтвержден более высокий процентный уровень В-лимфоцитов у детей в возрастном диапазоне от 2 мес. до 2 лет, что вместе с высоким общим числом лимфоцитов определило достаточно высокие абсолютные показатели В-клеток в этих возрастных группах. Предложенные нормы валидированы на независимой группе 75 детей возраста от 2 до 18 лет. Индивидуальные показатели детей группы валидации вышли за границы нормы в 4 случаях (5,3% при допустимом уровне расхождений до 10%), что позволяет считать нормы валидированными. Наиболее дискуссионные результаты об относительно высоком абсолютном уровне В-лимфоцитов у детей раннего возраста хорошо согласуются с публикованными данными мета-анализа мировой литературы. Предлагаемые нормы оформлены в виде, удобном для практического использования.

*Ключевые слова: дети, лимфоциты крови, субпопуляции лимфоцитов, нормальные показатели, Т-лимфоциты, В-лимфоциты*

## THE ISSUES OF ASSESSING REFERENCE RANGES FOR THE MAIN SUBPOPULATIONS OF BLOOD LYMPHOCYTES IN CHILDREN AT DIFFERENT AGES

**Semikina E.L.<sup>a, b</sup>, Toptygina A.P.<sup>c, d</sup>, Kopyltsova E.A.<sup>a</sup>, Petrichuk S.V.<sup>a</sup>,  
Akulova S.S.<sup>a</sup>, Kurbatova O.V.<sup>a</sup>, Nozdracheva A.V.<sup>e</sup>**

<sup>a</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> G. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

<sup>d</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow Russian Federation

<sup>e</sup> Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The age-related dynamics of main subsets of blood lymphocytes in children has been studied quite well, but the issue of the limits of reference values, especially at an early age, remains actual and important. The paper analyzes results of a direct study dataset of 624 blood samples of healthy children aged 1 week to 17 years and 11 months, residents of Moscow and the central Russian regions who underwent a clinical blood count during routine checkups. The main criterion for the complete inclusion of a child into the study was reliable information about the absence of acute and chronic health disorders. The absolute number of lymphocytes was determined as a complex of indices obtained of automated blood analysis, using 5 Diff technology of flow hemocytometry with fluorescent staining of nucleic acids. The percentage and absolute values of T lymphocytes, T helper cells, T cytotoxic cells, the ratio of helper/cytotoxic lymphocytes, as well as percentages and absolute numbers of B lymphocytes and natural killers were determined in residual blood samples by flow cytometry with 3–4 color staining. 14 age groups were formed with the number of cases from 40 to 64 in each group. The Kolmogorov–Smirnov method confirmed the normal distribution of the obtained numerical indicators, both in the general group and in all distinct age groups. The article provides detailed results of processing the data obtained using nonparametric (median, interquartile range, range from 10 to 90 centiles) and parametric (mean and standard deviation) statistics methods. Based on an estimate of the range of 10–90 centiles, the normal limits for the percentages and absolute values of the main lymphocyte subpopulations were calculated. We have been confirmed the well-known trend for a gradual decrease in the absolute number of lymphocytes and absolute values for all major subpopulations, as well as relatively higher indices of helper/cytotoxic ratio

in early age groups. A higher percentage of B lymphocytes was detected in children in the age groups from 2 months to 2 years, which, together with a high total number of lymphocytes, determined fairly high absolute B cell counts in these age groups. The proposed normal ranges were validated on an independent group of 75 children aged 2 to 18 years. The individual indexes of the children in the validation group exceeded the reference values in 4 cases (5.3%, with acceptable level of discrepancies < 10%), which allows us to consider the norms validated. The most debatable findings concern a relatively high absolute level of B lymphocytes in young children which is, however, in good agreement with the pooled data of the world-wide meta-analysis data. The proposed normal ranges are designed in a form that is convenient for practical use.

*Keywords: children, blood lymphocytes, lymphocytes subpopulations, normal indexes, T lymphocytes, B lymphocytes*

## Введение

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови в настоящее время является достаточно распространенным иммунологическим исследованием, которое выполняется по широким клиническим показаниям пациентам любого возраста с самыми разными заболеваниями. При этом основной задачей все чаще становится выявление не только и не столько иммунодефицитных состояний, сколько оценка реактивных изменений системы клеточного иммунитета. Вопрос о показателях нормы остается актуальным, особенно для детского возраста, для различных возрастных периодов которого характерно значительное своеобразие состава лимфоцитов [8, 9, 11, 16, 37], существенно отличающееся от показателей взрослых людей [7, 18, 24, 33, 38, 39]. Имеющиеся в литературе данные о нормальных диапазонах показателей состава основных субпопуляций лимфоцитов у детей, особенно раннего возраста, немногочисленны, что по-видимому связано со сложностями формирования репрезентативных групп иммунологически здоровых детей, а также с трудоемкостью и экономическими затратами проведения большого количества исследований. Варианты нормальных показателей, приводимые в руководствах по клинической иммунологии, вероятно, ориентированы на диагностику иммунодефицитных состояний и часто существенно отличаются от данных, опубликованных разными группами исследователей по результатам оригинальных исследований границ нормы здоровых детей [8]. Широко обсуждаются возможные вариации показателей в зависимости от географических и климатических особенностей и этнического состава жителей разных регионов [19, 24, 25, 26, 39]. В связи с этим нам представляется актуальным анализ показателей основных субпопуляций лимфоцитов крови у практически здоровых детей разного возраста.

## Материалы и методы

Исследовано 624 образца крови здоровых детей различных возрастов (от раннего неонаталь-

ного периода до 17 лет 11 мес.), у которых при проведении профилактических осмотров выполнялся общий клинический анализ крови, остаточный объем которой использован для оценки субпопуляций лимфоцитов. От родителей или официальных представителей было получено согласие на проведение исследований, данные собирались и анализировались обезличено (без использования персональных данных ребенка), работа одобрена локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, протокол № 12 от 05.12.2024.

Основным критерием включения в исследование было наличие достоверной информации о состоянии здоровья обследованных детей. Дети раннего возраста наблюдались в течение 1,5-2 лет на нескольких педиатрических участках двух городских поликлиник г. Москвы. Дети старшего возраста обследованы в рамках профилактических осмотров (в том числе выездных) в различных детских учреждениях Москвы, Московской области и нескольких регионов Центральной России. Профилактические осмотры проводились группой специалистов различного профиля (включая педиатра, ЛОР-врача, аллерголога, гастроэнтеролога, эндокринолога и др.), в программу осмотра также входили электрокардиография и ультразвуковое обследование брюшной полости. Лабораторное обследование при профилактических осмотрах включало общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение основных биохимических показателей крови. Все перечисленное позволило провести полную оценку состояния здоровья и выбрать для исследования субпопуляций лимфоцитов детей без острых и хронических заболеваний. У детей возраста младше 4 лет исследована капиллярная кровь, остаточный объем которой составлял не менее 120 мкл. В более старших возрастных группах исследована венозная кровь. Исследование субпопуляций лимфоцитов проведено методом проточной цитофлюориметрии, вариант пробоподготовки – окрашивание цельной крови с последующим лизированием с отмыккой. Пробоподготовка и настройка проточного цитофлюориметра проводились в соответствии

с требованиями стандартизованной технологии «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» [6]. В связи с этическими требованиями для детей раннего возраста стандартизованная технология допускает скрининговое исследование субпопуляций лимфоцитов из капиллярной крови; с учетом возрастного лимфоцитоза даже небольшой доступный объем материала позволяет собрать достаточное количество клеток для получения достоверных результатов (не менее 10 тыс. событий в лимфоидном регионе). Ранее нами было показано, что у здоровых людей нет значимых различий между капиллярной и венозной кровью, как в основных параметрах клинического анализа крови, так и в основных субпопуляциях лимфоцитов [3].

В качестве группы валидации использовали когорту из 75 практически здоровых детей возраста от 2 до 17 лет, обследованных при планировании вакцинации; дети сгруппированы в 6 возрастных групп, количество наблюдений в группе составило от 10 до 18.

Определение основных субпопуляций лимфоцитов проведено с использованием анализатора и реактивов BD Biosciences (США): проточный цитофлюориметр BD FACSCalibur, BD FACSCanto II, программа сбора и обработки информации CellQuest и FACS Diva соответственно. В различные периоды работы использовались варианты коммерческих моноклональных антител к антигенам CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56 с 3-4-цветным окрашиванием.

