



## Особенности Интерферона Альфа У Недоношенных Детей, Родившихся От Матерей С Преэклампсией

1. Юлдашева Гулноз Гиозовна
2. Рустамов Бахтиёр Бобокулович

Received 2<sup>nd</sup> Nov 2022,  
Accepted 3<sup>rd</sup> Dec 2022,  
Online 13<sup>th</sup> Jan 2023

<sup>1</sup> Бухарский государственный  
медицинский институт PhD, ассистент  
кафедры педиатрии

<sup>2</sup> Бухарский государственный  
медицинский институт ассистент  
кафедры педиатрии

**Аннотация:** В данном обзоре представлены результаты научной работы по изучению интерферона-альфа у недоношенных детей, родившихся от матерей с преэклампсией. Неблагоприятное течение беременности, экстрагенитальная патология матери функциональная незрелость лейкоцитов, неполноценность клеточной кооперации в формировании иммунного ответа влияют на активность системы интерферона и определяет высокую восприимчивость новорожденных к инфекции. У новорожденных от матерей с очагами инфекций имеется достоверное снижение интерферон продуцирующей способности лейкоцитов: снижение к выработке гамма интерферона с момента рождения и в течении всего раннего неонатального и тенденция к снижению показателей альфа интерферона.

Установлено, изменения интерферонового статуса у недоношенных новорожденных детей зависят от гестационного возраста и наличия патологических неблагоприятных состояний у матери. Способность лимфоцитов к продукции альфа-ИФН у недоношенных детей при рождении находится в прямой корреляционной зависимости от гестационного возраста.

**Ключевые слова:** интерферон, недоношенные дети, иммунная система, преэклампсия.

Интерфероны (IFN)- наиболее исследованные медиаторы иммунитета (цитокины), кодируемые отдельными генами или группами генов. Впервые 1957 году интерфероны изучены вирусологами А.Айзексом и Ж. Линденманном. При заражении одним вирусом, подопытные становились нечувствительным к заражению другим вирусом. Это явление антагонизма вирусов они назвали интерференцией (англ. помеха, препятствие). Оказалось, что интерференция обусловлена образующимся при этом белком, обладающим защитным противовирусным свойством[1,10].

Интерфероны – мощные иммуномодуляторы. Они стимулируют гуморальный иммунитет, усиливая антителообразование, восстанавливают соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры, уменьшают степень иммунодепрессии, стимулируют фагоцитоз, активность цитокинов, всех киллерных клеток и Т-цитотоксических лимфоцитов и т. д. В основе такой широкой активности интерферонов лежит их способность включаться в различные метаболические процессы и регулировать их, поэтому систему интерферонов следует рассматривать как неотъемлемую составную часть общей иммунной системы. Все известные в настоящее время интерфероны обладают полифункциональной активностью в отношении клеток, на которые они оказывают свое действие. Молекулы интерферона отличаются друг от друга по генетической структуре, типу клеточных рецепторов на которые они действуют, даже по участкам ДНК, которые кодируют их состав[2].

ИФН подразделяют по принципу иммуногенных свойств и отличий в генных последовательностях, которые кодируют разные популяции молекул ИФН. В зависимости от этих признаков, а также от физикохимических характеристик, механизма действия и на основании ряда других факторов ИФН подразделяют на 3 типа – I, II, III[7,10]

IFN I типа объединяет 24 изоформа IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\tau$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\sigma$ , IFN- $\kappa$ , IFN- $\epsilon$ . В ответ на индукцию инфекционных агентов, вирусными двуцепочечными РНК (дцРНК), все ядерные клетки организма продуцируют IFN I типа. IFN- $\alpha$  и IFN- $\omega$  продуцируются гемопоэтическими клетками. Интерфероны- $\alpha$  и - $\gamma$  воздействуют на активность естественных киллеров. Они являются кислотоустойчивыми (pH 2,0)[5,10].

