

# ВЗАИМОСВЯЗЬ ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА С АКТИВНОСТЬЮ СИСТЕМЫ «ЛИПОПЕРОКСИДАЦИЯ — АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА» У НОВОРОЖДЕННЫХ С COVID-19



Л.В. Рычкова, М.А. Даренская, А.Г. Петрова, Н.В. Семенова, Е.В. Москалева, С.И. Колесников, А.С. Ваняркина, Л.И. Колесникова

ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия

**Резюме.** Коронавирусная инфекция, обусловленная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), до сих пор считается нерешенной проблемой здравоохранения. Беременные женщины и новорожденные особенно уязвимы к инфекции COVID-19 по сравнению с детьми более старшего возраста и здоровыми молодыми людьми. В настоящее время практически отсутствуют данные о взаимосвязях различных звеньев иммунитета у пациентов в неонатальном периоде с коронавирусной инфекцией. Полученные в результате исследования данные могут способствовать лучшему пониманию патогенетических механизмов реактивности иммунных процессов у пациентов раннего возраста и формированию соответствующих подходов к профилактике и коррекции указанных нарушений. Целью настоящего исследования было определение интенсивности изменений некоторых показателей системы иммунитета и изучение их взаимосвязи с параметрами системы липопероксидации у новорожденных с COVID-19. Обследованы 2 группы новорожденных детей (средний возраст —  $4\pm 3,1$  дня): с положительным (пациенты с COVID-19,  $n = 44$ ) и отрицательным (контрольная группа,  $n = 80$ ) результатами ПЦР назофарингеального мазка. Всем новорожденным проводили оценку отдельных показателей иммунного статуса и активности системы липопероксидации в периферической крови. Концентрацию Th1-провоспалительных цитокинов и Th2-противовоспалительных интерлейкинов оценивали иммуноферментным методом, используя панели моноклональных антител. Для оценки системы липопероксидации использовались спектрофотометрические, флуориметрические и иммуноферментные методы анализа. Согласно нашим данным, у новорожденных с COVID-19 отмечалось снижение значений С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов — TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 — и противовоспалительного фактора (IL-4) в сравнении со здоровыми новорожденными. Изменения в системе липопероксидации в группе детей с COVID-19 касались более высоких значений диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), конечных продуктов перекисного окисления липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП), повышенной активности супероксиддисмутазы (СОД) и сниженной активности глутатионпероксидазы (ГПО). Отмечены многочисленные межсистемные зависимости в группе новорожденных с COVID-19 (СРБ — Общая антиокислительная активность (АОА), IL-4 — КД и СТ, IL-4 — ТБК-АП, IL-4 — Общая АОА, IL-4 — СОД, IL-8 — СОД, IFN $\gamma$  — GSH). Можно

## Адрес для переписки:

Даренская Марина Александровна  
664003, Россия, г. Иркутск ул. Тимирязева, 16, ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека.  
Тел.: 8 964 227-52-72 (моб.).  
E-mail: marina\_darenskaya@inbox.ru

## Contacts:

Marina A. Darenskaya  
664003, Russian Federation, Irkutsk, Timiryaseva str., 16, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems.  
Phone: +7 964 227-52-72 (mobile).  
E-mail: marina\_darenskaya@inbox.ru

## Для цитирования:

Рычкова Л.В., Даренская М.А., Петрова А.Г., Семенова Н.В., Москалева Е.В., Колесников С.И., Ваняркина А.С., Колесникова Л.И. Взаимосвязь отдельных показателей иммунного статуса с активностью системы «липидпероксидация — антиоксидантная защита» у новорожденных с COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 3. С. 497–505. doi: 10.15789/2220-7619-ARB-8057

## Citation:

Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Petrova A.G., Semenova N.V., Moskalova E.V., Kolesnikov S.I., Vanyarkina A.S., Kolesnikova L.I. A relation between specific immune status indicators and activity of “lipid peroxidation — antioxidant defense” system in COVID-19 neonates // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 3, pp. 497–505. doi: 10.15789/2220-7619-ARB-8057

заклучить, что у новорожденных с COVID-19 изменения в системе иммунитета носят неспецифический характер и сопровождаются повышенной интенсивностью реакций липопероксидации на фоне сниженных значений про- и противовоспалительных цитокинов. Данные результаты могут способствовать более точной оценке интенсивности и динамики развития коронавирусной инфекции у новорожденных, что должно являться важной составляющей профилактики дальнейших осложнений.

**Ключевые слова:** COVID-19, вирусная нагрузка, интерлейкины, воспаление, окислительный стресс, новорожденные, дети.

## A RELATION BETWEEN SPECIFIC IMMUNE STATUS INDICATORS AND ACTIVITY OF “LIPID PEROXIDATION — ANTIOXIDANT DEFENSE” SYSTEM IN COVID-19 NEONATES

Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Petrova A.G., Semenova N.V., Moskaleva E.V., Kolesnikov S.I., Vanyarkina A.S., Kolesnikova L.I.

*Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation*

**Abstract.** The 2019 coronavirus infection (COVID-19) has not been considered as a solved issue for public health. Pregnant women and newborns are specifically vulnerable to COVID-19 infection compared to older children and healthy young adults. Virtually no data on relation between diverse arms of immunity in patients in neonatal period and coronavirus infection are available. The obtained results can contribute to a better understanding of the pathogenetic mechanisms on reactivity of immune processes in young patients and corresponding formation of approaches for prevention and correction of such disorders. The aim of the study was to determine magnitude of specific altered parameters in immune system and their relation with lipid peroxidation parameters in COVID-19 newborns. Two groups of newborns (mean age  $4 \pm 3.1$  days) were examined: SARS-CoV-2-positive (COVID-19 patients,  $n = 44$ ) and negative (control group,  $n = 80$ ) PCR test of nasopharyngeal swab. All newborns were assessed for specific indicators of peripheral blood immune status and lipid peroxidation activity. The concentration of Th1-pro-inflammatory cytokines and Th2-anti-inflammatory interleukins was assessed by enzyme immunoassay method (a panel of monoclonal antibodies). Spectrophotometric, fluorometric and enzyme immunoassay methods to evaluate the lipid peroxidation system were used. According to our data, newborns with COVID-19 vs. healthy newborns had decreased CRP, pro-inflammatory cytokines — TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and anti-inflammatory factor (IL-4). Change in lipid peroxidation system in children with COVID-19 related to higher level of DC, KD and CT, TBARs, increased SOD activity and reduced GPO. Numerous intersystem dependencies in the group of newborns with COVID-19 (CRP — Total AOA, IL-4 — KD and CT, IL-4 — TBARs, IL-4 — Total AOA, IL-4 — SOD, IL-8 — SOD, IFN $\gamma$  — GSH) were noted. It can be concluded that in newborns with COVID-19, changes in the immune system are nonspecific and are accompanied by an increased intensity of lipid peroxidation reactions against the background of reduced values of pro- and anti-inflammatory cytokines. These results may contribute to a more accurate assessment of intensity and dynamics of emerging neonatal coronavirus infection, which should be an important arm in preventing subsequent complications.

**Key words:** COVID-19, viral load, interleukins, inflammation, oxidative stress, newborns, children.

## Введение

Коронавирусная инфекция, обусловленная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), до сих пор считается нерешенной проблемой здравоохранения. В начале своего распространения в мире COVID-19 характеризовалась высокой заболеваемостью, многочисленными серьезными экономическими и социальными последствиями [20, 27]. В настоящее время наблюдается существенный спад заболеваемости. Однако до сих пор остаются неизвестными многие патогенетические аспекты развития заболевания, в частности, неоднородность иммунологической реакции пациентов: от полностью бессимптомных до тяжелых, зачастую летальных, форм [17, 20, 22, 28]. На протяжении всего периода пандемии удельный вес детей среди заболевших оставался низким, также отмечалось более легкое течение и крайне редкое развитие

осложнений и неблагоприятных исходов [5, 6, 7]. Наряду с этим, было отмечено, что беременные женщины и новорожденные особенно уязвимы к инфекции COVID-19 по сравнению с детьми более старшего возраста и здоровыми молодыми людьми [11]. Среди основных симптомов у пациентов в неонатальном периоде выделяют нарушения со стороны респираторного тракта (в 73% случаев) и лихорадку (в 63% случаев), летальные исходы, как правило, связаны с недоношенностью новорожденных [26].

Считается, что с вирусом SARS-CoV-2 организм человека ранее систематически не сталкивался. Это может быть одной из причин нестандартного ответа организма, включая врожденный и адаптивный клеточный иммунный ответ и некоторые другие его проявления [13]. Важной особенностью инфицирования вирусом SARS-CoV-2 считается активная вовлеченность системы иммунитета, которая, с одной стороны, уча-

ствуется в элиминации вируса, а с другой — способствует развитию тяжелых нарушений со стороны разных органов и систем [20, 22].

Вирус также служит мощным активатором коморбидной патологии, основным патогенетическим фактором которой могут выступать нарушения продукции активных форм кислорода (АФК) и защиты от них [16, 23]. АФК как высокореакционные молекулы играют ведущую роль в реализации различных свободно-радикальных процессов в клетках, в том числе участвующих в функционировании иммунной системы [24, 29]. АФК обеспечивают антимикробный иммунитет, стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов, обеспечивают противовирусный иммунный ответ и т. д. [12]. В условиях же их резкого роста происходит повреждение первичных клеточных компонентов, включая липиды, белки, ДНК, и стимулирование воспалительных реакций [4, 32].

Несмотря на проводимые исследования, в настоящее время практически отсутствуют данные о взаимосвязях различных звеньев иммунитета и системы «липопероксидация — антиоксидантная защита» (ЛПО—АОЗ) у пациентов в неонатальном периоде с коронавирусной инфекцией. Полученные в результате исследования результаты могут способствовать лучшему пониманию патогенетических механизмов реактивности иммунных процессов у пациентов раннего возраста и формированию соответствующих подходов к профилактике и коррекции указанных нарушений.

На основании вышеизложенного, целью настоящего исследования было определение интенсивности изменений некоторых показателей системы иммунитета и изучение их взаимосвязи с параметрами системы ЛПО у новорожденных с COVID-19.