Полученные данные обработаны общепринятыми статистическими методами. Оценка нормальности распределения параметров проводилась методом Колмогорова–Смирнова. Подтвержденное нормальное распределение полученных нами показателей как в общей группе, так и в отдельных возрастных группах, позволило применить методы параметрической статистики с определением средней, среднеквадратичного отклонения и ошибки средней. Однако при проведении клинических исследований детей с различными отклонениями в состоянии здоровья, как правило, распределение каких-либо параметров иммунитета отличается от нормального, поэтому чаще всего применяются методы непараметрической статистики, в связи с чем мы также провели определение медианы, межквартильного интервала и диапазона 10–90 центиелей.

## Результаты

Результаты обследования 624 детей при обработке были сгруппированы в соответствии с возрастом в 14 групп, количество наблюдений в

каждой группе колебалось от 40 до 64, подробное количество обследованных в каждой группе указано в таблицах 1 и 2. Статистические данные о процентных и количественных показателях лимфоцитов основных субпопуляций приведены в таблице 1 (абсолютное число лимфоцитов, процент и абсолютные показатели Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических клеток и соотношение Т-хелперов к Т-цитотоксическим лимфоцитам) и в таблице 2 (абсолютное число лимфоцитов, процент и абсолютные показатели В-лимфоцитов и естественных киллеров).

Для определения границ возрастных норм мы выбрали диапазон 10–90 центиелей, так как именно такие критерии чаще всего встречаются в научных публикациях по данной проблеме. Однако точные цифры статистической обработки с точностью до целых чисел не очень удобны для практического использования в качестве границ нормы. Для получения более приемлемых чисел мы провели округление показателей до десятков; для того, чтобы из диапазонов нормы не выпадали близкие значения, округление проведено не традиционным математическим подходом, а с незначительным расширением границ до целых чисел для процентов и до десятков для абсолютных показателей. При оценке возрастной динамики рассчитываемых диапазонов нормы нами отмечено, что процентные показатели для многих возрастных групп оказались близкими, что позволило объединить группы и рассчитать общие процентные границы. Для абсолютных показателей, которые имеют более выраженную возрастную динамику, объединение групп оказалось возможным только в единичных случаях и на всем массиве данных не проводилось. Предлагаемые диапазоны нормы, которые могли бы быть удобны для практического использования, приведены в таблице 3.

Для проверки корректности рассчитанных нормативных диапазонов мы сопоставили наши данные с результатами независимой группы валидации. Данные о минимальных и максимальных показателях детей группы валидации приведены в таблице 4, вместе с рассчитанными нами диапазонами нормы для этих же возрастных групп.

Согласно алгоритмам валидации, референсные интервалы корректны, если выход за их границы встречается менее чем у 10% независимой здоровой когорты [20]. За пределы рассчитанных нами нормативных диапазонов вышли 4 показателя из 5 оцененных субпопуляций у 75 детей (в таблице 4 выделены жирным шрифтом). В 1 случае это было повышение абсолютного числа Т-хелперов (1596/мкл при верхней границе нормы 1590/мкл), в 1 случае – повышение абсолютного числа Т-цитотоксических лимфоцитов

ТАБЛИЦА 1. СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НОРМАЛЬНОГО СОСТАВА Т-ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ

TABLE 1. STATISTICAL INDICATORS OF THE NORMAL RANGES OF T LYMPHOCYTES IN CHILDREN

| Возраст, $\eta$<br>Age group, $\eta$        | Показатели<br>Indicators | Lym,<br>cells/ $\mu$ L | CD3 <sup>+</sup> ,<br>% Lym | CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ,<br>cells/ $\mu$ L | CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ,<br>% Lym | CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ,<br>cells/ $\mu$ L | CD4 <sup>+/</sup> CD8 <sup>+</sup><br>ratio |
|---|--------------------------|------------------------|-----------------------------|---|--|---|---|
| <b>1-7 дней</b><br>1-7 days<br>$n = 40$     | Median                   | 5200                   | 70,3                        | 3700  | 49,9   | 2610  | 17,8  |
|   | $Q_{0,25} - Q_{0,75}$    | 3700-6400              | 61,7-75,7                   | 2559-4565   | 44,5-56,3                                    | 1750-3578   | 14,1-21,3                                   |
|   | 10-90 percentiles        | 2960-7826              | 56,9-81,3                   | 1857-5655   | 38,0-63,0                                    | 1238-3924   | 12,2-26,0                                   |
|   | Mean                     | 5316                   | 68,5                        | 3688  | 49,7   | 2660  | 18,3  |
|   | Std. Deviation           | 1865                   | 9,1                         | 1330  | 9,4  | 1061  | 6,1   |
|   | Median                   | 5707                   | 69,0                        | 3789  | 52,0   | 2757  | 19,0  |
|   | $Q_{0,25} - Q_{0,75}$    | 4300-7170              | 64,6-79,0                   | 3048-5161   | 43,0-58,0                                    | 2061-3931   | 16,4-24,0                                   |
|   | 10-90 percentiles        | 3307-8057              | 56,5-82,0                   | 2023-6330   | 34,8-62,0                                    | 1338-4723   | 12,6-25,9                                   |
|   | Mean                     | 5697                   | 70,3                        | 4059  | 50,4   | 2971  | 20,1  |
|   | Std. Deviation           | 1866                   | 10,6                        | 1554  | 11,7   | 1296  | 5,4   |
| <b>2-5 мес.</b><br>2-5 months<br>$n = 64$   | Median                   | 6040                   | 65,0                        | 3859  | 46,0   | 2612  | 16,2  |
|   | $Q_{0,25} - Q_{0,75}$    | 5152-6900              | 60,8-69,0                   | 3135-4596   | 40,5-49,2                                    | 2271-3270   | 13,8-19,9                                   |
|   | 10-90 percentiles        | 4291-7723              | 54,7-75,7                   | 2279-5354   | 34,1-61,3                                    | 1890-3480   | 12,1-26,0                                   |
|   | Mean                     | 6029                   | 64,1                        | 3862  | 45,2   | 2706  | 17,1  |
|   | Std. Deviation           | 1369                   | 6,7                         | 943   | 6,5  | 669   | 5,0   |
|   | Median                   | 6435                   | 66,0                        | 4216  | 46,9   | 3094  | 18,6  |
|   | $Q_{0,25} - Q_{0,75}$    | 5928-7800              | 61,7-71,0                   | 3463-5020   | 41,2-50,2                                    | 2531-3673   | 15,7-23,0                                   |
|   | 10-90 percentiles        | 5385-8220              | 53,8-75,0                   | 3292-5815   | 36,9-56,2                                    | 2156-4135   | 12,3-25,9                                   |
|   | Mean                     | 6711                   | 66,2                        | 4337  | 46,8   | 3115  | 19,2  |
|   | Std. Deviation           | 1162                   | 7,7                         | 1012  | 7,0  | 775   | 4,9   |
| <b>9-12 мес.</b><br>9-12 months<br>$n = 40$ | Median                   | 5620                   | 70,0                        | 4116  | 47,0   | 2815  | 17,4  |
|   | $Q_{0,25} - Q_{0,75}$    | 4780-6400              | 63,8-73,9                   | 3078-4638   | 42,4-54,3                                    | 2130-3253   | 15,6-23,9                                   |
|   | 10-90 percentiles        | 4026-7374              | 58,8-76,9                   | 2556-5605   | 36,9-57,0                                    | 1608-3812   | 12,9-26,1                                   |
|   | Mean                     | 5693                   | 69,4                        | 4039  | 48,1   | 2782  | 19,2  |
|   | Std. Deviation           | 1524                   | 7,1                         | 1233  | 7,7  | 871   | 5,2   |
|   | Median                   | 4460                   | 68,0                        | 2945  | 45,6   | 1961  | 20,9  |
|   | $Q_{0,25} - Q_{0,75}$    | 3855-5035              | 63,0-75,4                   | 2546-3580   | 38,0-50,7                                    | 1547-2473   | 18,0-24,0                                   |
|   | 10-90 percentiles        | 3332-6480              | 58,1-76,9                   | 1997-4109   | 36,0-56,2                                    | 1260-3019   | 16,0-28,3                                   |
|   | Mean                     | 4641                   | 67,8                        | 3109  | 44,8   | 2099  | 20,9  |
|   | Std. Deviation           | 1262                   | 7,9                         | 934   | 7,7  | 737   | 4,3   |

