

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

УДК 616.2-022.1-053.5-084:373.22

ІНТЕРФЕРОНОВИЙ СТАТУС В ОЦІНЦІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ДИТИНИ

Ковальчук Ольга Леонідівна,
olga_kowalchuk@bigmir.net

Ковальчук О.Л.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: інтерферон, НК-клітини, гострі вірусні інфекції.

Періодам розвитку та перебігу гострих респіраторних вірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій у дітей раннього віку відповідають фазові зміни вроджених (неспецифічних) та адаптивних (специфічних) факторів імунітету. При відсутності в цей період специфічного захисту інактивація та елімінація збудників і викликаних ними деструктивних змін відбуваються за рахунок факторів вродженого неспецифічного імунітету. Однак, по мірі розвитку у мікроорганізмів нових інвазійних та патогенних властивостей, захисних функцій вродженого імунітету виявляється недостатньо, тому фактори вродженого імунітету функції першої (швидкої) лінії захисту, одночасно здатні ініціювати формування специфічного імунітету. Цей механізм послідовного включення двох ліній захисту слід враховувати при клінічній оцінці періодів первинної інфекції, оскільки адаптивний імунітет теплокровних починає боротися з інфекцією тільки через декілька днів після зараження, тоді як початкову реакцію організму на інфекцію забезпечує вроджений імунітет. Основну функцію противірусного захисту у період гострої вірусної інфекції виконують системи інтерферону (ІФН), природних кілерних клітин (ЕК), а також фагоцитоз, апарат Toll-подібних рецепторів а також фактори вродженого імунітету [7].

В останні роки досягнуто значних успіхів у вивченні проблем, пов'язаних з системою інтерферону. Первісна цікавість до ІФН, як своєрідного біологічного феномену переросла у стійкий та постійно зростаючий інтерес. Він пов'язаний як з універсально широким спектром його

противірусної активності, так і з багаточисленними непротивірусними ефектами. Інтерферони належать до найважливіших факторів стійкості організму, які беруть безпосередню участь у різних імунологічних реакціях.

ІФН було відкрито у 1957 році А. Isaacs та J. Lindenman при дослідженні явищ інтерференції вірусів у курячих ембріонів як фактор, який опосередковує несприятливість клітин до повторної вірусної інфекції.

Згідно з визначенням міжнародного комітету по номенклатурі інтерферону, яке було прийнято у 1980 році, ІФН – є низькомолекулярними білками, які пригнічують реплікацію вірусів і створюють у клітинах стан вірусної несприйнятливості при їх повторному інфікуванні шляхом впливу на процеси клітинного метаболізму, а саме синтезу РНК та білків.

У теперішній час склалося уявлення про систему ІФН. До цього поняття включені гени та їх репресори, самі ІФН, специфічні клітинні рецептори та, нарешті, ферментативні системи, які активуються при взаємодії ІФН з цими рецепторами.

Якщо основною функцією імунної системи є контроль за білковою сталістю, то системі ІФН належить ведуча роль у нагляді за генетичною сталістю організму.

Сімейство інтерферонів, які відносяться до індукційних цитокінів, об'єднує ІФН I, II і III типів. ІФН I типу об'єднує понад 20 ізотипів ІФН- α (лейкоцитарного ІФН), ІФН- β (фібробластний ІФН), ІФН- τ (трофобластний ІФН), та ін. Всі ядерні клітини у відповідь на індукцію патогенасоційованими молекулярними структурами інфекційних

агентів (PAMP) здібні продукувати IFN I типу. Однак різні представники групи IFN I типу продукуються різними клітинами [1, 10, 11, 12, 13, 15].

Імунний IFN, або IFN II типу, представлений IFN- γ . Продукція та активація IFN- γ відбувається під впливом ряду факторів. Вірус, активізуючи макрофаги і Т-хелпери, запускає процеси продукції IFN- γ . Макрофаги, активовані інфекційним агентом, починають секретувати IL-12, який в свою чергу стимулює Т-клітини і NK-клітини до секреції IFN- γ і до зсуву диференціювання цитотоксичних CD 4+ клітин в бік Th1-клітинного фенотипу (клітини-хелпери-1). У свою чергу, IFN- γ , що продукується NK-клітинами та Т-хелперами, активує макрофаги. Саме на цьому етапі відбувається вироблення медіаторів, таких як супероксид (O_2^-), оксид азоту (NO), і цитокіни (FNT- α та IL-12). Під дією IFN- γ інгібується продукція IL-4, IL-10, що є його антагоністами [2, 14, 16].

Посилення вироблення IFN- γ викликає ефекти, спрямовані на нейтралізацію внутрішньоклітинних вірусних та бактеріальних антигенів. На ранніх стадіях вірусних інфекцій, до активації специфічної імунної відповіді, продукція IFN- γ NK клітинами та антигенпрезентуючими клітинами є найважливішим компонентом, що індукують механізми противірусного захисту організму [2].

IFN III типу були ідентифіковані недавно. Деякі з них продукуються епітеліоцитами респіраторного тракту, моноцитами і макрофагами у відповідь на їх порушення PAMP інфекційних агентів [6, 17, 18].

Система IFN не має спеціалізованих органів, тому що кожна клітина може бути заражена вірусом і повинна мати систему розпізнавання та елімінації чужорідної генетичної інформації.

Індукторами синтезу IFN можуть бути різні агенти: віруси, бактерії та продукти їхньої життєдіяльності, нуклеїнові кислоти, синтетичні низько- та високомолекулярні препарати, речовини рослинного походження [2]. Але мають місце багаточисленні підтвердження того, що певні групи препаратів стимулюють синтез певних антигенних типів IFN. Продукція IFN у організмі не може бути пов'язана з однією популяцією клітин, і синтез IFN а також клітини-продуценти, які залучені до цього процесу, будуть залежити від природи стимулу.

Різноманітність знайдених та вивчених на теперішній час фізіологічних функцій IFN без сумніву вказує на їх контрольно-регуляторну роль у збереженні гомеостазу. Основні ефекти IFN можна розділити на противірусні, антимікробні, антипроліферативні, імуномодулюючі, радіопротекторні та інші.

Аналізуючи дані літератури, слід підкреслити ключові функції IFN у противірусному захисті. Фонові концентрації сироваткового IFN є одним з перших бар'єрів, що перешкоджають вірусній експансії. Якщо зараження окремих клітин вірусом все ж таки сталося, то ці клітини починають синтезувати IFN, який, потрапляючи у кров та міжклітинну рідину, по-перше, стимулює продукцію антивірусних білків у інтактних клітинах, що створює в них антивірусний стан; по-друге, IFN швидко активує систему природної цитотоксичності, основною функцією якої є лізис уражених клітин; по-третє, IFN стимулює макро-

фаги, які забезпечують представлення антигенів а також елімінують вірусні частки та зруйновані клітини; по-четверте, IFN підтримує синтез IFN усіх класів протизапальних цитокінів та рецепторів до них.

Антипроліферативний ефект полягає у дозозалежному гальмуванні інтерфероном росту нормальних та пухлинних клітин. Під впливом IFN посилюється експресія пухлиноасоційованих антигенів, що підвищує ефективність імунного розпізнавання пухлинних клітин. Одночасно з цим посилюється процес рекрутування природних кілерів та цитотоксичних макрофагів, що підвищує елімінацію пухлинних клітин.

На сьогодні все більше даних свідчить на користь того, що IFN – важливий імунорегулятор, який постійно циркулює в нормі в людському організмі невеликими кількостями. Імуномодельюча дія IFN реалізується через наступні механізми:

1) посилення експресії поверхневих антигенів клітин, насамперед антигенів комплексу гістосумісності HLA, які підвищують ефективність імунологічного розпізнавання змінених клітин;

2) активізацію ефекторних клітин шляхом модулювання процесів їх диференціювання, визрівання та проліферації.

Але цим зовсім не вичерпуються прямі та зворотні стосунки між імунною та інтерфероновою системами. IFN може впливати на клітини імунної системи різними шляхами: змінюючи індукцію синтезу нових білків, посилюючи експресію антигенів HLA, потенціуючи функціональну активність біологічно активних молекул, впливаючи на функціональну активність імунних клітин. Вплив IFN на процес диференціювання та визрівання В-лімфоцитів та антитілогенез різноманітний. Ефект залежить від дози препарату та фази антитілоутворення. Високі дози IFN I типу значно пригнічують процес антитілоутворення, при цьому ступінь пригнічення залежить від рівня диференціювання клітин-продуцентів таким чином, що менш диференційовані клітини більш чутливі до супресивного впливу IFN. Навпаки, малі дози IFN стимулюють синтез антитіл на різних етапах антитілоутворення.

Усі види IFN здібні активізувати Т-лімфоцити, натуральні кілери (НК), а також кілерні клітини. Засвідчено, що навіть малі концентрації IFN усіх класів викликають проліферацію та зростання активності природних кілерних клітин. Важлива роль цих клітин у імунному захисті організму обумовлена насамперед тим, що саме вони здійснюють «негайну відповідь», яка полягає у лізисі заражених клітин. Механізм розпізнавання клітин-мішеней природними кілерами до кінця ще не встановлено, але є докази, що вони володіють потенційною реактивністю у відношенні до широкого спектру антигенів, до того ж неспецифічні.

У перші чотири доби від моменту зараження, на етапі «ранньої відповіді», індуковані α - та γ - IFN-ами NK здійснюють лізис заражених клітин. На етапі «пізньої відповіді», після 4 діб від моменту зараження, починають діяти специфічні Т-кілери та виникає вироблення антитіл. Принциповою різницею між популяцією NK та Т-кілерами є мультиспецифічність перших та клональна моноспецифічність других [2].

Стає очевидним, що ІФН є модулятором імунних реакцій, виконує важливі регуляторні функції, які направлені на підтримку гомеостазу організму.

Встановлено, що дозрівання інтерферонової системи, як і імунної, виникає поступово, з переходом одного вікового періоду в інший.

Серед дітей раннього віку особливо велика частота інфекційних та вірусних захворювань, яка перебільшує таку ж у всіх інших вікових періодах. На підставі цього на початку 70-х років В.Д. Соловйов та Т.А. Бектемиров висловили пропозицію, що зниження резистентності у дітей раннього віку може бути пов'язано з інтерфероновою недостатністю [8]. Поглиблений розвиток зазначеного напрямку тільки починається, і даних літератури з цього питання надто мало.

Підвищення продукції ІФН є закономірністю інтерфероногенезу у людини, обумовленою віком. Так, продукція лейкоцитарного ІФН у дорослих була у 9 разів більше, ніж у дітей до 1 року; і у 6 разів більше, ніж у дітей до 3 років та у 2,2 рази більше, ніж у дітей від 3 до 12 років [5].

Більш низьке вироблення ІФН у дітей раннього та дошкільного віку свідчить про незрілість та неповноцінність цього захисного механізму. Мабуть, це і є однією з причин частого виникнення та тяжкого перебігу інфекційних захворювань, особливо у дітей раннього віку.

До основних типових особливостей інтерфероногенезу раннього періоду розвитку організму належать: менший синтез ІФН у чутливих до інфікування органів; недовгий проміжок часу присутності ІФН; підвищення здібності до утворення ІФН-статусу по мірі зростання організму.

В основу оцінки ІФН-статусу покладено визначення трьох основних параметрів: циркулюючого в крові ІФН; рівня продукції α -ІФН та рівня продукції γ -ІФН. У нормі, як правило, ІФН-статус характеризується низькими концентраціями ІФН у сироватці крові і значною здібністю лейкоцитів до продукції α - та γ -ІФН. На функціональний стан впливають такі фактори, як порушення харчування, охолодження, іонізаційне випромінювання, дія імунодепресантів, перевантаження, біоритми, стрес. При дослідженні факторів, які обумовлюють зниження загальної реактивності організму, було встановлено, що всі вони помітно пригнічують вироблення ІФН [3].

При обстеженні здорових донорів встановлено, що у більшості випадків (90%) титри циркулюючого ІФН не перевищують фонових значень. Здатність до продукції ІФН- α та ІФН- γ у більшості осіб має в нормі високий або середній рівень. Таким чином, продукція ІФН може значно варіювати, а індивідуальний рівень ІФН генетично детермінований. При цьому у здорових донорів у 10-20% випадків виявляються ознаки дефектності системи ІФН.

Порушення синтезу інтерферонів характерне для дітей, тому вони більше інших схильні до інфекційних захворювань, що приймають у них важкий і затяжний перебіг. Разом з віковими (фізіологічними) особливостями різні відхилення в системі інтерферонів можуть спостерігатися і по ряду інших причин: порушення харчування, техногенні забруднення довкілля, стреси. Також понижена здатність виробляти інтерферони виявлена у дітей, що знаходяться на ранньому штучному вигодовуванні, жи-

вуть в несприятливій екологічній обстановці, мали внутрішньоутробне інфікування. Зниження синтезу інтерферонів може відбуватися в осінньо-зимові місяці, чим, можливо, визначаються сезонні спалахи вірусних захворювань. Невиправдане призначення антибіотиків часом також є причиною зниження власного імунітету, порушує синтез інтерферонів.

Порушення інтерфероногенезу можуть бути первинними (генетично обумовленими) або вторинними (набутими), які найбільш часто зустрічаються у клінічній практиці. Під терміном «ІФН-дефіцитний синдром» розуміють такий стан, при якому на фоні порушеного синтезу ендogenousого ІФН (нерідко зі змінними властивостями) пригнічена продукція ІФН- α та/або ІФН- γ відповідь на індуктори.

При обстеженні ІФН-статусу дітей та дорослих, які страждають на постійні рецидивні вірусні та бактеріальні захворювання, було встановлено дефект інтерферонотворення, який виявляється у зниженій продукції ІФН- α або ІФН- γ . Але для висновку про наявність дефекту такого роду необхідно повторний, ретельний усесторонній та систематичний аналіз різних показників системи ІФН, тому, що у дітей порушення у системі ІФН пояснюються віковими особливостями.

При дослідженні ІФН-статусу у хворих на різні гострі та хронічні вірусні, онкологічні, аутоімунні, алергічні захворювання встановлено деякі характерні зміни. Гострі вірусні інфекції у більшості випадків супроводжуються значним підвищенням циркулюючого ІФН. Поряд з цим у перші доби встановлюється антивірусний стан (АВС) клітин, рівень якого корелює з рівнем сироваткового ІФН. Разом з цим знижується ІФН- α та ІФН- γ .

Але при деяких вірусних інфекціях можуть бути винятки, у такому разі відсутній підвищення ІФН і як наслідок цього – відсутній розвиток АВС лімфоцитів [6].

Однією з причин зазначеного явища є неоднакова здібність деяких вірусів індукувати ІФН-відповідь та різна чутливість до дії ІФН. У цьому відношенні респіраторно-синцитіальні віруси та аденовіруси відрізняються від грипу слабкою індукцією α -ІФН, а аденовіруси до того ж малочутливі до дії ІФН. Відтак не забезпечується необхідний рівень противірусного захисту клітини.

При цьому найбільша частота інфікування дітей з неспецифічними захворюваннями легень виникає за рахунок саме аденовірусів.

Інтерферонодефіцитний синдром у хворих характеризується відсутністю індукції противірусного стану клітин та зниженням синтезу ІФН- α та ІФН- γ лімфоцитами *in vitro*. Частота випадків цього синдрому серед хворих ГРВІ за даними деяких авторів 5%. При вивченні ІФН-статусу у дітей з ГРВІ показано, що у обстежених хворих трапляється значне зниження синтезу α - та γ -ІФН лейкоцитами периферичної крові, а у значній частині хворих дітей (26,6%) продукція сироваткового ІФН була різко знижена чи відсутня [2].

Отже, система ІФН – це складна система, яка знаходиться у взаємодії з багатьма клітинами крові, цитокінами, тому і зміни в неї пов'язані з великою кількістю факторів. Вивчення особливостей функціонування системи ІФН при багатьох захворюваннях краще проводити у поєднанні

з визначенням функціонального стану багатьох ланок імунної системи, в першу чергу з показниками клітинного імунітету та моноцитарно-макрофагальної системи.

Отже, визначення ІФН-статусу є об'єктивним показником стану системи ІФН, що в свою чергу дає змогу оцінювати стан імунореактивності організму та рівень його неспецифічної резистентності.

Визнання того факту, що імунна відповідь на ГРЗ неоднорідна і що одужання у зв'язку з цим можливо здійснюється за допомогою неоднакових імунологічних механізмів, ставить питання про необхідність нового, диференційованого підходу до лікування та імунореабілітації хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. А.Е. Абатуров, Е.И. Юлиш / Роль интерферонов в защите респираторного тракта. часть I. Каскад возбуждения системы интерферонов // *Здоровье ребенка*. – 2007. – № 5(8). – С. 136-144.
2. Еришов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: «ГЭОТАР – Медиа». – 2005. – 368 с.
3. Интерфероновый статус у детей при острых респираторных инфекциях. Интерферонотерапия. / Е.В. Образцова, Л.В. Осидак, Е.Г. Головачева и др. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* – 2009. – № 8. – С. 22-26.
4. Интерферонотерапия в лечении острых респираторных вирусных заболеваний у детей / Чернышева О.Е., Сорока Ю.А., Фоменко Т.А. и др. // *Здоровье ребенка*. – 2011. – № 6 (33). – С. 41-45.
5. Малиновская В.В. Особенности системы интерферона в онтогенезе//Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – С. 117-134.
6. Противовирусные препараты для лечения ОРВИ и гриппа у детей (клинический обзор) / Романцов М.Г., Еришов Ф.И.,

Коваленко А.Л. // *Фундаментальные исследования*. – 2010 – № 9. – С. 76-87.

7. Профилактика вирусной суперинфекции в период реконвалесценции ОРЗ у детей раннего возраста. / Чебуркин А.В., Чебуркин А.А.// *Педиатрия* – 2009 – Том 87 – № 4. – С. 109-111.

8. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. – М.: Медицина, 1981. – 400 с.

9. Ank N., West H., Paludan S.R. IFN-I: novel antiviral cytokines // *J. Interferon. Cytokine Res.* – 2006. – Vol. 26. – P. 373-379.

10. Chen J., Baig E., Fish E.N. Diversity and relatedness among the type I interferons // *J. Interferon. Cytokine Res.* – 2004. – Vol. 24. – P. 687-698.

11. Honda K., Takaoka A., Taniguchi T. Type I Interferon Gene Induction by the Interferon Regulatory Factor Family of Transcription Factors // *Immunity*. – 2006. – Vol. 25, № 3. – P. 349-360.

12. Numasaki M., Tagawa M., Iwata F. et al. IL-28 Elicits Antitumor Responses against Murine Fibrosarcoma // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, № 8. – P. 5086-5098.

13. Lopez C.B., Yount J.S., Hermesh T., Moran T.M. Sendai Virus Infection Induces Efficient Adaptive Immunity Independently of Type I Interferons // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 4538-4545.

14. Pillarisetty V.G., Katz S.C., Bleier J.I. et al. Natural Killer Dendritic Cells Have Both Antigen Presenting and Lytic Function and in Response to CpG Produce IFN- γ via Autocrine IL-12 // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174, № 5. – P. 2612-2618.

15. Pestka S., Krause C.D., Walter M.R. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors // *Immunol. Rev.* – 2004. – Vol. 202. – P. 8-32.

16. Takaoka A., Yanai H. Interferon signalling network in innate defence // *Cell Microbiol.* – 2006. – Vol. 8. – P. 907-922.

17. Siren J., Pirhonen J., Julkunen I., Matikainen S. IFN- β regulates TLR-dependent gene expression of IFN- β , IFN- α , IL-28, and IL-29 // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 1932-1937.

18. Matikainen S., Siren J., Tissari J. et al. Tumor Necrosis Factor Alpha Enhances Influenza A Virus-Induced Expression of Antiviral Cytokines by Activating RIG-I Gene Expression // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80, № 7. – P. 3515-3522.

ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС В ОЦЕНКЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ РЕБЕНКА

Ковальчук О.Л.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме: отражены современные представления о системе интерферона, ее основных функциях, в частности контроля за генетическим постоянством организма. Выделены основные эффекты интерферона, такие как антивирусный, антимикробный, антипролиферативный, иммуномодулирующий. Описаны основные механизмы противовирусной защиты системы интерферона, особенности взаимодействия с иммунной системой. Нарушение синтеза интерферонов более характерно для детей, поэтому они склонны к инфекционным заболеваниям, которые принимают у них тяжелый и затяжной характер. Для вывода про наличие дефекта такого характера необходим повторный, тщательный, всесторонний и систематический анализ различных показателей системы интерферона, так как у детей эти нарушения можно объяснить возрастными особенностями.

Ключевые слова: интерферон, NK-клетки, острые вирусные инфекции.

INTERFERON STATUS IN THE ASSESSMENT OF IMMUNOLOGIC REACTIVITY OF A CHILD

O. Kovalchuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary: the article represents current conceptualization of interferon system, its basic functions, especially function of control over genetic constancy of the body. The main effects of interferon, including antiviral, antimicrobial, antiproliferative, immunomodulatory, have been outlined. The article also describes basic mechanisms of interferon antiviral system and peculiarities of interaction with the immune system. Malfunction of interferon synthesis is more typical for children; therefore, they are prone to serious and protracted infectious diseases. It is necessary to conduct repeated, thorough, comprehensive and systematic analysis of various indicators of interferon system in order to reveal such malfunction, since these disorders in children can be attributed to the age peculiarities.

Key words: interferon, NK-cells, acute virus infections.