## Материалы и методы

Обследованы 2 группы новорожденных детей (средний возраст —  $4 \pm 3,1$  дня): с положительным (пациенты с COVID-19) и отрицательным (контрольная группа) результатами полимеразной цепной реакции (ПЦР) назофарингеального мазка. У всех детей выполнен анализ назофарингеальной вирусной нагрузки SARS-CoV-2. У детей с COVID-19 дополнительно определена степень тяжести заболевания и выявлены объективные признаки поражения легких в соответствии с данными компьютерной томографии (КТ) грудной клетки или рентгенографии (Rg) легких. Новорожденные отобраны из числа детей, госпитализированных в ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская Детская Клиническая Больница» в период с 2020—2021 гг. с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Контрольная группа включала здоровых новорожденных ( $n = 80$ ) и была сопоставима по гестационному возрасту, антропометрическим данным и полу с группой больных детей. Набор контрольной группы осуществлялся в Иркутском городском перинатальном центре.

Критериями включения в группу с COVID-19 являлись: дети, рожденные живыми на сроке гестации более 36 недель; подтвержденный диагноз «COVID-19»; подписанное информированное согласие со стороны родителей или законных представителей ребенка.

Критерии включения в группу контроля: дети, рожденные живыми на сроке гестации более 36 недель; отсутствие диагноза «COVID-19» у ребенка; подписанное информированное согласие со стороны родителей или законных представителей ребенка.

Критерии исключения: нежелание родителей или опекунов пациента принимать участие в исследовании на любом из этапов, несоответствие пациента критериям включения.

Новорожденные с COVID-19 имели следующие характеристики: мальчики ( $n = 29$ ; 66%) / девочки ( $n = 15$ ; 34%); средний возраст в день госпитализации —  $4 \pm 3,1$  дня; масса тела при рождении — 3210 (2720; 3600) г; длина тела при рождении — 51 (49,5; 54) см; масса тела при поступлении в стационар — 3300 (2780; 3660) г; доношенные ( $n = 39$ )/недоношенные ( $n = 5$ ); сразу были приложены к груди и период лечения в стационаре находились на грудном вскармливании (ГВ)/не находились на ГВ ( $n = 29$ ; 66%/ $n = 15$ ; 34%).

В период стационарного лечения состояние 19 (43%) новорожденных оценивалось как легкое, 17 (39%) — средней степени тяжести, у 8 (18%) было тяжелым. КТ- или Rg-признаки поражения легочной ткани (уплотнения по типу «матового стекла», симптом «булыжной мостовой», симптом «обратного ореола») обнаруживались у 24 (54%) новорожденных. Наиболее частыми клиническими проявлениями COVID-19 являлись повышение температуры тела ( $n = 15$ ; 34%) и насморк ( $n = 13$ ; 29%). У обследованных не было зафиксировано случаев респираторного дистресс-синдрома, мультисистемного воспалительного синдрома и летальных исходов.

Кровь для исследования брали из периферической вены (тыл кисти) в начальный период заболевания (дети с COVID-19) или на 3 сутки жизни (контрольная группа) в утренние часы перед кормлением. Использовались одноразовые вакуумные системы с иглой 23G. Всем детям проводилась анальгезия (нефармакологические методы коррекции боли — нутритивное сосание 20% раствора глюкозы). В качестве материала исследования использовали плазму, сыворотку и гемолизат эритроцитов.

Всем новорожденным проводили комплексное иммунологическое обследование с оценкой иммунного статуса периферической крови. Концентрацию Th1-провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и Th2-противовоспалительных интерлейкинов IL-4, IFN $\gamma$  оценивали иммуноферментным методом, используя панели моноклональных антител (АО «Вектор-Бест», Россия). Измерения проводили на микропланшетном фотометре (Multiskan EX, Финляндия).

Анализ активности неспецифической системы липопероксидации проводили по содержанию первичных продуктов — диеновых конъюгатов (ДК) и вторичных соединений — кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) в плазме крови по методу И.А. Волчегорского (1989) [2]. Содержание конечных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП), определяли флуориметрически в плазме крови по методу В.Б. Гаврилова с соавт. (1987) [3]. О состоянии системы антиоксидантной защиты (АОЗ) судили по общей антиокислительной активности (АОА) (с помощью коммерческого набора фирмы «Randox» (Великобритания), активности супероксиддисмутазы (СОД) [30] в сыворотке крови, глутатионпероксидазы (ГПО) в эритроцитах (гемолизате) (с помощью коммерческого набора фирмы «Randox» (Великобритания)), восстановленного и окисленного глутатионов (GSH и GSSG) в эритроцитах (гемолизате) (метод P.J. Hisin, R. Hilf, 1976) [25]. Измерения производили на спектрофотометре СФ-2000 (Россия), спектрофлуорофотометре BTS-350 (Испания) и флуорате 02 АБФФ-Т (Россия). Иммуноферментный анализ осуществляли на микропланшетном ридере MultiSkan ELX808 (Biotek, США).