Таблица 1 (окончание)  
Table 1 (continued)

| Возраст, n<br>Age group, n   | Показатели<br>Indicators | Lym,<br>cells/ $\mu$ L | CD3+,<br>% Lym | CD3+,<br>cells/ $\mu$ L | CD3+CD4+,<br>% Lym | CD3+CD4+,<br>cells/ $\mu$ L | CD3+CD8+,<br>% Lym | CD3+CD8+,<br>cells/ $\mu$ L | CD4+/CD8+<br>Ratio |
|--|--------------------------|------------------------|----------------|-------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
| <b>2 года 1<br/>мес. – 3 года<br/>2 years 1<br/>month – 3<br/>years<br/>n = 45</b> | Median                   | 3449                   | 66,0           | 2451                    | 41,6               | 1458                        | 21,9               | 794                         | 1,8                |
|  | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 2784-4353              | 62,3-73,4      | 1962-2773               | 35,1-45,0          | 1079-1633                   | 19,0-25,8          | 624-952                     | 1,5-2,3            |
|  | 10-90 percentiles        | 2280-4987              | 59,3-78,4      | 1566-3427               | 32,7-49,0          | 961-2025                    | 16,0-29,0          | 513-1200                    | 1,4-2,8            |
|  | Mean                     | 3658                   | 67,7           | 2404                    | 40,6               | 1431                        | 22,7               | 815                         | 1,9                |
|  | Std. Deviation           | 1082                   | 7,0            | 794                     | 7,4                | 489                         | 5,7                | 274                         | 0,5                |
|  | Median                   | 3040                   | 70,1           | 2045                    | 39,0               | 1122                        | 24,0               | 710                         | 1,7                |
| <b>4-5 лет<br/>4-5 years<br/>n = 45</b>  | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 2630-3540              | 63,9-74,0      | 1752-2500               | 35,5-45,3          | 1015-1383                   | 20,7-27,0          | 589-954                     | 1,3-1,9            |
|  | 10-90 percentiles        | 2097-4112              | 59,1-78,3      | 1514-2792               | 32,1-48,2          | 828-1589                    | 17,9-30,0          | 481-1049                    | 1,2-2,4            |
|  | Mean                     | 3131                   | 68,7           | 2135                    | 39,5               | 1223                        | 24,3               | 758                         | 1,7                |
|  | Std. Deviation           | 845                    | 8,0            | 590                     | 7,4                | 396                         | 5,4                | 238                         | 0,5                |
|  | Median                   | 2393                   | 69,2           | 1680                    | 39,0               | 1018                        | 23,0               | 593                         | 1,7                |
|  | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 2179-3014              | 66,1-74,0      | 1505-2090               | 36,9-44,0          | 859-1145                    | 21,1-25,6          | 472-673                     | 1,4-2,0            |
| <b>6-7 лет<br/>6-7 years<br/>n = 56</b>  | 10-90 percentiles        | 1931-3470              | 59,5-78,4      | 1333-2396               | 32,7-48,4          | 772-1347                    | 18,0-29,6          | 431-893                     | 1,2-2,4            |
|  | Mean                     | 2640                   | 69,2           | 1780                    | 39,8               | 1034                        | 23,8               | 604                         | 1,8                |
|  | Std. Deviation           | 694                    | 5,4            | 403                     | 5,5                | 226                         | 5,5                | 167                         | 0,5                |
|  | Median                   | 2434                   | 69,1           | 1748                    | 36,7               | 948                         | 24,2               | 611                         | 1,5                |
|  | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 2198-3000              | 63,7-74,1      | 1520-2040               | 32,1-41,1          | 801-1058                    | 22,0-26,7          | 524-775                     | 1,2-1,9            |
|  | 10-90 percentiles        | 1825-3295              | 59,8-78,5      | 1173-2314               | 30,1-47,9          | 585-1322                    | 19,1-32,6          | 425-896                     | 1,0-2,2            |
| <b>8-10 лет<br/>8-10 years<br/>n = 52</b>  | Mean                     | 2565                   | 69,1           | 1767                    | 37,1               | 946                         | 25,1               | 631                         | 1,5                |
|  | Std. Deviation           | 625                    | 6,8            | 435                     | 6,9                | 264                         | 4,9                | 204                         | 0,4                |
|  | Median                   | 2396                   | 68,8           | 1697                    | 37,6               | 896                         | 24,1               | 599                         | 1,5                |
|  | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 2056-2715              | 63,7-74,1      | 1335-1895               | 32,3-40,0          | 736-1046                    | 20,0-30,9          | 447-756                     | 1,2-1,8            |
|  | 10-90 percentiles        | 1852-2977              | 59,3-79,0      | 1187-2832               | 30,7-48,0          | 632-1203                    | 19,0-32,9          | 354-860                     | 1,0-2,2            |
|  | Mean                     | 2444                   | 68,8           | 1695                    | 37,3               | 912                         | 25,5               | 636                         | 1,6                |
| <b>11-14 лет<br/>11-14 years<br/>n = 63</b>  | Std. Deviation           | 509                    | 7,8            | 444                     | 7,0                | 231                         | 6,5                | 245                         | 0,6                |
|  | Median                   | 2010                   | 69,7           | 1319                    | 40,6               | 812                         | 24,6               | 462                         | 1,6                |
|  | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 1685-2398              | 66,9-74,0      | 1144-1630               | 36,3-44,4          | 643-933                     | 22,3-28,1          | 393-614                     | 1,4-1,9            |
|  | 10-90 percentiles        | 1570-2694              | 59,9-78,4      | 1003-1883               | 30,5-47,3          | 561-1173                    | 19,8-32,4          | 342-743                     | 1,0-2,1            |
|  | Mean                     | 2058                   | 69,6           | 1393                    | 39,9               | 821                         | 25,4               | 515                         | 1,6                |
|  | Std. Deviation           | 473                    | 6,5            | 311                     | 6,3                | 232                         | 4,9                | 166                         | 0,4                |

ТАБЛИЦА 2. СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НОРМАЛЬНОГО СОСТАВА В-ЛИМФОЦИТОВ И ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ У ДЕТЕЙ  
TABLE 2. STATISTICAL INDICATORS OF THE NORMAL RANGES OF B LYMPHOCYTES AND NATURAL KILLER CELLS IN CHILDREN

| Возраст, n<br>Age group, n   | Показатели<br>Indicators | Lym,<br>cells/ $\mu$ L | CD19 <sup>+</sup> ,<br>% Lym | CD19 <sup>+</sup> ,<br>cells/ $\mu$ L | CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ,<br>% Lym | CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ,<br>cells/ $\mu$ L |
|--|--------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------------------------|--|---|
| <b>1-7 дней</b><br>1-7 days<br>n = 40                              | Median                   | 5200                   | 7,8                          | 358                                   | 7,2  | 416   |
|  | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 3700-6400              | 4,9-10,9                     | 203-600                               | 5,9-9,9  | 275-530   |
|  | 10-90 percentiles        | 2960-7826              | 3,9-13,0                     | 154-770                               | 4,2-14,9                                       | 158-874   |
|  | Mean                     | 5316                   | 8,2                          | 438                                   | 8,5  | 446   |
|  | Std. Deviation           | 1865                   | 4,3                          | 326                                   | 3,8  | 252   |
|  | Median                   | 5707                   | 12,0                         | 634                                   | 7,0  | 383   |
| <b>1-1,5 мес.</b><br>1-1,5 months<br>n = 64                        | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 4300-7170              | 8,4-18,3                     | 488-1029                              | 5,5-10,0                                       | 274-516   |
|  | 10-90 percentiles        | 3307-8057              | 6,1-26,4                     | 245-1487                              | 4,7-14,3                                       | 210-722   |
|  | Mean                     | 5697                   | 14,4                         | 824                                   | 8,1  | 430   |
|  | Std. Deviation           | 1866                   | 8,9                          | 659                                   | 4,1  | 203   |
|  | Median                   | 6040                   | 27,2                         | 1576                                  | 6,3  | 384   |
|  | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 5152-6900              | 22,8-32,4                    | 1217-2112                             | 4,5-9,1  | 268-533   |
| <b>2-5 мес.</b><br>2-5 months<br>n = 64                            | 10-90 percentiles        | 4291-7723              | 17,4-42,0                    | 920-2410                              | 4,1-10,5                                       | 201-728   |
|  | Mean                     | 6029                   | 27,8                         | 1682                                  | 7,0  | 415   |
|  | Std. Deviation           | 1369                   | 7,2                          | 634                                   | 3,3  | 203   |
|  | Median                   | 6435                   | 24,6                         | 1710                                  | 7,0  | 448   |
|  | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 5928-7800              | 21,4-27,9                    | 1366-1980                             | 5,7-9,0  | 331-559   |
|  | 10-90 percentiles        | 5385-8220              | 18,1-35,8                    | 1124-2493                             | 3,9-10,9                                       | 209-617   |
| <b>6-8 мес.</b><br>6-8 months<br>n = 48                            | Mean                     | 6711                   | 24,5                         | 1668                                  | 7,9  | 428   |
|  | Std. Deviation           | 1162                   | 6,1                          | 526                                   | 4,3  | 152   |
|  | Median                   | 5620                   | 23,4                         | 1373                                  | 7,8  | 374   |
|  | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 4780-6400              | 19,9-27,5                    | 1118-1610                             | 5,9-9,1  | 283-515   |
|  | 10-90 percentiles        | 4026-7374              | 18,5-36,0                    | 851-1989                              | 3,9-11,0                                       | 198-615   |
|  | Mean                     | 5693                   | 24,0                         | 1411                                  | 7,7  | 395   |
| <b>9-12 мес.</b><br>9-12 months<br>n = 40                          | Std. Deviation           | 1524                   | 5,4                          | 486                                   | 3,3  | 178   |
|  | Median                   | 4460                   | 20,0                         | 1016                                  | 10,5   | 429   |
|  | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 3855-5035              | 14,0-25,2                    | 620-1317                              | 8,0-12,0                                       | 322-563   |
|  | 10-90 percentiles        | 3332-6480              | 12,0-27,9                    | 545-1468                              | 5,7-14,6                                       | 254-770   |
|  | Mean                     | 4641                   | 19,9                         | 1015                                  | 10,2   | 480   |
|  | Std. Deviation           | 1262                   | 6,5                          | 386                                   | 2,9  | 201   |
| <b>2 года 1 мес. – 3</b><br>2 years 1 month –<br>3 years<br>n = 45 | Median                   | 3449                   | 17,5                         | 614                                   | 13,3   | 439   |
|  | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 2784-4353              | 14,0-20,8                    | 397-767                               | 10,0-14,0                                      | 334-474   |
|  | 10-90 percentiles        | 2280-4987              | 10,3-24,9                    | 294-939                               | 8,2-15,6                                       | 258-569   |
|  | Mean                     | 3658                   | 17,3                         | 627                                   | 12,2   | 420   |
| n = 51   | Std. Deviation           | 1082                   | 5,8                          | 379                                   | 3,1  | 134   |