IFN II типа или иммунный IFN, представлен IFN- $\gamma$ , который играет ключевую роль, как в антимикробной, так и антивирусной иммунологической защите. Интерферон гамма выделяют некоторые цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы первого типа. IFN- $\gamma$  инициирует синтез растворимого фактора супрессии иммунного ответа, подавляет сборку и выход вирусных частиц, активирует процессы апоптоза инфицированной клетки до активации специфического иммунного ответа. Под действием интерферона- $\gamma$  происходит – усиление экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса. Это, в свою очередь, приводит к увеличению активности антигенпрезентирующих клеток, усилению сенсibilизации Т-хелперов, возрастанию цитотоксичности моноцитов, повышению секреции фактора некроза опухоли и ИЛ-2. IFN- $\gamma$  является кислотолабильным (pH 2,0) [7,8,9].

К III типу относится ИФН- $\lambda$ , они оказались одновременно интерлейкинами (буквально «молекулами для общения между лейкоцитами») ИФН- $\lambda$  представлен тремя подвидами (IFN- $\lambda$ 1/IL-29, IFN- $\lambda$ 2/IL-28A, IFN- $\lambda$ 3/IL-28B). IFN III типа продуцируются эпителиоцитами респираторного тракта, особенно плазматоидными дендритными клетками (pDC), моноцитами и макрофагами. Они играют большую роль в защите организма от грибковых инфекций, однако его активность на уровне целых организмов пока недостаточно изучена) [2,10].

Интересны сведения о возрастных особенностях системы IFN. «Интерферон является одним из аутокринных регуляторов онтогенеза человека уже на этапе его внутриутробного развития. Первые IFN  $\alpha$  начинают определяться в тканях плода с 10 недели беременности. К 22 неделе в период максимальной пролиферативной активности IFN-  $\alpha$  определяется во всех органах организма (легкие, сердце, кишечник, кожа, мышцы, мозг, кости, кровь). IFN  $\gamma$  в тканях плода определяется в следовых количествах, что связано с преобладанием супрессорной иммунной активности над хелперной для ингибции отторжения плода (20-22). Действие раннего (эмбрионального) интерферона IFN-  $\alpha$ , по данным литературы направлено не столько на защиту, сколько на развитие и дифференциацию клеток плода. Установлена взаимосвязь

снижения уровня продукции раннего интерферона и отклонений от нормы развития плода у беременных женщин [7,10].

Сочетание сниженной способности лейкоцитов к продукции  $\alpha$  IFN и  $\gamma$  IFN указывает на наличие интерферонодефицитного состояния у новорожденного ребенка, является фактором риска развития инфекционно воспалительного заболевания и определяет тяжесть течения и исход.

При изучении интерферонового статуса у недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями была установлена зависимость способности лейкоцитов к продукции IFN  $\alpha$  и  $\gamma$  от степени зрелости, особенностей течения беременности и родов [5,6].

Способность лимфоцитов к продукции IFN  $\gamma$  в первые семь дней жизни находится в прямой корреляционной зависимости от гестационного возраста. В крови у глубоко недоношенных детей циркулирует значительное количество раннего IFN- $\alpha$ . Защитные свойства такого «незрелого» IFN незначительны. В неонатальном периоде у новорожденных недоношенных детей наблюдается сниженная способность к продукции лейкоцитами пуповинной и периферической крови гамма-интерферона и тенденция к снижению альфа-ИФН при одинаковом уровне сывороточного интерферона [7,8].

Согласно современным данным, клетки иммунной системы новорожденных, в том числе недоношенных, способны к синтезу и секреции цитокинов в значительных количествах. В связи с этим профиль цитокинов пуповинной крови может быть использован для установления природы перинатальных осложнений. Установлено, что выраженная способность мононуклеаров пуповинной крови к продукции IFN- $\gamma$  (но не IL-13, IL-10 или TNF- $\alpha$ ) предсказывает относительно редкую заболеваемость детей из общей популяции в течение первого года жизни. Развитие иммунной системы человека представляет собой непрерывный процесс, где как ускоренное, так и замедленное развитие вредно. Иммунная система новорожденного приобретает адапты. В течение неонатального периода инфекционный ответ смещается в сторону более провоспалительного ответа.