Проводили определение вирусной нагрузки (концентрации геном-эквивалентов вируса SARS-CoV-2 в 1 мл назофарингеальной жидкости).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., R США). Использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро—Уилка для определения близости к нормальному распределению данных; критерий Фишера для оценки равенства генеральных дисперсий; критерий Манна—Уитни для анализа межгрупповых различий. Корреляционный анализ выполнен по методике ранговой корреляции по Спирмену. Данные представлены в виде медиан (Me), первой и третьей квартилей (Q1; Q3). За уровень статистической значимости уровень принимали  $p < 0,05$ .

Исследование одобрено Комитетом по биоэтической этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Выписка из протокола заседания № 6.1

от 19.06.2020). Подписание информированного согласия со стороны родителей/опекунов являлось обязательной процедурой для участия в исследовании.

Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Иркутск).

## Результаты

По результатам анализа полученных данных у новорожденных с COVID-19 было отмечено снижение значений СРБ ( $p < 0,0001$ ), а также провоспалительных цитокинов — TNF $\alpha$  ( $p = 0,024$ ), IL-1 $\beta$  ( $p = 0,0037$ ), IL-6 ( $p = 0,00008$ ), IL-8 ( $p = 0,00002$ ), содержание противовоспалительного фактора (IL-4) также снижалось ( $p < 0,0001$ ) в сравнении со здоровыми новорожденными (табл. 1).

Изменения в неспецифической системе ЛПО—АОЗ в группе детей с COVID-19 касались более высоких значений ДК ( $p = 0,00004$ ), КД и СТ ( $p = 0,00001$ ), ТБК-АП ( $p < 0,0001$ ), повышенной ферментативной активности СОД ( $p < 0,0001$ ) и сниженной активности ГПО ( $p < 0,0001$ ) (табл. 2).

Далее был проведен корреляционный анализ исследуемых параметров, который показал наличие многочисленных межсистемных зависимостей в группе новорожденных с COVID-19: СРБ — Общая АОА ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,027$ ), IL-4 — КД и СТ ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,005$ ), IL-4 — ТБК-АП ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,014$ ), IL-4 — Общая АОА ( $r = 0,40$ ;  $p = 0,007$ ), IL-4 — СОД ( $r = -0,41$ ;  $p = 0,005$ ), IL-8 — СОД ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,009$ ), IFN $\gamma$  — GSH ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,018$ ). В группе контроля, для сравнения, была зарегистрирована единственная межсистемная взаимосвязь между TNF $\alpha$  и GSH ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,027$ ).

## Обсуждение

Согласно полученным данным, изменения в специфическом звене иммунитета у новорожденных с COVID-19 в сравнении с контрольными значениями сопровождались общим снижением всех показателей — как про-, так и противовоспалительного характера. Первая неделя жизни новорожденного является периодом радикальной функциональной перестройки всех систем органов, результатом чего является адаптация организма к внеутробным условиям жизни [1]. Система иммунитета в ходе данной адаптации претерпевает значительные изменения, когда имеет место формирование адекватного ответного механизма, обеспечивающего нормальное развитие малыша в дальнейшем [15]. Активно вовлеченными в процесс

**Таблица 1. Анализ активности цитокинового статуса у новорожденных с COVID-19 (Ме [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])**Table 1. Cytokine status activity in newborns with COVID-19 (Ме [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])

Параметры Parameters	Контрольная группа Control n = 80	Группа с COVID-19 Group with COVID-19 n = 44
СРБ, мг/л CRP, mg/L	8,6 [3,4; 15,6]	0,75 [0,3; 3,15] *
TNF $\alpha$ , пг/мл (pg/ml)	6,79 [3,55; 26,4]	3,2 [2,21; 4,00] *
IL-1 $\beta$ , пг/мл (pg/ml)	4,85 [2,55; 7,87]	1,15 [0,025; 2,87] *
IL-6, пг/мл (pg/ml)	30,8 [17; 118,8]	5,00 [0,5; 11,79] *
IL-8, пг/мл (pg/ml)	44,55 [17,62; 303,4]	15,07 [7,68; 23,21] *
IL-4, пг/мл (pg/ml)	3,8 [3,15; 4,7]	2,35 [1,06; 3,30] *
IFN $\gamma$ , пг/мл (pg/ml)	10,85 [2,65; 26,4]	0,25 [0,00; 1,55] *

**Примечание.** \* — статистически значимые различия между группами.

Note. \* — significant inter-group differences.

адаптации новорожденного являются цитокины, белки малой массы, синтезируемые лейкоцитами, мононуклеарными фагоцитами и другими тканевыми клетками в пиколярных и наномолярных концентрациях. Было показано, что у здорового ребенка к 3–7 дням жизни в плазме крови значительно повышаются уровни провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ , что можно объяснить активацией клеток моноцитарно-макрофагальной природы в ответ на воздействие большого количества экзогенных антигенов в раннем периоде адаптации. При этом системная воспалительная реакция у новорожденных не регистрируется, что, вероятно, связано с ростом IL-4 и TGF- $\beta$ 1

и запускаемых ими механизмов обратной связи [1]. Таким образом, ранний неонатальный период у здоровых доношенных детей характеризуется развитием лабораторных признаков системной воспалительной реакции. При этом дети с COVID-19 в нашем исследовании имели довольно низкие значения исследуемых параметров иммунитета относительно группы здоровых детей. Безусловно, детская популяция также подвержена инфицированию COVID-19, как и взрослая, однако физиологически является более неоднородной по причине особенностей иммунного реагирования [21]. Работ в данном направлении на настоящий момент крайне мало и они носят противоречивый характер.