Таблица 2 (окончание)  
Table 2 (continued)

| Возраст, n<br>Age group, n                | Показатели<br>Indicators | Lym,<br>cells/ $\mu$ L | CD19 <sup>+</sup> ,<br>% Lym | CD19 <sup>+</sup> ,<br>cells/ $\mu$ L | CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ,<br>% Lym | CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ,<br>cells/ $\mu$ L |
|---|--------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------------------------|--|---|
| <b>4-5 лет</b><br>4-5 years<br>n = 45     | Median                   | 3040                   | 14,5                         | 484                                   | 12,1   | 350   |
|   | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 2630-3540              | 11,9-16,2                    | 393-619                               | 10,0-13,6                                      | 273-471   |
|   | 10-90 percentiles        | 2097-4112              | 9,9-19,8                     | 288-668                               | 8,0-15,5                                       | 201-563   |
|   | Mean                     | 3131                   | 15,5                         | 497                                   | 11,7   | 369   |
|   | Std. Deviation           | 845                    | 4,0                          | 158                                   | 5,3  | 130   |
|   | Median                   | 2393                   | 11,5                         | 327                                   | 15,0   | 381   |
| <b>6-7 лет</b><br>6-7 years<br>n = 56     | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 2179-3014              | 10,0-13,8                    | 265-410                               | 11,2-17,1                                      | 267-460   |
|   | 10-90 percentiles        | 1931-3470              | 9,1-19,9                     | 233-505                               | 8,6-19,0                                       | 209-538   |
|   | Mean                     | 2640                   | 12,2                         | 348                                   | 14,1   | 372   |
|   | Std. Deviation           | 694                    | 3,2                          | 114                                   | 2,8  | 133   |
|   | Median                   | 2434                   | 13,1                         | 326                                   | 13,8   | 348   |
| <b>8-10 лет</b><br>8-10 years<br>n = 52   | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 2198-3000              | 10,0-17,1                    | 228-407                               | 8,4-15,6                                       | 283-393   |
|   | 10-90 percentiles        | 1825-3295              | 9,0-19,6                     | 183-477                               | 8,2-18,7                                       | 200-514   |
|   | Mean                     | 2565                   | 13,8                         | 324                                   | 13,3   | 339   |
|   | Std. Deviation           | 625                    | 4,2                          | 141                                   | 3,4  | 98  |
|   | Median                   | 2396                   | 10,4                         | 251                                   | 14,1   | 351   |
| <b>11-14 лет</b><br>11-14 years<br>n = 63 | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 2056-2715              | 8,3-13,4                     | 215-307                               | 10,6-16,9                                      | 241-397   |
|   | 10-90 percentiles        | 1852-2977              | 7,3-18,0                     | 174-458                               | 8,1-18,3                                       | 199-516   |
|   | Mean                     | 2444                   | 11,2                         | 274                                   | 13,2   | 341   |
|   | Std. Deviation           | 509                    | 3,8                          | 100                                   | 4,4  | 148   |
|   | Median                   | 2010                   | 10,0                         | 210                                   | 13,8   | 276   |
| <b>15-18 лет</b><br>15-18 years<br>n = 56 | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  | 1685-2398              | 8,4-13,2                     | 185-260                               | 11,5-16,2                                      | 254-343   |
|   | 10-90 percentiles        | 1570-2694              | 7,4-17,2                     | 154-353                               | 8,6-18,9                                       | 165-495   |
|   | Mean                     | 2058                   | 11,4                         | 219                                   | 13,8   | 294   |
|   | Std. Deviation           | 473                    | 4,6                          | 101                                   | 3,8  | 112   |

ТАБЛИЦА 3. НОРМАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТАВА ОСНОВНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП  
TABLE 3. NORMAL PARAMETERS OF THE MAIN BLOOD LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE GROUPS

| Возраст<br>Age group              | Лym, cells/ $\mu$ L<br>CD3+, % Lym | CD3+, cells/ $\mu$ L<br>CD3+CD4+, % Lym | CD3+CD8+, cells/ $\mu$ L<br>CD3+CD4+, % Lym | CD3+CD8+, cells/ $\mu$ L<br>CD3+CD8+, % Lym | CD19+, cells/ $\mu$ L<br>CD16+CD56+, % Lym | CD19+, cells/ $\mu$ L<br>CD16+CD56+, % Lym |          |          |           |         |         |
|-----------------------------------|------------------------------------|---|---|---|--|--|----------|----------|-----------|---------|---------|
| <b>1-7 дней</b><br>1-7 days       | 2960-7830                          | 1850-5660                               | 38-63                                       | 1230-3930                                   | 450-1410                                   | 4-13                                       | 150-770  | 4-15     | 150-900   |         |         |
| <b>1-1,5 мес.</b><br>1-1,5 months | 3300-8600                          | 2020-6330                               | 34-62                                       | 1330-4730                                   | 550-1590                                   | 6-27                                       | 250-1490 | 210-730  | 200-730   |         |         |
| <b>2-5 мес.</b><br>2-5 months     | 4290-7730                          | 2850-5030                               | 54-75                                       | 1890-3480                                   | 12-26                                      | 560-1570                                   | 17-42    | 920-2410 | 1120-2500 |         |         |
| <b>6-8 мес.</b><br>6-8 months     | 5380-8220                          | 3290-5820                               | 58-77                                       | 2150-4140                                   | 790-1940                                   | 1,7-4,0                                    | 18-36    | 850-1900 | 4-11      | 200-620 |         |
| <b>9-12 мес.</b><br>9-12 months   | 4020-7380                          | 2550-5610                               | 36-57                                       | 1600-3820                                   | 710-1630                                   |  |          |          |           | 190-620 |         |
| <b>1-2 года</b><br>1-2 years      | 3330-6480                          | 1990-4110                               |   | 1260-3020                                   | 620-1270                                   | 16-29                                      | 1,4-2,8  | 12-28    | 540-1470  | 5-15    | 250-770 |
| <b>2-3 года</b><br>2-3 years      | 2280-4990                          | 1560-3430                               |   | 960-2030                                    | 510-1200                                   |  | 10-25    | 290-940  | 8-16      | 250-570 |         |
| <b>4-5 лет</b><br>4-5 years       | 2090-4120                          | 1510-2800                               | 32-49                                       | 820-1590                                    | 480-1050                                   |  |          | 280-670  |           | 200-570 |         |
| <b>6-7 лет 6-7 лет</b><br>years   | 1930-3470                          | 1330-2400                               |   | 770-1350                                    | 440-900                                    |  | 1,2-2,4  | 9-20     | 230-510   | 200-540 |         |
| <b>8-10 лет</b><br>8-10 years     | 1820-3300                          | 1170-2320                               | 60-79                                       | 580-1330                                    | 420-900                                    |  |          | 180-480  |           | 200-520 |         |
| <b>11-14 лет</b><br>11-14 years   | 1850-3000                          | 1180-2330                               | 30-48                                       | 630-1200                                    | 350-860                                    | 19-33                                      | 1,0-2,2  | 7-18     | 170-450   | 8-19    | 200-520 |
| <b>15-18 лет</b><br>15-18 years   | 1570-2700                          | 1000-1890                               |   | 560-1180                                    | 340-750                                    |  |          | 150-400  |           | 170-500 |         |

