

## ПАТОГЕНЕЗ ИЗМЕНЕНИЙ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ИММУННОГО СТАТУСА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

**М.В. Осиков, О.Н. Альмухаметова**

*Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск*

Тяжелые инфекции остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных, что обусловлено незрелостью их иммунной системы. Понимание механизмов формирования врожденного и адаптивного иммунитета у недоношенного новорожденного в различных условиях, в том числе при инфекционной патологии и в неонатальном периоде позволит разрабатывать эффективные диагностические, профилактические и терапевтические стратегии. Цель работы – провести анализ данных в современной отечественной и зарубежной литературе, посвященных патогенезу изменений и перспективным методам коррекции иммунного статуса у недоношенных новорожденных. Проведен критический анализ современных источников медицинской информации по патогенезу изменений и перспективным методам коррекции иммунного статуса у недоношенных новорожденных за период 2005–2015 гг., представленных в базе данных Pubmed. Функциональная незрелость эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета, дисрегуляция иммунного ответа с поляризацией в сторону субпопуляций Т-лимфоцитов Th2- и Treg и ограничение Th1- и Th17-зависимых реакций, с одной стороны, являются основой фетоплацентарной толерантности, с другой – ослабляют антимикробный ответ организма и вносят значительный вклад в неонатальную заболеваемость и смертность от инфекционных заболеваний, прежде всего, от сепсиса, недостаточный ответ на вакцинацию, предрасположенность к аллергическим реакциям. Патогенетически обоснованным направлением фармакологической коррекции иммунного статуса у недоношенных новорожденных является применение ИФН-гамма, ГМ-КСФ, глюкокортикоидов и других средств. Перспективным иммуномодулятором может оказаться эритропоэтин, плейотропные, в том числе иммунотропные, эффекты которого интенсивно изучаются в последнее время.

*Ключевые слова: недоношенные новорожденные, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, иммунокоррекция, эритропоэтин.*

**Введение.** В последние годы отмечается все большая тенденция к рождению недоношенных детей, в том числе с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Современные технологии лечения и выхаживания способствуют повышению выживаемости недоношенных детей и уменьшению ранней детской инвалидизации. Тем не менее, тяжелые инфекции остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности новорожденных, несмотря на успехи в интенсивной терапии и раннее использование антибиотиков. Ежегодно в мире 15 млн новорожденных (11 % от всех родов) рождаются недоношенными. Ежегодно более 4 млн новорожденных умирают из-за последствий инфекций, из них более

1 млн (35 %) приходится на недоношенных детей, показатели неуклонно растут на протяжении последних 20 лет [29]. Неонатальная смертность недоношенных новорожденных от инфекционных заболеваний, прежде всего, обусловлена незрелостью их иммунной системы. Понимание онтогенеза иммунной системы, механизмов реализации врожденного и адаптивного иммунитета у недоношенного новорожденного, патогенеза инфекционной и аллергической патологии в неонатальном периоде позволит разрабатывать эффективные и совершенствовать имеющиеся диагностические, профилактические (вакцинация) и терапевтические стратегии. Цель работы – провести анализ данных в современной отечест-

венной и зарубежной литературе, посвященных патогенезу изменений и перспективным методам коррекции иммунного статуса у недоношенных новорожденных.

**Врожденный иммунитет у недоношенных новорожденных.** Снижение количества моноцитов и нейтрофилов в крови у недоношенных новорожденных связывают с дефицитом ГМ-КСФ [8]. Нейтрофилы и другие клетки врожденного иммунитета у недоношенных обладают качественными недостатками, что позволяет обозначить врожденный иммунитет как функционально незрелый. У нейтрофилов снижена экспрессия адгезивных молекул L-селектина и Mac-1 (CD11b/CD18), а также PSGL-1, угнетается экспрессия E- и P-селектина, ICAM-1 для нейтрофилов и моноцитов на поверхности эндотелиальных клеток [22]. Дефекты хемотаксиса фагоцитов у новорожденных связывают со снижением поступления кальция внутрь клетки и нарушением полимеризации актина [30]. У нейтрофилов снижаются распознающая, поглотительная и киллинговая способности в отношении патогенов, в том числе из-за несостоятельности системы генерации АФК комплексом НАДФН-оксидазы, снижения концентрации миелопероксидазы, снижения способности к образованию экстрацеллюлярных ловушек из ДНК и гранулированного и цитоплазматического белка [18]. Нейтрофилы содержат меньше катионных белков, таких как лактоферрин, проницаемость бактерий увеличивающий белок, кателицидины, дефенсины [26].

