

SÉRIE “Biologie”

[https://doi.org/10.52058/2695-1592-2024-5\(36\)-391-400](https://doi.org/10.52058/2695-1592-2024-5(36)-391-400)

Аліна Стасенко

*доктор біологічних наук, професор кафедри мікробіології та імунології
Київського національного університету імені Тараса Шевченка
Навчально-науковий центр (ННЦ) “Інститут біології та медицини”,
м. Київ, Україна,
<https://orcid.org/0000-0003-0847-1547>*

Юрій Діброва

*доктор медичних наук, професор кафедри загальної хірургії № 2
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця,
м. Київ, Україна,
<https://orcid.org/0000-0002-2833-1667>*

ІМУННИЙ СТАТУС ТА ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ІНТЕРПРЕТАЦІЇ ІМУНОГРАМИ

Анотація. Імунна система - це система, що забезпечує структурний гомеостаз організму. Вона складається з численних клітин, що циркулюють по всьому тілу, з багатогранними функціями, які взаємодіють між собою, безпосередньо або через розчинні медіатори формуючи фізичні асоціації між їхніми протеомами клітинної поверхні.

Для об'єктивної оцінки стану імунної системи введено поняття імунного статусу. Імунограма описує набір показників, які відображають імунний статус, однак не існує показників для оцінки загальної ефективності імунної системи людини. Сучасні клінічні методи оцінки імунної системи надають обмежену інформацію, і не можуть охопити загальний імунний статус.

Мета статті - аналіз сучасних підходів та практик використання методів, які оцінюють імунну систему людини і основних принципів інтерпретації імунограми.

Визначено основні принципи інтерпретації імунограми: повноцінний аналіз імунограми може бути проведений тільки в поєднанні з оцінкою



клінічної картини захворювання у конкретного пацієнта. Комплексний аналіз імунограми більш інформативний, ніж оцінка кожного показника окремо. Тільки значні порушення параметрів імунограми дають реальну інформацію про зміни в імунограмі. Клінічні дані відіграють важливу роль, а імунограми мають допоміжне діагностичне та прогностичне значення. Аналіз імунограм в динаміці більш корисний як з точки зору діагностики, так і прогнозу перебігу захворювання. Діагностичну та прогностичну значимість має індивідуальний показник рівня даного пацієнта. Основне значення при оцінці імунограм має співвідношення параметрів імунограми, а не їх абсолютне значення. Необхідно враховувати можливість коливань, пов'язаних з харчуванням, фізичними навантаженнями, страхом і часом доби. Невідповідність між зрушенням імунограми і клінічною картиною захворювання свідчить про несприятливий розвиток процесу.

Ключові слова: імунна система, імунний статус, параметри імунограми, інтерпретації імунограми.

Alina Stasenko

Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Microbiology and Immunology, Educational and Research Centre "Institute of Biology and Medicine", at Kyiv, National University named after Taras Shevchenko, Kiev, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0003-0847-1547>

Yurij Dibrova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of General Surgery No. 2 of the Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-2833-1667>

IMMUNE STATUS AND BASIC PRINCIPLES OF IMMUNOGRAM INTERPRETATION

Abstract. The immune system is the system that provides structural homeostasis of the body. It consists of numerous cells circulating throughout the body, with multifaceted functions that interact with each other, directly or through soluble mediators, forming physical associations between their cell surface proteomes.

For an objective assessment of the state of the immune system, the concept of immune status is introduced. An immunogram describes a set of indicators that

reflect immune status, but there are no indicators to assess the overall effectiveness of a person's immune system. Current clinical methods for assessing the immune system provide limited information and cannot cover the overall immune status.

The purpose of the article is to analyze modern approaches and practices of using methods that evaluate the human immune system and the basic principles of interpretation of the immunogram.