ТАБЛИЦА 4. ПОКАЗАТЕЛИ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ ГРУППЫ ВАЛИДАЦИИ  
TABLE 4. INDICATORS OF BLOOD LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN THE VALIDATION GROUP CHILDREN

| Возраст<br>Age<br>group         | Показатели<br>Indicators  | CD3+,<br>cells/ $\mu$ L | CD3+,<br>% Lym | CD3+CD4+,<br>cells/ $\mu$ L | CD3+CD8+,<br>cells/ $\mu$ L | CD3+CD4+/<br>CD3+CD8+<br>cells/ $\mu$ L | CD19+, % | CD19+,<br>cells/ $\mu$ L | CD16+CD56+,<br>% Lym | CD16+CD56+,<br>cells/ $\mu$ L | CD16+CD56+,<br>cells/ $\mu$ L |
|---------------------------------|---|-------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|---|----------|--------------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>2-3 года</b><br>2-3 years    | <b>диапазон нормы</b><br>normal ranges                              | 2280-4990               | 60-79          | 1560-3430                   | 32-49                       | 960-2030                                | 16-29    | 510-1200                 | 1,4-2,8              | 10-25                         | 290-940                       |
|                                 | <b>мин-макс группы<br/>валидации</b><br>min-max validation<br>group | 2400-4200               | 62-71          | 1664-2688                   | 37-41                       | 960-1680                                | 23-29    | 650-1134                 | 1,4-1,7              | 17-24                         | 425-882                       |
| <b>4-5 лет</b><br>4-5 years     | <b>диапазон нормы</b><br>normal ranges                              | 2090-4120               | 60-79          | 1510-2800                   | 32-49                       | 820-1590                                | 18-30    | 480-1050                 | 1,2-2,4              | 9-20                          | 280-670                       |
|                                 | <b>мин-макс группы<br/>валидации</b><br>min-max validation<br>group | 2200-3900               | 61-73          | 1541-2698                   | 35-42                       | 836-1596                                | 24-30    | 594-1064                 | 1,3-1,6              | 15-20                         | 390-665                       |
| <b>6-7 лет</b><br>6-7 years     | <b>диапазон нормы</b><br>normal ranges                              | 1930-3470               | 60-79          | 1330-2400                   | 32-49                       | 770-1350                                | 18-30    | 440-900                  | 1,2-2,4              | 9-20                          | 230-510                       |
|                                 | <b>мин-макс группы<br/>валидации</b><br>min-max validation<br>group | 2000-2900               | 63-71          | 1420-1943                   | 36-41                       | 820-1160                                | 25-30    | 567-754                  | 1,2-1,6              | 15-20                         | 345-513                       |
| <b>8-10 лет</b><br>8-10 years   | <b>диапазон нормы</b><br>normal ranges                              | 1820-3300               | 60-79          | 1170-2320                   | 30-48                       | 580-1330                                | 19-33    | 420-900                  | 1,0-2,2              | 9-20                          | 180-480                       |
|                                 | <b>мин-макс группы<br/>валидации</b><br>min-max validation<br>group | 1200-2100               | 63-71          | 1224-3591                   | 35-41                       | 700-800                                 | 25-30    | 504-609                  | 1,2-1,5              | 14-19                         | 228-361                       |
| <b>11-14 лет</b><br>11-14 years | <b>диапазон нормы</b><br>normal ranges                              | 1850-3000               | 60-79          | 1180-2330                   | 30-48                       | 630-1200                                | 19-33    | 350-860                  | 1,0-2,2              | 7-18                          | 170-450                       |
|                                 | <b>мин-макс группы<br/>валидации</b><br>min-max validation<br>group | 1700-2400               | 68-73          | 1190-1680                   | 38-42                       | 680-966                                 | 27-30    | 435-672                  | 1,3-1,6              | 14-17                         | 210-374                       |
| <b>15-18 лет</b><br>15-18 years | <b>диапазон нормы</b><br>normal ranges                              | 1570-2700               | 60-79          | 1000-1890                   | 30-48                       | 560-1180                                | 19-33    | 340-750                  | 1,0-2,2              | 7-18                          | 150-400                       |
|                                 | <b>мин-макс группы<br/>валидации</b><br>min-max validation<br>group | 1600-2600               | 66-72          | 1056-1768                   | 36-42                       | 576-1014                                | 26-31    | 448-728                  | 1,3-1,5              | 14-18                         | 252-414                       |

(1064 при верхней границе нормы 1050/мкл), оба случая в возрастной группе 4-5 лет. В 2 случаях за границы предлагаемой нормы вышло абсолютное число В-лимфоцитов (513/мкл при верхней границе нормы 510/мкл в возрастной группе 6-7 лет и 414/мкл при верхней границе нормы 400/мкл в возрастной группе 15-18 лет). Как видно, превышение составило всего несколько клеток.

## Обсуждение

Несмотря на то, что исследования основных субпопуляций лимфоцитов давно вошли в обще-клиническую практику, единого взгляда на диапазоны нормальных показателей у детей разного возраста нет. В литературе обсуждаются вопросы о региональных и этнических различиях, а также различиях в уровне жизни и инфекционной заболеваемости разных стран. По мнению многих авторов, перечисленные факторы отражаются на составе циркулирующих лимфоцитов и должны учитываться при разработке региональных норм [18, 19, 23, 27, 28]. При обсуждении вопроса о том, могут ли нормы одной страны копироваться другими (даже близкими по этническим и климатическим особенностям), чаще всего высказывается мнение о целесообразности определения собственных диапазонов нормы [24].

При анализе открытых источников литературы удается проанализировать достаточно много вариантов нормальных диапазонов, разработанных в различных странах мира. Первые диапазоны нормы опубликованы в начале 1990-х годов, но сделаны на небольших выборках [17, 29]. К настоящему времени лишь некоторые страны перешли от описания локальных норм к публикации результатов мультицентровых исследований [15, 19, 36, 38, 39]. Важно отметить, что в программу исследований в настоящее время включается анализ более широкого перечня субпопуляций – не только основные, но и различное количество малых Т и/или В-субпопуляций, и в разных странах проведено достаточно много таких работ [9, 10, 11, 15, 16, 18, 19, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 33, 36, 37]. Однако при этом объем выборки чаще всего находится в диапазоне 150-350 исследований, и при разделении детей по возрасту количество наблюдений в каждой группе редко превышает 30 человек. Такие выборки позволяют охарактеризовать общий уровень и возрастную динамику изучаемых субпопуляций, однако, с нашей точки зрения, такой выборки недостаточно для корректной разработки референсных показателей. Обследовать когорты, репрезентативные для описания нормы для «малых» субпопуляций, до настоящего времени удалось единственным группам исследователей [9, 18, 36].

Мы также в течение ряда лет ведем работу по оценке состава «малых» и регуляторных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов у детей, объем проведенных исследований позволил нам сформировать собственный взгляд на возрастную динамику ряда показателей [2, 4, 5]. Однако с нашей точки зрения собранных данных пока недостаточно для обоснованного расчета референсных интервалов «малых» популяций. В данной работе мы сосредоточились на анализе границ нормы для 5 основных субпопуляций лимфоцитов, которые чаще всего оцениваются в общей клинической практике.