В плазмоцитоидных дендритных клетках у недоношенных новорожденных снижен синтез ИФН-альфа, ИФН-гамма, ИЛ-12, имеющих значение в противовирусной защите и активации Th1-зависимого иммунного ответа [18]. Снижение секреции ИЛ-12 в ответ на стимуляцию ЛПС TLR7 и TLR9 связано с дефектом транскрипции субъединицы ИЛ-12p35, дефект восстанавливается в присутствии рекомбинантного ИФН-гамма [7]. Миелоидные и плазмоцитоидные дендритные клетки демонстрируют низкую экспрессию МНС-II, CD80, CD86, CD40, ICAM-1 [28]. NK-клетки недоношенных имеют повышенную чувствительность к ингибирующему действию TGF- $\beta$  [27]. В подавлении функции NK-клеток имеют значение простагландины, а также Treg. Несостоятельность NK-клеток ответственна за рецидивирующие респираторные вирусные инфекции (грипп, РС-вирус) [9]. Неонатальные  $\gamma\delta$ -T-

клетки демонстрируют слабую цитолитическую активность, низкое содержание перфоринов и гранзимов [32].

У недоношенных новорожденных снижена плазменная концентрация лектиновых рецепторов C-типа, в том числе маннозо-связывающего лектина (MBL), инициирующего лектин-зависимый путь активации комплемента; данный факт ассоциирован с увеличением заболеваемости бактериальным сепсисом [7].

Указанные изменения функциональной активности нейтрофилов и других клеток врожденного иммунитета, дефекты гуморальных факторов врожденного иммунитета недоношенных новорожденных отражают физиологическую адаптацию организма плода к условиям внутриутробного развития, среда которого в норме стерильна и не требует выраженного иммунологического ответа [22]. Более того, чрезмерная воспалительная реакция с участием нейтрофилов и других лейкоцитов, избыточное производство цитокинов Th1-зависимого пути поляризации иммунного ответа на границе мать – плод («цитокиновый шторм») в результате внутриутробного воспаления может привести к срыву беременности [16].

**Адаптивный иммунитет у недоношенных новорожденных.** Показатели клеточного и гуморального адаптивного иммунитета у недоношенных детей снижены при сравнении с доношенными детьми, а иммунная функция постепенно улучшается с увеличением гестационного возраста [23].

У недоношенных новорожденных TGF- $\beta$  вместе с ИЛ-6, ИЛ-21 приводят к трансформации Th0 в Th17, тогда как ИЛ-2 индуцирует дифференцировку в Treg (CD4+CD8+FOXP3+), осуществляющих негативную регуляцию иммунного ответа и поддержание иммунологической аутоотолерантности [34]. Количество Treg у недоношенных новорожденных повышено как в крови, так и в лимфатических узлах [27]. Недифференцированные T-клетки плода обладают повышенной склонностью к дифференцировке в Treg в ответ на материнские антигены, проникающие через плаценту [20]. Особенности субпопуляционного состава T-лимфоцитов у недоношенных детей является увеличение количества Th9 клеток и продукции ИЛ-9 [11]. Показано, что неонатальные Th0 являются дефектными в их способности дифференцироваться в Th9 без участия TGF- $\beta$  и ИЛ-4 [14].