**Таблица 2. Анализ активности неспецифической системы липопероксидации-антиоксидантной защиты у новорожденных с COVID-19 (Ме [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])**Table 2. Analysis of non-specific defense lipid peroxidation-antioxidant activity in newborns with COVID-19 (Ме [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])

Параметры Parameters	Контрольная группа Control n = 80	Группа с COVID-19 Group with COVID-19 n = 44
ДК, мкмоль/л CD, $\mu$ mol/L	1,08 [0,66; 1,38]	1,45 [0,95; 2,58] *
КД и СТ, усл.ед. KD and CT, units	0,47 [0,36; 0,58]	0,65 [0,34; 1,46] *
ТБК-активные продукты, мкмоль/л TBA-active products, $\mu$ mol/L	1,07 [0,71; 1,52]	1,89 [0,92; 2,75] *
Общая антиокислительная активность, усл.ед. Total antioxidant activity, units	1,52 [1,29; 1,75]	1,53 [0,97; 2,19]
Активность СОД, усл.ед. SOD activity, units	1,47 [1,39; 1,52]	1,84 [1,72; 1,9] *
Активность ГПО, усл.ед. GPO activity, units	1865 [1691; 1995]	1343 [1231; 1602,5] *
GSH, ммоль/л GSH, mmol/L	2,22 [1,94; 2,41]	2,29 [2,08; 2,52]
GSSG, ммоль/л GSSG, mmol/L	1,95 [1,62; 2,19]	1,96 [1,73; 2,35]

**Примечание.** \* — статистически значимые различия между группами.

Note. \* — significant inter-group differences.

Так, некоторые исследователи отмечают повышенный уровень СРБ у половины новорожденных (52%) и провоспалительного цитокина IL-6 в 22% случаев [11]. Имеются данные об отсутствии роста СРБ у детей в неонатальном периоде [19]. Вероятно, основной причиной снижения как про-, так и противовоспалительных цитокинов может быть незрелость некоторых звеньев врожденного иммунитета новорожденного. На фоне несформированного адаптивного иммунитета первостепенное значение для защиты будет принадлежать фагоцитам, способным быстро мигрировать к месту внедрения патогена, распознавать его и обезвреживать, а также нейтрофильным гранулоцитам и моноцитам, оказывающим иммунорегуляторное воздействие [7, 8]. Конституционально высокий уровень лимфоцитов, сдвиг их популяционного состава в сторону Th2 и смещение иммунологического ответа в сторону противовоспалительного обеспечивает активную противовирусную защиту без развития чрезмерно интенсивного каскада иммунологических реакций [8]. Вследствие этого новорожденные могут быть менее подвержены вирусным инфекциям.

Нами также было зарегистрировано наличие определенной вирусной нагрузки (ВН) у детей с COVID-19 ( $3,2 \times 10^6$  ( $5,7 \times 10^4$ ;  $7,8 \times 10^7$ ) копий/мл) и эти значения были выше среднего показателя детской популяции в целом [10]. При этом корреляционных взаимосвязей назофарингиальной ВН с показателями иммунитета обнаружено не было, что может быть объяснено наличием вирусных частиц на слизистой оболочке верхних дыхательных путей и отсутствием их во внутренних средах организма. Данный факт также может обосновывать более низкие показатели системы иммунитета у детей с COVID-19. На основании чего можно сделать предположение об элиминации вируса со слизистых оболочек до развития полноценного иммунного ответа.

Значения параметров неспецифической системы ЛПО–АОЗ в группе детей с COVID-19 показали иную картину, отличную от реактивности специфического звена системы иммунитета. Так, нами отмечен рост значений липоперекисных продуктов на всех этапах цепной реакции. Полученные результаты согласуются с данными по респираторным вирусным инфекциям, регистрируемым у детей неонатального периода [14]. Доказано, что с генерацией продуктов ЛПО, вызванной респираторными вирусами, связан целый каскад негативных патологических процессов [33]. Усиление генерации кислородных метаболитов, избыточное и неадекватное их выделение во внеклеточное пространство в нефизиологических концентрациях имеет отрицательную сторону, так

как может обуславливать разрушение тканей и эндотелия сосудов как в очаге воспаления, так и дистантно [18]. При этом, высокая активность окислительных процессов наблюдается в условиях выраженной недостаточности внутриклеточных АОС, когда свободные радикалы не элиминируются. Согласно нашим данным, у детей с COVID-19 отмечалась повышенная активность фермента первичного звена защиты — СОД, на фоне сниженных значений ГПО. СОД является ключевым ферментом, обеспечивающим врожденный антиоксидантный ответ за счет обезвреживания активных форм кислорода на первичных этапах. ГПО участвует в процессах детоксикации гидроперекисей липидов и обеспечивает антиоксидантный эффект на второй линии защиты. В целом, у новорожденных обнаружены низкая активность антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и особенно каталазы) [33]. Однако присоединение коронавирусной инфекции может снижать ферментативную активность тиол-дисульфидной системы.

Интересным представляется анализ функциональных взаимосвязей уровня цитокинов про- и противовоспалительного характера и системы ЛПО у пациентов с COVID-19. Примечательными являются взаимосвязи провоспалительного медиатора — IL-4 с липоперекисными продуктами, а также компонентами АОЗ, что свидетельствует о взаимодействии указанных показателей в процессе нивелирования инфекционных агентов. Активное участие антиоксидантных факторов отмечалось также в отношении провоспалительных цитокинов — IL-8 и белка острой фазы — СРБ, что, вероятно, может определять противовоспалительный эффект.

В целом накопленный за время борьбы с новой коронавирусной инфекцией клинический опыт позволяет говорить о более легком течении COVID-19 у новорожденных детей [5, 6, 9]. Есть разные предположения относительно данного факта, среди них — наличие у детей более активного врожденного иммунного ответа, более здоровых дыхательных путей, более «энергичного» иммунного ответа у взрослых [20, 22, 27]. Одновременное присутствие других вирусов в слизистой оболочке легких и дыхательных путей, которые часто встречаются у детей раннего возраста, может ограничить рост SARS-CoV-2 путем прямого вирус-вирусного взаимодействия и конкуренции [34]. Известно также, что дети менее подвержены воздействию новой коронавирусной инфекции по причине незрелости системы иммунитета [23]. Есть гипотеза о более высоком содержании sCD26 у новорожденных и маленьких детей, что может также служить защитой от COVID-19 [9]. Возможным объяснением может быть также нахождение

большинства новорожденных на грудном вскармливании с периода рождения, что обеспечивает выраженный противовоспалительный и антиоксидантный эффект [31].

## Заключение

Можно заключить, что у новорожденных с COVID-19 изменения в системе иммунитета

носят неспецифический характер (сниженные значения про- и противовоспалительных цитокинов) и сопровождаются повышенной интенсивностью реакций ЛПО. Данные результаты могут способствовать более точной оценке интенсивности и динамики развития коронавирусной инфекции у новорожденных, что должно являться важной составляющей профилактики дальнейших осложнений.

## Список литературы/References

1. Аманова Н., Исмаилова А. Значение про- и противовоспалительных цитокинов в физиологической адаптации новорожденных детей // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. 2022. Т. 2, № 3. С. 37–40. [Amanova N., Ismailova A. The value of pro- and anti-inflammatory cytokines in the physiological adaptation of newborn children. *Zhurnal gepato-gastroenterologicheskikh issledovaniy = Journal of Hepato-Gastroenterological Research*, 2022, vol. 2, no. 3, pp. 37–40. (In Russ.)]
2. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лившиц В.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопросы медицинской химии. 1989. Т. 35, № 1. С. 127–131. [Volchegorskiy I.A., Nalimov A.G., Yarovinskiy B.G., Livshits V.I. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol extracts of blood. *Voprosy meditsinskoj khimii = Medicinal Chemistry Issues*, 1989, vol. 35, no. 1, pp. 127–131. (In Russ.)]
3. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопросы медицинской химии. 1987. № 1. С. 118–122. [Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul L.M. Analysis of methods for determining the products of lipid peroxidation in blood serum by the test with thiobarbituric acid. *Voprosy meditsinskoj khimii = Medicinal Chemistry Issues*, 1987, no. 1, pp. 118–122. (In Russ.)]
4. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Свободнорадикальные реакции при социально значимых инфекционных заболеваниях: ВИЧ-инфекции, гепатитах, туберкулезе // Вестник Российской академии медицинских наук. 2020. Т. 75, № 3. С. 196–203. [Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Free radical reactions in socially significant infectious diseases: HIV infection, hepatitis, tuberculosis. *Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2020, vol. 75, no. 3, pp. 196–203. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn1328
5. Долгополов И.С., Рыков М.Ю. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей: обзор литературы // Российский педиатрический журнал. 2022. Т. 3, № 1. С. 32–39. [Dolgoplov I.S., Rykov M.Yu. Coronavirus infection COVID-19 in children: a review of the literature. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal = Russian Pediatric Journal*, 2022, vol. 3, no. 1, pp. 32–39. (In Russ.)] doi: 10.15690/rpj.v3i1.2415
6. Жуковец И.В., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А., Смирнова Н.А., Петрова К.К., Харченко М.В., Никачало Д.А. Первые последствия пандемии COVID-19: осложнения беременности, здоровье новорожденных и ожидаемые репродуктивные потери // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. № 84. С. 77–85. [Zhukovets I.V., Andrievskaya I.A., Krivoshchekova N.A., Smirnova N.A., Petrova K.K., Kharchenko M.V., Nikachalo D.A. The first consequences of the COVID-19 pandemic: pregnancy complications, newborn health and expected reproductive losses. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*, 2022, no. 84, pp. 77–85. (In Russ.)] doi: 10.36604/1998-5029-2022-84-77-85
7. Иванова И.Е., Родионов В.А. Особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей // Здравоохранение Чувашии. 2020. № 2. С. 50–59. [Ivanova I.E., Rodionov V.A. Features of the new coronavirus infection COVID-19 in children. *Zdravookhranenie Chuvashii = Public Health of Chuvashia*, 2020, no. 2, pp. 50–59. (In Russ.)] doi: 10.25589/GIDUV.2020.32.81.011
8. Никитина И.В., Донников А.Е., Крог-Йенсен О.А., Ленюшкина А.А., Дегтярева Н.Д., Дегтярева А.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологических и генетических факторов в реализации COVID-19 у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 4. С. 16–26. [Nikitina I.V., Donnikov A.E., O.A. Krogh-Jensen., Lenyushkina A.A., Degtyareva N.D., Degtyareva A.V., The role of the renin-an-giotensin system, immunological and genetic factors in children with COVID-19. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2020, vol. 65, no. 4, pp. 16–26. (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26
9. Новиков В.В., Караулов А.В. «Шторм» растворимых дифференцировочных молекул при COVID-19 // Иммунология. 2022. Т. 43, № 4. С. 458–467. [Novikov V.V., Karaulov A.V. "Storm" of soluble differentiation molecules in COVID-19. *Immunologiya = Immunology*, 2022, vol. 43, no. 4, pp. 458–467. (In Russ.)] doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-4-458-467
10. Орлова Е.А., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Хромова П.А., Синьков В.В., Хаснатинов М.А., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И. Вирусная нагрузка при COVID-19: недооцененный клинический и эпидемиологический маркер // Acta biomedica scientifica. 2021. Т. 6, № 1. С. 33–39. [Orlova E.A., Ogarkov O.B., Zhdanova S.N., Khromova P.A., Sinkov V.V., Khasnatinov M.A., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I. Viral load in COVID-19: an underestimated clinical and epidemiological marker. *Acta Biomedica Scientifica*, 2021, vol. 6, no. 1, pp. 33–39. (In Russ.)] doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.5
11. Павленко Ю.А. Течение COVID-19 у новорожденных // Журнал инфектологии. 2022. Т. 14, № 3. С. 61–65. [Pavlenko Yu.A. The course of COVID-19 in newborns. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*, 2022, vol. 14, no. 3, pp. 61–65. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2022-14-3-61-65

12. Пинегин Б.В., Воробьева Н.В., Пашенков М.В., Черняк Б.В. Роль митохондриальных активных форм кислорода в активации врожденного иммунитета // Иммунология. 2018. Т. 39, № 4. С. 221–229. [Pinegin B.V., Vorob'yova N.V., Pashchenkov M.V., Chernyak B.V. The role of mitochondrial reactive oxygen species in the activation of innate immunity. *Immunologiya = Immunology*, 2018, vol. 39, no. 4, pp. 221–229. (In Russ.)] doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-221-229
13. Попова А.Ю., Тотолян А.А. Методология оценки популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 4. С. 609–616. [Popova A.Yu., Totolian A.A. Methodology for assessing herd immunity to the SARS-CoV-2 virus in the context of the COVID-19 pandemic. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, vol. 11, no. 4, pp. 609–616. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-MFA-1770
14. Попова И.Г., Ситникова О.Г., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Абрамова И.В., Чаша Т.В., Парейшвили В.В. Оценка окислительного стресса в пуповинной крови и лизате эндотелиальных клеток сосудов пупочного канатика новорожденных // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62, № 5. С. 274–277. [Popova I.G., Sitnikova O.G., Nazarov S.B., Kuzmenko G.N., Abramova I.V., Chasha T.V., Pareishvili V.V. Evaluation of oxidative stress in cord blood and lysate of endothelial cells of vessels of the umbilical cord of newborns. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2017, vol. 62, no. 5, pp. 274–277. (In Russ.)] doi: 10.18821/0869-2084-2017-5-274-277
15. Румянцев А.Г. Роль взаимоотношений матери и плода в формировании иммунной системы новорожденного // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98, № 3. С. 180–187. [Rumyantsev A.G. The role of the relationship between mother and fetus in the formation of the immune system of the newborn. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. The journal named after G.N. Speransky*, 2019, vol. 98, no. 3, pp. 180–187. (In Russ.)]
16. Рычкова Л.В., Даренская М.А., Семенова Н.В., Колесников С.И., Петрова А.Г., Никитина О.А., Бричагина А.С., Кудеярова Е.А., Колесникова Л.И. Состояние антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19 // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2021. Т. 6, № 6–2. С. 29–36. [Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Semyonova N.V., Kolesnikov S.I., Petrova A.G., Nikitina O.A., Brichagina A.S., Kudeyarova E.A., Kolesnikova L. Antioxidant status in children and adolescents with COVID-19. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*, 2021, vol. 6, no. 6–2, pp. 29–36. (In Russ.)] doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.4
17. Смирнов В.С., Тотолян Арег А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 259–268. [Smirnov V.S., Totolian Areg A. Innate Immunity in Coronavirus infection. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 259–268. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-III-1440
18. Солодовникова О.Н., Молочный В.П. «Кислородный взрыв» нейтрофильных лейкоцитов в патогенезе воспалительной реакции при гнойных инфекциях у детей // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. № 1. С. 118–122. [Solodovnikova O.N., Molochny V.P. “Oxygen explosion” of neutrophilic leukocytes in the pathogenesis of the inflammatory response in purulent infections in children. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal = Far Eastern Medical Journal*, 2012, no. 1, pp. 118–122. (In Russ.)]
19. Шакмаева М.А. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста // Детские инфекции. 2021. Т. 20, № 2. С. 5–9. [Shakmaeva M.A. Features of a new coronavirus infection in children of different ages. *Detskie infektsii = Children's Infection*, 2021, vol. 20, no. 2, pp. 5–9. (In Russ.)] doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9
20. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 3. С. 421–445. [Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Maleev V.V. COVID-19: etiology, clinical picture, treatment. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 421–445. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473
21. Aydoğan S., Zenciroglu A., Çitli R., Dilli D., Özdem S. Evaluation of newborns diagnosed with COVID-19: a single-center experience. *Am. J. Perinatol.*, 2022. doi: 10.1055/s-0042-1753522
22. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, pp. 269–270. doi: 10.1038/s41577-020-0308-3
23. Darenskaya M., Kolesnikova L., Kolesnikov S. The association of respiratory viruses with oxidative stress and antioxidants. Implications for the COVID-19 pandemic. *Cur. Pharm. Des.*, 2021, vol. 27, no. 13, pp. 1618–1627. doi: 10.2174/1381612827666210222113351
24. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch. Med. Res.*, 2020, vol. 51, no. 5, pp. 384–387. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019
25. Hisin P.J., Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal. Biochem.*, 1976, no. 74, pp. 214–226. doi: 10.1016/0003-2697(76)90326-2
26. Karabay M., Çınar N., Suzan O.K., Çaka S.Y., Karabay O. Clinical characteristics of confirmed COVID-19 in newborns: a systematic review. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2022, vol. 35, no. 22, pp. 4386–4397. doi: 10.1080/14767058.2020.1849124
27. Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020, vol. 55, no. 3: 105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
28. Medeiros K.S. de, Sarmiento A.C.A., Costa A.P.F., Macêdo L.T.A., da Silva L.A.S., de Freitas C.L., Simões A.C.Z., Gonçalves A.K. Consequences and implications of the coronavirus disease (COVID-19) on pregnancy and newborns: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2022, vol. 156, no. 3, pp. 394–405. doi: 10.1002/ijgo.14015
29. Mehta M.M., Weinberg S.E., Chandel N.S. Mitochondrial control of immunity: beyond ATP. *Nat. Rev. Immunol.*, 2017, no. 17, pp. 608–620. doi: 10.1038/nri.2017.66
30. Misra H.P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.*, 1972, no. 247, pp. 3170–3175. doi: 10.1016/S0021-9258(19)45228-9
31. Quitadamo P.A., Comegna L., Cristalli P. Anti-infective, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties of breast milk factors for the protection of infants in the pandemic from COVID-19. *Front. Public Health*, 2021, no. 8: 589736. doi: 10.3389/fpubh.2020.589736



32. Sandhir R., Halder A., Sunkaria A. Mitochondria as a centrally positioned hub in the innate immune response. *Biochim. Biophys. Acta*, 2017, no. 1863, pp. 1090–1097. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.10.020
33. Shoji H., Koletzko B. Oxidative stress and antioxidant protection in the perinatal period. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2007, no. 10, pp. 324–328. doi: 10.1097/MCO.0b013e3280a94f6d
34. Wetzke M., Funken D., Lange M., Bejo L., Haid S., Monteiro J.G.T., Schütz K., Happle C., Schulz T.F., Seidenberg J., Pietschmann T., Hansen G. IRIS: infection with respiratory syncytial virus in infants — a prospective observational cohort study. *BMC Pulm. Med.*, 2022, no. 22: 88. doi: 10.1186/s12890-022-01842-1

---

**Авторы:**

**Рычкова Л.В.**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

**Даренская М.А.**, д.б.н., профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

**Петрова А.Г.**, д.м.н., профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

**Семенова Н.В.**, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

**Москалева Е.В.**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

**Колесников С.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

**Ваняркина А.С.**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

**Колесникова Л.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия.

**Authors:**

**Rychkova L.V.**, RAS Corresponding Member, DSc (Medicine), Professor, Director of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

**Darenskaya M.A.**, DSc (Biology), Professor of the RAS, Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

**Petrova A.G.**, DSc (Medicine), Professor of the RAS, Leading Researcher, Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

**Semenova N.V.**, DSc (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

**Moskaleva E.V.**, PhD (Medicine), Researcher, Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

**Kolesnikov S.I.**, RAS Full Member, DSc (Medicine), Professor, Head Researcher, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

**Vanyarkina A.S.**, PhD (Medicine), Researcher, Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

**Kolesnikova L.I.**, RAS Full Member, DSc (Medicine), Professor, Scientific Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 25.03.2023  
Принята к печати 21.06.2023

Received 25.03.2023  
Accepted 21.06.2023