При анализе публикаций разных групп исследователей из разных стран безусловно можно отметить, что мнения о нормальных диапазонах даже для основных субпопуляций лимфоцитов вариабельны. Различия иногда достаточно значительны, в основном в отношении абсолютного числа лимфоцитов и показателей В-клеток. В ряде публикаций авторы не проводят детальную статистическую обработку для формирования референсных диапазонов, но сосредотачиваются на оценке возрастной динамики показателей основных субпопуляций лимфоцитов, в отношении направленности возрастных изменений точки зрения очень близки. Встречаются публикации, в которых обработаны большие массивы данных – результаты исследования субпопуляций лимфоцитов большого числа детей разного возраста, проведенного по разным поводам, исключая только пациентов с доказанными иммунодефицитными состояниями и злокачественными заболеваниями крови – то есть использовали непрямую выборку. При этом авторы предполагают, что статистическая обработка нивелирует крайние отклоняющиеся показатели [26]. Такой подход приемлем для описания возрастной динамики и гендерных особенностей, но не позволяет рассчитать нормативные диапазоны. Расчет референсных интервалов по непрямой выборке возможен только при использовании для статистической обработки специальных методов – Хоффмана, Бхаттачарья и др. [30, 31, 32, 35]. Достоинством такого подхода безусловно является возможность обработки данных больших групп людей, однако специальные методы статистической обработки достаточно сложны и не получили широкого распространения. В публикациях, посвященных методологии расчета референсных диапазонов, отмечается возможность использования стандартных статистических методов при обработке данных прямой выборки [30, 35]. В нашем исследовании мы поставили задачу собрать достаточный объем наблюдений за здоровыми детьми методом прямой выборки, для которых подтверждено отсутствие существенных отклоне-

ний в состоянии здоровья на момент проведения исследования. При обработке полученных данных о показателях 624 детей разных групп методом Колмогорова–Смирнова подтверждено нормальное распределение показателей как во всей обследованной когорте, так и в каждой возрастной группе. Это дало возможность использовать при обработке общепринятые статистические методы как непараметрической, так и параметрической статистики. В большинстве клинических наблюдений статистическая обработка проводится непараметрическими методами. Однако показатели параметрической статистики также присутствуют во многих публикациях. При обработке данных мы использовали обе методологии и приводим в статистических таблицах результаты как непараметрической статистики (как наиболее корректные), так и параметрической статистики, которые могут быть удобны для сравнения результатов разных групп исследователей. Косвенным признаком корректности применения обоих способов анализа является полученная нами хорошая согласованность диапазонов параметрической средней и непараметрической медианы (табл. 1, 2). И все же основным статистическим подходом к обработке данных о нормальном составе субпопуляций лимфоцитов, является применение непараметрических методов статистики, в основном приводятся диапазон 10–90 центиелей и 95-центильный интервал (то есть 2,5–97,5 центили), первый подход встречается в литературе несколько чаще. С нашей точки зрения, диапазон 10–90 центиелей лучше нивелирует крайние отклоняющиеся значения. По нашему впечатлению, разброс показателей иммунной системы у клинически здоровых людей может быть достаточно широк, ведь это отражает постоянное течение иммунных реакций. Иммунная система никогда не отдыхает, и чем более активны и подвижны ее реакции, тем более стабильно состояние здоровья ее обладателя.

Возрастная динамика общего числа лейкоцитов в детском возрасте достаточно хорошо известна – более высокие показатели в раннем возрасте, постепенное снижение по мере взросления. Основной вклад в высокий уровень лейкоцитов у детей вносят клетки лимфоидной дифференцировки. Верхняя граница нормы абсолютного числа лимфоцитов у детей раннего возраста по мнению многих авторов составляет до 9–9,5 тыс./мкл. Полученные нами медианы абсолютного числа лимфоцитов и интервал 10–90 центиелей в целом согласуются с известными нормальными диапазонами [8, 11, 16, 18, 37].

В ряде публикаций, в том числе ранее проведенных в нашем центре исследованиях [1], высказана точка зрения об отсутствии значитель-

ной динамики числа лимфоцитов в возрастных группах 61–120 мес. (5–10 лет) и старше 120 мес. (10 лет), однако вычисленные на тот момент границы нормы в этих возрастных группах оказались достаточно широкими. Возможно, для оценки показателей общего клинического анализа крови небольшие изменения у детей старшего возраста не имеют большого практического значения. Однако при обработке данных об абсолютных числах лимфоцитов крови достаточно репрезентативной когорты здоровых детей в данной работе мы считаем изменения абсолютного числа лимфоцитов в старших возрастных группах значимыми, так как они влияют на диапазоны абсолютных показателей субпопуляций лимфоцитов. При сопоставлении данных о процентных показателях для многих возрастных групп получены близкие результаты, что дало нам возможность объединить процентные показатели, что удобно с практической точки зрения.

Полученные нами диапазоны нормы для процентного состава основных субпопуляций лимфоцитов в целом согласуются с данными других групп исследователей из центральной Европы и Турции [11, 25, 26, 37]. С абсолютными числами картина более вариабельная. При согласованности общей динамики – снижения абсолютного числа клеток всех субпопуляций, существенно более высокое число В-лимфоцитов в раннем возрасте, более высокое соотношение Т-хеллеров: Т-цитотоксические клетки в раннем возрасте – диапазоны абсолютных чисел часто показывают существенные отличия. При сопоставлении рассчитанных нами диапазонов нормы с данными литературы наибольшие расхождения касаются в основном наиболее сложного для изучения раннего детского возраста, когда ребенок существенно расширяет контакты с внешним миром, когда активно выполняется вакцинальный календарь, возможно, некоторую роль играет и расширение диеты, все перечисленные факторы несомненно способствуют возникновению реактивных изменений. Наибольшая вариабельность (по данным литературы) и наиболее существенные расхождения полученных нами данных с опубликованными нормативными диапазонами отмечена для показателей В-лимфоцитов. Накопленный в мировой литературе массив данных позволил Borello с соавт. опубликовать в 2022 г. результаты мета-анализа, в ходе которого рассчитаны пулированные данные о процентных и абсолютных уровнях В-лимфоцитов у детей раннего возраста, при этом анализировались среднее значение, стандартное отклонение, медиана и диапазон 2,5–97,5 перцентиелей [12]. Мы провели расчет тех же показателей, сформировав аналогичные по возрасту группы. Сопоставление результатов

ТАБЛИЦА 5. ГРАНИЦЫ НОРМЫ В-ЛИМФОЦИТОВ: СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В СРАВНЕНИИ С ДАННЫМИ МЕТААНАЛИЗА

TABLE 5. В LYMPHOCYTE NORMAL RANGES: OWN RESULTS IN COMPARISON WITH META-ANALYSIS DATA

| Показатель<br>Indicator   | Возрастная группа<br>Age group | 0-1 мес.<br>0-1 months               |                               | 1-6 мес.<br>1-6 months               |                               | 6-12 мес.<br>6-12 months             |                               |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
|   |                                | Мета-<br>анализ<br>Meta-<br>analysis | Наши<br>данные<br>Own results | Мета-<br>анализ<br>Meta-<br>analysis | Наши<br>данные<br>Own results | Мета-<br>анализ<br>Meta-<br>analysis | Наши<br>данные<br>Own results |
| <b>Процент В-лимфоцитов</b><br>B lymphocytes, percent   |                                |                                      |                               |                                      |                               |                                      |                               |
| <b>Средняя</b><br>Mean  |                                | 12,0                                 | 10,4                          | 23,9                                 | 25,4                          | 23,5                                 | 25,1                          |
| <b>Стандартное отклонение</b><br>Std. deviation   |                                | 9,2                                  | 7,2                           | 9,2                                  | 8,2                           | 9,3                                  | 6,7                           |
| <b>Медиана</b><br>Median  |                                | 10,6                                 | 8,0                           | 22,3                                 | 24,7                          | 21,9                                 | 24,2                          |
| <b>2,5 перцентиль</b><br>2.5 percentile   |                                | 3,9                                  | 3,3                           | 10,7                                 | 9,6                           | 10,4                                 | 15,3                          |
| <b>97,5 перцентиль</b><br>97.5 percentile   |                                | 28,6                                 | 27,8                          | 46,3                                 | 42,7                          | 46,2                                 | 39,7                          |
| <b>Абсолютное число В-лимфоцитов (клетки/мкЛ)</b><br>B lymphocytes, absolute count (cells/ $\mu$ L) |                                |                                      |                               |                                      |                               |                                      |                               |
| <b>Средняя</b><br>Mean  |                                | 508                                  | 533                           | 1493                                 | 1663                          | 1474                                 | 1572                          |
| <b>Стандартное отклонение</b><br>Std. deviation   |                                | 332                                  | 402                           | 925                                  | 626                           | 905                                  | 547                           |
| <b>Медиана</b><br>Median  |                                | 425                                  | 416                           | 1269                                 | 1567                          | 1256                                 | 1474                          |
| <b>2,5 перцентиль</b><br>2.5 percentile   |                                | 132                                  | 116                           | 416                                  | 640                           | 426                                  | 737                           |
| <b>97,5 перцентиль</b><br>97.5 percentile   |                                | 1369                                 | 1532                          | 3877                                 | 2986                          | 3805                                 | 2772                          |

показало хорошее согласование наших данных с результатами изученного пула (табл. 5). Рассчитанные средние и медианы оказались очень близки для процентных показателей. Для абсолютных чисел расхождения более заметны, однако находятся в рамках разумного соответствия. Для возрастных групп 0-6 мес. и 6-12 мес. рассчитанное нами стандартное отклонение оказалось меньше, а диапазон 2,5-97,5 центилей – несколько более узким по сравнению с публикованными данными.