Дефекты T-клеточного иммунитета у не-

доношенных детей обусловлены дефектами сигнальных путей Т-клеточного рецептора [16]. Неэффективное фосфорилирование тирозинкиназы Lck, нарушения взаимодействия CD40 на антигенпрезентирующих клетках с костимулирующей молекулой CD154 на Т-лимфоцитах приводят, во-первых, к снижению сигнализации с участием  $\alpha\beta$ -TCR/CD3, индукции анергии, возможно, из-за высокой экспрессии убиквитинлигаз, во-вторых, к снижению активности фосфолипазы С и зависимых от нее транскрипционных факторов (NFAT, AP-1, NF-kB) и, как следствие, снижению синтеза ИЛ-2, ИФН-гамма, в-третьих, к нарушению переключения синтеза иммуноглобулинов в неонатальных В-клетках [25].

В-клетки недоношенных новорожденных в основном представлены В-1 субпопуляцией с фенотипом CD20+CD27+CD43+, у них снижена экспрессия CD21, CD40, CD80 и CD86. Неонатальные В1-клетки экспрессируют высокие уровни IgM (sIgM), низкие уровни IgD (sIgD) [14]. Целый ряд механизмов обеспечивают дефектные пути внутриклеточной сигнализации, зависимой от В-клеточного рецептора, и низкий ответ В-клеток недоношенных новорожденных: снижение экспрессии CD21 и повышение экспрессии рецептора негативной регуляции CD22 снижают интенсивность сигнализации от В-клеточного рецептора и индуцируют апоптоз; высокая плотность IgM на клеточной мембране приводит к сшиванию их с молекулами В-клеточного рецептора, снижая пролиферативный потенциал и взаимодействие с Т-лимфоцитами через HLA-II [31, 38]. В неонатальных В-клетках изменена липидная структура мембраны, фосфорилирование и экспрессия Src-связанных киназ, в том числе p55fgr, что приводит к изменению интернализации антигена [28].

Особенностями реализации Th2-зависимого иммунного ответа у недоношенных детей является быстрое (в течение 24 ч, а не 72 ч и более, как у взрослых) увеличение синтеза ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 [17]. Гиперактивация Th2 и избыточная продукция ИЛ-4 инициирует апоптоз Th1 и потенцирует поляризацию иммунного ответа в сторону Th2-зависимых реакций, замыкая таким образом *circulus vitiosus* [33].

**Дизрегуляция иммунного ответа у недоношенных новорожденных.** Основные особенности цитокиновой дизрегуляции у недоношенных детей включают повышение

продукции ИЛ-10, а также ИЛ-6 и ИЛ-23, определяющих пролиферацию Th17; снижение синтеза ИФН-альфа, ИФН-гамма, TNF-альфа, ИЛ-1 и цитокинов, поляризующих иммунный ответ в сторону Th1 (ИЛ-12, ИЛ-18).

Первичный иммунный ответ новорожденного на воздействие АГ включает дифференцировку Th0 в направлении и Th1, и Th2. Ведущими механизмами депрессии Th1-зависимых реакций выступают: (1) гибель Th1 путем апоптоза; (2) снижение продукции ИЛ-12 дендритными клетками; (3) снижение экспрессии TLR на антигенпрезентирующих клетках. Апоптоз Th1 инициируется ИЛ-4, синтезируемым Th2. Нейтрализация ИЛ-4 предотвращает апоптоз Th1 и восстанавливает продукцию ИФН-гамма Th1. У новорожденных ИЛ-4 индуцируемый апоптоз обеспечивается взаимодействием ИЛ-4 не со стандартным рецептором для ИЛ-4 (IL-4Ra), а с гетеродимером IL-4Ra/IL-13Ra1. ИЛ-12 снижает экспрессию IL-13Ra1 на Th1, ограничивает тем самым их ИЛ-4 индуцируемый апоптоз [11]. Взаимодействие аденозина с рецепторами на лейкоцитах увеличивает синтез цАМФ и индуцирует протеинкиназа А-опосредованное ингибирование синтеза цитокинов [24]. У недоношенных новорожденных в крови повышена концентрация цитокина ИЛ-10, ингибирующего TLR-зависимые пути продукции провоспалительных цитокинов [12].

**Методы коррекции иммунного статуса у недоношенных новорожденных.** Как было указано выше, антигенпрезентирующие клетки (дендритные, моноциты) у недоношенных детей синтезируют недостаточное количество ИФН-гамма. Применение экзогенного ИФН-гамма короткими курсами у недоношенных детей восстанавливает интенсивность фагоцитарных реакций [19]. Ранее (72 ч после родов) применение ГМ-КСФ у недоношенных новорожденных, по результатам многоцентрового рандомизированного клинического исследования, увеличивает количество нейтрофилов в крови, но не снижает риск сепсиса и не повышает выживаемость [5]. Более того, зафиксирован парадоксальный эффект ГМ-КСФ в активации апоптоза нейтрофилов у недоношенных детей в отличие от ограничения апоптоза у взрослых [31].

Результаты мета-анализа демонстрируют благоприятное влияние однократного назначения глюкокортикоидов при риске преждевременных родов на состояние иммунной

системы плода, снижение риска развития инфекционных осложнений, аутоиммунных заболеваний, уровня смертности у недоношенных. Эффект глюкокортикоидов обусловлен увеличением количества лейкоцитов в крови за счет нейтрофилов, но снижением числа лимфоцитов, неоднозначными изменениями фагоцитоза, снижением продукции провоспалительных цитокинов [21].

В последние годы появились сведения о возможных иммуотропных эффектах эритропоэтина (ЭПО), результаты таких исследований неоднозначны [14]. Продемонстрировано позитивное влияние ЭПО на иммунный статус при хронической почечной недостаточности в клинических и в экспериментальных условиях [1–3].

Так как применение ЭПО при различной патологии сопряжено с возникновением побочных эффектов из-за стимуляции эритропоэза, перспективным может оказаться использование ЭПО без эритропоэтических эффектов – карбамилированных форм, производных ЭПО с усеченной аминокислотной последовательностью (ЭПОHelix, например, ARA290) [14]. Такой ЭПО избирательно взаимодействует с гетерорецептором РЭПО-βсR на неэритроидных клетках и показал свою эффективность при экспериментальной инфекционной, неврологической, кардиологической патологии, сахарном диабете.

Внимание многих исследователей привлекает вопрос о связи концентрации ЭПО в сыворотке у недоношенных новорожденных с изменениями иммунного статуса, в частности, показателями системного воспалительного ответа. Установлена связь между концентрацией ЭПО в крови у недоношенных детей и маркерами системного воспалительного ответа, в определенной мере объясняющая вариабельность уровня эндогенного ЭПО [15].

#### Литература / References

1. Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Агеев Ю.И. и др. Патологические аспекты изменения и коррекции врожденного иммунитета при хронической почечной недостаточности. *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 5. [www.science-education.ru/111-9998](http://www.science-education.ru/111-9998) (дата обращения: 28.08.2015). [Osikov M.V., Telesheva L.F., Ageev Yu.I. (The Pathophysiological Aspects of Change and Correction of Innate Immunity in Chronic Renal Failure).

*Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* (Modern Problems of Science and Education), no. 5. Available at: [www.science-education.ru/111-9998](http://www.science-education.ru/111-9998) (accessed 28.08.2015). (in Russ.)]

2. Осиков М.В., Григорьев Т.А., Федосов А.А. Роль эритропоэтина в реализации тромбоцитарно-клеточных взаимодействий в крови при хронической почечной недостаточности. *Фундаментальные исследования*. 2012. № 10-2. С. 285–289. [Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A. (The Role of Erythropoietin in the Implementation of Platelet-Cell Interactions in the Blood in Patients with Chronic Renal Failure). *Fundamental'nye issledovaniya* (Basic Research), 2012, no. 10-2, pp. 285–289. (in Russ.)]

3. Осиков М.В., Григорьев Т.А., Агеев Ю.И. Эфферентные и антиоксидантные свойства эритропоэтина при хронической почечной недостаточности. *Эфферентная терапия*. 2011. Т. 17, № 4. С. 7–13. [Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Ageev Yu.I. (Efferent and Antioxidant Properties of Erythropoietin in Patients with Chronic Renal Failure). *Efferentnaya terapiya* (Efferent Therapy), 2011, vol. 17, no. 4, pp. 7–13. (in Russ.)]

4. Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Агеев Ю.И. Влияние эритропоэтина на апоптоз лимфоцитов при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2015. Т. 159, № 3. С. 326–328. [Osikov M.V., Telesheva L.F., Ageev Yu.I. (Effect of Erythropoietin on Apoptosis of Lymphocytes in Experimental Chronic Renal Failure). *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* (Bulletin of Experimental Biology and Medicine), 2015, vol. 159, no. 3, pp. 326–328. (in Russ.). DOI: 10.1007/s10517-015-2959-9]

5. Auriti C., Prencipe G., Inglese R. Role of Mannose-Binding Lectin in Nosocomial Sepsis in Critically Ill Neonates. *Hum. Immunol.* 2010, vol. 71, no. 11, pp. 1084–1088. DOI: 10.1016/j.humimm.2010.08.012

6. Carr R., Brocklehurst P., Dore C.J. Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor Administered as Prophylaxis for Reduction of Sepsis in Extremely Preterm, Small for Gestational Age Neonates (the PROGRAMS Trial): a Single-Blind, Multicentre, Randomised Controlled Trial. *Lancet*, 2009, vol. 373, no. 9659, pp. 226–233. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60071-4

7. Chaudhuri J., Mitra S., Mukhopadhyay D. Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Preterms with Sepsis and Neutropenia: A Ran-

domized Controlled Trial. *J. Clin. Neonatol.*, 2012, vol. 1, no. 4, pp. 202–206. DOI: 10.4103/2249-4847.105993

8. Chen C.J., Hou J.L., Chiang B.L. The Difference in Immune Response and IL-12p35 Methylation Between Newborns and Adults. *J. Biomed. Sci.*, 2014, vol. 21, p. 76.

9. Haas K.M., Poe J.C., Steeber D.A. B-1a and B-1b Cells Exhibit Distinct Developmental Requirements and Have Unique Functional Roles in Innate and Adaptive Immunity to *S. Pneumonia*. *Immunity*, 2005, vol. 23, no. 1, pp. 7–18. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.04.011

10. Jouanguy E., Gineau L., Cottineau J. Inborn Errors of the Development of Human Natural Killer Cells. *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.*, 2013, vol. 13, no. 6, pp. 589–595. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000011

11. Kaplan M.H. Th9 Cells: Differentiation and Disease. *Immunol. Rev.*, 2013, vol. 252, no. 1, pp. 104–115. DOI: 10.1111/imr.12028

12. Lee H.H., Hoeman C.M., Hardaway J.C. Delayed Maturation of An IL-12-Producing Dendritic Cell Subset Explains the Early Th2 Bias in Neonatal Immunity. *J. Exp. Med.*, 2008, vol. 205, no. 10, pp. 2269–2280. DOI: 10.1084/jem.20071371

13. Levy O., Goriely S., Kollmann T.R. Immune Response to Vaccine Adjuvants During the First Year of Life. *Vaccine*, 2013, vol. 31, no. 21, pp. 2500–25005. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.016

14. Li Y., Wei Q.F., Pan X.N. Cellular and Humoral Immunity in Preterm Infants of Different Gestational Ages. *Zhongguo. Dang. Dai. Er. Ke. Za. Zhi.*, 2014, vol. 16, no. 11, pp. 1118–1121.

15. Liu J., Harberts E., Tammara A. IL-9 Regulates Allergen-Specific Th1 Responses in Allergic Contact Dermatitis. *J. Invest. Dermatol.*, 2014, vol. 134, no. 7, pp. 1903–1911. DOI: 10.1038/jid.2014.61

16. Logan J.W., Allred E.N., Fichorova R.N. Endogenous Erythropoietin Varies Significantly with Inflammation-Related Proteins in Extremely Premature Newborns. *Cytokine*, 2014, vol. 69, no. 1, pp. 22–28. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.04.009

17. Makhseed M., Raghupathy R., Azizieh F. Th1 and Th2 Cytokine Profiles in Recurrent Aborters with Successful Pregnancy and with Subsequent Abortions. *Hum. Reprod.*, 2001, vol. 16, no. 10, pp. 2219–2226. DOI: 10.1093/humrep/16.10.2219

18. Marcoe J.P., Lim J.P., Schaubert K.L. TGF- $\beta$  is Responsible for NK Cell Immaturity During Ontogeny and Increased Susceptibility to Infection During Mouse Infancy. *Nat. Immunol.*, 2012, vol. 13, no. 9, pp. 843–850. DOI: 10.1038/ni.2388

19. Marcos V., Nussbaum C., Vitkov L. Delayed but Functional Neutrophil Extracellular Trap Formation in Neonates. *Blood*, 2009, vol. 114, no. 23, pp. 4908–4911. DOI: 10.1182/blood-2009-09-242388

20. Meisel C., Schefold J.C., Pschowski R. Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor to Reverse Sepsis-Associated Immunosuppression: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Multicenter Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2009, vol. 180, no. 7, pp. 640–648. DOI: 10.1164/rccm.200903-0363OC

21. Mold J.E., Michaelsson J., Burt T.D. Maternal Alloantigens Promote the Development of Tolerogenic Fetal Regulatory T Cells in Utero. *Science*, 2008, vol. 322, no. 5907, pp. 1562–1565. DOI: 10.1126/science.1164511

22. Nilsson A., Vesterlund L., Oldenborg P.A. Macrophage Expression of LRP1, a Receptor for Apoptotic Cells and Unopsonized Erythrocytes, Can be Regulated by Glucocorticoids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012, vol. 417, no. 4, pp. 1304–1309. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.12.137

23. Nussbaum C., Gloning A., Pruenster M. Neutrophil and Endothelial Adhesive Function During Human Fetal Ontogeny. *J. Leukoc. Biol.*, 2013, vol. 93, no. 2, pp. 175–184. DOI: 10.1189/jlb.0912468

24. Peng H.B., Hou Z.H., Long W. Changes in T Lymphocyte Subsets in Preterm Infants with Intrauterine Growth Retardation. *Zhongguo Dang. Dai. Er. Ke. Za. Zhi.*, 2014, vol. 16, no. 1, pp. 31–34.

25. Pettengill M., Robson S., Tresenriter M. Soluble Ecto-5'-Nucleotidase (5'-NT), Alkaline Phosphatase, and Adenosine Deaminase (ADA1) Activities in Neonatal Blood Favor Elevated Extracellular Adenosine. *J. Biol. Chem.*, 2013, vol. 288, no. 38, pp. 27315–27326. DOI: 10.1074/jbc.M113.484212

26. Pichichero M.E. Challenges in Vaccination of Neonates, Infants and Young Children. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 31, pp. 3886–3894. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.05.008

27. Richter M., Topf H.G., Groschl M. Influence of Gestational Age, Cesarean Sec-

tion, and Type of Feeding on Fecal Human Beta-Defensin 2 and Tumor Necrosis Factor-Alpha. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2010, vol. 51, no. 1, pp. 103–105. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181cd26f9

28. Rueda C.M., Wells C.B., Gisslen T. Effect of Chorioamnionitis on Regulatory T Cells in Moderate/late Preterm Neonates. *Hum. Immunol.*, 2015, vol. 76, no. 1, pp. 65–73. DOI: 10.1016/j.humimm.2014.10.016

29. Schmidt C., Kim D., Ippolito G.G. Signalling of the BCR is Regulated by a Lipid Rafts-Localised Transcription Factor, Bright. *EMBO J.*, 2009, vol. 28, no. 6, pp. 711–724. DOI: 10.1038/emboj.2009.20

30. Shane A.L., Stoll B.J. Neonatal Sepsis: Progress Towards Improved Outcomes. *J. Infect.*, 2014, vol. 68, suppl. 1, pp. 24–32. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.09.011

31. Stillie R., Farooq S.M., Gordon J.R. The Functional Significance Behind Expressing Two IL-8 Receptor Types on PMN. *J. Leukoc.*

*Biol.*, 2009, vol. 86, no. 3, pp. 529–543. DOI: 10.1189/jlb.0208125

32. Tan M.Y., To M. Recent Advances in the Prevention and Management of Preterm Birth. *F1000 Prime Rep.*, 2015, vol. 7, no. 40, pp. 7–40. DOI: 10.12703/p7-40

33. Vermijlen D., Prinz I. Ontogeny of Innate T Lymphocytes – Some Innate Lymphocytes are More Innate than Others [Electronic resource]. *Front. Immunol.*, 2014, vol. 5, no. 486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193329/pdf/fimmu-05-00486.pdf>. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00486

34. Zaghouani H., Hoeman C.M., Adkins B. Neonatal Immunity: Faulty T-Helpers and the Shortcomings of Dendritic Cells. *Trends in Immunology*, 2009, vol. 30, no. 12, pp. 585–591. DOI: 10.1016/j.it.2009.09.002

35. Zheng S.G. Regulatory T Cells vs Th17: Differentiation of Th17 Versus Treg, are the Mutually Exclusive? *Am. J. Clin. Exp. Immunol.*, 2013, vol. 2, no. 1, pp. 94–106.

**Осиков Михаил Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (г. Челябинск), prof.osikov@yandex.ru.

**Альмухаметова Ольга Николаевна**, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Южно-Уральский государственный медицинский университет (г. Челябинск), almukhametovao@mail.ru.

Поступила в редакцию 12 сентября 2015 г.

DOI: 10.14529/ozfk150405

## PATHOGENESIS OF CHANGES AND ADVANCED TECHNIQUES OF IMMUNE STATUS CORRECTION IN PREMATURE NEWBORNS

M.V. Osikov, prof.osikov@yandex.ru,

O.N. Almukhametova, almukhametovao@mail.ru

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Severe infections are the major reason of morbidity and mortality in premature newborns which is associated with immaturity of their immune system. If we understand the mechanisms of inborn and adaptive immunity forming in a premature newborn we will be able to develop effective diagnostic, preventive and therapeutic strategies. The aim of our work is to analyze the data from the up-to-date domestic and foreign literature dedicated to pathogenesis of changes and advanced techniques of immune status correction in premature newborns. Organization and methods of research involved critical analysis of up-to-date resources of medical information on pathogenesis of changes and advanced techniques of immune status correction in premature newborns for 2005 through 2015 given in Pubmed database.

Results and discussion. Functional immaturity of inborn and adaptive immunity effectors, immune response dysregulation with polarization towards subpopulations of T-lymphocytes Th2- Treg and limited Th1- and Th17-dependent reactions, on the one hand, are the basis of fetoplacental tolerance, and, in the other hand, impair anti-microbial response of the body, and account for neonatal morbidity and mortality, mostly in patients with sepsis, inadequate immunization response and underlying risk for allergies. From pathogenic standpoint the effective way to correct immune status in premature newborns is using interferon gamma, GM-CSF, glucocorticoids and other means. An advanced immune response modifier is probably erythropoietin that has pleiotropic effect, immunotropic in particular, which is being studied intensively at the moment.

*Keywords: premature newborns, inborn immunity, adaptive immunity, immune correction, erythropoietin.*

*Received 12 September 2015*

---

### ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Осиков, М.В. Патогенез изменений и перспективные методы коррекции иммунного статуса у недоношенных новорожденных / М.В. Осиков, О.Н. Альмухаметова // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 30–36. DOI: 10.14529/ozfk150405

### FOR CITATION

Osikov M.V., Almukhametova O.N. Pathogenesis of Changes and Advanced Techniques of Immune Status Correction in Premature Newborns. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Education, Healthcare Service, Physical Education*, 2015, vol. 15, no. 4, pp. 30–36. (in Russ.) DOI: 10.14529/ozfk150405