При нарастании тяжести заболевания, изменения характеризовались снижением способности лейкоцитов к продукции IFN  $\gamma$  и в меньшей степени IFN  $\alpha$  по сравнению с пациентами с благоприятным течением заболевания, у которых наблюдалась повышенная способность к продукции IFN  $\gamma$  при отсутствии изменений со стороны IFN  $\alpha$  и сывороточного интерферона. Сниженная способность лейкоцитов к продукции IFN обнаружена у детей, находящихся на раннем искусственном вскармливании.

**Цель исследования:** изучить особенности интерферона-альфа у недоношенных детей, родившихся от матерей с преэклампсией.

**Материалы и методы.** Обследованы 60 новорожденных на 1-е сутки жизни, которые были разделены на две группы.

В 1-ю (контрольную) группу вошли 30 здоровых новорожденных детей от матерей с физиологически протекающей беременностью;

-во 2-ю группу – 45 маловесных новорожденных от матерей с преэклампсией. Всем новорожденным проведены общеклинические методы обследования и определены цитокины IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$  в моче.

### Результаты и обсуждение

Дети, рожденные от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией, имели значительно меньший гестационный возраст: в 28-34 недели родились -27, а в 35-37 недель 18 новорожденных.

Все здоровые новорожденные контрольной группы (30) родились в сроке 38-42 недели.

При распределении по методу родоразрешения 63,3% родов проводились оперативным путем Кесарево сечение, 44 (36,7%) родов – ввелись через естественные родовые пути.

Новорожденные, родившиеся от женщин с ПРЕЭКЛАМПСИЯ имели достоверно меньшую массу и длину тела при рождении по сравнению с детьми контрольной группы ( $p < 0,0001$ ). Длина тела новорожденных соответствовала гестационному возрасту, что указывает на задержку внутриутробного развития гипотрофического типа.

### Антропометрические параметры новорожденных детей

Клиническая характеристика состояния новорожденных	Контрольная группа здоровые новорожденные	2 группа Маловесные новорожденные от матерей с ПРЕЭКЛАМПСИЯ
Гестационный возраст (нед)	39,3± 0,13	32,56± 0,26
Вес новорожденного (гр)	3590,2± 52,46	1924,53± 52,35
Длина тела новорожденного (см)	51,97± 0,31	41,27± 0,49
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте (балл)	7,47± 0,10	5,96± 0,11
Синдром задержки развития плода (СЗРП) Абс %	0	29(64,4%)*
Масса 500,0-999,0 г, абс (%)	0	-
Масса 1000-1499,0 г, абс %	0	17(56%)
Масса 1500,0-2499 г, абс %	0	13(44%)

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P < 0,001$ )

Как известно, у детей до 1 года наблюдается пониженный синтез факторов неспецифической резистентности, преимущественно  $IFN\gamma$  и  $IFN\alpha$ . В нашем исследовании с целью минимизации инвазивных манипуляций, уровни  $IFN\gamma$  и  $IFN\alpha$  были изучены в моче новорожденных

### Уровень интерферонов в моче новорожденных в периоде ранней неонатальной адаптации

Интерфероновый статус новорожденных	1-группа (контрольная) n=30	2-группа (дети матерей с преэклампсией) n=45
$IFN\gamma$ (пг/мл)	44,57±6,22	15,08± 0,57***
$IFN\alpha$ (пг/мл)	28,36±5,09	7,38± 0,33 ***

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ )

У детей 2-группы наблюдалось 3-х кратное снижение уровня  $IFN\gamma$  15,08±0,57 пг/мл по отношению к контролю 44,57±6,22 пг/мл, что может быть связано с низкой концентрационной способностью почек у недоношенных детей. Уровень  $IFN\alpha$  также был снижен в 3,8 раза, до 7,38± 0,33 пг/мл против показателей здоровых новорожденных 28,36±5,09 пг/мл.