С нашей точки зрения, вариабельность показателей, полученных разными группами исследователей, может быть связана не только с различиями в формировании обследованных когорт, но и с уже упомянутой нами физиологической особенностью иммунной системы – ее постоянной активной работой, несомненно приводящей к вариабельности показателей у клинически здоровых людей и тем более – у детей.

## Заключение

Таким образом, проведенные нами исследования позволили сформировать интервалы нормы для параметров основных субпопуляций лимфоцитов у детей разного возраста от первых дней после рождения до 18 лет. Проведенная статистическая обработка и анализ литературных источников по изучаемой проблеме показали хорошее совпадение, несмотря на различия в подборе групп обследуемых детей, оценке их состояния здоровья, количестве наблюдений в каждой группе и национальных особенностях обследованных. Все перечисленное, включая результаты валидации предлагаемых нормальных диапазонов на независимой когорте детей, позволяет нам считать разработанные нами интервалы нормы пригодными для практического применения.

## Список литературы / References

1. Маянский Н.А., Балабанов А.С., Копыльцова Е.А., Лукоянова О.Л., Мельничук О.С., Блинова Т.А., Семикина Е.Л. Референсные интервалы лейкоцитов и тромбоцитов у детей, полученные с помощью автоматического гематологического анализатора // Вопросы диагностики в педиатрии, 2011. Т. 3, № 6. С. 5-10. [Mayansky N.A., Balabanov A.S., Kopyltsova E.A., Lukoyanova O.L., Melnichuk O.S., Blinova T.A., Semikina E.L. Reference intervals of leukocytes and platelets in children obtained using an automatic hematology analyzer. *Voprosy diagnostiki v pediatrii = Diagnostic Issues in Pediatric*, 2011, Vol. 3, no. 6, pp. 5-10. (In Russ.)]
2. Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Алешкин В.А., Топтыгина А.П. Возрастные особенности формирования гуморального звена иммунного ответа у детей // Медицинская иммунология, 2012. Т. 14, № 4-5. С. 289-294. [Semikina E.L., Kopyltsova E.A., Alyoshkin V.A., Toptygina A.P. Age-related features of the formation of the humoral component of the immune response in children. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 4-5, pp. 289-294. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-289-294.
3. Сенникова С.В., Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Закиров Р.Ш., Акулова С.С. Субпопуляционный состав мононуклеаров и цитокиновый профиль венозной и капиллярной крови больных псориазом и здоровых людей // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1333-1346. [Sennikova S.V., Toptygina A.P., Semikina E.L., Zakirov R.Sh., Akulova S.S. Mononuclear subsets and cytokine profile of venous and capillary blood in patients with psoriasis and healthy people. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1333-1346. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-MSA-2391.
4. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Алешкин В.А. Возрастная динамика экспрессии изоформ CD45 Т-хелперами и Т-цитотоксическими лимфоцитами крови здоровых людей // Иммунология, 2014. Т. 35, № 4. С. 229-232. [Toptygina A.P., Semikina E.L., Kopyltsova E.A., Alyoshkin V.A. Age-related dynamics of CD45 isoform expression by T helper cells and T cytotoxic lymphocytes in healthy human blood. *Immunologiya = Immunologiya*, 2014, Vol. 35, no. 4, pp. 229-232. (In Russ.)]
5. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Петричук С.В., Закиров Р.Ш., Курбатова О.В., Копыльцова Е.А., Комах Ю.А. Изменение уровня субпопуляций Т-регуляторных клеток и Т-хелперов 17 в периферической крови здоровых людей в зависимости от возраста // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 4. С. 409-420. [Toptygina A.P., Semikina E.L., Petrichuk S.V., Zakirov R.Sh., Kurbatova O.V., Kopyltsova E.A., Komakh Yu.A. Changes in the level of subpopulations of T-regulatory cells and T-helper 17 cells in the peripheral blood of healthy people depending on age. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 4, pp. 409-420. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-409-420.
6. Хайдуков С.В., Байдун Л.В., Зурочка А.В., Тотолян Арг А. Стандартизованная технология «исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточного цитофлюориметров-анализаторов» // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17), № 4. С. 974-992. [Khaidukov S.V., Baidun L.V., Zurochka A.V., Totolyan Areg A. Standardized technology “study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytometer analyzers”. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8 (17), no. 4, pp. 974-992. (In Russ.)]
7. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тотолян Арг А., Черешнев В.А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) // Медицинская иммунология, 2009. Т. 11, № 2-3. С. 227-238. [Khaidukov S.V., Zurochka A.V., Totolyan Areg A., Chereshnev V.A. The main and small populations of human peripheral blood lymphocytes and their normative values (by multicolored cytometric analysis). *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2009, Vol. 11, no. 2-3, pp. 227-238. (In Russ.)]
8. Щербина А.Ю., Пашанов Е.Д. Подходы к оценке иммунитета. В: Колоколина В.Ф., Румянцев А.Г. (ред.). Практическое руководство по детским болезням. Т. 8. Иммунология детского возраста. М.: Медпрактика-М, 2006. 432 с. [Shcherbina A.Yu., Pashanov E.D., Approaches to the assessment of immunity. In: Kolokolina V.F., Rumyantsev A.G. (eds.). Practical Guide to Childhood Diseases. Vol. 8. Childhood Immunology]. Moscow: Medpraktika-M, 2006. 432 c.
9. Amatuni G.S, Sciortino S., Currier R.J., Naides S.J., Church J.A., Puck J.M. Reference Intervals for Lymphocyte Subsets in Preterm and Term Neonates Without Immune Defects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 144, no. 6, pp. 1674-1683.
10. Azarsiz E., Karaca N.E., Aksu G., Kutukcuer N. Reference values for B-cell surface markers and co-receptors associated with primary immune deficiencies in healthy Turkish children. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2017, Vol. 30, no. 2, pp. 194-200.
11. Besci Ö., Başer D., Öğülür İ., Berberoğlu A.C., Kiykim A., Besci T., Leblebici A., Ellidokuz H., Boran P., Özek E., Haklar G., Özen A., Barış S., Aydiner E. Reference values for T and B lymphocyte subpopulations in Turkish children and adults. *Turk. J. Med. Sci.*, 2021, Vol. 51, pp. 1814-1824.
12. Borriello F., Pasquarelli N., Law L., Rand K., Raposo C., Wei W., Craveiro L., Derfuss T. Normal B-cell ranges in infants: A systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2022, Vol. 150, no. 5, pp. 1216-1224.
13. Christensen R.D., Baer V.L., Gordon P.V., Henry E., Whitaker C., Andres R.L., Bennett S.T. Reference ranges for lymphocyte counts of neonates: associations between abnormal counts and outcomes. *Pediatrics*, 2012, Vol. 129, no. 5, pp. e1165-e1172.