The basic principles of interpretation of the immunogram are defined: a full-fledged analysis of the immunogram can only be performed in combination with an assessment of the clinical picture of the disease in a particular patient. A comprehensive immunogram analysis is more informative than evaluating each indicator separately. Only significant violations of the immunogram parameters provide real information about changes in the immunogram. Clinical data play an important role, and immunograms have auxiliary diagnostic and prognostic value. Dynamic analysis of immunograms is more useful both in terms of diagnosis and prognosis of the course of the disease. An individual indicator of the level of this patient has Diagnostic and prognostic significance. The main value when evaluating immunograms is the ratio of immunogram parameters, and not their absolute value. It is necessary to take into account the possibility of fluctuations related to nutrition, physical activity, fear and time of day. The discrepancy between the shift of the immunogram and the clinical picture of the disease indicates an unfavorable development of the process.

Keywords: immune system, immune status, immunogram parameters, principles of immunogram interpretation.

Постановка проблеми. Згідно сучасним уявленням *імунна система* - це система, що забезпечує структурний гомеостаз організму, захист від бактерій, вірусів, паразитів, відторгнення чужих тканин, токсинів, протипухлинний захист, толерантність до своїх тканин [1]. Імунна система складається з гетерогенних популяцій імунних клітин, які підтримують гомеостаз і захищають організм від різних захворювань [2, 3, 4]. Імунна система - це складна мережа численних клітинних компонентів, які взаємодіють один з одним безпосередньо або через розчинні медіатори. Це динамічна та «розумна» система, оскільки вона реагує на подразники, адаптується та запам'ятовує. Крім того, вона інтегрована в нейроендокринну систему. Завдяки властивостям «розпізнавання» і «пам'яті» вона має високу чутливість до різних типів зовнішніх подразників і запам'ятовує їх на різні періоди часу, іноді на все життя. Ці властивості надають системі чудовий динамізм, особливо в перші десятиліття «нового» життя, коли виникає багато антигенних стимулів [5].

Одноклітинні технології виявили значну гетерогенність і складність імунної системи. Імунна система складається з різноманітних наборів клітин



із різними, але багатограними функціями, які взаємодіють одна з одною, виявляючи складні імунні відповіді. Наприклад, потужний ефект вакцин проти COVID, який ми спостерігаємо, опосередковується В-клітинами, які виділяють антиген-специфічні антитіла, але для ефективного виробництва антитіл потрібні активовані хелперні Т-клітини CD4+. CD4 Т-хелпери, з іншого боку, потребують антигенпрезентуючих клітин, таких як дендритні клітини. Залежно від того, як вони були стимульовані, CD4 Т-клітини диференціюються в різні підгрупи з різними профілями цитокінів, які формують різні імунні відповіді. Те, що ми називаємо імунною відповіддю на рівні організму, насправді є цією складною координацією всіх цих різноманітних типів клітин.

Таким чином, для розуміння фізіологічно відповідних імунних реакцій важливо розуміти різноманіття імунних клітин, які діють, і їх взаємодію одна з одною [6]. Складність імунної системи вимагає постійного оновлення аналітичних і діагностичних методів [5].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Імунна система людини складається з розподіленої мережі клітин, що циркулюють по всьому тілу, які повинні динамічно формувати фізичні асоціації та спілкуватися за допомогою взаємодії між їхніми протеомами клітинної поверхні [7]. Незважаючи на їхній терапевтичний потенціал [8], наша карта цих поверхневих взаємодій залишається неповною [9- 11].

Сучасні науковці досліджують різні показники, що відображають стан імунної системи. «Як моя імунна система?» Це просте запитання, але немає метрики для оцінки загальної ефективності імунної системи людини. Поточні клінічні методи, які оцінюють імунну систему людини, надають лише обмежену інформацію, як-от кількість клітин або рівень імуноглобулінів, і не можуть охопити глобальний імунний стан [12].

К. Medetgul-Ernar; А. Mohsin; М. М. Davis запропонували проект спрямований на розробку імунограми, узагальненої основи для вимірювання імунної системи людини. Імунограма (Immunogram) - це програмне забезпечення, яке зв'язує клітини, білки та інші молекули в графі знань. Імунограма окреслює шаблони підграфів, які описують імунні стани людини, і використовує їх для характеристики імунної системи людини. Імунограму можна використовувати для ідентифікації типів імунних клітин, прогнозування відповіді на вакцину та визначення наявності у людини інфекції [12].

Мета статті - аналіз сучасних підходів та практик використання методів, які оцінюють імунну систему людини і основних принципів інтерпретації імунограми.

Виклад основного матеріалу. Виявлення фенотипів імунних клітин, імунологічного втручання та основних механізмів є ключовим для розуміння імунної системи [13-15].

Для об'єктивної оцінки стану імунної системи введено поняття про *імунний статус*.

Імунний статус – це комплекс кількісних і функціональних показників, що відображають стан імунної системи конкретного індивіда у певний проміжок часу, що визначається за допомогою стандартних загальноприйнятих тестів (імунограма) [16, 17].

Крім того, виділяють поняття «*імунодіагностика*». Імунодіагностика є найважливішою методичною основою клінічної імунології, за допомогою якої вдається характеризувати окремі ланки імунної системи та їх функціональний стан.

Імунодіагностика - проведення лабораторного та клінічного досліджень, які допомагають виявити конкретні порушення в імунній системі, що дозволяють:

- 1) виявити порушену ланку у загальній системі імунітету;
- 2) провести аналіз етіології, патогенезу, прогнозу захворювання;
- 3) вибрати засіб імунокорекції;
- 4) провести оцінку ефективності проведеної імунокорегуючої терапії.

Показаннями для оцінки імунного статусу є: 1) дані скарг, анамнезу, клініко лабораторних даного обстеження про можливість наявного у пацієнта імунодефіциту; 2) підозра на лімфопроліферативне захворювання; 3) аутоімунне; 4) алергічне; 5) специфічну інфекцію; 6) онкологічне захворювання; 7) встановлення репродуктивних порушень; 8) підбір донорів при трансплантації органів та післятрансплантаційний моніторинг; 9) оцінка ефективності імунотропної терапії; 10) скринінг певних груп населення для виявлення імунопаталогічних змін [17].

Структура імунограми.

Показники імунограми розподіляють на певні групи залежно від того, яку ланку імунітету вони характеризують.

Систему природженої резистентності характеризують рівень нейтрофілів і моноцитів крові, величина фагоцитарного числа (ФЧ) і фагоцитарного індексу (ФІ), значення НСТ-тесту, рівень природних кілерів, сироватковий титр комплементу, рівень окремих компонентів комплементу, рівень лізоциму в секретах. При цьому ФЧ і ФІ дозволяють оцінити поглинальну активність фагоцитів, а НСТ-тест — інтенсивність «кисневого вибуху», що відбувається всередині фагоцитуючих клітин, тобто характеризує метаболічні процеси.

Клітинну ланку імунітету характеризують вміст CD3⁺ Т-лімфоцитів (інтегральний показник клітинної ланки), CD4⁺ Т-лімфоцитів (так званих Т-хелперів), CD8⁺ Т-лімфоцитів (так званих Т-кілерів, або цитотоксичних Т-лімфоцитів), CD16⁺-клітин (так званих природних кілерів).



Клітинна ланка є переважаючою при вірусних, грибкових патогенах, атипових збудниках (мікоплазми, хламідії), при бактеріальних інфекціях із внутрішньоклітинним перебуванням збудника (мікобактерії), а також при імунній відповіді на пухлини й тканинні форми гельмінтів (наприклад, личинки аскариди або трихінели).

Сьогодні імунологічні лабораторії використовують дві принципово різні методики визначення вмісту різних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Перша з них заснована на взаємодії специфічних моноклональних антитіл з відповідними CD-маркерами лімфоцитів, друга — на взаємодії лімфоцитів з еритроцитами барана, внаслідок чого утворюються характерні структури, що отримали назву «розеток». Вважали, що із запровадженням діагностикумів із моноклональних антитіл розеткоутворююча методика відійде в минуле. Однак згодом з'ясувалося, що обидві методики є не конкуруючими, а взаємодоповнюючими.

Визначення рівня субпопуляцій лімфоцитів методом моноклональних антитіл (за CD-маркерами) надає лише кількісну інформацію, однак важливою є не тільки наявність тих чи інших клітин, але і якість виконання ними своїх функцій. При цьому в розеткоутворюючі реакції залучаються переважно активовані Т-лімфоцити, тобто дана методика надає певну інформацію і про функціональний бік імунокомпетентних клітин. Зазначена особливість може пояснювати розходження в показниках субпопуляцій лімфоцитів, визначених за методикою моноклональних антитіл до CD і шляхом розеткоутворення.

Гуморальну ланку імунітету характеризують рівні CD19⁺, CD20⁺, CD21⁺ і CD22⁺-клітин (В-лімфоцитів у різні фази дозрівання), а також рівні імуноглобулінів різних класів (IgM, IgG, IgE, сироваткового і секреторного IgA). Оскільки синтез антитіл є Т-залежним процесом, для належної оцінки гуморальної ланки імунітету слід враховувати рівень Т-хелперів (CD4⁺ Т-лімфоцитів), що ще раз підтверджує доцільність комплексного підходу до інтерпретації імунограми. Гуморальна ланка є переважаючою при бактеріальних інфекціях із позаклітинним перебуванням патогену (стрептококи, стафілококи, ешерихії, синьогнійна паличка, протей й ін.), а також при порожнинних протозойних і гельмінтних інвазіях.

Як можна оцінити активність імунної системи?

Прості тести, які можуть бути зроблені в звичайних лабораторіях, забезпечують цінну інформацію про імунну систему та можуть запідозрити наявність вродженого чи набутого імунодефіциту. Їх необхідно призначати якомога пізніше по відношенню до інфекційних епізодів, оскільки інфекції, особливо вірусні, можуть змінити результати імунологічних тестів.

Ці тести включають: підрахунок загальної та вибіркової кількості кров'яних клітин; дошкірні туберкулінові та інші тести. Ці тести вивчають сповільнений тип гіперчутливості. Мультитест оцінює відповідь на 7 антигенів

(дифтеритичний, токсини правцю, туберкулін, кандіда, трихофітон, протей та стрептокок).). Діаметр папули повинен бути ≤ 5 у жінок та 8-10 у чоловіків. До цих тестів належить електрофорез протеїнів сироватки. Вони забезпечують грубу оцінку рівнів імуноглобулінів. Їх результати виражаються в г/л, рідше – в %; їх необхідно інтерпретувати в залежності від віку.

Цінною є і низка інших тестів, більшість з яких здійснюється в умовах спеціалізованих та шпитальних лабораторій. Це вивчення частки Ig A, G, M; рівня антитіл до певних збудників; субпопуляцій T- та B-лімфоцитів [18].

Оцінка імунного статусу (найбільш поширені тести):

1. Загальний аналіз крові; визначення співвідношення нейтрофіли/лімфоцити/моноцити. ШОЕ, С-реактивний білок (СРБ), білкові фракції сироватки крові (g-глобуліни).

2. Визначення кількості T-лімфоцитів (відсоток і абсолютне число) методами з моноклональними антитілами до CD2, CD3, CD4, CD8, CD25. Відносини CD4 / CD8.

3. Визначення B-лімфоцитів - CD19, CD21, CD22, CD72 або Ig + B.

4. Визначення імуноглобулінів класів G, M, A, E в сироватці крові і sIgA в слині. Співвідношення їх кількості (G/ M /A).

5. Поглинальна активність нейтрофілів крові, частинок латексу і / або стафілококів, кандид (фагоцитарне число, фагоцитарний індекс); оцінка кілінга кандид, бактерій.

6. Тест з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) в спонтанному і стимульованому варіантах.

7. Визначення циркулюючих імунних комплексів (методом поліетиленгліколь (ПЕГ)-осадження).

8. Проліферативна активність лімфоцитів (реакція бластної трансформації лімфоцитів, РБТЛ) з мітогеном Конканаваліном А.

Інші тести за показаннями:

1. Антитіла проти стрептокока, дифтерійного токсину, гемофільної палички, правцевого токсину, стафілокока, його токсину і вірусів (кору, грипу).

2. Визначення гемолітичної активності комплементу і / або його компонентів.

3. Визначення лізоциму.

4. Внутрішньошкірні проби (після забору крові!) з поширеними антигенами (туберкулін, стрептокіназа-стрептодерназа, антигени бактерій і грибів).

5. Визначення ферментів, відсутніх при первинних імунодефіцитах (пуріннуклеозидфосфорилази, альфафетопротейн при атаксії; гранули лейкоцитів при гранулематозній хворобі).

6. Оцінка інтерферонового статусу: концентрація інтерферону в сироватці крові; рівень інтерферону- α , β і γ в культурі лімфоцитів крові після



стимуляції вірусом хвороби Ньюкастла і стафілококовим ентеротоксином відповідно.

7. HLA-типуння (при необхідності).

8. Змішана лейкоцитарна реакція (Mixed Leukocytes Reaction, MLR) – спосіб оцінки антиген-презентуючої функції макрофагів та дендритних клітин.

9. Виявлення цитокінів (за показаннями), в крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) і в клітинах системи імунітету методами проточної цитометрії.

10. Визначення загального g-ланцюга рецепторів цитокінів при важкому комбінованому імунодефіциті методом проточної цитометрії.

Основні принципи інтерпретації імунограми

1. Повноцінний клінічний аналіз імунограми може бути проведений лише в комплексі з оцінкою клінічної картини захворювання в певного пацієнта і даних його анамнезу. Робити клінічний висновок на підставі лише імунограми не можна, тому що одні й ті ж зміни показників імунограми можуть спостерігатися при принципово різних патологічних процесах.

2. Комплексний аналіз імунограми більш інформативний, ніж оцінка кожного показника окремо. Однакові зміни певного показника при різних фазах гострого запального процесу можуть однаково розглядатись як сприятлива, так і несприятлива ознака.

3. Реальну інформацію про зміни імунограми мають лише значні порушення показників в імунограмі (40–50 % від норми і більше). У зв'язку з лабільністю показників імунограми їх незначні коливання можливі в цілком здорових осіб.

4. Клінічні дані відіграють вирішальну роль, а імунограма має допоміжне діагностичне і прогностичне значення. Відсутність зсувів в імунограмі за наявності клінічної картини патології вимагає вивчення функції компонентів окремих ланок імунної системи.

5. Аналіз імунограми в динаміці (особливо в зіставленні з клінічною динамікою) більш інформативний з точки зору як діагностики, так і прогнозу перебігу захворювання, сприяє уникненню помилкового трактування.

6. Діагностичне і прогностичне значення мають індивідуальні показники норми в цього пацієнта (з урахуванням віку й наявності супутніх і хронічних захворювань, дії шкідливих факторів, медикаментозної терапії).

7. Першочергове значення при оцінці імунограми має співвідношення показників імунограми, а не їх абсолютні значення.

8. При оцінці показників імунограми слід враховувати можливість їх коливань у зв'язку з прийняттям їжі, фізичними навантаженнями, відчуттям страху, часом доби.

9. Невідповідність зрушень показників імунограми й клінічної картини захворювання (синдром дисоціації) свідчить про несприятливий розвиток процесу.

10. Чим вища антигенність чужорідного фактора й більша зона його проникнення, тим яскравішим буде запальний процес. Отже, тим значніші мають бути і зрушення в імунограмі, що буде свідчити на користь адекватності реакції імунної системи. Відсутність указаних змін лейкограми й імунограми - несприятливий симптом, що свідчить про неадекватність роботи імунної системи [16].

Висновки. На основі аналізу літературних джерел проаналізовано показання для оцінки імунного статусу, сучасні підходи та практики використання методів, які оцінюють імунну систему людини і основні принципи інтерпретації імунограми.

Література:

1. Імунологія: підручник / Л.В.Кузнецова, В.Д.Бабаджан, Н.В.Харченко О.С.Прилуцький, Т.П.Гарник, А.М.Пілецький, та ін.; за ред. Л.В.Кузнецова, В.Д.Бабаджан, Н.В.Харченко. – Вінниця: ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013.- 565 с.
2. Bergthaler A, Menche J. The immune system as a social network. // *Nat. Immunol.*18(5), 481 (2017).
3. Kitamura T, Qian B-Z, Pollard JW. Immune cell promotion of metastasis.// *Nat. Rev. Immunol.*15(2), 73–86 (2015).
4. Jane Ru Choi *Advances in Single Cell Technologies in Immunology* // *BioTechniques*. Volume 69, 2020 - Issue 3 Pages 226-236.
5. A comparative method for processing immunological parameters: developing an "Immunogram" R. Ortolani, P. Bellavite, F. Paiola, M. Martini, M. Marchesini, D. Veneri [et al.] // *Blood Transfus.* 2010 Apr; 8(2): 118–125.
6. Kim, Y. E., Greenleaf, W. J., Bendall, S.C. Systems biology approaches to unravel lymphocyte subsets and function // *Curr Opin Immunol.* 2023 Jun;82:102323. doi: 10.1016/j.coi.2023.102323.
7. Rieckmann, J. C. Geiger, R., Hornburg, D., Wolf, T., Kveler, K., Jarrossay, D. [et al.] Social network architecture of human immune cells unveiled by quantitative proteomics. // *Nat. Immunol.* 18, 583–593 (2017).
8. Yao, S., Zhu, Y. & Chen, L. Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation. // *Nat. Rev. Drug Discov.* 12, 130–146 (2013).
9. Germain, R. N., Robey, E. A. & Cahalan, M. D. A decade of imaging cellular motility and interaction dynamics in the immune system. // *Science* 336, 1676–1681 (2012).
10. A quantitative multivariate model of human dendritic cell–T helper cell communication. / M. Grandclaude, M. Perrot-Dockès, C. Trichot, L. Karpf, O. Abouzid, C. Chauvin [et al.] // *Cell.* - 179, 432–447 (2019).
11. A physical wiring diagram for the human immune system / J. Y. Shilts, F. Severin, N. Galaway, Z.-Sh. Müller-Sienherth, S. Chong, Pritchard [et al.] // *Nature.* - Vol. 608, P. 397–404 (2022).
12. Medetgul-Ernar, K.; Mohsin, A.; Davis, M. M. Immunogram: a Generalized Framework to Measure a Person's Immune System. // *J Immunol* (2023) 210 (1_Supplement): 249.21. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.210.Supp.249.21>
13. Newton, R. , Priyadarshini, B., Turka, L.A. Immunometabolism of regulatory T cells. // *Nat. Immunol.*17(6), 618-625 (2016).
14. Papalex, E., Satija, R. Single-cell RNA sequencing to explore immune cell heterogeneity.// *Nat. Rev. Immunol.*18(1), 35-45 (2018).
15. Giladi, A., Amit, I. Immunology, one cell at a time. *Nature News* 547(7661), 27 - 29 (2017).
16. Казмірчук В.Є. Інтерпретація лейкограми та імунограми згідно з сучасними позиціями. "Внутрішня медицина" 4(4) 2007.



17. Імунодефіцитні стани у клінічній практиці: навчально-методичний посібник / О.О. Ханюков, К.Ю. Гашинова, І.В. Євстїгнєєв, Є.М. Дитятковська, Є.Д. Єгудїна, О.І. Кравченко, О.С. Хмель. - Дніпро, 2019 – 228 с.

18. Мазєпа М. А. Основи імунології в запитаннях і відповідях Навчальний посібник Львів- 2016 - 53 с.

Refereces:

1. Immunologia: pidruchnyk [Immunology: textbook] / L.V.Kuznetsova, V.D.Babadzhan, N.V.Kharchenko O.S.Prylutskyi, T.P.Harnyk, A.M.Piletskyi, ta in.; za red. L.V.Kuznetsova, V.D.Babadzhan, N.V.Kharchenko. – Vinnytsia: TOV «Merkiuri Podillia», 2013.- 565 s. [in Ukrainian].

2. Bergthaler, A, Menche, J. (2017),The immune system as a social network. // Nat. Immunol.18(5), 481.

3. Kitamura T, QianB-Z, PollardJW. (2015) Immune cell promotion of metastasis.// Nat. Rev. Immunol.15(2), 73–86.

4. Jane Ru Choi (2020) Advances in Single Cell Technologies in Immunology // BioTechniques. Volume 69, 2020 - Issue 3Pages 226-236.

5. A comparative method for processing immunological parameters: developing an "Immunogram" R. Ortolani, P. Bellavite, F. Paiola, M. Martini, M. Marchesini, D. Veneri [et al.] // Blood Transfus. 2010 Apr; 8(2): 118–125.

6. Kim, Y. E., Greenleaf, W. J., Bendall, S.C. (2023) Systems biology approaches to unravel lymphocyte subsets and function // Curr Opin Immunol. Jun;82:102323. doi: 10.1016/j.coi.2023.102323.

7. Rieckmann, J. C. Geiger, R., Hornburg, D., Wolf, T., Kveler, K., Jarrossay, D. [et al.] (2017). Social network architecture of human immune cells unveiled by quantitative proteomics.// Nat. Immunol. 18, 583–593

8. Yao, S., Zhu, Y. & Chen, L. (2013) Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation. // Nat. Rev. Drug Discov. 12, 130–146.

9. Germain, R. N., Robey, E. A. & Cahalan, M. D. (2012) A decade of imaging cellular motility and interaction dynamics in the immune system. // Science 336, 1676–1681.

10. A quantitative multivariate model of human dendritic cell–T helper cell communication. (2019) / M. Grandclaude, M. Perrot-Dockès, C. Trichot, L. Karpf, O. Abouzid, C. Chauvin [et al.] // Cell. - 179, 432–447.

11. A physical wiring diagram for the human immune system / J. Y. Shilts, F. Severin, N. Galaway, Z.-Sh. Müller-Sienerth, S. Chong, Pritchard [et al.] (2022) // Nature.- Vol. 608, P. 397–404.

12. Medetgul-Ernar, K.; Mohsin, A.; Davis, M. M. (2023) Immunogram: a Generalized Framework to Measure a Person's Immune System. // J Immunol 210 (1_Supplement): 249.21. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.210.Supp.249.21>

13. Newton, R. , Priyadharshini, B., Turka, L.A. (2016) Immunometabolism of regulatory T cells. // Nat. Immunol.17(6), 618-625.

14. Papalex, E., Satija, R. (2018) Single-cell RNA sequencing to explore immune cell heterogeneity.// Nat. Rev. Immunol.18(1), 35-45.

15. Giladi, A., Amit, I. (2017) Immunology, one cell at a time. Nature. News 547(7661), 27 - 29 .

16. Kazmirchuk V.Ie. (2007) Interpretatsiia leukogramy ta imunogramy zghidno z suchasnymy pozytsiiami. [Interpretation of leukograms and immunograms according to current positions] ."Vnutrishnia medytsyna" 4(4).

17. Immunodefitsytni stany u klinichnii praktytsi: navchalno-metodychnyi posibnyk [Immunodeficiency States in clinical practice: an educational and methodological guide] (2019) / О.О. Khaniukov, K.Iu. Hashynova, I.V. Yevstihnieiev, Ye.M. Dytiatkovska, Ye.D. Yehudina, O.I. Kravchenko, O.S. Khmel.- Dnipro, – 228 s. [in Ukrainian].

18. Mazepa M. A. (2016) Osnovy imunologii v zapytanniakh i vidpovidiakh Navchalnyi posibnyk [Fundamentals of Immunology In questions and answers textbook] Lviv - 53 s. [in Ukrainian].