Выявленные достоверные понижения уровня интерферонов в моче маловесных детей прогнозируют неблагоприятное течение периода ранней адаптации новорожденных на фоне ослабленной реактивности организма, что проявляется высоким риском развития сепсиса новорожденных и неэффективным иммунным ответом.

Таким образом, иммунный статус маловесных детей, родившиеся от матери с преэклампсией характеризуется снижением синтеза интерферонов на фоне повышения IL-6 в 2,8 раза, IL-8 в 2,64 раза. Следовательно, адаптационные возможности организма новорожденных, представленные уровнем цитокинов в сыворотке крови новорожденных от матерей с преэклампсией прогнозируют риск развития синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса новорожденных.

### Заключение

Интерфероны являются регуляторами раннего онтогенеза человека и регулируют весь комплекс защитных реакций организма при инфекционной агрессии. Высокая заболеваемость инфекционно-воспалительными заболеваниями обусловлена особенностями развития иммунной системы. Недостаточная изученность системы интерферона при перинатальной патологии у новорожденных, особенно преждевременно рожденных, диктует необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов развития защитных реакций системы интерферона у детей от матерей с неблагополучным анамнезом.

Установленный низкий интерфероновый статус у маловесных новорожденных, родившиеся от матери с преэклампсией свидетельствует о низкой адаптационной возможности организма новорожденных, прогнозирует риск развития синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса новорожденных. А следовательно, для профилактики постнеонатальной заболеваемости и смертности новорожденных с низким весом при рождении необходимо поэтапное ведение как беременную, так и новорожденных.

### Список литературы

1. WHO recommendations non-clinical interventions to reduce unnecessary caesarean sections. Geneva: World Health Organization; 2018; 79. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/non-clinical-interventions-to-reduce-cs/en> (Ссылка активна на 20.03.2020.)
2. Влияние уровня провоспалительных цитокинов сыворотки крови на развитие бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей. Левадная А. В., Никонова А. С., Дегтярёв Д. Н. и соавт. Мат\_лы IV ежегодного конгр. специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество». М.; 2009. 39—40. <https://edrid.ru/rid/216.012.3b65.html>
3. Гусева, М.Н. Возрастные особенности продукции цитокинов IFN-а и IFN-у / М.Н. Гусева, Н.М. Калинина, Н.И. Давыдова и др. // Клинико-лабораторный консилиум: научно-практический журнал. 2005. - №6.- С.15-16.
4. Л.Н. Журавлева. Система интерферона у недоношенных новорожденных с врожденными пневмониями и респираторным дистресс-синдромом. УДК 616.24-002-053.31:578.831.31
5. Yuldasheva G.G., Bakhranova N.R., & Baratov S.S.(2021). Statistical analysis of the structure of the birth rate of underweight children in the bukhara region. Art of Medicine International Medical Scientific Journal, Volume-1(Issue-2), 73–81. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5155178>

6. Бахранова Н.Р., & Юлдашева Г.Г.(2021). Патогенетические Аспекты Коронавирусной Инфекции У Беременных. Central asian journal of medical and natural sciences, 64-69. <https://doi.org/10.47494/cajmns.vi0.351>.
7. Журавлева Л.Н. Система интерферона у недоношенных новорожденных с врожденными пневмониями и респираторным дистресс синдромом //Охрана материнства и детства 2018.- том(31), №1
8. Интерфероновый статус новорожденных, родившихся у матерей с аутоиммунными состояниями во время беременности / Бондарь О. Е. [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 62-65.
9. Кушнарёва М.В., Виноградова Т.В. Особенности иммунного статуса иммунной системы у детей раннего возраста //Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2016-№ 3. –С.123
10. Эфендиева М.З., Кулиева С.А., Гусейнова Г.И. Особенности системы интерферона у новорожденных детей. Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı (Elmi-praktik jurnal) /2019/Cild 5/ №1 - 82