14. Doyle K., Bunch D.R. Reference intervals: past, present, and future. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2023, Vol. 60, no. 6, pp. 466-482.
15. Duchamp M., Sterlin D., Diabate A., Uring-Lambert B., Guerin-El Khourouj V., Le Mauff B., Monnier D., Malcus C., Labalette M., Picard C. B-cell subpopulations in children: National reference values. *Immun. Inflamm. Dis.*, 2014, Vol. 2, no. 3, pp. 131-140.
16. Garcia-Prat M., Alvarez-Sierra D., Aguiló-Cucurull A., Salgado-Perandrés S., Briongos-Sebastian S., Franco-Jarava C., Martin-Nalda A., Colobran R., Montserrat I., Hernández-González M., Pujol-Borrell R., Soler-Palacin P., Martínez-Gallo M. Extended Immunophenotyping Reference Values in a Healthy Pediatric Population. *Cytometry B Clin. Cytom.*, 2019, Vol. 96, no. 3, pp. 223-233.
17. Heldrup J., Kalm O., Prellner K. Blood T and B lymphocyte subpopulations in healthy infants and children. *Acta Paediatr.*, 1992, Vol. 81, pp. 125-132.
18. Jia L., Li J., Zhang Y., Shi Y., Yuan E., Liu J., Wang P., Rong S., Xing J., Tian Y., Li J. Age- and Sex-Related Reference Intervals of Lymphocyte Subsets in Healthy Ethnic Han Chinese Children. *Cytometry A*, 2015, Vol. 87, no. 12, pp. 1116-1126.
19. Jodhwat N., Bargir U.A., Setia P., Taur P., Bala N., Madkaikar A., Yadav R.M., Dalvi A., Shinde S., Gupta M., Shelar S., Kambli P., Gowri V., Lokeshwar M., Satoskar P., Desai M., Madkaikar M. Normative data for paediatric lymphocyte subsets: A pilot study from western India. *Indian. J. Med. Res.*, 2023, Vol. 158, no. 2, pp. 161-174.
20. Jones G.R.D., Haacke R., Loh T.P., Sikaris K., Streichert T., Katayev A., Barth J.H., Ozarda Y.. Indirect methods for reference interval determination – review and recommendations. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2018, Vol. 57, no. 1, pp. 20-29.
21. Katayev A., Fleming J.K., Luo D., Fisher A.H., Sharp T.M. Reference intervals data mining: no longer a probability paper method. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2015, Vol. 143, no. 1, pp. 134-142.
22. Kverneland A.H., Streitz M., Geissler E., Hutchinson J., Vogt K., Boës D., Niemann N., Pedersen A.E., Schlicker S., Sawitzki B. Age and gender leucocytes variances and references values generated using the standardized ONE-Study Protocol. *Cytometry A*, 2016, Vol. 89, no. 6, pp. 543-564.
23. Lerkvaleekul B., Apivattanakul N., Klinmalai C., Hongeng S., Vilaiyuk S. Age-related changes in lymphocyte subpopulations in healthy Thai children. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020, Vol. 34, no. 5, e23156. doi: 10.1002/jcla.23156.
24. Mandala W.L., Ananworanich J., Apornpong T., Kerr S.J., MacLennan J.M., Hanson C., Jaimulwong T., Gondwe E.N., Rosenblatt H.M., Bunupuradah T., Molyneux M.E., Spector S.A., Pancharoen C., Gelman R.S., MacLennan C.A., Shearer W.T.J. Control Lymphocyte Subsets: Can one country's values serve for another's? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 134, no. 3, pp. 759-761.e8.
25. Morbach H., Eichhorn E.M., Liese J.G., Girschick H.J. Reference Values for B cell subpopulations from infancy to adulthood. *Clin. Exp. Immunol.*, 2010, Vol. 162, no. 2, pp. 271-279.
26. Nikulshin S., Kundzina L., Tolstikova I., Gravle D., Prokofjeva T., Gardovska D. Significant age- and gender-related variability of main lymphocyte subsets in paediatric patients: Latvian data. *Scand. J. Immunol.*, 2018, Vol. 88, no. 2, e12696.
27. Narula G., Khodaiji S., Bableshwar A., Bindra M.S. Age-related reference intervals for immunoglobulin levels and lymphocyte subsets in Indian children. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 2017, Vol. 60, no. 3, pp. 360-364.
28. Niu H.Q., Zhao X.C., Li W., Xie J.F., Liu X.Q., Luo J., Zhao W.P., Li X.F. Characteristics and reference ranges of CD4<sup>+</sup> T cell subpopulations among healthy adult Han Chinese in Shanxi Province, North China. *BMC Immunol.*, 2020, Vol. 21, no. 1, 44. doi: 10.1186/s12865-020-00374-9.
29. Osugi Y., Hara J., Kurahashi H., Sakata N., Inoue M., Yumura-Yagi K., Kawa-Ha K., Okada S., Tawa A. Age-related changes in surface antigens on peripheral lymphocytes of healthy children. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, Vol. 100, no. 3, pp. 543-548.
30. Ozarda Y., Ichihara K., Jones G., Streichert T., Ahmadian R. IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). Comparison of reference intervals derived by direct and indirect methods based on compatible datasets obtained in Turkey. *Clin. Chim. Acta*, 2021, Vol. 520, pp. 186-195.
31. Ozarda Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. *Biochem. Med.*, 2016, Vol. 26, no. 1, pp. 5-16.
32. Perazzio S.F., Palmeira P., Moraes-Vasconcelos D., Rangel-Santos A., de Oliveira J.B., Andrade L.E.C., Carneiro-Sampaio M. A critical review on the standardization and quality assessment of nonfunctional laboratory tests frequently used to identify inborn errors of immunity. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 721289. doi: 10.3389/fimmu.2021.721289.
33. Piątosa B., Wolska-Kuśnierz B., Pac M., Siewiera K., Gałkowska E., Bernatowska E. B cell subsets in healthy children: reference values for evaluation of B cell maturation process in peripheral blood. *Cytometry B Clin. Cytom.*, 2010, Vol. 78, no. 6, pp. 372-381.
34. Shahal-Zimra Y., Rotem Z., Chezar J., Shochat T., Ross L., Pickholtz I., Rabizadeh E. Lymphocyte subset reference ranges in healthy Israeli adults. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2016, Vol. 18, no. 12, pp. 739-743.
35. Siest G., Henny J., Gräsbeck R., Wilding P., Petitclerc C., Queraltó J.M., Hyltoft Petersen P. The theory of reference values: an unfinished symphony. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2013, Vol. 51, no. 1, pp. 47-64.
36. Thakar M., Saxena V., Janakiram N., Ravi V., Desai A., Singh S., Shivanna N., Minz R.Y., Singh A., Chatterjee M., Madkaikar M., Bembalkar S., Mukherjee A., Mahesh V. Reference ranges of different lymphocyte subsets in Indian children: a multi-centric study. *Indian Pediatr.*, 2021, Vol. 58, no. 5, pp. 424-429.

37. Tosato F., Buccio G., Pantano G., Putti M.C., Sanzari M.C., Basso G., Plebani M. Lymphocytes subsets reference values in childhood. *Cytometry A*, 2015, Vol. 87, no. 1, pp. 81-85.
38. Wei B., Guo Y., Zhang L., Zhong H., Miao Q., Yan L., Bai Y., Feng W., Liu W., Niu Q., Yi Li. Reference ranges of T lymphocyte subsets by single-platform among healthy population in southwest China. *BMC Immunol.*, 2021, Vol. 20, Vol. 22, no. 1, 80. doi: 10.1186/s12865-021-00474-0.
39. Zhang K., Wang F., Zhang M., Cao X., Yang S., Jia S., Wang L., Luo J., Deng S., Chen M. Reference ranges of lymphocyte subsets balanced for age and gender from a population of healthy adults in chongqing district of China. *Cytometry B Clin. Cytom.*, 2016, Vol. 90, no. 6, pp. 538-542.

**Авторы:**

**Семикина Е.Л.** – д.м.н., заведующая лабораторным отделом ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Топтыгина А.П.** – д.м.н., руководитель лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора; профессор кафедры иммунологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Копыльцова Е.А.** – к.м.н., врач клинико-диагностической лаборатории ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Петричук С.В.** – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Акулова С.С.** – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Курбатова О.В.** – к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Ноздрачева А.В.** – к.м.н., руководитель лаборатории неспецифической профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Authors:**

**Semikina E.L.**, PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory Department, National Medical Research Center of Children's Health; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Topygina A.P.**, PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Cytokines, G. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; Professor, Department of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow Russian Federation

**Kopyltsova E.A.**, PhD (Medicine), Physician, Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Petrichuk S.V.**, PhD, MD (Biology), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Experimental Immunology and Virusology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Akulova S.S.**, PhD (Medicine), Leading Researcher of the Laboratory of Experimental Immunology and Virusology, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Kurbatova O.V.**, PhD (Medicine), Senior Researcher, Head, Laboratory of Experimental Immunology and Virusology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Nozdracheva A.V.**, PhD (Medicine), Head, Laboratory of Nonspecific Prophylaxis of Infection Diseases, Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation