

У. И. Бижан
А. М. Воробьева
Л. А. Щелькалина

Интер-

МАТЕРИ И ПЛОДА

ферон

Киев
«Здоров'я»
1982

От авторов

Вопросы иммунологической реактивности организма являются весьма актуальными. В настоящее время проводится углубленное изучение специфического и неспецифического иммунитета при различных патологических состояниях человека. Изыскиваются новые методические подходы к объективному тестированию функционального состояния органов и систем, обеспечивающих иммунологическую реактивность организма. С иммунологических позиций рассматриваются изменения в организме женщин, связанные с развитием беременности и различных форм ее патологии.

В столь сложной биологической системе, какой является система мать — плацента — плод, физиологическое течение беременности возможно при наличии выраженных потенциальных адаптационно-приспособительных механизмов, обусловленных высокой реактивностью организма матери и плода.

В связи с развитием учения о трансплантационном иммунитете утвердился взгляд на плодное яйцо как на аллотрансплантат в организме матери. Доказаны антигенные различия тканей матери и плода, участие системы иммуногенеза во взаимосвязи организмов матери и плода, обеспечивающей состояние биологической адаптации при беременности.

Однако проблема иммунореактивности организма женщин при беременности изучена недостаточно. Одним из факторов, который мог бы позволить судить о состоянии иммунореактивности организма беременных, является система интерферона, включающая в себя элементы лимфоидной системы. Она начинает функционировать в организме при наличии индукторов различной природы (вирусов, полисахаридов, антигенов гистосовместимости, синтетических макромолекул и др.).

В сложной цепи иммунологических реакций интерферогенез является одним из первых звеньев, относящихся к неспецифическому клеточному иммунитету,

антителообразование занимает последующее место. Определение показателей интерферона в организме беременных открывает новые возможности в оценке реактивности единой биологической системы мать — плацента — плод. Показатели интерфероногенеза отражают функциональное состояние лимфоидных органов — продуцентов иммунных лимфоцитов, которые играют ведущую роль в реакциях трансплантационного иммунитета и гиперчувствительности замедленного типа.

Необходимость разработки новых более эффективных методов оценки реактивности системы мать — плацента — плод на основе изучения интерферона диктуется и тем, что во время беременности и родов опасность для матери и плода представляют инфекционные заболевания, особенно вирусной природы. Нередко они приводят к прерыванию беременности и аномалиям развития плода, возникновению осложнений в послеродовом периоде.

Изложенные в монографии сведения об интерфероне матери и плода можно использовать для прогнозирования исхода беременности и родов.

Настоящая монография является первой работой по изучению интерфероногенеза на уровне системы мать — плацента — плод, и авторы с благодарностью примут все критические замечания и предложения.

Система интерферона

Интерферон — вещество белковой природы, полипептид с неустановленным пока числом полипептидных цепей. В состав его молекулы входят все или почти все аминокислоты, в ней определяются следы углеводов и нет нуклеиновых кислот (М. Г. Бостанджян, 1966; К. Paucker, D. Stancek, 1972).

Интерферон контролирует подавление репродукции вирусов, вырабатывается клетками в ответ на воздействие вирусов и выделяется в питательную среду. Образование интерферона клетками происходит при воздействии вируса, живого и инактивированного теплом или ультрафиолетовым светом, но не разрушенного (З. В. Ермольева, 1968).

При длительном нагревании, облучении, когда нуклеиновая кислота вируса разрушается, последний утрачивает способность к интерферонообразованию, что указы-

вают на индуцирование синтеза интерферона в клетке нуклеиновой кислотой вируса. Применение щадящих методов инаktivации позволяет сохранить у вирусов интерферонообразующую способность (Ф. И. Ершов, В. М. Жданов, 1966; З. В. Ермольева, 1968).

Синтез интерферона в клетке может индуцироваться не только целым вирусом, но и одной нуклеиновой кислотой, освобожденной от белка. Нуклеиновая кислота невирусной природы, но гетерогенная клеточной нуклеиновой кислоте, при введении в клетку также вызывает образование интерферона.

Интерфероны различного происхождения имеют неодинаковую молекулярную массу. В большинстве случаев у интерферонов вирусной индукции она равняется 23 000—38 000 дальтон (З. В. Ермольева, 1968), а у индуцируемых невирусными агентами — 89 000—90 000 дальтон (Kleinschmidt, 1972).

Г. А. Смирнова (1966) при очистке интерферона, полученного под воздействием вируса гриппа уток в аллантоисной жидкости куриного эмбриона, определила две фракции белка: с молекулярной массой 28 000—30 000 и 60 000, что указывает на их гетерогенность.

Как низкомолекулярный белок интерферон устойчив к нагреванию; не снижает активности во время нагревания при 56° С в течение 30—60 мин. В культурах клеток половых желез радужной форели, инфицированных вирусом инфекционного некроза поджелудочной железы, получен интерферон с молекулярной массой 94 000, резистентный к РНК-азе и ДНК-азе, устойчивый к нагреванию при 45° С и 56° С (De Sena и др., 1975). Замораживание при —70° С и оттаивание при 37° С не влияет на активность интерферона, в то время как замораживание и оттаивание при температурах —20° С и 20° С уменьшает ее. Интерфероны устойчивы в щелочной и кислой среде в пределах рН 2—10. Лиофильное высушивание не снижает биологической активности препаратов интерферона, а позволяет сохранять ее длительное время. Неочищенные препараты интерферона при температуре 4° С или —20° С не утрачивают активность до 9 мес (В. Д. Соловьев, Т. А. Бектемиров, 1970) и 2 лет (К. Fantes, 1970).

Химический состав интерферона полностью не выяснен, так как существующие способы очистки не дают

возможности получить вещество в изолированном виде. Предполагают существование в организме животных нескольких видов интерферонов, представляющих гетерогенный класс белков (В. П. Ложа, 1972; W. Hellmann, H. Kohlhage, 1972).

О гетерогенности человеческих интерферонов свидетельствуют различия молекулярной массы, реакция на повышение температуры. Препараты интерферонов, полученные из человеческих фибробластов, сохраняют активность при кипячении, а полученные из лейкоцитов — разрушаются (W. E. Stewart и др., 1975). L. S. Lin и соавторы (1978) с помощью ионообменной хроматографии установили в человеческом лимфоцитарном интерфероне два компонента с молекулярной массой 21 000 и 15 000. Каждый компонент содержал две популяции молекул, различающихся по размеру заряда.

Е. А. Havell и соавторы (1975) установили наличие в лейкоцитарном интерфероне человека двух антигенных разновидностей, одна из которых идентична или близкородственна фибробластическому интерферону, другая — лейкоцитарному. Авторы допускают существование и других антигенных типов в человеческих интерферонах. В опытах по изоэлектрофокусировке интерферонов после частичного удаления углеводов гетерогенность препаратов уменьшалась (Bose Sikta и соавт., 1976).

Физические свойства интерферонов различного происхождения неодинаковы, но они имеют характерные биологические особенности, которые позволяют отличить их от других ингибиторов, возникающих в организме.

Одним из наиболее важных свойств интерферонов является тканевая специфичность. Она не зависит от индуктора, а определяется видовой принадлежностью клеточной системы продуцента. Любой вирус, способный к интерферонообразованию, в клетках данного вида индуцирует образование интерферонов одинаковой специфичности и, наоборот, один и тот же вирус в клетках разных видов животных вызывает продукцию интерферонов, различных по специфичности (В. Д. Соловьев, Т. А. Бектемиров, 1970, Vorecky, 1976).

Видовая специфичность нативных препаратов интерферонов не является абсолютной. Активность интерферонов может проявляться в клетках близкородственных видов, но в значительно меньшей степени (З. В. Ермоль-

ева, 1968; Stewart, Lockart, 1970). Однако крысиный сывороточный интерферон (M. Labodzinska, 1975) оказывает более сильное и длительное действие в гетерологичных культурах мышинных клеток (L-клеток), чем в гомологичных фибробластах эмбриона крыс (ФЭК-клетки). По мере очистки интерферонов видовая специфичность их становится выраженной (Т. А. Бектемиров, 1969; К. Н. Fantes, 1970).

Другая особенность интерферонов — отсутствие вирусной специфичности. Интерферон способен подавлять размножение различных вирусов в гомологичной клеточной системе. Широкий спектр противовирусного действия также является одним из признаков интерферона. Интерфероны действуют на вирус не непосредственно, при обработке клеточной системы они обеспечивают резистентность ее к цитопатическому действию вируса.

Антигенные свойства интерферонов слабо выражены. Попытки многих исследователей получить антитела к интерферону не увенчались успехом. Хотя некоторые авторы получали их, но в низких титрах после длительной и многократной иммунизации гетерологичными очищенными препаратами интерферона (German и соавт., 1970; В. Dalton и соавт., 1978).

Внутривенное введение человеческого лейкоцитарного интерферона с лечебной целью взрослым и детям не сопровождается образованием определяемых количественно антител и не вызывает токсических или побочных явлений. Это позволяет использовать его для профилактики и лечения вирусных респираторных заболеваний у беременных женщин, которым назначение химиотерапевтических препаратов нежелательно, а также у новорожденных детей первого года жизни, система иммунореактивности которых несовершенна.

Интерферонообразующей способностью обладают первичные, диплоидные и перевиваемые клетки фибробластического и эпителиального типов, а также клетки белой крови человека и животных в культуре.

О способности взвеси лейкоцитов крови человека продуцировать интерферон под действием вируса *in vitro* впервые сообщил J. Gresser (1961), затем З. В. Ермолева (1968), В. Д. Соловьев, Т. А. Бектемиров (1966), S. H. Lee и соавторы (1965). Выявлена способность к интерферонообразованию перитонеальных лейкоцитов

мышей и кроликов, лейкоцитов крови обезьян, коров и других животных. Лейкоциты человека и животных могут активно продуцировать интерферон *in vitro* под действием не только вирусов, но и невирусных агентов (митогенов, бактериальных эндотоксинов, полисахаридных субстанций микробного происхождения, полианионных соединений природных и синтетических). Макрофаги и перитонеальные лейкоциты мышей и клетки костного мозга людей способны вырабатывать интерфероноподобные вещества без воздействия индукторов, т. е. спонтанно (М. Talas, E. Szolgay и соавт., 1972). Однако спонтанность этого явления еще не доказана. E. De Maeyer (1971) отметил, что перитонеальные макрофаги из безмикробных мышей спонтанно интерферон не синтезируют. Многочисленные исследования по выявлению интерферонобразующей способности лейкоцитов кур, животных и человека проведены В. Д. Соловьевым, Т. А. Бектемировым (1966). Они установили, что лейкоциты брюшной полости воспалительного экссудата кроликов и мышей, состоящие из 90% мононуклеаров и 10% полинуклеаров, продуцируют больше интерферона и значительно быстрее, чем лейкоциты периферической крови этих животных. Следовательно, мобилизованные мононуклеары — более активные продуценты интерферона, чем циркулирующие в крови клетки. Высказывается предположение, что повышение защитной функции фагоцитов заключается не только в активации их фагоцитарной способности, но и в усилении выработки интерферона. Спленэктомия приводила к выраженному снижению содержания циркулирующего в крови интерферона.

Ядродержащие клетки костного мозга мышей, крыс, морских свинок, кур, коров, человека способны продуцировать интерферон при индукции вирусом болезни Ньюкасла *in vitro*. Костномозговой интерферон по активности не уступает лейкоцитарному (В. Д. Соловьев и соавт., 1975; О. Н. Щегловитова и соавт., 1977).

Введение животным антилимфоцитарной сыворотки тоже приводило к резкому уменьшению количества интерферона в сыворотке крови мышей (В. Д. Соловьев, Т. А. Бектемиров, 1966). Все это служит доказательством ведущей роли клеток лимфоидной системы в выработке интерферона в организме животных и человека. Интерферонпродуцирующей способностью обладают

клетки других органов: легких, мозга, слизистых оболочек дыхательных путей. У человека интерферон обнаружен в содержимом пустилы после прививки осповакцины, в герпетических высыпаниях, спинномозговой жидкости больных паротитом и вирусным менингитом, смывах носовой части глотки больных гриппом (А. А. Смородинцев и соавт., 1975), слезной жидкости (V. M. Centifanto, 1970). Хорошим продуцентом интерферона является плацента (В. Н. Середя, 1972), особенно ее амниотическая оболочка (А. А. Бабаянц, 1969). Способность тканей организма продуцировать интерферон позволила предположить, что роль интерферона не ограничивается участием в вирусной интерференции и других иммунологических реакциях, а является общебиологической функцией клеток, направленной на поддержание внутриклеточного гомеостаза (В. Д. Соловьев, Т. А. Бектемиров, 1970; С. В. Скуркович и соавт., 1973; А. Л. Ябров, 1972; L. Vogesky, 1977).

На продукцию интерферона организмом так же, как и клеточной культурой, влияют различные факторы, связанные с индуктором (свойства интерферогена, его доза, особенности организма индуктанта, генотипические, возрастные особенности и т. д.), а также окружающая среда — температура, экстремальные воздействия, действие различных биологически активных веществ (E. De Maeyer и соавт., 1975; J. M. Moehring и соавт., 1973; E. Peterhans и соавт., 1976).

Новорожденные животные меньше резистентны к вирусным инфекциям. Мыши-сосунки, цыплята при заражении различными вирусами продуцируют значительно меньше интерферона, чем взрослые животные (В. Д. Соловьев и соавт., 1970; W. A. Carter и соавт., 1971). Лейкоциты новорожденных детей вырабатывают интерферон в большем количестве, чем лейкоциты детей первого года жизни, что связывают с особенностями крови новорожденных, у которых увеличено общее количество лейкоцитов и их размеры. До 3 лет у детей самая низкая продукция интерферона лейкоцитами. С возрастом функциональные способности лейкоцитов к выработке интерферона повышаются (В. Д. Соловьев, Т. А. Бектемиров, 1970).

В сыворотке крови, моче у практически здоровых людей интерферон иногда обнаруживается в низких титрах, по-видимому, вследствие воздействия постоянно

присутствующей в организме вирусной и бактериальной флоры.

При действии на организм факторов, угнетающих его реактивность, снижается и продукция интерферона. Уменьшение температуры тела, облучение, введение стероидных гормонов или иммунодепрессантов, стрессовые воздействия, лактация, шоковое состояние, алкогольная интоксикация угнетают продукцию интерферона в организме при введении различных интерферогенов (Б. М. Корсантия и соавт., 1975; Л. А. Поволоцкий и соавт., 1975; P. De Somer и соавт., 1968; M. Jensen, 1973; M. Rytel, J. Balay, 1973; N. Fichsberger и соавт., 1975; L. Y. M. Weber и соавт., 1976). Уретан угнетает синтез интерферона в разных клеточных системах (И. А. Мочалин, 1975). Ретинол подавляет продукцию интерферона в клеточных культурах, а витамин К не влияет на активность его синтеза (G. E. Blalock и соавт., 1976). Имуран полностью подавляет синтез интерферона (В. Д. Соловьев, А. М. Сорокин, 1975). Аскорбиновая кислота с глутамином усиливает интерферообразование (P. Schwerdt, C. Schwerdt, 1975).

Эти данные также свидетельствуют о том, что система интерферона представляет собой одно из звеньев адаптационно-приспособительного механизма, направленного на поддержание гомеостаза в организме. Система интерферона более устойчива к экстремальным воздействиям, чем антителообразование. Последнее, вероятно, обусловлено тем, что клеточные формы защиты филогенетически более древние по сравнению с гуморальными специфическими реакциями антиген — антитело. Таким образом, по интерфероновой реакции лейкоцитов (ИРЛ) можно будет определить функциональное состояние лимфоидных органов у здоровых и больных людей и составить представление об адаптационно-приспособительных возможностях организма и состоянии клеточного иммунитета. Такие исследования очень важны для изучения физиологической и патологически протекающей беременности.

Н. А. Зейтленок (1968) предложил любой агент, способный вызвать образование интерферона, называть интерферогеном, а индуцируемый им процесс формирования интерферона — интерферогенезом. Хотя интерферогены не являются структурными компонентами

клеток или организма, они имеют прямое отношение к системе интерферона, к ее функционированию, как факторы, определяющие начало интерфероногенеза.

Обобщая данные литературы, можно отметить, что способность индуцировать образование интерферонов *in vitro* и *in vivo* присуща большинству вирусов, но интерфероногенная активность у них выражена неодинаково. Наиболее активные интерфероногены выявлены среди вирусов миксогруппы и арбовирусов, меньше активны аденовирусы, вирусы оспы, герпеса, онкогенные вирусы и самые слабые интерфероногены — энтеровирусы. В большинстве случаев авирулентные штаммы вирусов вызывают более высокий выход интерферона, чем вирулентные. Это установлено в отношении вирусов кори, гриппа, полиомиелита, ящура, осповакцины, вируса болезни Ньюкасла, которые после обработки ультрафиолетовыми лучами на первичной культуре фибробластов куриного эмбриона вызывали активную продукцию интерферона (А. А. Смородинцев и соавт., 1967; З. В. Ермольева, 1968). Но в экспериментах на обезьянах аттенуированный штамм полиомиелита III Leon 12 a, b не индуцировал образование интерферона, а вирулентный штамм Saukett обладал выраженной интерфероногенной активностью (И. С. Вилесова и соавт., 1975).

Еще на первом этапе изучения интерферона была установлена способность вирусов индуцировать синтез его в клеточных культурах, перевиваемых линиях фибробластического и эпителиального типов. Синтез интерферона, его накопление в различных клеточных культурах под действием даже одного штамма может протекать неодинаково. В одних клеточных культурах вирус вызывает образование большого количества интерферона с высокой активностью в отношении многих вирусов, в других слабо индуцирует или совсем не индуцирует синтез интерферона (Moehring, 1973).

Образование интерферона в клеточной системе под действием вирусов-индукторов начинается через определенное время, которое зависит от особенностей системы клетка — вирус. Синтез интерферона через 6—8 ч наблюдали Ф. И. Ершов и В. М. Жданов (1966) в фибробластах куриного эмбриона, инфицированных арбовирусами.

Вирусы отличаются не только различной интерфероногенной особенностью, но и неодинаковой чувствитель-

ностью к интерферону, которая определяется как биологическими свойствами вирусов, так и природой клеточной системы и некоторыми факторами внешней среды — температурой, рН и пр. (Е. Peterhans и соавт., 1976).

В большинстве случаев вирулентные штаммы менее чувствительны к интерферону, чем авирулентные. Высокочувствительные к интерферону штаммы Чикунгунья, везикулярного стоматита, восточного и западного энцефаломиелита лошадей и некоторые другие применяются в качестве индикаторных вирусов для титрования интерферона. Вирус болезни Ньюкасла, герпеса, аденовирусы малочувствительны к интерферону. Строгой зависимости между интерфероногенной активностью вируса и его чувствительностью к интерферону не установлено. Так, вирус болезни Ньюкасла, вызывающий продукцию интерферона в ряде клеточных культур и применяющийся в качестве индуктора интерферона, малочувствителен к его действию.

Использование вирусных интерфероногенов не создает длительной противовирусной резистентности. Требуется многократное введение их, причем из-за антигенной активности одни и те же вирусы не могут быть применены при повторном введении.

Интерфероногенная активность выявлена не только у вирусов и их нуклеиновых кислот, но и у многих микроорганизмов. Кишечная палочка, сальмонеллы, бруцеллы, риккетсии, простейшие способны индуцировать интерферон (З. В. Ермольева, 1968; О. Н. Щегловитова и соавт., 1977; E. De Clercq, T. C. Merigan, 1970). Интерфероногенами являются и некоторые субстанции из микроорганизмов — эндотоксины, полисахариды (З. В. Ермольева, 1968; J. Oh, F. Gill, 1966; L. Borecky, V. Laskovic, 1968), экстракты грибов — маннан и др. (О. А. Аксенов и соавт., 1972; Л. С. Приймага и соавт., 1972), вещества из плесени — статолон, оленин (W. Y. Kleinschmidt, 1965; V. Laskovic и соавт., 1970). Стимулируют интерфероногенез различные макромолекулы животного происхождения: гепарин, гиалуроновая кислота, гамма-глобулин плацентарный (донорский и лошадиный), экстракт бобов — фитогемагглютинин, а также биполимеры растительного происхождения. По биохимической природе эти вещества также являются полипептидами, мукополиса-

харидами (Р. Х. Оганесян и соавт., 1970; В. Н. Серeda, 1972; Л. С. Приймага и соавт., 1975).

Гомологичные нуклейновые кислоты приобретают способность индуцировать интерферон после модификации их солями азотистой кислоты или бромированием (J. P. Ebel и соавт., 1968). Представляет интерес сообщение Н. Agimuga (1974) о выявлении высокой интерфероноиндуцирующей активности у химически чистой плацентарной РНК человека.

Интерферогенной активностью обладают некоторые синтетические двуспиральные полирибонуклеотиды. Многие исследователи изучали двуспиральные комплексы полиинозиновой-полицитидиловой кислот (Л. М. Вильнер, 1973; Л. М. Менткевич и соавт., 1975; С. Ф. Протасова, 1975; Т. А. Дюбина и соавт., 1975; E. De Clercq и соавт., 1973; G. Hiller и соавт., 1973; Н. Synliffe и соавт., 1977). Кроме полинуклеотидов интерферогенные свойства обнаружены у макромолекул, полученных химическим путем, — полиакриловой кислоты, сополимеров — винилпирамидона (Н. А. Зейтленок и соавт., 1968; М. П. Чумаков и соавт., 1972). Невирусным индукторам интерферона посвящено много научных работ, которые указаны в обзорах Н. А. Зейтленок (1972), Т. А. Бектемирова, М. С. Бектемировой (1973), М. Г. Бостанджян, Л. Л. Фадеевой (1973, 1975), М. R. Hillman (1970), W. Y. Kleinschmidt (1972).

Клиницисты получают новые синтетические интерферогены, которые, стимулируя системы интерферона, обуславливают быстрое развитие защиты организма против любых вирусов и способствуют мобилизации системы интерферона для управления адаптационно-приспособительными механизмами. Решение этих вопросов имеет большое значение для оценки реактивности системы мать — плод, понимания причин некоторых форм патологии беременных, связанных с изменением иммунореактивности организма женщин.

Интерферон является продуктом жизнедеятельности клетки и его образование связано с информационной клеточной РНК. Актиномицин D, мономицин С — ингибиторы-матрицы клеточной ДНК и синтеза на ней всех видов РНК — полностью задерживают синтез интерферона в клеточных культурах при добавлении их до или сразу после заражения вирусом. Добавление пурами-

цина (ингибитора синтеза белка в культуре клеток на любой стадии инфекции) быстро блокирует размножение вируса и продукцию интерферона (Ф. И. Ершов, В. М. Жданов, 1966). Из этого следует, что генетическая информация интерферона в ДНК клетки закодирована, но его синтез индуцируется вирусами ДНК- и РНК-содержащими, интерферонобразование происходит лишь при сохранении способности клеток к синтезу (Ф. И. Ершов, В. М. Жданов, 1974). М. R. Hillema (1970) отмечает, что индуктором интерферона является двухспиральная РНК, в том числе и репликативная, но сама ДНК не обладает интерфероногенными свойствами. Подавление синтеза информационной РНК 5, 6-дихлор-1-Д-рибофурозилбензимидазолоном в клеточной культуре ингибирует синтез интерферона (Sehgal и соавт., 1976).

Продукция интерферона генетически обусловлена и определяется геном, репрессированным в обычных условиях и депрессирующимся при воздействии индукторов (В. Д. Соловьев, 1977). Механизм образования интерферона представляют следующим образом: цистрон клеточной ДНК, участвующий в синтезе интерферона, находится в ДНК клетки в зарепрессированном состоянии, поэтому и РНК, контролирующая информацию интерферона, не образуется. При воздействии интерфероногена происходит связывание репрессора и освобождение структурного цистрона, который начинает образовывать интерферонспецифическую РНК (Ф. И. Ершов, 1977; Ф. И. Ершов, В. М. Жданов, 1974). Н. Hren-Vencelj и соавторы (1976) пришли к выводу, что в синтезе интерферона клетками играют роль полисомы, так как в полисомной фракции клеток, обработанных индуктором интерферона, были обнаружены полипептиды с молекулярной массой $4,4 \cdot 10^4$ дальтон, в контрольных культурах клеток они не выявлялись.

Образовавшийся в клетках интерферон обладает широким спектром антивирусного действия. Он непосредственно не инактивирует вирусы и их нуклеиновые кислоты. Интерферон не препятствует адсорбции и проникновению вируса в клетку и его депротенизации, однако при подавлении синтеза РНК и белка в клетке противовирусное действие интерферона не отмечается.

Т. Г. Орлова и соавторы (1977) выделили из культур клеток куриного эмбриона, обработанных интерфероном,

биологически активную РНК, которая при переносе на куриные клетки проявляла антивирусную активность.

Механизм образования интерферона в организме животных при индукции синтетическими полианионами, бактериальными полисахаридами и др., по-видимому, несколько иной. Синтез его не угнетается в присутствии пуромидина и циклогексамида.

На основании этого можно полагать, что индукторы невирусного происхождения вызывают выделения клетками предшествующего интерферона, находившегося в клетках в неактивном состоянии (М. Г. Бостанджян, Л. Л. Фадеева, 1975).

Исследования механизмов образования и действия интерферона позволяют глубже понять биологическое значение системы интерферона (Ф. И. Ершов, В. М. Жданов, 1974; М. Г. Бостанджян, Л. Л. Фадеева, 1975; А. С. Новохатский и соавт., 1977; ВОЗ, 1978; Ф. И. Ершов, А. С. Новохатский, 1980).

Живая природа экономична в реакциях на различные раздражители внешнего мира. Разнообразные защитные факторы, которые сложились в процессе эволюции, направлены к единой цели — восстановлению постоянства внутренней среды организма, нарушенного проникновением вирусов, бактерий, токсинов или других чужеродных антигенных агентов (П. И. Косяков, З. И. Ровнова, 1972). Это подтверждает и биологическая функция интерферона. Являясь в первую очередь механизмом защиты от внутриклеточных паразитов — вирусов, интерферон или интерфероподобные вещества могут синтезироваться клеткой и под действием многих природных макромолекул, не содержащих нуклеиновые кислоты, синтетических сополимеров, и обеспечивать резистентность к цитопатическому действию вирусов и бактериальных токсинов и трансформирующему влиянию различных канцерогенных веществ (О. А. Аксенов и соавт., 1972; И. Г. Баландин, 1972; А. А. Ябров, 1972; S. Baron, 1970; R. Rossi Giovanni и соавт., 1975; M. Levy, E. Wheelock, 1976; E. H. Chang и соавт., 1977).

В. Д. Соловьев, Т. А. Бектемиров (1966) разработали методику определения интерфероновой активности лейкоцитов *in vitro* и установили, что способность лейкоцитов к синтезу интерферона коррелирует с продукцией его целостным организмом. Этот тест авторы предложили

для оценки иммунологической реактивности и адаптивно-приспособительных возможностей организма, определения функционального состояния лимфоидных органов у здоровых и больных людей, суждения о состоянии клеточного иммунитета. Определение ИРЛ является дополнительным тестом для оценки функционального состояния лимфоидных органов, участвующих в поддержании гомеостаза в организме, о чем раньше судили лишь по определению реакции фагоцитоза.

В настоящее время накопились данные, свидетельствующие о продукции интерферона лейкоцитами при различных инфекционных заболеваниях.

Показатели ИРЛ отражают фазы воспалительного процесса при затяжных и хронических неспецифических заболеваниях легких у детей (Р. С. Дрейзен и соавт., 1978). При активном воспалительном процессе в бронхах, хронических пневмониях эти показатели низкие или не определяются, при уменьшении воспалительного процесса в бронхах (до полной ремиссии) — повышаются. Данные о терапевтическом воздействии интерферона при острых и хронических вирусных инфекциях приводят В. Д. Соловьев и соавторы (1969), Л. Вогеску (1976).

В то же время имеются сообщения о подавлении продукции интерферона лейкоцитами при некоторых вирусных инфекциях. Н. Н. Воробьева и соавторы (1971, 1975) наблюдали снижение уровня ИРЛ у больных системной красной волчанкой и ревматизмом в активной фазе. Значительное уменьшение титра интерферона отмечалось при наивысшей активности процесса и хроническом его течении. Поскольку интенсивность продукции интерферона лейкоцитами отражает интерфероногенез в целом, этот тест, как считают авторы, можно использовать для характеристики реактивности организма при вирусных инфекциях с хроническим течением.

О снижении титра ИРЛ и содержания интерферона в плазме в 3,4 раза при ревматизме и системной красной волчанке сообщают М. Х. Максудова, Л. А. Фадеева и соавторы (1978).

В. П. Казначеев и соавторы (1973) установили, что интерферонообразующая активность лейкоцитов *in vitro* у больных ревматизмом в различных фазах отражает состояние и изменения иммунологической реактивности организма. Низкие титры интерферона в динамике забо-

левания, по-видимому, свидетельствуют об истощении иммунобиологических свойств организма.

И. Н. Георгидзе и соавторы (1977) отметили у лейкоцитов снижение способности продуцировать интерферон при заболеваниях кроветворной системы. Ряд бактериальных инфекций также сопровождается ингибированием синтеза интерферона лейкоцитами крови.

Интерферон может задерживать образование специфических антител, так как подавление репродукции вируса снижает интенсивность антигенного раздражения иммунокомпетентных клеток. N. Fujibazaschi и соавторы (1975) вводили вирус герпеса с гипериммунной кроличьей сывороткой или иммуноглобулинами IgG в клеточные культуры и наблюдали более высокие титры его.

Интерферон может усиливать фагоцитоз периферическими мононуклеарами, действие это видоспецифическое (J. Inanishi и соавт., 1975).

Данные о влиянии иммунологической реактивности организма на интерферонообразование противоречивы. Одни авторы сообщают о снижении синтеза интерферона в иммунном организме, другие — об усилении его (Т. А. Бектемиров, 1969; А. Ф. Бочаров и соавт., 1971; П. П. Горшунова и соавт., 1971).

На основании анализа собственных исследований и данных литературы С. В. Скуркович и соавторы (1973) предположили, что эндогенный интерферон стимулирует процесс гуморального иммунитета при иммунизации антигенами различного происхождения. Антителообразование и интерфероногенез при иммунологических реакциях — компетенция разных клеток. Интерферон — проявление клеточного иммунитета. Усиление клеточного иммунного ответа наблюдали С. В. Скуркович и соавторы (1976) при иммунизации мышей клетками, предварительно инкубированными в интерфероне.

И. Ю. Черняховская, Е. Г. Славина (1972) при введении сингенных лимфоцитов и интерферона вместе с опухолевыми клетками обнаружили *in vitro* и *in vivo* замедление процесса возникновения опухолей и сокращение их числа. Интерферон, введенный под ложе трансплантата кожи, вызывал ускоренный его некроз и отторжение. Подобные эффекты наблюдали J. C. Cerotini (1973), E. V. Caffney и соавторы (1973). D. Maeyer и

соавторы (1975) указывают на подавление интерфероном гиперчувствительности замедленного типа.

Исходя из имеющихся данных, можно предполагать, что интерферон — биологический субстрат, необходимый для клеточного иммунитета, и многие аспекты ответной реакции организма хозяина, связанные с развитием болезни и выздоровлением, могут быть объяснены на основе участия в них интерферона. Не исключено, что имеется патология, обусловленная частичной или полной утратой способности клеток к образованию интерферона в ответ на антигенное воздействие. В такой ситуации более вероятно возникновение злокачественного перерождения, индуцированного вирусами и различными канцерогенами, а также извращений биосинтеза в клетках как следствие неполноценности механизмов их гомеостатической ауторегуляции.

Экспериментальные исследования показывают способность интерферона подавлять репродукцию вирусов лейкоза (B. Rossi, Giovanni, 1975; R. M. Friedman и соавт., 1975; E. Chang, S. Mims и соавт., 1977). Отмечена задержка онкорнавирусных частиц на поверхности обработанных интерфероном линий клеток носителей вируса лейкоза Раушера (A. Billian и соавт., 1977). О подавлении индукции образования эндогенного вируса лейкоза мышей сообщают J. M. Ramseig, R. M. Friedman (1976). Эти данные свидетельствуют об участии интерферона в формировании и осуществлении противоопухолевой защиты организма. Экзогенный интерферон, как и интерферон, синтезируемый самим организмом в ответ на введение различных индукторов, оказывает выраженное противоопухолевое действие (Л. М. Зубарева, 1977; В. Я. Кинак и соавт., 1977). Различные аспекты противоопухолевого действия интерферона освещены в монографии А. С. Садыкова и соавторов (1978).

Статолон вследствие индукции им интерферона активизирует фагоцитоз макрофагов в организме мышей с лейкозом (M. Levy, E. F. Wheelock, 1975).

По данным, полученным большинством исследователей, интерферон не обладает антигенными свойствами. Однако многие авторы отмечали явление гипореактивности в опытах на культуре тканей и животных в результате повторного введения вируса-индуктора. Состояние гипореактивности у животных продолжается несколько

суток, затем ткани восстанавливают чувствительность и на повторное введение индуктора вновь отвечают образованием интерферона. Такое временное отсутствие ответной реакции тканей на повторное введение интерферонгена принято называть толерантностью.

При изучении толерантности к синтезу интерферона в сыворотке крови животных обнаружен особый термолабильный фактор, снижающий повторную индукцию интерферона (М. Но, У. Копо, 1965).

В. Д. Соловьев, Т. А. Бектемиров (1970) состояние толерантности к синтезу интерферона объясняют образованием в сыворотке крови фактора толерантности, который постепенно исчезает из организма, что, вероятно, обуславливает вначале гипореактивность к интерферонобразованию, а затем восстановление его.

Механизм толерантности при повторном введении интерферонгена неясен и различается у вирусов — индукторов интерферона различных видов. Вирусные интерфероногены при однократном введении вызывают сенсibilизацию организма и состояние толерантности к повторному введению интерферонгенов как гомологичных, так и гетерологичных. Интерфероногены невирусного происхождения (бактерии, эндотоксины, химические вещества) также обуславливают сенсibilизацию организма и состояние толерантности к повторному введению только гомологичного интерферонгена. При введении гетерологичного интерферонгена в сенсibilизированном организме может возникать частичная гипореактивность к продукции интерферона в отдельных органах и даже некоторых клеточных элементах (Т. Морган, 1969).

Все изложенное показывает, что продукция интерферона и противовирусная его активность являются результатом динамического взаимодействия вируса и клинического течения вирусного инфекционного процесса. В зависимости от формы инфекции, состояния организма характер этого взаимодействия может проявляться в различных видах биологической активности: противовирусной, противоопухолевой, регуляции иммунологических реакций. О том, что интерферон участвует в регуляции иммунологических процессов в организме, свидетельствует обнаруженный у интерферона двухфазный эффект на выработку антител и клеточные иммунологические реакции, обусловленное им повышение уровня фагоцитоза

и комплемента, участие в регуляции активности лимфоцитов и экспрессии гистосовместимости (L. Borecky, 1977). Таким образом, уже на первом этапе инфекционного процесса именно интерферон является фактором защиты организма, и утрата лимфоидными элементами способности к выработке его представляет, по-видимому, существенный момент в патогенезе вирусных заболеваний.

Во время беременности происходит иммунизация организма матери антигенами плода и возможно развитие всех типов иммунологических реакций (аллергия, иммунитет, парадоксальные реакции и толерантность). Мы полагаем, что исследование интерферона поможет оценить состояние иммунореактивности беременной женщины и окажется диагностическим тестом при некоторых формах акушерской патологии.

Показатели интерферона у женщин при физиологической беременности

Организмы матери и плода находятся в постоянной взаимосвязи, осуществляемой через плаценту, и представляют единую биологическую систему мать — плацента — плод. Всем звеньям этой системы присуща взаимная корреляция, что обеспечивает равновесие ее внутренней среды и нормальное развитие плода во время беременности. Формирование и развитие этой системы происходит на основе физико-химических, биологических закономерностей, взаимосвязи с окружающей средой. Изменение условий последней приводит к нарушению взаимоотношений между системой и средой, изменению функций одного или нескольких звеньев системы, нарушению равновесия внутренней среды и возникновению различных форм патологии.

В столь сложной биологической системе, какой является система мать — плацента — плод, обеспечение физиологического течения беременности возможно при наличии совершенных адаптационно-приспособительных механизмов.

В связи с развитием учения о трансплантационном иммунитете утвердился новый взгляд на плодное яйцо как на аллотрансплантат в организме матери. Доказаны антигенные различия тканей матери и плода, участие системы иммуногенеза во взаимосвязи этих двух организмов, которые обеспечивают состояние биологи-

ческой адаптации при беременности. В ряде случаев иммунологическая несовместимость между матерью и плодом становится причиной тяжелых нарушений в эмбриогенезе. Гемолитическая болезнь новорожденных, развивающаяся как результат сенсибилизации матери к изоантигенам плода, явилась толчком к иммунологическому подходу в рассмотрении сложных взаимоотношений между организмами матери и плода. Многочисленные исследования в области патологии беременности связаны с изучением антигенных различий между матерью и плодом и временем возникновения антигенной дифференцировки в эмбриогенезе (Л. С. Волкова, 1970; М. И. Вербицкий, 1972).

В процессе беременности организм женщины претерпевает изменения, некоторые из них столь значительны, что исследователи склонны говорить о «системах беременности». Рассмотрим изменения гемопозитической системы. Физиологически протекающая беременность способствует максимальному повышению гемопозитической функции костного мозга, достигающей наивысших показателей к VII—VIII месяцам беременности. При исследовании белой крови у беременных выявляется лейкоцитоз (10—16 Г/л), резистентность лейкоцитов возрастает к началу IX месяца беременности. Среди лейкоцитов наблюдается много молодых форм, что может оказать влияние на активность интерферонообразования. Увеличение количества лейкоцитов у беременных происходит за счет нейтрофильных гранулоцитов, число которых достигает 90—95%. В процессе беременности изменяется не только содержание лейкоцитов, но и некоторые их свойства, что может существенно влиять на динамику образования интерферона в разные сроки беременности.

На сенсибилизацию организма матери антигенами плода указывает повышение дегрануляции базофильных гранулоцитов периферической крови до 8—30% по сравнению с 0,7% у небеременных. При поздних токсикозах этот показатель возрастает в зависимости от тяжести заболевания с 57—80 до 82—92% при нефропатии III степени (Л. Г. Сотникова, Н. М. Сидорова, 1973). В качестве показателя тканевой сенсибилизации М. И. Китаева, С. М. Лехтман (1973) использовали феномен аллергического повреждения нейтрофильных гранулоцитов, антигенами служили экстракты почечной и плацентарной

тканей. При токсикозах отечно-нефротического ряда было обнаружено достоверное повышение количества нейтрофильных гранулоцитов к антигенам из плацентарной ткани по сравнению с этим показателем у здоровых небеременных женщин и женщин с физиологическим течением беременности.

Из факторов, участвующих в иммунологических реакциях и позволяющих судить об их выраженности, представляет интерес комплемент. По данным М. D. Soliman и соавторов (1971), активность комплемента в I триместре беременности повышена, во II и III несколько снижена и соответствует активности у небеременных женщин. Такое повышение авторы связывают с реакцией на имплантацию, это подтверждают результаты экспериментальных исследований по гомотрансплантации у лабораторных животных. Г. В. Савощенко (1972) отметил зависимость динамики комплементарной активности сыворотки крови от срока беременности с постоянным увеличением показателей в I триместре.

А. М. Фой и соавторы (1973) выявили снижение титра пропердина в родах и повышение к моменту выписки родильниц. Это же наблюдается и у новорожденных, но их показатели ниже, чем у матерей. М. И. Анисимова и соавторы (1973) обнаружили повышение уровня пропердина при токсикозах по мере нарастания тяжести заболевания и снижение его при лечении.

Одним из неспецифических факторов иммунореактивности является С-реактивный протеин (С-РП), химическая природа которого и значение неясны. При физиологической беременности и родах С-РП в сыворотке крови не определяется (Л. С. Волкова, 1970; Л. В. Беккер и соавт., 1971; В. Ф. Григорьев, Л. Г. Чепикова, 1973). При положительной реакции на С-РП всегда выявлялась какая-либо патология. Эта реакция опережала появление клинических симптомов заболевания и нарастала по мере усиления тяжести процесса беременности (Т. П. Журавлев и соавт., 1972).

Из факторов естественной резистентности организма следует указать на лизоцим и бактерицидную активность сыворотки крови, исследованию которых при беременности посвящено ряд работ. Лизоцим содержится почти во всех тканях и жидкостях организма. Очень высокий уровень его в слизи канала шейки матки, отделяемом вла-

галища (М. Д. Митрофанова, 1974), крови из шейки матки (Ф. Г. Берникова, 1973). В околоплодной жидкости лизоцима содержится значительно меньше, чем в крови матери и плода (Т. Б. Купришвили и соавт., 1972). В крови новорожденных уровень его выше, чем у матери (Т. П. Журавлева и соавт., 1972). Особенно большое количество лизоцима обнаружено в молозивном молоке женщин (Ш. З. Данбаев, А. В. Тибатина, 1972). О содержании его в крови при физиологической беременности данные противоречивы. По сообщению Р. Г. Берниковой (1973), Г. И. Забирова, В. Н. Савиной (1972), в I и II триместрах беременности количество лизоцима соответствует показателям женщин-доноров. М. Д. Митрофанова (1974) отмечает снижение содержания этого фактора в 20—27 нед беременности. Н. Н. Куликова (1972) наблюдала у женщин в I триместре физиологической беременности повышение показателей лизоцима по мере увеличения срока беременности. Все исследователи отмечают в III триместре беременности значительное возрастание содержания лизоцима, резко выраженное за 2 нед до родов. В послеродовом периоде, примерно к 3-м суткам, показатели лизоцима постепенно снижаются до физиологических (Н. Н. Куликова, 1972).

При беременности, осложненной нефропатией, лизоцимная активность крови рожениц выше, чем при физиологическом течении, а у новорожденных резко снижена. Биологическая функция лизоцима полностью не изучена. Доказано, что он вызывает ферментативное расщепление мукопротеиновых комплексов оболочки бактерий, но есть и наблюдения о том, что лизоцим удлиняет срок жизни трансплантатов.

Единичные исследования показали повышение бактерицидной активности сыворотки крови с увеличением срока беременности, в послеродовом периоде и снижение ее при позднем токсикозе по мере нарастания тяжести заболевания (А. М. Зотова, 1966; М. И. Савошенко, 1972).

В настоящее время проводятся исследования тех адаптационно-приспособительных механизмов, которые приобретены женщиной в процессе эволюционного развития для уравнивания биологической несовместимости, обусловленной другим набором генов у плода, в интересах сохранения вида. Нарушение этих сложных механизмов или унаследованное несовершенство их ведет к измене-

нию иммунологических соотношений между организмами матери и плода, которые могут проявляться, например, в различных формах токсикозов беременных (М. А. Петров-Маелаков, Л. Г. Сотникова, 1971). Особого внимания требует разработка новых методических подходов к оценке иммунологической реактивности организма женщин при беременности. Состояние иммунореактивности определяет те сложные иммунобиологические взаимоотношения, которые устанавливаются между материнским организмом и зародышем с первых недель беременности и от которых зависит ее дальнейшее течение, состояние матери, развитие плода и новорожденного. Особую значимость приобретают исследования функциональной активности лимфоидных элементов, органов и систем, которым отводится ведущая роль в становлении трансплантационного иммунитета при беременности. В настоящее время очень мало тестов, характеризующих иммунологическую реактивность. Они трудоемки и пока не могут быть использованы в практическом здравоохранении. Однако в теоретическом аспекте эти тесты представляют большую ценность. К ним относятся: реакция бластной трансформации лимфоцитов РБТЛ в культуре тканей *in vitro*, цитотоксическая активность лимфоцитов в отношении клеток-мишеней в культуре тканей и др. Одним из факторов, который мог бы позволить судить о состоянии иммунореактивности организма беременных, является система интерферонов, включающая в себя элементы лимфоидной ткани. Она начинает функционировать в организме при наличии индукторов различной природы (вирусов, полисахаридов, антигенов гистосовместимости, синтетических макромолекул и др.). В. Д. Соловьев (1977) считает, что в сложной цепи иммунологических реакций в организме интерфероногенез является первым звеном, а образование антител — вторым. Если антитела — факторы гуморального иммунитета, то интерферон относится к клеточному иммунитету, притом к неспецифическим факторам. Показатели интерфероногенеза отражают функциональное состояние лимфоидных органов, являющихся продуцентами иммунных лимфоцитов, которым отводится ведущая роль в гиперчувствительности замедленного типа.

В литературе мы не встретили сведений по интерфероногенезу у беременных, хотя использование этого тес-

та способствовало бы определению состояния иммунореактивности беременной женщины и было бы полезным диагностическим тестом при некоторых формах акушерской патологии. Мы использовали методы определения ИРЛ *in vitro* и содержания интерферона в плазме крови у женщин при физиологической беременности и здоровых небеременных женщин. Обнаружены динамические изменения показателей интерферона в процессе беременности (У. И. Бижан, Л. А. Щелыкалина, 1976).

Группу небеременных составили 44 женщины-донора в возрасте 19 — 54 лет. С помощью проведенных исследований были получены данные об интерферонообразующей активности лейкоцитов и содержании интерферона в плазме крови у практически здоровых женщин детородного возраста с точно установленной групповой и резус-принадлежностью крови.

В пробирки с 50 ЕД гепарина в 0,5 мл изотонического раствора хлорида натрия отбирали 5 мл крови из локтевой вены. Интерфероновую реакцию лейкоцитов и содержание интерферона в плазме определяли по методу В. Д. Соловьева, Т. А. Бектемирова (1966).

Кровь отстаивали в холодильнике при температуре 4°C в течение 24 ч, затем плазму и лейкоцитарную пленку отсасывали в разные пенициллиновые флаконы. К плазме добавляли равное количество среды 199 с антибиотиками (пенициллина 100 Ед/мл и стрептомицина 50 Ед/мл), к лейкомассе — 2 мл среды 199 и 5% бычьей сыворотки с антибиотиками в той же пропорции. В камере Горяева подсчитывали содержание лейкоцитов в 1 мл взвеси и затем разводили средой до концентрации 500 000 лейкоцитов в 1 мл среды. В полученную взвесь лейкоцитов вносили вирус-индуктор (вирус болезни Ньюкасла) в количестве 10 ТЦД₅₀ на 1 лейкоцит. Взвесь лейкоцитов с индуктором помещали в термостат при температуре 37°C на 18—24 ч, затем пробы центрифугировали, надосадочную жидкость отсасывали и изменяли рН до 3,0 с помощью 0,1 М НСl для инактивации вируса и осаждения балластных белков и затем замораживали на 2—3-и сутки.

После этого размороженную жидкость отсасывали, доводили в ней рН до 7,2 с помощью 30% NaOH. После такой обработки проба считалась цельным интерфероном.

Плазму крови в питательной среде обрабатывали аналогичным образом сначала кислотой, а затем щелочью.

Титрование интерферона в лейкоцитах и плазме проводили на однослойной первичной трипсинизированной культуре фибробластов человека, взятой в работу через 48 ч после посадки при наличии ровного монослоя. С полученной тканевой культуры удаляли питательную среду и вносили 0,9 мл испытуемой пробы, раститрованной в среде 199 с 2% бычьей сыворотки в разведении 1:2, 1:4, 1:8 и т. д. Ткань оставляли в термостате при температуре 37°C на 18—20 ч

для контакта с интерфероносодержащим материалом. В качестве индикаторной системы использовали вирус везикулярного стоматита (штамм Индиана), полученный из Института вирусологии им. Д. И. Ивановского АМН СССР. То наибольшее разведение пробы, которое давало полную задержку цитопатического эффекта

Таблица 1. Содержание интерферона в лейкоцитах и плазме крови здоровых небеременных женщин

Титр интерферона	Количество женщин с обнаруженным интерфероном	
	во взвеси лейкоцитов	в плазме крови
—	—	18
1:2	1	16
1:4	2	8
1:8	9	2
1:16	11	—
1:32	10	—
1:64	11	—
Средний геометрический титр	1:20,5	1:0,86
$\sigma (\pm)$	1,37	0,89
$m (\pm)$	0,2	0,13

100 ТЦД₅₀/0,1 мл вируса везикулярного стоматита, было принято за титр интерферона в данной пробе. Титрование интерферона сопровождалось контролем ткани и вируса. Результаты исследований обрабатывали статистически по общепринятым методам в вирусологии (М. К. Ворошилова и соавт., 1964).

Средний геометрический титр ИРЛ у женщин-доноров был равен $1:20,5 \pm 0,2$ (табл. 1). Уровень интерферона в плазме крови у женщин данной группы был низкий. Средний геометрический титр 1:2. Из этого следует, что лейкоциты у большинства здоровых женщин-доноров обладали высокой интерферонпродуцирующей.

Таблица 2. Показатели интерферона у женщин различных возрастов

Группа	Возраст, годы	Количество наблюдений	Исследованный материал	Титр интерферона						
				—	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64
1-я	до 20	9	Л	—	1	1	3	3	1	—
			ПЛ	7	1	1	—	—	—	—
2-я	21—30	17	Л	—	—	—	3	7	2	5
			ПЛ	7	8	2	—	—	—	—
3-я	31—40	15	Л	—	—	1	2	—	6	6
			ПЛ	4	4	5	2	—	—	—
4-я	41 и старше	3	Л	—	—	—	1	1	1	—
			ПЛ	—	—	—	—	—	—	—
			ПЛ		3	—	—	—	—	—

Примечание: Здесь и в других таблицах Л — лейкоциты,

способностью, но титр интерферона в плазме крови был минимальный или ниже определяемых количеств.

Существенно отличалась продукция интерферона у женщин различных возрастов (табл. 2). Самый низкий средний геометрический титр ИРЛ отмечен у женщин до 20 лет, самый высокий — у лиц в возрасте 31—40 лет. В этой группе был и самый высокий средний геометрический титр интерферона в плазме крови.

Вероятно, что повышение продукции интерферона лейкоцитами и высокое его содержание в плазме крови определяется не возрастом женщин, а физиологической перестройкой системы реактивности, в частности иммунологической, которая могла произойти под влиянием различных факторов внешней среды, а также внутренней перестройкой организма во время беременности и родов.

Представлялось целесообразным выяснить зависимость показателей интерферона от количества беременностей (табл. 3) и родов в анамнезе. Самые низкие показатели ИРЛ были у женщин, не имевших ни одной беременности в анамнезе. По мере увеличения количества беременностей у женщин показатели лейкоцитарного и особенно плазменного интерферона возрастали. Следовательно, можно полагать, что такая физиологическая нагрузка, как беременность и роды, влияют на функциональное состояние системы интерферона.

Средний геометрический титр	$\sigma \pm$	$m \pm$	t	P
1:9,3	1,12	0,37	1—3-я 3,7	<0,001
1:0,33	0,65	0,21	1—3-я 3,2	<0,002
1:22,7	1,09	0,26	2—1-я 3,0	<0,005
1:0,7	0,66	0,16	2—1-я 2,2	<0,005
1:30,2	1,23	0,31	3—1-я 3,7	<0,002
1:2,53	0,96	0,24	3—1-я 3,0	<0,005
1:16,0	0,81	0,46	4—3-я 1,7	<0,2
1:2,0	—	—	4,3 я	
			1-я	<0,5
			1,4:3,3	0,0

ПЛ — плазма крови, — интерферон не обнаружен.

Т а б л и ц а 3. Показатели интерферона у женщин-доноров в зависимости

Группа	Количество беременностей	Количество наблюдений	Исследованный материал	Титр интерферона						
				—	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64
1-я	Не было	19	Л	—	1	1	4	7	2	4
			ПЛ	10	7	2	—	—	—	—
2-я	Не более 3	10	Л	—	—	1	2	1	4	2
			ПЛ	6	2	2	—	—	—	—
3-я	4 и больше	15	Л	—	—	—	3	3	4	5
			ПЛ	2	7	4	2	—	—	—

В. Н. Ершов (1968) приводит данные о зависимости течения беременности и ее исхода от групповой и резус-принадлежности крови женщин. Мы изучали показатели интерферона при различной групповой принадлежности и наличии резус-фактора у женщин-доноров (табл. 4).

Т а б л и ц а 4. Показатели интерферона при различной групповой

Группа	Группа крови	Количество наблюдений	Исследованный материал	Титр интерферона						
				—	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64
1-я	О (I)	17	Л	—	—	—	2	3	5	7
			ПЛ	6	5	4	2	—	—	—
2-я	А (II)	10	Л	—	—	—	2	5	2	1
			ПЛ	4	4	2	—	—	—	—
3-я	В (III)	7	Л	—	1	1	2	3	—	—
			ПЛ	3	3	1	—	—	—	—
4-я	АВ (IV)	6	Л	—	—	—	2	—	2	2
			ПЛ	2	2	2	—	—	—	—
5-я	О (I)	2	Л	—	—	—	—	—	1	1
			ПЛ	1	1	—	—	—	—	—
	В (III)	2	Л	—	—	1	1	—	—	—
			ПЛ	2	—	—	—	—	—	—

У женщин с АВ (IV) группой крови отмечен высокий средний геометрический титр ИРЛ. У обследованных с А (II) группой крови средний геометрический титр ИРЛ был меньше. Самый низкий средний геометрический титр ИРЛ выявлен у женщин с В (III) группой крови.

от количества беременностей

Средний геометрический титр	σ	m	t	P
1:16,0	1,35	0,31	1 и 3-я 1,7	<0,1
1:0,58	0,37	0,08	1 и 3-я 3,5	<0,002
1:21,1	1,28	0,4	1 и 2-я 1,0	<0,5
1:0,6	0,8	0,25	1 и 2-я 2,6	<0,02
1:26,6	1,12	0,29	3 и 1-я 1,7	<0,1
1:2,6	0,87	0,22	3 и 1-я 3,5	<0,002

Резус-факторы в крови не наблюдались у 4 женщин-доноров. Зависимости между продукцией интерферона и резус-принадлежностью крови мы не отметили. Так, лейкоциты 2 женщин с 0 (I) группой крови продуцировали интерферон в высоких титрах, а женщины с B (III) группой резус-принадлежности крови

Средний геометрический титр	$\sigma \pm$	m \pm	t	P
1:32,0	1,57	0,42	1 и 3-я 3,84	<0,002
1:2,1	1,02	0,25		
1:18,4	0,87	0,27	2 и 3-я 3,0	<0,005
1:0,9	0,61	0,19		
1:8,0	0,92	0,34		
1:0,71	0,69	0,24		
1:25,28	1,23	0,5	4 и 3-я 2,76	<0,02
1:2,0	0,81	0,33		
1:45,8	0,5	0,35		
1:0,5	0,5	0,35		
1:5,7	0,5	0,35		
1:2	0	0		

пой крови — в низких. Вероятно, ведущим является зависимость ИРЛ от групповой принадлежности крови донора, а не от наличия или отсутствия у него резус-фактора.

Из изложенного следует, что количество беременностей в прошлом больше влияет на содержание интерфе-

рона в плазме крови, чем на ИРЛ, а групповая принадлежность крови больше изменяет выработку интерферона лейкоцитами. Однако ограниченное количество наблюдений (44 женщины-донора) не позволяет сделать окончательных выводов.

Средние геометрические титры интерферонообразующей активности лейкоцитов и содержание интерферона в плазме соответствовали приведенным В. Д. Соловьевым, Т. А. Бектемировым (1970). Для лиц 18 лет и старше средний геометрический титр ИРЛ, по данным этих исследователей, составляет 1:24,8, по нашим данным, — 1:20,5.

Интерферон периферической крови изучала Л. А. Щелыкалина (1977) у 112 женщин, у которых беременность в момент обследования протекала физиологически.

1-ю группу составила 31 женщина в I триместре беременности. Средний геометрический титр интерферонообразующей активности лейкоцитов у них был равен $1:37,4 \pm 0,27$, средний титр интерферона в плазме — $1:4,69 \pm 0,19$. Показатели достоверно превышали полученные в контрольной группе у небеременных женщин ($P < 0,05$ для лейкоцитарного интерферона и в плазме). Это свидетельствует о том, что беременность, связанная с развитием в организме плода, неидентичного в антигенном отношении матери, ведет к перестройке общей реактивности организма женщины и иммунологической в частности. Изменение иммунореактивности проявляется в активации не только системы антителообразования, но и такой системы неспецифической иммунореактивности, как интерферонообразование.

Все женщины 1-й группы были в возрасте 19—34 лет. У 5 из них в возрасте до 20 лет титры ИРЛ составляли 1:32—1:128, средний геометрический титр ИРЛ — $1:74 \pm 0,33$, интерферона в плазме — $1:8 \pm 0,28$.

У 20 женщин в возрасте 21—30 лет показатели интерферона в I триместре были несколько ниже. Средний геометрический титр ИРЛ равен $1:27 \pm 0,36$, а интерферона в плазме — $1:4,6 \pm 0,16$.

У женщин старше 30 лет определялись высокие показатели ИРЛ и низкое содержание интерферона в плазме ($1:64 \pm 0,4$ и $1:3,16—0,46$ соответственно). По данным 1-й и 3-й групп, у женщин в возрасте до 20 лет в I три-

местре беременности отмечается наиболее выраженная активация интерфероногенеза.

Проследить исход беременности удалось у 15 женщин, обследованных в I триместре беременности. У 9 из них группа крови ребенка была тождественна материнской. В 3 случаях кровь матери и новорожденного была совместимой: у матери A (II) Rh+, у ребенка — 0 (I). Две женщины вынашивали несовместимую по ABO-фактору беременность. Все беременные были с резус-положительной кровью. У 1 женщины во второй половине беременности возникла нефропатия I—II степени, и в 37 нед беременность закончилась самопроизвольными родами здоровым ребенком с массой тела 3800 г. Показатели интерферона у этой беременной были 1:32 для лейкоцитов и 1:4 — для плазмы, т. е. в пределах средних величин. У 6 женщин данная беременность была первой, у 5 — третья, а у 4 в анамнезе было 5 и больше беременностей. Наиболее высокие показатели интерферона отмечены у первобеременных женщин. В эту группу вошли все женщины до 20 лет (средний геометрический титр ИРЛ — 1:57,2, для плазмы — 1:4,51), остальные 16 женщин обследованы при направлении в стационар для медицинского аборта по желанию.

Во II триместре беременности обследовано 25 женщин. Для женщин с таким сроком характерны самые низкие показатели интерферообразующей активности лейкоцитов. Средний геометрический титр ИРЛ составил $1:12,46 \pm 0,3$; для плазмы — $1:2,64 \pm 0,19$, что достоверно ниже ($P < 0,001$) таковых показателей в I и III триместрах беременности и ниже показателей ИРЛ у небеременных женщин ($P < 0,05$). Следовательно, после активации ИРЛ в I триместре беременности наблюдается снижение ее во II триместре по сравнению с показателями у здоровых небеременных женщин.

Известно, что во II триместре беременности при сформированной и функционирующей плаценте доза антигенного раздражения, поступающая от плода, снижается. Все это может с определенной долей вероятности влиять на интерфероногенез как на одно из звеньев в цепи сложного адаптационно-приспособительного механизма организма женщин, который включается при беременности и направлен на сохранение гомеостатического равновесия организмов матери и плода.

Среди обследованных во II триместре беременности до 20 лет были только 3 женщины, 5 были в возрасте 31—35 лет и 17 человек — 21—30 лет. Влияния возраста на показатели интерферона выявить не удалось. О дальнейшем течении данной беременности и ее исхода имеются сведения о 14 женщинах. У 9 из них беременность протекала физиологически и закончилась родами в 38—40 нед живыми доношенными детьми. У 2 беременность закончилась в 43—44 нед родами и дети были с признаками переношенности. Всего родилось 4 девочки и 7 мальчиков. Средняя масса новорожденных 3540,9 г. У 3 женщин наблюдалась анемия беременных. Они лечились, одна в 33 нед, две в 36—37 нед. Беременность у всех закончилась срочными родами в 39—40 нед живыми доношенными детьми со средней массой 3566,6 г.

В 10 случаях группа крови матери и плода совпадала, в 2 была совместимая и в 2 — несовместимая по факторам АВ0-системы. У 8 из 14 женщин беременность была первой, у 5 — в анамнезе было 3 беременности и у 1 женщины — 12.

Средний геометрический титр интерферона у первобеременных женщин выше, чем в этой группе обследованных, для ИРЛ он составляет $1:22,6 \pm 0,3$, для плазмы — $1:3,7 \pm 0,28$.

В III триместре беременности обследовано 40 человек. Среднегеометрические титры имели выраженную тенденцию к повышению по сравнению со II триместром. Средний титр интерфероновой активности лейкоцитов был тождествен таковому у обследованных в I триместре беременности, а интерферон плазмы даже ниже.

Преобладающее большинство беременных, обследованных в III триместре были в возрасте 21—30 лет (31 женщина), до 20 лет — 3 женщины, от 31 до 36 — 6. Первобеременных женщин — 15, первородящих — 12. Не более 3 беременностей в анамнезе было у 9 и более 5 беременностей — у 4 женщин.

В III триместре беременности интерферонообразующая активность лейкоцитов крови и содержание интерферона во всех группах были примерно одинаковые и не зависели от количества беременностей в анамнезе.

Дальнейшее течение беременности и ее исход удалось проследить у 39 женщин. У всех беременность протекала физиологически и закончилась родами в сроки 39—

41 нед. У 38 женщин наблюдались срочные роды живыми доношенными детьми. Средняя масса новорожденных — 3511,1 г.

У одной женщины 33 лет беременность закончилась оперативным родоразрешением. Ей произведена надвлагалищная ампутация матки без придатков в связи с полным разрывом матки и внутриутробной смертью плода. У 25 женщин дети имели кровь, тождественную по АВО и Rh-факторам, у 5 — совместимую с материнской и 7 женщин вынашивали беременность, несовместимую либо по АВО, либо по резус-факторам.

Следовательно, в III триместре при одноклассной совместимости и несовместимой по АВО и Rh-факторам крови беременности, но при физиологическом течении ее средние показатели ИРЛ и содержание интерферона в плазме примерно одинаковые. Не выявлено также существенных различий интерферогенеза у женщин с различной АВО-принадлежностью крови, но вынашивающих одноклассный плод. Индивидуальные колебания показателей интерферогенеза подобны наблюдаемым в контрольной группе. В титре 1 : 2 ИРЛ отмечена у 1 беременной (2,5%), 1:4—1:8 — у 3 (7,5%), 1:16 — у 36 (90%).

Чтобы составить представление о возможности прогнозирования таких осложнений родов, как преждевременное отхождение вод, первичная слабость родовой деятельности, гипотоническое кровотечение, мы сопоставили показатели интерферона, полученные в III триместре беременности у женщин с нормальным и осложненным течением родов.

Средний геометрический титр интерферона у женщин с нормальным течением родов равен $1 : 51,4 \pm 0,3$ для лейкоцитов и $1 : 7,45 \pm 0,25$ для плазмы крови.

Преждевременное отхождение околоплодных вод, первичная слабость родовых сил отмечались в единичных случаях. Первичная слабость родовой деятельности наблюдалась лишь у 3 обследованных. Средняя продолжительность родов у них составляла 18 ч 5 мин. Усиление родовой деятельности с помощью лекарственных препаратов было во всех случаях эффективным. У женщин с первичной слабостью родовой деятельности титр лейкоцитарного интерферона существенно не изменился, а плазменный был значительно ниже ($1 : 3,16 \pm 0,54$ по сравнению с $1 : 7,45 \pm 0,2$ в норме, $P < 0,002$).

При осложнении родов гипотоническим кровотечением отмечено статистически достоверное снижение интерферонообразующей активности лейкоцитов и, особенно, содержания интерферона в плазме ($1:17,88 \pm 0,64$, $P < 0,05$ и $1:2,53 \pm 0,42$, $P < 0,002$).

Среди прочих осложнений (у 6 беременных) наблюдались стремительные роды, перенесенные беременности, у 2 женщин производилось ручное обследование стенок полости матки в связи с дефектом последа, у 1 роды осложнились нефропатией I степени. У 1 женщины произведено оперативное вмешательство. В связи с наличием крупного плода (4400 г, 54 см) возникла клиника узкого таза, произошёл разрыв матки и внутриутробная смерть плода. Средние показатели интерферона для данной группы женщин соответствуют таковым в группе с неосложненным течением родового акта, а содержание интерферона в плазме несколько выше.

Следовательно, у женщин с более низкими показателями лейкоцитарного интерферона в III триместре беременности чаще наблюдаются такие осложнения в родах, как преждевременное излитие околоплодных вод, а при низком содержании интерферона в плазме — первичная слабость родовой деятельности. В случае снижения обоих показателей интерферона роды могут осложниться гипотоническим кровотечением.

В связи с индивидуальностью интерферогенеза большее прогностическое значение осложнений в родах имеет не низкое содержание интерферона, а нарушение динамики интерферогенеза, которое заключается в том, что показатели не повышаются, а остаются в III триместре на уровне, определяемом во II триместре беременности.

За 2 нед до родов изучены показатели интерферона у 16 женщин. При физиологической беременности отмечены самые высокие средние величины ИРЛ и содержания интерферона в плазме крови. Средние геометрические титры были соответственно $1:43,2 \pm 0,3$ и $1,7 \pm 0,22$.

У всех беременных этой группы титр лейкоцитарного интерферона составлял не меньше $1:32$, а содержание интерферона в плазме крови было не ниже определяемых величин.

В возрасте до 20 лет в этой группе было 5 женщин, 21—30 лет — 8 и 2 женщинам было по 35 лет. Повторнородящих — 3. У 14 женщин беременность закончилась в 39—41 нед, у 1 — в 43 нед. Родились 15 живых детей (7 мальчиков и 8 девочек), средняя масса новорожденных составила 3513,3 г.

В 10 случаях группа крови матери и плода совпадала по АВ0 и Rh-факторам, в 1 — была совместимой (у женщины — АВ (IV) и Rh+, у плода — В, (III) и в 4 — несовместимой по АВ0.

В связи с малочисленностью групп достоверных различий в показателях интерферона не выявлено. Самая высокая ИРЛ была у первобеременных и женщин, вынашивающих несовместимую по АВ0 беременность. Наибольшее содержание интерферона в плазме отмечено у повторнородящих женщин. У всех 15 человек этой группы беременность закончилась самопроизвольными родами. Преждевременное и раннее отхождение околоплодных вод наблюдалось у 4 женщин. Безводный период у них не превышал 12 ч. Гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде было у 2 человек. У 1 женщины до родов отмечалась первичная слабость родовой сил. У 1 обследуемой — вторичная слабость родовой деятельности и у 1 в родах было произведено ручное обследование стенок полости матки в связи с дефектом последа. У 6 женщин роды протекали без осложнений. Достоверной зависимости между показателями интерфероногенеза до родов и течением родового акта не установлено.

Таким образом, к моменту родов титр интерферона значительно возрастает. Выраженная активация интерфероногенеза наблюдается в I триместре беременности. Во II триместре отмечается фаза рефрактерности, но содержание интерферона в плазме крови ниже, чем в I триместре беременности, и достоверно выше, чем у здоровых небеременных женщин. Это свидетельствует о том, что функция системы интерферона в организме женщин сохраняется на протяжении всей беременности, однако активность ее в различные периоды неодинакова.

В III триместре беременности снова наблюдается постепенный подъем продукции интерферона, который продолжается до начала родов.

Таблица 5. Показатели интерферона у рожениц в зависимости от

Группа	Обследуемые	Количество наблюдений	Исследуемый материал	Титр интер				
				—	1:2	1:4	1:8	1:16
1-я	Первобеременные	25	Л	—	1	4	4	3
			ПЛ	3	6	5	8	3
2-я	Первородящие	11	Л	—	1	3	0	1
			ПЛ	1	1	5	4	—
3-я	Повторнородящие	17	Л	—	—	—	4	6
			ПЛ	—	5	4	3	5

У первобеременных женщин в I и II триместре беременности показатели интерферона значительно выше, чем у повторнородящих. У здоровых небеременных женщин, не имевших в анамнезе беременностей, они значительно ниже, чем у беременных ранее. Следовательно, у первобеременных адаптационно-приспособительные реакции организма на такой физиологический стресс, как беременность протекают с большим напряжением.

В III триместре беременности при физиологическом ее течении показатели интерферогенеза у первобеременных и повторнородящих становятся одинаковыми и наиболее высокими к периоду родов. Подобная динамика функции системы интерферона не является в организме изолированной. Такие показатели естественного иммунитета, как лизоцим, бактерицидная активность сыворотки крови, фагоцитарная активность лейкоцитов, претерпевают при беременности подобные изменения (А. М. Зотова, 1966; М. И. Савощенко, 1972; Р. Г. Берникова, 1973).

Представляет интерес изучение системы интерферона у женщин во время родов и в послеродовом периоде. Исследования проведены у 53 рожениц в первом периоде родов. До 20 лет было 9 женщин, от 21 до 30 лет — 38, 31 года и старше — 6. Первобеременных — 25, первородящих — 11 и повторнородящих — 17. Средний возраст первобеременных женщин составил 22 года, первородящих — 23,6 и повторнородящих — 27,7 года.

У 11 первородящих женщин в анамнезе было 14 беременностей. У 17 повторнородящих женщин в общем было 78 беременностей и 21 роды.

количества беременностей и родов в анамнезе

Ферона				Средний геометри- ческий титр	$\sigma \pm$	M \pm
1:32	1:64	1:128	1:256			
8	5	—	—	1:17,34	1,50	0,30
—	—	—	—	1:4,24	1,23	0,25
2	4	—	—	1:16,81	1,54	0,46
—	—	—	—	1:4,27	0,75	0,22
2	4	—	1	1:25,04	1,37	0,30
—	—	—	—	1:5,8	1,18	0,28

Наиболее высокие показатели интерферона отмечены у повторнородящих женщин (табл. 5). В группе женщин, имевших более 5 беременностей в анамнезе, ИРЛ в среднем была ниже, чем в других подгруппах. У рожениц, имевших не более 3 беременностей и одних родов, в анамнезе оба показателя интерферона выше, чем в других группах, и больше средних показателей для всей группы рожениц.

В группе повторнородящих у всех обследованных титр ИРЛ был не ниже 1:8 и содержание интерферона в плазме не меньше определяемых величин.

У 27 рожениц данная беременность была тождественной по АВ0 и Rh-фактором (крови матери и плода), у 7—совместимая, у 17—несовместимая. В 2 случаях группа крови ребенка не была определена.

Наиболее высокие средние титры лейкоцитарного и плазменного интерферона наблюдались у рожениц с не-одинаковой, но совместимой группой крови матери и плода, но различия между ними были статистически недостоверны (табл. 6).

Так как в группе небеременных женщин отмечалась зависимость продукции интерферона от групповой принадлежности крови женщины, интересно было выявить такую зависимость у рожениц. Наиболее высокий средний геометрический титр лейкоцитарного интерферона обнаружен у рожениц с А (II) группой крови ($1:28 \pm 0,05$), самый низкий средний титр интерферона в плазме ($1:2,5 \pm 0,47$) — у женщин с АВ (IV) группой крови.

Таблица 6. Показатели интерферона у рожениц в зависимости от

Группа	Тип беременности	Количество наблюдений	Исследуемый материал	Титр интер					
				—	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32
1-я	Одногруппная	27	Л ПЛ	— 3	1 7	3 4	4 11	5 2	8 —
2-я	Разногруппная совместимая	7	Л ПЛ	— —	— 2	— 2	1 1	1 2	1 —
3-я	Разногруппная несовместимая	17	Л ПЛ	— 1	1 3	3 6	3 3	3 4	3 —

Из 53 обследованных у 50 роды наступили в сроки 39—41 нед. Средняя масса доношенных детей была 3664,28 г. Три ребенка родились в синей асфиксии, оживлены и выписаны домой в удовлетворительном состоянии. Один ребенок родился в белой асфиксии, умер. У 3 рожениц роды были преждевременными при беременности 34—36 нед. Средняя масса недоношенных новорожденных детей — 2403,3. Один ребенок у роженицы 42 лет с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты погиб интранатально. Остальные дети родились без асфиксии и были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Всего родилось 25 мальчиков и 28 девочек. Показатели ИРЛ и содержание интерферона в плазме крови у мальчиков и девочек не отличались.

Средний титр интерферона в плазме и лейкоцитах у рожениц с физиологическим течением беременности соответствовал таковому у обследованных в первом периоде родов. Наличие токсикоза в первой половине беременности не отразилось на средних показателях интерферона у рожениц. У женщин с различными формами токсикоза во второй половине беременности в родах отмечен более низкий средний титр интерферона в плазме, а при наличии угрозы прерывания беременности обнаружено снижение титра ИРЛ.

Рассмотрена зависимость между содержанием интерферона в первом периоде родов и течением родового ак-

групповой принадлежности крови матери и плода

ферона			Средний геометрический титр	$\sigma \pm$	$m \pm$	t	P
1:64	1:128	1:256					
6	—	—	1:19,2	1,41	0,27	1—2-я 1,9	<0,1
—	—	—	1:4,2	0,6	0,12		
3	—	1	1:42,9	1,49	0,56	1,7	<0,1
—	—	—	1:5,3	1,17	0,44		
4	—	—	1:18,1	1,6	0,39	1—3-я 0,39	<0,5
—	—	—	1:5,1	1,18	0,28		

та. Средние показатели лейкоцитарного и плазменного интерферона в первом периоде родов у рожениц с физиологическим течением беременности и родов были ниже, чем у женщин с осложнившимися родами.

Дородовое излитие околоплодных вод наблюдалось у 16 рожениц. У 8 женщин, кроме этого, отмечались и другие осложнения: первичная слабость родовой деятельности, гипотоническое кровотечение, при которых средние показатели также были значительно ниже.

Во время родов, осложнившихся вторичной слабостью родовой деятельности, содержание интерферона в первом периоде родов соответствовало таковому при нормальном течении родов. При нефропатии в родах выявлен самый низкий средний геометрический титр ИРЛ, а минимальное содержание интерферона в плазме отмечено у рожениц с первичной слабостью родовой деятельности.

У женщин, у которых во время родов выявлена угрожающая асфиксия плода, обнаружены самые низкие показатели лейкоцитарного и плазменного интерферона. При нарушении динамики интерфероногенеза в начале родов в сторону повышения показателей ИРЛ роды могут быть быстрыми и даже стремительными. Из этого следует, что состояние системы интерферона в начале первого периода родов отражается на течении всего родового акта. При снижении показателей интерферона ниже определяемых величин наблюдаются такие осложнения в родах, как первичная слабость родовой деятельности,

Таблица 7. Показатели интерферона в родах в зависимости от

Группа	Осложнение в родах	Количество наблюдений	Исследуемый материал	Титр интер				
				—	1:2	1:4	1:8	1:16
1-я	Без осложнений	22	Л.	—	—	—	4	6
			ПЛ	1	5	5	7	4
2-я	Дородовое излитие вод	16	Л	—	1	3	3	3
			ПЛ	2	5	4	3	2
3-я	Первичная слабость родовых сил	7	Л	—	1	2	—	1
			ПЛ	2	3	1	—	1
4-я	Вторичная слабость родовых сил	4	Л	—	—	1	—	—
			ПЛ	—	1	—	2	1
5-я	Стремительные роды	3	Л	—	—	1	—	—
			ПЛ	—	1	1	1	—
6-я	Гипотоническое кровотечение	6	Л	—	—	1	2	—
			ПЛ	—	1	2	3	—
7-я	Плотное приращение плаценты	3	Л	—	—	1	—	1
			ПЛ	—	—	2	1	—
8-я	Нефропатия в родах	10	Л	—	1	4	1	1
			ПЛ	—	1	4	3	1
9-я	Угрожающая асфиксия в родах	7	Л	—	2	3	—	—
			ПЛ	3	1	1	1	1

гипотоническое кровотечение, внутриутробная асфиксия плода, дородовое излитие околоплодных вод с длительным безводным периодом (табл. 7).

В раннем послеродовом периоде обследовано 27 родильниц. У всех отмечено статистически достоверное снижение показателей интерферона в периферической крови. Средний геометрический титр лейкоцитарного интерферона был равен $1:9,8 \pm 0,24$, плазменного — $1:2 \pm 0,05$.

Уменьшение содержания интерферона в периферической крови в послеродовом раннем периоде по сравнению с показателями, полученными в родах, можно связать с воздействием на организм такого физиологического стресса, каким являются роды. В литературе имеются указания на то, что различные стрессовые воздействия приводят к значительному снижению интерферона в организме экспериментальных животных.

течения родового акта

ферона				Средний геометрический титр	$\sigma \pm$	$m \pm$	t	P
1:32	1:64	1:128	1:256					
5	7	—	—	1:25,83	1,08	0,33		
—	—	—	—	1:4,8	1,1	0,36		
2	4	—	—	1:14,6	1,38	0,34	1,6	<0,2
—	—	—	—	1:3,64	1,2	0,3	2,1	<0,05
2	1	—	—	1:11,86	1,75	0,6	5,0	<0,001
—	—	—	—	1:2,48	1,25	0,47	4,5	<0,001
2	1	—	—	1:22,6	1,5	0,75	2,5	<0,2
—	—	—	—	1:6,75	1,26	0,63	1,0	<0,5
1	—	—	—	1:32,0	1,41	0,8	1,1	<0,5
—	—	—	—	1:40	0,81	0,46	1,0	<0,5
2	1	—	—	1:16,0	1,41	0,57	3,3	<0,02
—	—	—	—	1:5,0	0,62	0,25	1,5	<0,2
—	1	—	—	1:16,0	1,15	0,6	2,7	<0,5
—	—	—	—	1:5,0	0,47	0,27	1,5	<0,5
3	—	—	—	1:8,6	1,45	0,45	8,9	<0,01
—	—	—	—	1:4,6	1,07	0,38	0,6	<0,5
2	—	—	—	1:5,98	1,59	0,6	9,7	<0,001
—	—	—	—	1:2,0	1,6	0,6	2,3	<0,05

Среди обследованных 27 родильниц 4 были в возрасте до 20 лет, 2 — старше 30 лет и 21 — от 21 до 30 лет. При одинаково минимальном количестве интерферона в плазме крови показатели ИРЛ в раннем послеродовом периоде были меньше у первобеременных женщин (1:7,5 ± 0,3 по сравнению с 13,9 ± 0,22 у первородящих и 1:13 ± 0,4 — у повторнородящих). Это обусловлено, вероятно, тем, что для организма первобеременных роды являлись более сильной стрессовой реакцией, чем для повторнородящих. На протяжении всей беременности у первобеременных женщин показатели интерферона были выше, чем у повторнородящих.

При физиологической беременности ИРЛ периферической крови родильниц в раннем послеродовом периоде была выше, чем при патологическом ее течении (средние геометрические титры составляли 1:11,3 по сравнению с 1:6,1).

Таблица 8. Показатели интерферона в послеродовом периоде

Группа	Срок обследования	Наличие осложнений	Количество наблюдений	Исследуемый материал
1-я	Послеродовой период	Неосложненный	20	Л ПЛ
2-я		Осложненный	7	Л ПЛ
3-я	Период новорожденности	Неосложненный	18	Л ПЛ
5-я		Осложненный	9	Л ПЛ

Отмечается зависимость между состоянием интерферогенеза и течением раннего послеродового периода. Показатели интерферогенеза у родильниц при наличии патологии значительно ниже, чем у родильниц с нормальным течением родового акта (табл. 8).

Первичная и вторичная слабость родовых сил, стремительные роды, патологическая кровопотеря за счет гипотонического кровотечения или травмы родовых путей сопряжены с большим снижением интерферогенеза в раннем послеродовом периоде. При угрожающей асфиксии плода в родах, наряду со значительным снижением ИРЛ, содержание интерферона в плазме периферической крови остается в определяемых пределах, что может свидетельствовать не об угнетении лимфоидной системы, а о перераспределении ее элементов, мобилизации их более локально к плоду.

Представляло интерес изучить показатели интерферогенеза при дальнейшем течении послеродового периода и в периоде новорожденности.

Послеродовой период протекал без осложнений у 20 родильниц. У них средние геометрические титры были выше, чем у родильниц с осложненным течением послеродового периода.

Отмечена зависимость между течением периода новорожденности и уровнем интерферона. При высоких показателях интерферона наблюдалось физиологическое течение периода новорожденности, а при низком содержании интерферона — патологические отклонения.

в периоде новорожденности

	Титр интерферона					Средний геометрический титр	$\sigma \pm$	m	1—2-я, 3—4-я, t	P
	—	1:2	1:4	1:8	1:16					
1	—	3	4	7	5	1:11,7	1,28	0,28	2,5	<0,05
7	6	7	—	—	—	1:2,0	0,83	0,19	1,0	<0,1
—	1	3	2	1	—	1:5,38	0,9	0,37		
2	4	1	—	—	—	1:0,86	0,62	0,23		
1	—	3	4	6	4	1:10,88	1,29	0,3	2,0	<0,05
5	7	6	—	—	—	1:2,0	0,77	0,18	1,0	<0,1
—	1	3	2	2	1	1:5,46	1,28	0,42		
3	4	2	—	—	—	1:0,88	0,5	0,16		

Из 9 детей с осложненным течением периода новорожденности 1 умер на 3-и сутки от нарушения внутри-мозгового кровообращения. Остальные новорожденные выписаны в удовлетворительном состоянии. Однако в периоде новорожденности у 2 детей была транзиторная лихорадка, у 3 — токсическая эритема и у 3 — патологическая потеря массы тела.

Таким образом, течение родового акта влияет на функциональное состояние системы интерферона. Чем больше степень тяжести течения родового акта, тем сильнее угнетается интерферогенез. В свою очередь, при низких показателях интерферогенеза чаще возникают осложнения в послеродовом периоде у рожениц и новорожденных, снижение защитно-приспособительных возможностей материнского организма (интерферогенеза) неблагоприятно отражается на новорожденных.

У 39 рожениц изучены показатели интерферона на 5—7-й день после родов. В этом периоде отмечена активация интерферогенеза. Средние показатели ИРЛ и содержание интерферона в плазме ($1:32,4 \pm 3,0$; $1:4,69 \pm 0,18$) превышают таковые в начале родов. Это свидетельствует о том, что фаза рефрактерности в продукции интерферона у рожениц, которая наблюдалась в раннем послеродовом периоде, непродолжительна. Восстановление функции интерферопродуцирующих клеток происходит через несколько дней, и к 5—7-му дню показатели превышают те, которые были в начале родов. Это, по-видимому, обеспечивает нормальное течение

Таблица 9. Показатели интерферона через 5—7 дней после родов

Группа	Осложнения в родах	Количество наблюдений	Исследуемый материал	Титр интер				
				—	1:2	1:4	1:8	1:16
1-я	Без осложнений	19	Л ПЛ	—	—	—	1	2
2-я	Слабость родовых сил	10	Л ПЛ	—	1	1	1	2
3-я	Патологическая кровопотеря	6	Л ПЛ	1	—	—	2	2
4-я	Стремительные роды	3	Л ПЛ	—	—	—	—	—

реактивных процессов в организме матери и обуславливает резистентность у новорожденных. На это указывают и результаты экспериментов на животных (Б. М. Корсантия, В. И. Бахуташвили, 1973).

Восстановление интерферонообразовательной способности организма матери после родов зависело от особенностей их течения (табл. 9): Там, где роды протекали без осложнений, титр интерферона у рожениц на 5—7-й день после родов был наиболее высоким ($1 : 55,6 \pm 0,3$), если в родах наблюдалась первичная или вторичная слабость родовой деятельности — низким ($1 : 21,1 \pm 0,5$) и у женщин, перенесших в родах кровопотерю, — самым низким ($1 : 8,96 \pm 0,64$).

Таблица 10. Показатели интерферона после ликвидации угрозы пре

Группа	Триместр беременности	Количество наблюдений	Исследуемый материал	Титр		
				—	1:2	1:4
1-я	I	11	Л ПЛ		1	7
2-я	II	10	Л ПЛ	1	6	2
			ПЛ		3	3
3-я	III	8	Л ПЛ		3	4
					2	1
						4

ферона				Средний геометрический титр	$\sigma \pm$	$m \pm$	t	P
1:32	1:64	1:128	1:256					
6	4	3	3	1:55,6	1,49	0,31	2,1	<0,05
—	—	—	—	1:5,38	0,67	0,15	1—2-я 1,0	<0,1
4	1	1	—	1:21,1	1,66	0,5		
1	—	—	—	1:4,0	1,62	0,48		
1	—	—	—	1:8,96	1,57	0,64	1—3-я 3,7	<0,001
—	—	—	—	1:3,56	1,06	0,43	1,0	<0,1
1	1	—	1	1:79,0	1,25	0,72	1—4-я 2,0	<0,05
—	—	—	—	1:8,0	0,81	0,46	1,7	<0,1

Стремительные роды протекали на фоне повышенной ИРЛ в первом периоде родов, через 5—7 дней после родов средние показатели интерферона также были высокими.

Таким образом, осложнения в родах сопровождаются не только более выраженным уменьшением содержания интерферона в раннем послеродовом периоде, но и медленным восстановлением функции интерферонообразований лейкоцитов к 5—7-му дню после родов.

При сопоставлении показателей интерферона у матери с особенностями течения послеродового периода и периода новорожденности отмечено следующее. В тех случаях, когда роды, послеродовый период и период

рывания беременности

интерферона				Средний геометрический титр	$\sigma \pm$	$m \pm$	t	P
1:8	1:16	1:21	1:64					
2	1			1:4,81	0,99	0,29	1—3-я 4,0	<0,001
1				1:2,26	0,83	0,25	1—2-я 2,3	<0,05
2	1		1	1:5,7	1,5	0,47	1—3-я 2,82	<0,01
1	2			1:4,6	1,08	0,34	2—1-я 2,42	<0,05
2	1	2	2	1:19,1	1,13	0,40	3—1-я 4,0	<0,001
1	1			1:4,36	0,94	0,33	3—1-я 2,3	<0,05

новорожденности протекали без осложнений, показатели интерфероногенеза были более высокими, чем в случаях, когда наблюдались осложнения у матери или новорожденного. Такие осложнения, как метроэндометрит, субинволюция матки, нагноение швов, чаще наблюдаются при низкой функциональной способности к интерферонообразованию лейкоцитов периферической крови и невысоком содержании интерферона в плазме. Подобная зависимость обнаружена нами при патологической потере массы у новорожденных и явлениях пиодермии у них.

Показатели, выявленные во время родов и через 5—7 дней после родов в одноименных группах женщин, сравнивались. Из 19 родильниц с физиологическими родами ИРЛ к 5—7-му дню послеродового периода не достигала исходного уровня, установленного в начале родов. Одинаковые величины ИРЛ были у 2 родильниц и у 16 они превысили титры, наблюдаемые во время родов. В случае патологической кровопотери в родах отмечено замедленное восстановление интерферонообразовательной способности лейкоцитов. Из 6 родильниц у 5 показатели ИРЛ не достигали исходного уровня.

При возникновении вторичной анемии в послеродовом периоде у 4 родильниц из 6 показатели ИРЛ не достигали выявленных во время родов. При воспалительных процессах в послеродовом периоде у 8 родильниц из 9 к 5—7-му дню они были выше, чем во время родов, но ниже, чем у родильниц с физиологическим течением послеродового периода. Это свидетельствует об активной мобилизации защитных сил организма родильниц, в частности системы интерферона. Возникновение осложнений происходит на фоне низких показателей как лейкоцитарного, так и плазменного интерферона.

Результаты исследований позволяют сделать заключение, что интерфероногенез, его активность отражают состояние иммунологической неспецифической реактивности организма женщин во время беременности, родов и в послеродовом периодах. Уже с первых недель беременности между материнским организмом и зародышем устанавливаются сложные иммунобиологические взаимоотношения, которые в известной мере определяют дальнейшее течение беременности, состояние матери, плода и новорожденного.

Уровень интерферона при досрочном прерывании беременности

Вопросы этиологии, патогенеза, профилактики и лечения невынашивания беременности находятся в центре внимания акушеров-гинекологов. По материалам ВОЗ (1969), 15% беременностей оканчивается спонтанным абортom. По данным исследований, проведенных в Москве, Ярославле, спонтанные аборты составляют 8—12% всех зарегистрированных беременностей (Н. П. Бочков и соавт., 1972). Подобные сведения приводят С. М. Беккер (1971), В. И. Бодяжина (1973).

В последние годы появляются сообщения об изучении роли иммунологических факторов в этиологии несвоевременного прерывания беременности и попытках иммунологического подхода к лечению привычного невынашивания беременности (В. И. Говалло и соавт., 1973).

Л. А. Щелыкалина (1973) обследовала 24 женщины с явлениями начавшегося или неполного внебольничного выкидыша, где криминальное вмешательство с целью прерывания беременности исключалось. Причину возникновения выкидыша установить не удалось. В связи с угрожающим жизни кровотечением или задержкой в полости матки остатков плодного яйца всем поступившим проводилась инструментальная ревизия стенок полости матки. В течение 2 первых часов после операции у этих женщин была взята кровь для исследования интерферона. У 16 женщин наблюдалась клиника острого прерывания беременности. В этой группе симптомы начавшегося выкидыша возникли не позже 3 сут до момента обследования, у 8 человек они отмечались в течение недели и больше. У всех женщин титр интерферона был низкий. У женщин, у которых процесс прерывания беременности был длительным, обнаружено более выраженное угнетение системы интерфероногенеза. У них средний геометрический титр ИРЛ и содержание интерферона в плазме были ниже определяемых величин, при остром прерывании беременности они составляли $1:2 \pm 0,29$.

Большинство женщин (15) были в возрасте 21—30 лет, 1 было 19 лет, 8—старше 30 лет. Первородящих — 6, у 9 было не более 4 беременностей, у 9 жен-

щин — 5 и больше. Самые высокие показатели среднего геометрического титра ИРЛ ($1:3,1 \pm 0,45$) наблюдались у первобеременных и с числом беременностей в анамнезе не более 4. У женщин с большим числом беременностей в анамнезе отмечались низкие титры, меньше 1:2. Более высокие показатели интерферона выявлены у женщин с малым сроком беременности — от 6 до 8 нед. Средний геометрический титр ИРЛ у них был равен $1:2,5 \pm 0,42$.

Все женщины с прервавшейся беременностью были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Л. А. Щелыкалиной (1977) установлено, что прерывание беременности в сроки 6—20 нед у женщин сопровождается резким падением показателей интерферона.

С начавшимся самопроизвольным выкидышем обследовано 10 женщин, средний геометрический титр ИРЛ и плазменного интерферона у них был отрицательный. Зависимость между показателями интерферона и причиной выкидыша в этих исследованиях не установлена.

Обследовано 65 женщин, поступивших в стационар с симптомами угрожаемого выкидыша в различных сроках беременности. Средние геометрические титры у них составляли для ИРЛ $1:2 \pm 0,12$, для плазменного интерферона — меньше 1:2.

В 80% случаев титры ИРЛ были 1:2 и ниже определяемых величин. Более чем в 86% наблюдений такие титры интерферона обнаружены в плазме женщин в периоде угрозы прерывания беременности. У 6 женщин показатели интерферона в плазме крови и ИРЛ были 1:8 и 1:16.

Наиболее низкое содержание интерферона отмечено у женщин в возрасте до 20 лет. У этих беременных показатели ИРЛ периферической крови были ниже 1:2, а титр интерферона в плазме крови — меньше определяемых величин.

У женщин с явлениями угрозы выкидыша, независимо от количества предшествующих беременностей, наблюдались отрицательные величины геометрического титра лейкоцитарного интерферона. В этих исследованиях также не установлено зависимости показателей интерферона от причины угрожаемого состояния.

Из 20 женщин, у которых лечение было неэффективным и беременность прервалась, 19 были обследованы повторно в первые 2 ч после инструментальной ревизии стенок подости матки. Увеличение титра лейкоцитарного и плазменного интерферона не обнаружено. Почти в половине проб крови, взятых после лечения, выявлены более низкие показатели по сравнению с первичным обследованием в периоде угрозы прерывания беременности.

При выписке из стационара 38 женщин с прогрессирующей беременностью были обследованы в динамике, т. е. при угрозе прерывания ее и ликвидации этих явлений. У преобладающего большинства (29) после исчезновения симптомов аборта наблюдалось усиление интерфероногенеза, у 1 женщины — снижение содержания интерферона, у 8 титры остались без изменения.

В группе с неблагоприятным исходом беременности уменьшение количества интерферона отмечалось в 50% случаев. При благоприятном исходе в 76,3% случаев при повторном обследовании установлено повышение титра лейкоцитарного и плазменного интерферона, при неблагоприятном исходе увеличения этих показателей не наблюдалось.

Эти данные позволяют высказать предположение о возможности использования показателей ИРЛ в динамике для прогнозирования ближайшего исхода беременности и оценки эффективности лечения этой патологии.

Мы изучили зависимость содержания интерферона от отдаленного исхода беременности. С прогрессирующей беременностью из стационара было выписано 46 женщин. У 29 из них, обследованных при выписке, в дальнейшем были срочные роды. У 8 женщин настоящая беременность закончилась самопроизвольным выкидышем в различное время после выписки из стационара и у 9 — преждевременными родами. Отмечены статистически достоверные различия в показателях ИРЛ и содержания интерферона в плазме крови после ликвидации явлений досрочного прерывания беременности в зависимости от ее исхода. Средние геометрические титры обоих показателей у женщин, у которых беременность закончилась срочными родами, были в 2 раза выше таковых в случаях неблагоприятного исхода.

При сопоставлении данных, полученных у женщин во время угрозы прерывания беременности и в момент выписки из стационара с прогрессирующей беременностью, видно, что первоначальные показатели интерферона у этих женщин увеличились в 3 раза, а при неблагоприятном отдаленном исходе беременности — незначительно.

Мы сделали попытку установить, происходит ли восстановление функциональной активности системы интерферона. Из 29 женщин с самопроизвольными родами у 1 явления угрозы прерывания беременности повторились, у 15 отличались такие осложнения, как преждевременное отхождение околоплодных вод (9), первичная слабость родовых сил (2), гипотоническое кровотечение (1), частичное плотное прикрепление плаценты (3). У 50% женщин с угрозой прерывания беременности в последующем наблюдались осложнения, которые, как показали наши исследования, чаще возникают на фоне низкого содержания интерферона. Следовательно, угроза прерывания беременности неблагоприятно влияет на функциональную способность адаптационно-приспособительной системы у женщин, в частности на систему интерферона.

В группе женщин с самопроизвольными родами 28 детей родились живыми, без асфиксии. У 1 женщины наблюдалась антенатальная смерть плода. Средняя масса новорожденных 3360,4 г. Зависимости между показателями интерферона и групповой принадлежностью крови матери и ребенка не обнаружено. Содержание интерферона в плазме крови женщин указанной группы существенно не изменялось во время беременности, хотя в I триместре было ниже, чем во II и III.

Таким образом, преждевременное прерывание беременности происходит на фоне низкого содержания интерферона (табл. 10). В тех случаях, когда уровень интерферона, несмотря на проводимое лечение, существенно не изменяется, прогноз исхода беременности неблагоприятный. Если в процессе лечения он увеличивается и нарастает в динамике, прогноз дальнейшего течения беременности и родов более благоприятный. Показатели ИРЛ и содержания интерферона в плазме крови являются чувствительными тестами и могут быть использо-

ваны в клинической практике для оценки эффективности лечения угрозы невынашивания беременности и прогнозирования не только ближайших, но и отдаленных исходов беременности и родов.

Показатели лейкоцитарного интерферона у женщин, больных ревматизмом

С наступлением беременности в организме женщин происходят изменения во всех органах и системах. Прежде всего изменяется обмен веществ, происходят морфологические и биохимические сдвиги со стороны крови, появляются новые механизмы адаптации. Тем самым обеспечивается нормальная функция плаценты и те оптимальные взаимоотношения между матерью и плодом, которые наиболее полно отвечают потребностям развивающегося плода, защите его от воздействия вредных факторов, инфекции, в том числе и вирусной. У плода вследствие его анатомо-физиологических особенностей механизмы противовирусной защиты, вероятно, менее совершенны. У него отмечается морфологическая и функциональная неполноценность органов и систем, незавершенность дифференциации центральной нервной системы. Кроме того, плод с его интенсивным клеточным делением представляет благоприятную среду для репродукции вируса.

О роли вирусных заболеваний матери в нарушении внутриутробного развития плода имеется много данных. Установлена повышенная чувствительность беременных женщин к ряду заболеваний, вызываемых вирусами (краснухи, цитомегалии, полиомиелита, Коксаки, ЭКХО, гриппа), аденовирусами и др.

Нарушения нормального течения беременности и родов во время вирусной инфекции приводят к невынашиванию плодов, аномалии их развития, внутриутробному заболеванию и нередко к гибели. Особенно большую опасность представляют вирусные инфекции, возникающие в первой половине беременности.

По данным Dudgeon (1970), у женщин, болевших краснухой в первые 4 мес беременности, рождаются дети с различными уродствами. Особенно много детей с ано-

малиями развития (до 83,2%), которые родились у женщин, заболевших в 1-м месяце беременности. Врожденные пороки развития детей, рожденных от матерей, заболевших этим заболеванием во второй половине беременности, составляют 3,8%, а мертворождаемость — 6,4%. Заболевание краснухой в конце беременности не приводит к образованию пороков развития плода, а мертворождение наблюдается в 1,7% случаев.

У беременных женщин с острой формой краснухи вирус выделяется из носоглоточных смывов и крови. В сыворотке крови матери и плода обнаружены антитела к вирусу краснухи, тормозящие гемагглютинацию, они поступили в плод через плаценту.

В литературе имеются данные и о влиянии других вирусов, циркулирующих среди населения (цитомегаловирус, гриппа, аденовирусы, Коксаки, ЭКХО и др.), на течение беременности, в частности сведения о патологических изменениях, возникающих у матери и плода, трансплацентарной передачи вирусов, врожденных уродствах (А. М. Жуковский, 1972; В. В. Ритова и соавт., 1973; В. В. Черная и соавт., 1973; Harris, 1974).

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли цитомегаловируса в инфекционной патологии беременных и новорожденных. Ранее считали, что цитомегаловирусные заболевания поражают только детей, но в настоящее время установлено возникновение их и у взрослых (С. А. Демидова, 1969).

По данным вирусологических и серологических исследований, у детей, страдающих врожденной цитомегалией, матери также болеют хроническим эндоцервицитом, эндометритом, обусловленными цитомегаловирусной инфекцией. Наиболее часто цитомегалия у женщин протекает в латентной форме. В пуэрпериальном периоде она может вызывать эндометрит. Нередко при латентной цитомегаловирусной инфекции беременность прерывается абортom или преждевременными родами. Влияние цитомегаловирусной инфекции на возникновение патологических изменений у плода освещено в работе А. Ф. Пухнера, В. И. Козловой (1974).

О возможности плацентарной передачи вируса при респираторных вирусных инфекциях у животных: белых

мышей, крыс, хомяков, морских свинок, кроликов сообщают Б. М. Корсантий, В. И. Бахуташвили (1974).

Вирусы Коксаки А и В обуславливают возникновение перинатальной патологии. У новорожденных наблюдаются миокардит, поражения легких, поджелудочной железы, надпочечников. Вирусы проходят через плаценту от матери к плоду. О. Т. Оганесян, В. В. Ритова (1970) наблюдали несколько случаев смерти новорожденных от инфекции Коксаки, возникшей внутриутробно. Из органов погибших детей были выделены штаммы Коксаки В2 и В3. Дети погибли при явлениях сердечной недостаточности, поражения легких. В. В. Ритова и соавторы (1966) указывают на плацентарную передачу вирусов Коксаки В2 и В3. Вирусы были изолированы из крови новорожденных и органов детей, погибших в первые дни после рождения.

Gillespie и соавторы (1970) описали заболевание неонатальным гепатитом, при котором австралийский антиген был обнаружен у матери и плода.

А. Я. Красильников, А. Н. Стрижаков (1971) сообщают о влиянии ревматической инфекции на беременность. Из 5 беременных женщин с активным ревматическим процессом у 1 наступило самопроизвольное прерывание беременности, у 2 во время родов были наложены щипцы, у 2 произведено кесарево сечение. Существенные изменения отмечены в плаценте: пролиферация, коллагенизация концевых ворсинок, снижение содержания РНК в цитоплазме клеток ворсинок.

А. М. Воробьева и соавторы (1975) провели вирусологические исследования у 47 беременных женщин, больных ревматизмом. У 5 женщин во второй половине беременности возникло обострение ревматической инфекции. Из проб крови, взятых двукратно во время активной фазы ревматизма с интервалом 10—15 дней, изолированы вирусы Коксаки А7. Из органов мертвых плодов (печени, селезенки) выделены вирусы, идентичные изолированным из крови матерей. Три женщины родили в срок. У них из крови и плаценты выделены вирусы Коксаки А7. Новорожденные погибли на 5—7-е сутки после рождения. Из сердца и селезенки выделены вирусы. Осталь-

ные 42 женщины с неактивной фазой ревматизма родили в срок доношенных детей. Вирусы в крови у них не обнаружены.

Таким образом, у женщин, больных ревматизмом, во время беременности может наблюдаться активация персистирующего вируса Коксаки. У беременных женщин с активной фазой ревматической инфекции может возникнуть вирусемия с диссеминацией в органы, в том числе в плаценту. Вирус проходит плацентарный барьер и вызывает внутриутробную инфекцию плода, нарушает его развитие и в отдельных случаях приводит к гибели плода в антенатальном периоде или в первые дни жизни.

Имеющиеся в настоящее время данные вирусологических, серологических и клинических исследований беременных женщин, результаты экспериментов на животных свидетельствуют о том, что вирусные инфекции представляют опасность для матери и плода. По-видимому, все вирусы — возбудители инфекционных заболеваний человека — способны вызывать инфекционный процесс в организме беременных, преодолевать трансплацентарный барьер, и, проникая в плод, обуславливать нарушения его внутриутробного существования и нередко быть причиной антенатальной гибели плода.

Большое значение приобретает изучение показателей, определяющих функциональную интерфероновую активность лейкоцитов в зависимости от состояния иммунологической реактивности организма при вирусных инфекциях во время беременности.

У. И. Бижан, А. М. Воробьева и соавторы (1973) отметили низкую способность лейкоцитов периферической крови к синтезу интерферона у беременных женщин в неактивной фазе ревматизма. Во второй половине беременности титры ИРЛ были выше, чем в первой. У здоровых небеременных женщин и беременных в первой и второй половине беременности активность лейкоцитов к синтезу интерферона высокая.

В. П. Казначеев, А. М. Воробьева и соавторы (1973) определяли активность лейкоцитов к интерферонообразованию у 62 детей в активной фазе ревматизма и установили, что титр ИРЛ у них ниже, чем у здоровых детей

и больных в неактивной фазе ревматизма. Перед выпиской больных из стационара при отсутствии клинических и лабораторных показателей активного ревматического процесса отмечалось статистически достоверное увеличение титров ИРЛ, но они были ниже, чем у здоровых детей того же возраста.

Иные результаты получены Н. Д. Маматабришвили (1978) при обследовании 120 взрослых, больных ревматизмом. У больных в острой фазе заболевания титры интерферона в крови были высокие, особенно при наличии тонзиллита, что автор объясняет персистенцией инфекционного агента.

Нами проведены сравнительные исследования интерферонообразующей активности лейкоцитов у беременных и небеременных женщин, больных ревматизмом. В доступной литературе подобных работ мы не нашли. Между тем такие исследования представляют интерес уже потому, что дополнительный патологический раздражитель, каким является ревматический процесс, может влиять на общую иммунологическую реактивность организма женщин, а следовательно, и на активность лейкоцитов к синтезу интерферона.

Исследования проведены у 47 женщин, больных ревматизмом, и 23 здоровых женщин.

Среди больных ревматизмом в возрасте от 18 до 20 лет было 5, от 21 до 30 лет — 13, от 31 до 40 лет — 17, от 41 до 50 лет — 7, от 51 до 60 лет — 5 человек. Здоровые женщины были в возрасте 18—45 лет.

Давность процесса у больных ревматизмом составляла от 6 мес до 15 лет.

При определении состояния ревматического процесса у больных учитывали выраженность суставного и коленного синдрома, поражения сердца, почек, нервов, биохимические и иммунологические показатели.

С первичным ревмокардитом было 8 женщин. Подострое, вялое течение его наблюдалось у 27 человек, непрерывно рецидивирующее — у 12. Ремиссии у больных длились от 3—4 мес до 1—2 лет и больше. У 5 обследованных во второй половине беременности при обострении ревматического процесса из проб крови, взятых двукратно с интервалом 10—15 дней, выделены вирусы Коксаки А типа 7 (Н. Н. Воробьева и соавт., 1975).

Таблица 11. Титр лейкоцитарного интерферона у больных с различ

Диагноз	Количество больных	Титр лейкоцитарно	
		1:2	1:4 1:8
Здоровые	23	—	4
Ревмокардит первичный			
до лечения	8	4	1
после лечения		—	2
Подострое течение	27		
до лечения		11	13
после лечения		4	13
Непрерывно рецидивирующее течение	12		
до лечения		10	2
после лечения		9	3

Резкое снижение интерферонообразующей активности лейкоцитов крови отмечалось у женщин, больных ревматизмом, по сравнению со здоровыми женщинами. У больных ревматизмом средний геометрический титр лейкоцитарного интерферона при определении *in vitro* был отрицательный ($1:0,36 \pm 0,34$). У большинства больных ревматизмом титры лейкоцитарного интерферона очень низкие. У 27 женщин лейкоциты крови не обладали интерферонообразующей активностью, у 18 показатели титров были от 1:2 до 1:4, лишь у 2 женщин титр достигал 1:8 и 1:16. У здоровых женщин преобладали высокие титры. У 11 из 23 титр лейкоцитарного интерферона составлял 1:64 и 1:128 и у 8 женщин — от 1:16 до 1:32. В контрольной группе мы не отметили такого низкого титра, как 1:2, или отсутствия интерферона.

Средний геометрический титр лейкоцитарного интерферона у больных ревматизмом женщин низкий.

Всем больным ревматизмом в зависимости от формы, активности процесса, степени поражения органов и систем проводили комплексное лечение. При достижении ремиссии не только улучшалось клиническое состояние больных, но и повышался титр лейкоцитарного интерферона. Выраженное повышение титра наблюдали у 16 больных. При непрерывно рецидивирующей форме выявлено

пыми формами ревматизма.

по интерферона		Средний геометри- ческий титр	$\sigma \pm$	$m \pm$	t	P
1:16 1:32	1:64 1:128					
8	11	1:49	1,35	0,26		
2	1	1:5,7	2,8	0,99	- 4,62	<0,001
2	4	1:45	1,68	0,6	0,55	<0,5
3	—	1:4,0	1,62	0,31	27,7	<0,001
8	2	1:10,6	1,87	0,36	15,5	<0,001
—	—	1:0,5	1,11	0,32	39,2	<0,001
—	—	1:0,75	1,34	0,39	32,7	<0,001

стойкое подавление способности к синтезу интерферона в лейкоцитах. Минимальный титр лейкоцитарного интерферона, вплоть до его полного отсутствия, был у 12 больных, у которых наблюдалась выраженная степень активности процесса с генерализованным вовлечением в ревматический процесс многих органов и систем. Повидимому, высокая степень активности процесса обуславливает снижение компенсаторных реакций организма (табл. 11).

Таким образом, значительное подавление синтеза интерферона в лейкоцитах крови отмечалось у 32 из 47 обследованных. Следовательно, у большинства женщин, больных ревматизмом, снижается иммунологическая реактивность организма. Снижение титра интерферона отмечается по мере нарастания активности воспалительного процесса.

Повышение титра интерферона, даже небольшое, является благоприятным признаком и совпадает с ремиссией заболевания.

Следовательно, можно полагать, что уровень продукции лейкоцитарного интерферона отражает степень иммунологических изменений в организме.

Вирусологические исследования крови больных ревматизмом беременных женщин показали, что при нали-

Таблица 12. Титр лейкоцитарного интерферона у больных ревматиз

Срок беременности, нед	Количество женщин	Титр интер				
		—	1:2	1:4	1:8	1:16
До 12	10	5	2	2	1	—
13—20	10	5	2	1	1	1
21—27	13	7	1	1	3	1
28—37	28	10	8	6	2	2
38—41	6	3	—	3	—	—

чии у них вирусемии вирус проходит через эмбриональный барьер и вызывает длительную вирусную инфекцию плода, которая нередко приводит его к гибели. Беременность у больных ревматизмом в активной фазе может прерваться самопроизвольно выкидышем или закончиться в срок, но новорожденные дети чаще всего ослаблены и могут погибнуть в первые дни жизни (Н. Н. Воробьева, А. М. Воробьева и соавт., 1975).

У. И. Бижан, А. М. Воробьева (1973) обследовали 69 здоровых беременных женщин и 67 больных ревматизмом.

В возрасте до 20 лет были 42 женщины, от 21 до 25 лет — 60, от 26 до 35 лет — 34 женщины.

У здоровых беременных женщин в срок беременности до 20 нед средний геометрический титр ИРЛ составлял $1 : 13,9 \pm 0,6$, от 13 до 20 нед — $1 : 39,0 \pm 0,6$, от 21 до 27 нед — $1 : 7,5 \pm 0,8$, от 28 до 37 нед и к моменту родов (38—41 нед) — $1 : 39,0 \pm 1,19$. Это свидетельствует о том, что у здоровых женщин во время беременности лейкоциты крови обладают способностью постепенно увеличивать синтез интерферона (максимально перед родами). Из 67 беременных женщин, больных ревматизмом, у 30 лейкоциты крови в течение всей беременности не обладали такой способностью. У остальных женщин интерферон был обнаружен, но титры его были низкими (табл. 12). Средний геометрический титр ИРЛ был отрицательный в течении всего процесса беременности и лишь перед

мом женщины в разные сроки беременности

ферона				Средний геометрический титр	$\sigma \pm$	$m \pm$	t	P
1:32	1:64	1:128	1:256					
—	—	—	—	1:0,7	1,1	0,35		
—	—	—	—	1:0,9	1,44	0,46	1,08	< 0,2
—	—	—	—	1:2,1	1,51	0,42	2,5	< 0,02*
—	—	—	—	1:0,93	1,41	0,27	0,98	< 0,2
—	—	—	—	1:2	1,0	0,42	1,73	< 0,2

родами составлял 1:2. Следовательно, активность лейкоцитов к синтезу интерферона у беременных женщин, больных ревматизмом, в 19,5 раза ниже, чем у здоровых беременных женщин. Все это говорит об угнетении иммунологической защиты у женщин, больных ревматизмом.

У. И. Бижан, А. М. Воробьева (1973) изучали активность синтеза интерферона у лейкоцитов плода. С этой целью определяли титр ИРЛ артериальной крови плода, взятой из вены пуповины сразу после рождения его. По данным литературы (В. Д. Соловьев, Т. А. Бектимиров, 1970), в артериальной крови плода лейкоцитарный интерферон содержится в титре 1:9,2.

Интерес к изучению интерферона в артериальной крови плода объясняется тем, что кровь, взятая из вены пуповины, является плодовой кровью и в значительной мере отражает влияние на нее плаценты. По-видимому, состояние интерферонообразующих механизмов системы мать — плацента — плод отражает уровень ее противовирусной защиты, способности предотвращения репродукции вируса в клетках тканей и органов плода после проникновения их через плацентарный барьер.

Интерферонообразующую активность лейкоцитов артериальной крови плода мы изучали в 46 случаях беременности, протекающей физиологически, и 38 случаях беременности при ревматизме.

Средний геометрический титр ИРЛ артериальной

Таблица 13. Содержание лейкоцитарного интерферона в артериальной крови плода здоровых и больных ревматизмом женщин

Титр интерферона	Количество обследуемых	
	Здоровые беременные	Беременные, больные ревматизмом
—	3	15
1:2	3	15
1:4	15	7
1:8	11	1
1:16	5	—
1:32	6	—
1:64	2	—
1:128	1	—
Средний геометрический титр	1:7,5	1:0,44
$\sigma \pm$	1,69	0,87
$m \pm$	0,25	0,14
t		8,47
P		<0,001

крови плода здоровых женщин составлял $1:7,5 \pm 0,25$. У плодов женщин, больных ревматизмом, активность лейкоцитов к синтезу интерферона настолько низкая, что средний геометрический титр ИРЛ артериальной крови отрицателен (табл. 13).

У больных ревматизмом женщин лейкоциты артериальной крови плода продуцируют меньше интерферона, чем таковые при физиологической беременности. Интерферонообразующая активность лейкоцитов в артериальной крови плода в 3 раза меньше активности лейкоцитов крови матери.

При исследовании лейкоцитов артериальной крови плодов средний геометрический титр интерферона был равен $1:7 \pm 0,25$, у рожениц — $1:22,6 \pm 0,29$. Результаты исследований свидетельствуют о низком иммунологическом барьере крови, поступающей от плаценты к плоду.

У беременных женщин с низкой интерферонопродуцирующей активностью лейкоциты артериальной крови плода не обладают интерферонопродуцирующей способностью или синтезируют интерферон в незначительном количестве (табл. 14). Эти данные указывают на угнетение у матери и плода иммунитета к вирусу Коксаки, в связи с чем возрастает вероятность поражаемости организма плода вирусами, проникающими через плацентарный барьер.

По венозной крови плода (артерии пуповины) в большей мере можно судить о содержании интерферона в организме плода. Для исследований были взяты лейкоциты из венозной крови 42 плодов при физиологической беременности и 38 плодов, родившихся у жен-

щин, больных ревматизмом. Средний геометрический титр ИРЛ венозной крови плода при физиологической беременности равен $1:8,6 \pm 0,03$ и существенно не отличается от среднего геометрического титра ИРЛ артериальной крови плода, но снижен по сравнению с венозной кровью матери.

Отсутствие статистических различий между титрами ИРЛ артериальной и венозной крови плода дает основание полагать, что в процессе продвижения крови через организм плода, а также по плаценте интерферонообразующая активность лейкоцитов существенно не изменяется и находится при физиологической беременности в пределах постоянных показателей (см. табл. 14).

Низкая интерферонообразующая активность лейкоцитов артериальной и венозной крови плода указывает на недостаточную интерферонообразующую активность лейкоцитов новорожденных, что может быть одной из причин высокой восприимчивости новорожденных детей к вирусной инфекции.

Исследования по определению образования интерферона лейкоцитами венозной крови у больных ревматизмом женщин позволили установить угнетение способности лейкоцитов к синтезу интерферона. Средний геометрический титр ИРЛ отрицательный.

В венозной крови плода (артерия пуповины) у женщин, больных ревматизмом, способность лейкоцитов к синтезу интерферона резко снижена по сравнению с венозной кровью плода при физиологической беременности (табл. 15). Если учесть, что способность лейкоци-

Таблица 14. Показатели лейкоцитарного интерферона крови матерей и артериальной крови плодов при физиологической беременности

Титр лейкоцитарного интерферона	Количество случаев	
	Венозная кровь матери	Артериальная кровь плода
—	3	3
1:2	5	3
1:4	7	15
1:8	8	11
1:16	7	5
1:32	8	6
1:64	12	2
1:128	18	1
1:256	1	—
Средний геометрический титр	1:22,6	1:7
$\sigma \pm$	2,41	1,69
$m \pm$	0,29	0,25
t		4,49
P		<0,001

Таблица 15. Содержание лейкоцитарного интерферона в венозной крови плода при физиологической беременности и ревматической инфекции

Титр лейкоцитарного интерферона	Количество случаев	
	Беременность у здоровых женщин	Беременность у больных ревматизмом
—	—	15
1:2	5	12
1:4	12	9
1:8	9	2
1:16	4	—
1:32	9	—
1:64	3	—
1:128	—	—
Средний геометрический титр		
$\sigma \pm$	1:8	1:0,63
$m \pm$	0,23	4,3
t	0,03	0,6
P		11,1
		<0,001

Содержание интерферона при экспериментальной вирусной инфекции Коксаки А7 у беременных кроликов

Проявление вирусной инфекции зависит от макроорганизма, свойств вируса, его способности вызывать вирусемию, размножения в органах и тканях, а также от взаимодействия, которое возникает между организмом и вирусом при длительном его пребывании в организме. Чтобы понять механизмы взаимодействия вируса и организма, мы изучали экспериментальную вирусную инфекцию Коксаки А7 у беременных кроликов:

У небеременных кроликов-самок воспроизвели экспериментальную острую и хроническую инфекцию Коксаки А7.

Известно, что физиологически протекающая беременность у животных сопровождается перестройкой об-

тов к синтезу интерферона в крови, поступающей от плаценты к плоду, также угнетена, то можно сделать заключение об угнетении общебиологической активности системы мать — плацента — плод во время родов у женщин, больных ревматизмом.

Поскольку у больных ревматизмом женщин нами обнаружен в крови вирус Коксаки А7, то низкая интерферонообразующая активность крови свидетельствует о потенциально высокой восприимчивости новорожденных к вирусам указанной группы, что может оказать отрицательное влияние на исход беременности и родов.

менных процессов, гормональными, нейрогенными изменениями, изменениями иммунной реактивности. Следовательно, беременные животные реагируют на вирусную инфекцию иначе, чем небеременные. Кроме того, беременность может оказывать стрессовые воздействия на организм и активировать ранее скрытые патологические процессы. Причем чувствительность беременных животных ко многим возбудителям инфекционных болезней выше, чем небеременных.

Для воспроизведения вирусной инфекции у кроликов использовано два штамма вирусов, выделенных из крови больных ревматизмом.

Высоковирулентный по цитопатическому действию в культуре КЭЧ (фибробласты эмбриона человека) штамм 6 с титром $lg\ 7,5\ ТЦД_{50}$ выделен от больного ревматизмом в активной фазе, менее вирулентный штамм 223 с титром $lg\ 3,2\ ТЦД_{50}$ — от больного с неактивной фазой заболевания.

Вирусосодержащей культуральной жидкостью в дозе 0,5 — 1 мл внутривенно заражали взрослых кроликов породы шиншилла (массой 1,5—2 кг). Исследование крови у животных на обнаружение вируса, определение его концентрации проводили прижизненно методом титрования крови в клеточной культуре КЭЧ через каждые 2 дня на протяжении срока наблюдения.

В первой серии опытов заражено 8 кроликов штаммом 6, из них 6 самок и 2 самца. Животных наблюдали в течение 390 дней, а затем их забивали, брали внутренние органы на реизоляцию вируса.

У всех животных установлена вирусемия, напряженность которой в динамике процесса была различно выражена. Средний геометрический титр колебался от $lg\ 2,21 \pm 0,59$ до $lg\ 0,17 \pm 0,17\ ТЦД_{50}$ ($P < 0,001$). Через 24 ч после заражения средний геометрический титр вируса у животных в крови был равен $lg\ 4,66\ ТЦД_{50}$. Затем последовало снижение титра и на 10-й день он был равен $lg\ 1,82 \pm 0,7\ ТЦД_{50}$. В последующие сроки до конца наблюдения у всех животных отмечали длительную вирусемию, которая протекала с волнообразным изменением концентрации вируса в крови. Периоды повышения содержания вируса чередовались со снижением и даже полным его исчезновением. Таких подъемов и спадов концентрации вируса в крови животных в дина-

мике процесса отмечалось 3—5 и продолжительность их колебалась от 10 до 70 сут.

Один кролик (№ 4) погиб на 100-й день после заражения. Титр вируса за день гибели составлял $\lg 2,9$ ТЦД₅₀. Из тканей сердца, печени, селезенки животного реизолирован вирус в концентрации соответственно $\lg 2$, $3,4$ ТЦД₅₀. Оставшиеся 7 кроликов с длительной вирусемией были забиты на 390-й день после заражения. У всех животных из печени, почек, селезенки, сердца реизолированы вирусы в концентрации от $\lg 2,5$ до 4 ТЦД₅₀/мл.

Вторая серия опытов проведена с 11 кроликами, зараженными штаммом 223. У всех животных также исследовали кровь на обнаружение вируса в динамике процесса в вышеуказанные сроки. Через 24 ч после заражения вирус выявлен в крови у всех животных в высокой концентрации. Средний геометрический титр вируса был равен $\lg 3 \pm 0,21$ ТЦД₅₀/мл, в последующие дни он стал снижаться и на 20-й день после заражения составлял $\lg 0,76 \pm 0,25$ ТЦД₅₀/мл. Такой низкий титр вируса в крови животных сохранялся до 80 дней. Затем наблюдалось повышение его до $\lg 1,51 \pm 0,48$ ТЦД₅₀/мл на 100-й день после заражения. На 130-й день 9 кроликов были забиты.

Из сердца, печени, селезенки, почки реизолированы вирусы в концентрации $\lg 1,5$ —3 ТЦД₅₀/мл. Два кролика оставались под наблюдением до 310 дней. В течение этого срока у обоих животных содержание вируса в крови колебалось от $\lg 1$ —2,4 ТЦД₅₀/мл до неопределяемых величин.

Таким образом, у всех кроликов, зараженных вирусом Коксаки А7 (штаммами 6 и 223), возникла хроническая инфекция с длительной вирусемией волнообразного характера, чередованием подъемов и спадов концентрации вируса в крови. Вирусемия у кроликов, зараженных штаммом 6, была большей напряженности и интервалы с низкой концентрацией вируса в крови у них были короче, чем у животных, зараженных штаммом 223.

Реизоляция вируса из печени, почек, селезенки, сердца, лимфатических узлов животных, забитых в разные сроки инфекции, указывает на диссеминацию вируса в организме.



Рис. 1. Иммунофлуоресцентное свечение вирусного антигена в лейкоцитах крови кролика, зараженного вирусом Коксаки А7:

а — группы лейкоцитов крови; б — одиночного лейкоцита

Одновременно с определением вирусемии у всех животных проводили исследования с целью выявления вирусного антигена в лейкоцитах крови с помощью иммунофлуоресценции (МФА), непрямым методом с использованием иммунных сывороток против штаммов 6 и 223. Препараты готовили из поверхностной пленки проб крови кроликов в динамике процесса (рис. 1).

Уже в препаратах крови, приготовленных через 24—48 ч после заражения животных, обнаружено свечение отдельных лейкоцитов. Наиболее яркое свечение наблюдалось по периферии лейкоцитов в виде тонкого блестящего ободка. Центральная часть светилась менее ярко. В дальнейшем количество лейкоцитов с ярким свечением увеличивалось, определялись целые скопления их. Ярко светящиеся лейкоциты отмечались в препаратах крови кроликов, взятых в разные сроки, в первые дни инфекции, на 120, 300, 320-й дни. Полученные данные показывают, что вирус Коксаки А7 в крови инфицированных животных адсорбируется на поверхности лейкоцитов, проникает внутрь и длительно в них сохраняется.

У всех взятых в опыт кроликов перед заражением определяли показатели интерферона в лейкоцитах *in vitro*. Активность лейкоцитов к синтезу интерферона была низкой. Титр ИРЛ колебался от 1:32 до 1:512. Средний титр ИРЛ составлял $1:147 \pm 1,3$.

В лейкоцитах крови, взятой у 23 кроликов на 3-й день после заражения штаммом 6, интерферонообразующая активность снизилась. Средний геометрический титр интерферона уменьшился в 2 раза. В последующие

сроки отмечено неуклонное снижение титра ИРЛ у всех животных. На 21-й день после заражения у преобладающего количества кроликов синтез интерферона в лейкоцитах не наблюдался. Средний геометрический титр ИРЛ был отрицательным ($1:0,9 \pm 0,71$). На 26-й день у 2 животных интерферонообразующая способность лейкоцитов восстановилась, но титры ИРЛ были низкие ($1:2$). Средний геометрический титр ИРЛ продолжал оставаться отрицательным. В последующие дни инфекции у всех кроликов, за исключением 1, синтез интерферона прекратился и в течение всего срока наблюдения (390 дней) интерферонообразующая функция лейкоцитов не восстанавливалась. У кролика № 6 интерферонообразование на низком уровне продолжалось до 65-го дня инфекции. До 115-го дня синтез интерферона не наблюдался, но на 133-й и 136-й дни интерферон был выявлен в низком титре — $1:2$ и $1:4$. В последующих исследованиях до 390-го дня лейкоцитарный интерферон не обнаруживался.

Аналогичные результаты получены при заражении 16 кроликов штаммом 223. Средний геометрический титр ИРЛ для животных этой группы до заражения составлял $1:157,2 \pm 32,5$. После заражения вирусом у кроликов уже в первые дни инфекции начинается снижение синтеза интерферона лейкоцитами. Преобладающее число животных полностью утрачивают это свойство на 17-й день после заражения.

Полученные результаты показывают, что при экспериментальной инфекции Коксаки А7 у кроликов в самом начале инфекции резко снижается, а затем и исчезает способность лейкоцитов синтезировать интерферон. В эти дни инфекции уменьшается концентрация вируса в крови животного, но низкий титр лейкоцитарного интерферона, вероятно, не обеспечивает гибели вируса в организме.

Вирус в низком титре продолжает циркулировать в крови, а утрата свойства синтезировать интерферон лейкоцитами способствует сохранению вируса в организме и возникновению хронической инфекции с длительной вирусемией и диссеминацией во внутренние органы. Это подтверждается обнаружением вирусного антигена в МФА непрямым методом с иммунной сывороткой против штаммов 6 и 223, а также реинокуляцией вируса из орга-

нов тканей животных, забитых на 210-й, 310-й и 390-й дни после заражения животных вирусом.

На основании полученных данных можно полагать, что блокада синтеза интерферона лейкоцитами индуцируется вирусом в процессе его взаимодействия с организмом во время инфекции. Подавление, а затем и блокада синтеза интерферона лейкоцитами, очевидно, способствуют переходу острой инфекции в хроническую и длительной персистенции вируса в организме.

Б. М. Корсантия (1976) установил, что интерферон, вырабатываемый в организме беременных животных (мышей, кроликов) под влиянием введенного вируса, может переходить к плоду трансплацентарно и защищать новорожденных от летальной инфекции. Интерферон поступает к новорожденным животным с материнским молоком, о чем свидетельствует снижение летальности среди сосунков от матерей с индуцированным вирусом повышенным интерферогенезом.

Кроме того, плод сам, видимо, способен продуцировать интерферон. Об этом свидетельствует то, что различные эмбриональные клетки являются стандартным источником интерферона *in vitro*. Существенным фактом является зависимость интерферообразовательной способности и чувствительности к действию интерферона от возраста эмбрионов. Клетки молодых эмбрионов, тестируемые *in vitro*, также меньше чувствительны к действию интерферона.

Подобные результаты получены в экспериментах с 7- и 19-дневными мышинными эмбриональными клетками и клетками тканей человека различной степени зрелости: эмбриональными, фетальными, неонатальными; последние были более чувствительны к интерферону при введении вируса везикулярного стоматита (К. М. Siewers и соавт., 1970).

Введение индуктора интерферона полинуклеотидного комплекса поли И:Ц беременным кроликам приводит к повреждению плодов, их гибели и рассасыванию. Предполагают, что это связано с токсическим действием индуктора или влиянием индуцированного им большого количества интерферона. С известной долей вероятности можно предположить, что такое повышение токсичности индуктора может быть обусловлено предварительной обработкой плодов интерфероном, индуцированным

в организме матери и плода внутривидовыми антигенными факторами, которые наблюдаются при беременности. Об этом свидетельствуют также данные W. E. Stewart и соавторов (1972, 1973). Однако в настоящее время имеются работы, показывающие, что донорский и плацентарный гамма-глобулин могут быть индукторами интерферона в организме животных так же, как полисахаридные комплексы типа гиалуроновой кислоты (Р. Х. Оганесян, 1970; В. Н. Середя, 1972). С. К. Rinaldo и соавторы (1976) при заражении коров в разные сроки беременности вирусом бычьей диареи определяли интерферон после заражения в сыворотке крови коров и сыворотке крови и внутренних органах плодов в течение 70 дней. У коров, зараженных на 65—115-й дни или 149—150-й дни, интерферон в сыворотке крови обнаруживали на 2—9-й день (с максимумом на 4-й день) после заражения. У плодов интерферон обнаружен в сыворотке крови на 13—21-й день после заражения коров, во внутренних органах коров — на 4—21-й день.

При совместном культивировании *in vitro* ткани двух линий мышей, имеющих внутривидовые антигенные различия, наблюдалась выработка интерферона без дополнительной индукции (G. E. Gifford и соавт., 1971).

Данные литературы позволяют предполагать, что под влиянием беременности система интерферона претерпевает определенные функциональные изменения, которые, в свою очередь, отражаются на течении беременности, состоянии матери и плода.

Мы проводили исследования со штаммами 6 и 223 вируса Коксаки А7. Было заражено 29 самок кроликов в первой половине беременности и 11 самок — во второй половине. Вирус вводили подкожно по 0,5 и 1 мл культуральной вирусосодержащей жидкости с культуры КЭЧ и титром вируса 10^7 ТЦД₅₀/мл. У всех самок брали кровь для исследования на обнаружение вируса через каждые 2 дня до конца беременности и после родов до конца срока наблюдения. У мертворожденных плодов, погибших и забитых кроликов исследовали внутренние органы (печень, почки, селезенку, сердце, легкие, матку, яичники, плаценту) на обнаружение вируса в культур КЭЧ и обнаружение вирусного антигена в МФА непрямым методом с иммунными сыворотками против штаммов 6 и 223.

Все выделенные штаммы идентифицировали в реакции нейтрализации с иммунными сыворотками против штаммов 6 и 223.

Из 29 зараженных вирусом самок в первой половине беременности только 2 родили живых крольчат, у 10 самок были выкидыши. Из 9 самок, забитых в разные сроки, у 8 отмечены патологические изменения (недоразвитые эмбрионы).

При заражении во второй половине беременности потомство получено у 1 самки. У 9 животных плоды погибли внутриутробно.

У всех зараженных самок установлено наличие вирусемии с титром вируса в крови Ig 3—4 ТЦД₅₀/мл. Вирус Коксаки А7 был изолирован из органов мертворожденных плодов и крови новорожденных крольчат.

Результаты, полученные при внутривенном заражении самок, показали, что вирус циркулирует в крови у всех животных. Вирус был реизолирован из печени (9 животных), почек (4), сердца (12), селезенки (19), в единичных случаях из легких, мышц, стенки кишки. Все это указывает на генерализованную диссеминацию вируса в организме зараженных животных. Выделение вируса из плаценты (16 кроликов), яичников (5), матки (8) свидетельствует о проницаемости маточно-плацентарного барьера для вирусов Коксаки А7. Концентрация вируса в этих органах высокая. В большинстве случаев на ткани приходится вируса в количестве 2—3 ТЦД₅₀/мл. В отдельных случаях в плаценте и матке вируса достигал Ig 4—5 ТЦД₅₀/мл, что свидетельствует не только о прохождении вируса по биологической системе мать — плацента — плод, но и о его размножении в органах, составляющих эмбриональный барьер.

При вирусологических исследованиях 181 новорожденного и эмбрионов, родившихся от самок во время экспериментальной вирусемии, изолирован вирус из крови и внутренних органов, идентичный исходному вирусу, которым были заражены самки. У 65 животных вирус был выделен из селезенки, что подтверждает его лимфотропные свойства, у 30 — из печени и у 29 — из тушек плодов.

Наличие высокого титра вируса в крови способствует накоплению его в органах не только матери, но и плода. Важное значение для изучения путей передачи вируса от матери к плоду приобретают результаты исследований

артериальной и венозной крови плода, полученной во время операции у беременных самок. Вирус выделен у 27 оперированных беременных самок из крови вены и артерии пуповины в титре Ig 2,4 ТЦД₅₀. Следовательно, можно считать, что эмбрион получает вирус от матери гематогенным путем. В органах и тканях плода вирус интенсивно размножается и может, по-видимому, поступать обратно в плаценту и даже в организм матери. Таким образом, на протяжении всей беременности не исключается циркуляция вируса гематогенным путем от матери в плаценту, затем с артериальной кровью (вена пуповины) к плоду и обратно с венозной кровью (артерия пуповины) в плаценту и, возможно, в организм матери. Почти во всех случаях вирус выделяется из эмбрионов и органов в высоком титре. Степень поражения плодов одного помета различная. У некоторых плодов вирус не выделялся, у других титр его достигал значительных величин. Это позволяет говорить об индивидуальной чувствительности плодов к вирусной инфекции. Исследования различных плодов показали, что наиболее часто вирус выделяется из печени, что, возможно, связано с особенностями кровообращения в этом органе, получающем чистую артериальную кровь из плаценты в первую очередь.

В экспериментах на беременных кроликах мы изучали влияние инфекции Коксаки А7 на организм матери. При заражении беременных самок штаммом 6, у них возникала длительная вирусемия с чередованием повышения концентрации вируса в крови и снижением ее до исчезновения вируса. Вирусемия наблюдалась при заражении в первой и во второй половине беременности. Мы не отметили различия в характере и интенсивности ее течения в зависимости от срока беременности.

Меньшая интенсивность вирусемии, более продолжительные интервалы снижения концентрации вируса в крови установлены у животных при заражении их штаммом 223, обладающим меньшей вирулентностью, чем штамм 6. Среди зараженных штаммом 223 в первую половину беременности погибло 2 кролика, а среди зараженных штаммом 6 — 5.

У беременных самок, зараженных вирусом в первой и во второй половине беременности, синтез лейкоцитарного интерферона уменьшается уже в первые дни после

заражения. У 16 кроликов, зараженных вирусом Коксаки А7 (штаммом 6 и 223) в первой половине беременности, титр ИРЛ до заражения был высоким (от 1:32 до 1:512). Средний геометрический титр равен $1:97 \pm 0,9$. На 3-й день после заражения у 7 кроликов титр ИРЛ снизился в 2, 4, 8, 16 раз, у 8 животных оставался без изменения, у 1 — повысился в 2 раза. В последующие дни он продолжал уменьшаться и на 11-е сутки от начала инфекции у преобладающего большинства животных был равен 1:32 и 1:2, а у 1 кролика на 20-й день после заражения оставался высоким (1:64), но затем также стал постепенно снижаться и на 50-й день после заражения был равен 1:2. После 60 дней присутствие интерферона в лейкоцитарной взвеси совсем не обнаруживалось до забоя кроликов на 78-й день. На 40-й день после заражения средний геометрический титр ИРЛ у всех животных уменьшился до 1:3 и 1:5,7, а в последующие сроки до дня забоя был отрицательным.

Такое же снижение титра интерферона в течение нескольких дней развития вирусной инфекции наблюдали у кроликов, зараженных во второй половине беременности. На 20-й день после заражения средний геометрический титр ИРЛ у животных был отрицательным до конца беременности.

Таким образом, у кроликов, зараженных вирусом Коксаки А7, уже в начале инфекции угнетается продукция интерферона лейкоцитами до полного прекращения его синтеза. Подобные изменения наблюдаются у небеременных кроликов, зараженных вирусом Коксаки А7, у которых также в начале инфекции продукция интерферона лейкоцитами снизилась в 2, 3, 8, 16 раз по сравнению с первоначальными титрами.

Беременные животные, зараженные вирусом, чаще погибают после выкидышей мертвыми плодами. К моменту прерывания беременности у них возрастает концентрация вируса в крови. Так, у самки, зараженной на 14-й день беременности штаммом 6 в дозе 1 мл с титром $1g 7$ ТЦД₅₀, внешне заболевание не проявлялось, но при исследовании крови у нее была установлена вирусемия. Титр вируса в крови на 3-й день после заражения составлял 3 ТЦД₅₀, титр ИРЛ — 1:32 по сравнению с первоначальным 1:512. На 6-й день инфекции, т. е. на 20-й день беременности, самка родила 8 мертвых плодов.

Титр ИРЛ во время родов был равен 1:64, после родов вновь уменьшился и за день гибели животного был меньше 1:2. Из плаценты реизолирован вирус в концентрации lg 4 ТЦД₅₀. Вирус был реизолирован из сердца одного плода в титре lg 4 ТЦД₅₀.

У самки, зараженной на 6—7-й день беременности, на 3-й день после заражения титр вируса в крови составлял lg 3,7 ТЦД₅₀. Затем его концентрация снизилась до неопределяемых величин, но при исследовании за день гибели животного равнялась lg 5,5 ТЦД₅₀. Титр ИРЛ до заражения у этого кролика составлял 1:64, во время инфекции он уменьшился и за 2 дня до гибели был равен 1:2. На 20-й день беременности самка родила 3 мертвых плода и на 2-й день после родов погибла. Развитие плодов, по-видимому, прекратилось на 10—11-й день беременности, т. е. на 3—4-й день после заражения, плоды имели длину всего 2—6 см, волосистой покров отсутствовал, все они были мацерированные. В матке при вскрытии обнаружены еще 3 плода той же длины. Вирусы реизолированы из печени, селезенки, плаценты, яичников в концентрации lg 3,4 ТЦД₅₀. У плодов вирусы выделены из печени в титре lg 2 ТЦД₅₀.

У самки, зараженной во второй половине беременности (на 20-й день) вирусом в дозе 1 мл с титром lg 4 ТЦД₅₀, отмечено быстрое снижение синтеза интерферона лейкоцитами. На 20-й день после заражения и в последующие дни интерферон в лейкоцитах не обнаруживался. На 25-й день после заражения самка родила 6 мертвых плодов длиной 4—9 см. На 3-й день после родов животное погибло. У плодов вирус реизолирован из печени и непосредственно из тушки (титр lg 4 ТЦД₅₀ и lg 3 ТЦД₅₀).

Таким образом, введение вируса Коксаки (штамм 6 и 223) кроликам в первую и во вторую половину беременности вызывает у животных острую инфекцию с вирусемией высокой напряженности. Спустя короткий срок от начала заражения (10—12 дней) течение беременности нарушается, происходит инфицирование плодов, развитие у последних патологических изменений, нередко антенатальная гибель. В этих случаях беременность прерывается, наблюдаются выкидыши или рождение мертвых плодов. При заражении во вторую половину беременности выкидыши возникают реже, чем при зараже-

нии в первую половину. Чаще беременность заканчивается в срок или роды наступают позже, в 37—40 дней и больше, но кролики рождаются мертвые и недоразвитые. В нескольких случаях мы наблюдали гибель самок до родов. При вскрытии в матке обнаруживались недоразвитые плоды.

Гибель новорожденных кроликов в ранние сроки неонатального периода свидетельствует о проникновении вируса через плаценту в организм плодов.

Во всех проведенных нами исследованиях вирус вводили кроликам, у которых беременность до этого развивалась физиологически. Возникшая вирусная инфекция Коксаки А протекала остро с вирусемией и диссеминацией вируса почти во все органы и ткани. У всех зараженных животных беременность прерывалась досрочно и плоды были мертвыми. При заражении в поздний срок беременности (на 20—20-й дни) роды наступали, но кролики рождались чаще мертвыми, а живые обычно погибали в 1-е сутки после рождения. В отдельных случаях самки погибали во время родов или спустя несколько дней после них. Некоторые кролики после родов или прерванной беременности оставались живыми, острая инфекция у них переходила в хроническую с волнообразной вирусемией, чередованием подъемов и снижений концентрации вируса в крови. Титр ИРЛ у них был низкий или совсем не определялся. В сыворотке крови преобладающего большинства кроликов обнаружены вируснейтрализующие антитела против штаммов 6 и 223, но титр их был низким — 1:10 и 1:20.

У всех животных определяли интерферонообразующую активность лейкоцитов крови в динамике беременности и после родов в течение всего срока наблюдения.

Под наблюдением было 7 самок с хронической инфекцией Коксаки А7. После родов к самке в садок помещали здорового кролика-самца на сутки, затем его отсаживали и проводили наблюдения за самкой. У некоторых самок в течение года и больше воспроизведено 3 и больше беременностей.

У большинства самок беременность развивалась внешне нормально, но вирусемия усиливалась и во время родов титр вируса в крови колебался. Титр ИРЛ у всех кроликов составлял меньше 1:2 или был отрицательным. У некоторых животных на 20-й день наступали прежде-

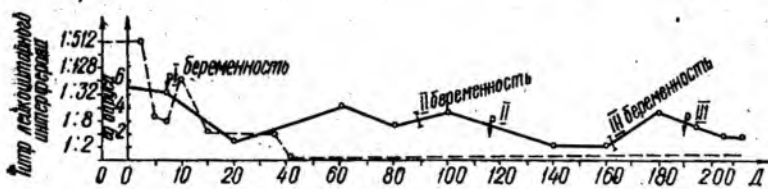


Рис. 2. Титр лейкоцитарного интерферона и вируса в крови при хронической вирусной инфекции у кролика:

— вирус, ——— интерферон, Р — роды

временные роды мертвыми, недоношенными плодами. Если кролики рождались живыми, то они погибали в течение первых часов или суток после рождения. В большинстве случаев роды наступали в срок, но новорожденные были недоразвитые, ослабленные и погибали в первые 24 ч или последующие 2—4 сут. При вирусологических исследованиях органов плодов вирус обнаружено почти у всех в печени, селезенке, сердце в титре $lg 2 - 3$ ТЦД₅₀/мл.

Для иллюстрации приводим описание течения беременности при хронической инфекции у 3 кроликов.

Самка здоровая, массой 2 кг, беременность 20 дней. Заражена вирусом Коксаки А7 внутривенно дозой 1 мл с титром $lg 5,3$ ТЦД₅₀/мл. Титр ИРЛ до заражения равен 1:512. На 3-й день после заражения титр вируса в крови — $lg 5$ ТЦД₅₀/мл, титр ИРЛ снизился до 1:8. На 7-й день после заражения, т. е. на 27-й день беременности, самка родила 8 мертвых крольчат. Во время родов титр ИРЛ низкий (1:8), но после родов он увеличился (1:64). Титр вируса в это время — $lg 5$ ТЦД₅₀/мл. После родов самка медленно поправлялась, но титр вируса на 20-й день инфекции и на 13-й день после родов снизился до $lg 1,5$ ТЦД₅₀/мл, титр ИРЛ уменьшился до 1:2. На 40-й день инфекции и на протяжении всего последующего срока исследования титр ИРЛ был отрицательным, синтез его у лейкоцитов не обнаруживали. Вирусемия у кролика приняла волнообразный характер с периодическим чередованием подъемов и спадов уровня концентрации вируса в крови. На 90-й день инфекции у самки воспроизведена вторая беременность. Внешне она протекала нормально, но на 10-й день беременности отмечено повышение титра вируса в крови, на 117-й день инфекции самка родила 4 недоношенных мертвых крольчат (27-й день беременности). Титр ИРЛ до родов и после родов отрицательный. После родов титр вируса в крови снизился до $lg 1$ ТЦД₅₀/мл, самка поправилась. Вирусемия низкой напряженности оставалась до 160-го дня инфекции, когда у самки была воспроизведена третья беременность. Она вызвала усиление вирусемии, и на 28-й день беременности самка родила 4 недоношенных мертвых крольчат (рис. 2).

Самка здоровая, массой 2400 г, беременность 15 дней. Заражена вирусом Коксаки А7 внутривенно дозой 1 мл с титром $\lg 7,44$ ТЦД₅₀/мл. Титр ИРЛ до заражения — 1:128. На 10-й день после заражения концентрация вируса в крови была небольшая — $\lg 1$ ТЦД₅₀/мл, активность лейкоцитов к синтезу интерферона резко снизилась, титр ИРЛ составлял 1:16. На 15-й день после заражения, т. е. на 28-й день инфекции, самка родила 8 плодов длиной 7, 8, 4, 9, 10, 10, 8, 6 см, что указывает на быстрое возникновение внутриутробной инфекции и раннюю гибель плодов. После родов животное быстро поправилось, концентрация вируса в крови уменьшилась до неопределяемых величин, активность лейкоцитов к синтезу интерферона падала и на 60-й день при отсутствии вируса в крови титр ИРЛ снизился до 1:2, а затем стал отрицательным.

На фоне спада вирусемии у самки была воспроизведена вторая беременность, которая, по-видимому, способствовала усилению вирусемии. Наличие вируса в крови отмечалось постоянно с незначительными колебаниями концентрации — повышением или снижением. Титр ИРЛ отрицательный. На 29-й день беременности самка родила мертвые плоды длиной 4, 3; 7, 9 см, что указывает на гибель их при внутриутробной инфекции в первую половину беременности.

Третья беременность у самки воспроизведена на 160-й день инфекции при наличии вирусемии с низкой концентрацией вируса в крови — $\lg 1$ ТЦД₅₀/мл, при отрицательном титре ИРЛ. И в этом случае беременность вызвала усиление напряженности вирусемии. На 20-й день беременности самка родила 4 недоношенных мертвых плода длиной 5, 7, 8, 9 см. Во время родов был обнаружен лейкоцитарный интерферон, но низкого титра — меньше 1:2. Титр вируса в крови во время родов и после колебался от $\lg 4,3$ до $\lg 2$ ТЦД₅₀/мл, а титр ИРЛ оставался меньше 1:2.

Самка здоровая, массой 2,3 кг, беременность 10 дней. Заражена внутривенно вирусом Коксаки А7 дозой 1 мл с титром $\lg 2,2$ ТЦД₅₀/мл. Титр ИРЛ — 1:32. Роды наступили на 25-й день беременности. Родила 3 мертвых плода длиной 5, 7, 7 см. Во время родов концентрация вируса в крови увеличилась, но уровень интерферона снизился до неопределяемых величин, после родов титр ИРЛ повысился до 1:2. Вторая беременность вызвала усиление вирусемии до титра $\lg 5,2$ ТЦД₅₀, титр ИРЛ оставался равен 1:2. При дальнейшем развитии беременности вирусемия была той же напряженности, а активность лейкоцитов к синтезу интерферона снизилась до титра ниже определяемых величин. Преждевременные роды наступили на 20-й день беременности, т. е. на 37-й день инфекции. Самка родила 3 недоношенных живых крольчат, которые погибли в 1-е сутки жизни. Через 2 сут после родов у самки воспроизведена третья беременность, а на 11-й день беременности самка родила 3 плода, которые погибли в 1-е сутки жизни. На 2-й день после родов самка погибла.

Таким образом, при хронической инфекции Коксаки А7 течение беременности и исход для плодов и матери зависят от индивидуальных свойств организма самки, плодов, так как заболевание протекает при снижении или отсутствии у лейкоцитов интерферонообразующей актив-

ности, а следовательно, снижении всей иммунологической активности организма.

Наши исследования подтверждают отрицательное влияние вирусной инфекции Коксаки А7 на течение беременности и родов у животных. Заражение кроликов вирусом в первую половину беременности ведет к выкидышам и гибели большинства животных. Подобные изменения наблюдаются при заражении животных во вторую половину беременности, причем гибель плодов наступает на 5—6-й день развития у них вирусной инфекции. Гибель матери чаще наступает на 3—4-й день после родов.

Нахождение вируса в крови, поступающей к матке, а также в крови, поступающей от плаценты к плоду по вене пуповины (взятой нами во время операции при наличии живого плода), дает основание полагать, что заражение плода в период внутриутробного развития происходит гематогенным путем и зависит от степени адаптации биологической системы мать — плацента — плод. У лейкоцитов, взятых из крови артерии и вены пуповины, интерферонообразующая активность не определяется. Депрессия синтеза интерферона у лейкоцитов, индуцируемая вирусом Коксаки А7, снижает иммунологическую защиту системы плода и приводит к развитию внутриутробной инфекции.

Полученные при экспериментальной вирусной инфекции Коксаки А7 результаты исследований позволяют высказать предположение, что наблюдаемые у больных активным ревматизмом беременных женщин преждевременные роды, выкидыши, различные уродства плодов могут быть следствием перенесенной внутриутробной инфекции, вызванной вирусом Коксаки А, способным проникать через плацентарный барьер, незащищенный интерфероном матери и плода.

В экспериментах на кроликах установлено, что вирус Коксаки А7 способен проходить через эмбриональный барьер и вызывать длительную инфекцию у плодов. Последние могут погибнуть в антенатальном или постнатальном периоде в связи с отсутствием способности лейкоцитов крови к синтезу интерферона.

Иммунологическую толерантность мы изучали в экспериментах на 12 кроликах. Животных заражали внутривенно в разные сроки беременности вирусами Коксаки А7 штаммами 6 и 223, выделенными из крови людей,

больных ревматизмом. В первой половине беременности заражено 5 кроликов штаммом 6, дозой 1 мл в титре Ig 7 ТЦД₅₀/мл, 3 кролика — штаммом 223 той же дозой в титре Ig 3,2 ТЦД₅₀/мл. После заражения у животных брали кровь на обнаружение вируса через каждые 48 ч до разрешения родов и после родов в течение 10 и 20 дней. Изучение динамики количественных показателей вирусемии у зараженных кроликов во время беременности проводили в сравнительном аспекте, чтобы выяснить особенности вирусемии при и вне беременности.

Выделенные вирусы дифференцировали в реакции нейтрализации иммунными сыворотками против штаммов 6 и 223.

У новорожденных крольчат на 30-й день после заражения брали кровь для определения вирусемии. Затем в течение 2 мес забор крови осуществляли через каждые 48 ч. Следующие 2 мес — 1 раз в 10 дней. В дальнейшем в течение 10 мес исследования проводили 2 раза в месяц. Определение вирусного антигена в лейкоцитах проводили в МФА (непрямым методом) с использованием иммунной сыворотки против штаммов 6 и 223.

Эксперименты показали, что у всех зараженных кроликов вирус проникал с места введения в кровь уже в 1-е сутки. У преобладающего большинства животных показатель среднего геометрического титра вируса в крови через 48 ч равен Ig 2,64—2,34 ТЦД₅₀/мл. На 3-и и 5-е сутки концентрация вируса увеличивалась и средний геометрический титр у кроликов, зараженных в первой половине беременности, был равен Ig 3,3 ТЦД₅₀/мл, а у зараженных во второй половине беременности — Ig 3,5 ТЦД₅₀/мл.

Из всех зараженных кроликов 5 абортiroвали, 4 родили в срок мертвых крольчат, живое потомство получено у 3 самок, из них 2 были заражены в первой половине беременности штаммом 6 и 223, 1 — во второй половине беременности штаммом 6. Всего от 3 кроликов родилось 18 крольчат, из них 12 погибли — 8 животных на 2-м месяце жизни, 2 — через 3 мес и 2 — через 4 мес. Оставшихся 6 кроликов наблюдали в течение года. У всех животных через месяц после рождения была взята кровь и установлена вирусемия высокой напряженности. Средний геометрический титр вируса составлял Ig 2,87 ТЦД₅₀/мл и на этом уровне оставался до 55-го дня. Затем концен-

трация вируса снизилась. Средний геометрический титр колебался от $\lg 1,97$ до $2,17$ ТЦД₅₀/мл. На 85-й день после рождения концентрация вируса в крови у кроликов вновь увеличилась до уровня среднего геометрического титра $\lg 3,07$ ТЦД₅₀/мл, а на 4-м месяце уменьшилась, средний геометрический титр вируса снизился до $\lg 1,9$ ТЦД₅₀/мл и на этом уровне сохранялся в течение многих месяцев (12 и больше). Средний геометрический титр вируса в крови 9 животных на 12-м месяце равен $\lg 2,2$ ТЦД₅₀/мл.

На протяжении 12 мес зараженные кролики отставали в росте по сравнению с контрольной группой. У толерантных кроликов масса была на 500—600 г меньше, чем у контрольных.

При вирусологических исследованиях внутренних органов кроликов, погибших в разные сроки после рождения, в культуре КЭЧ выделены вирусы из печени, селезенки, почек, сердца, идентичные по антигенным свойствам с исходными штаммами, которыми заражали беременных самок. В МФА с иммунными сыворотками против штаммов 6 и 223 отмечено яркое свечение в препаратах тканей.

Одновременно с определением вирусемии проведены исследования на обнаружение вирусного антигена в лейкоцитах. У всех новорожденных кроликов в лейкоцитах крови выявлен вирусный антиген. На темном фоне массы эритроцитов в препаратах были видны отдельные или в виде скоплений лейкоциты с ярким свечением. Особенно яркое свечение отмечалось по периферии лейкоцитов в форме резко ограниченного ободка. Центральная масса светилась менее интенсивно.

Эти данные показывают, что зараженные кролики-самки передают вирус трансэмбрионально своему потомству и у новорожденных крольчат наблюдается длительная вирусемия в течение многих месяцев с высокой напряженностью и локализацией антигена в лейкоцитах. В связи с тем что интерферон играет защитную роль в развитии вирусного процесса, представляет интерес определение интерферонообразующей активности лейкоцитов в динамике развития кроликов, инфицированных вирусом внутриутробно. Способность лейкоцитов крови к синтезу интерферона у кроликов определяли в те же сроки, что и при исследовании на выделение вируса. У ново-

рожденных кроликов, инфицированных внутриутробно, такая способность блокирована. Ни у одного кролика не обнаружено в лейкоцитах крови интерферонообразующей активности *in vitro*, в то время как у контрольных крольчат, рожденных от самок, не зараженных вирусом, она была высокая, средний геометрический титр интерферона составлял 1:128.

Эти данные свидетельствуют о том, что у инфицированных вирусом самок, у которых функция интерферонообразования в лейкоцитах крови блокирована, у потомства лейкоциты крови также не обладают интерферонообразующей способностью. Эта функция у крольчат блокируется во внутриутробном состоянии при развитии у них вирусной инфекции.

Когда кролики стали взрослыми, была произведена случка особей разных семейств. Самки и самец были толерантны к вирусу Коксаки. У них наблюдалась длительная вирусемия и лейкоциты не синтезировали интерферон. Беременность в этих случаях протекала нормально. Однако обе самки разрешились внешне доношенными, но мертвыми плодами. При вирусологических исследованиях внутренних органов мертворожденных плодов второго поколения вирус был выделен из печени.

В 2 случаях его наличие было подтверждено обнаружением вирусного антигена в МФА в препаратах печени и сердца.

Таким образом, вирус Коксаки А7 при заражении беременных самок вызывает у них вирусемию. Он проходит через плаценту, инфицируя плоды, и вызывает их гибель в антенатальном или неонатальном периодах. При выживании новорожденных крольчат у них сохраняется вирусемия в течение многих месяцев. Способность лейкоцитов синтезировать в это время интерферон отсутствует.

Следовательно, у толерантных кроликов, инфицированных внутриутробно, вирус сохраняет способность проходить через плаценту и вызывать инфекцию у плодов второго поколения.

* * *

Исследования системы интерфероногенеза у здоровых небеременных женщин, у перво- и повторнородящих, а также у рожениц и родильниц показали, что с первых не-

дель беременности между материнским организмом и зародышем устанавливаются сложные иммунобиологические взаимоотношения, которые в известной мере определяют дальнейшее течение беременности, состояние матери, плода и новорожденного.

При физиологической беременности выявлено динамическое изменение показателей интерфероногенеза. В I триместре беременности отмечена активация системы интерферона по сравнению с ее состоянием у здоровых небеременных женщин. У первородящих женщин эта активация более выражена, чем у повторнородящих, что можно отнести за счет большего напряжения, которое испытывает организм с неотработанной системой адаптации. Во II триместре беременности обнаружено состояние рефрактерности или гипореактивности системы интерфероногенеза. Такую рефрактерность в продукции интерферона можно объяснить, с одной стороны, физиологическими возможностями плаценты в этом периоде, обеспечивающей поступление в организм матери антигенных раздражителей в минимальном количестве. С другой стороны, иммунологическая толерантность может быть ответом на повторное воздействие одних и тех же антигенных раздражителей. После некоторого периода рефрактерности способность интерферокомпетентных клеток восстанавливается до первоначального уровня. На интерфероногенез могут оказывать влияние плодовые и плацентарные антигенные раздражители одновременно. Наибольшее повышение функциональной активности систем интерферона наблюдается перед родами. В этот период организм мобилизует, очевидно, все системы и факторы реактивности. В родах отмечается снижение интерфероногенеза. При небольшом содержании интерферона чаще обнаруживаются такие осложнения, как преждевременное излитие околоплодных вод, слабость родовых сил, гипотоническое кровотечение, угрожающая асфиксия плода. Рождение плода в асфиксии, по нашим данным, наблюдается чаще всего при самом низком уровне интерферона. Последнее может свидетельствовать о том, что организм женщины филогенетически приобрел способность мобилизовать все резервы жизненно важных функций локально для сохранения плода. Можно также предполагать, что плод вырабатывает механизмы адаптации к экстремальным воздействиям.

При активном участии в продукции интерферона клеток лимфоидной системы все клетки организма, особенно эмбриональные, являются продуцентами интерферона, но они различны по своей активности.

Самые низкие показатели интерферона выявлены у родильниц в раннем послеродовом периоде, что, по-видимому, обусловлено влиянием стресса (таким являются роды для системы интерфероногенеза). Угнетение иммунологической реактивности отмечалось уже в первые часы после родов. Чем продолжительнее и менее физиологичны роды, тем более выражено снижение уровня интерферона и медленнее восстанавливаются функциональные способности системы интерфероногенеза в дальнейшем:

У новорожденных от матерей с низкими показателями интерферона чаще наблюдались осложнения периода новорожденности: физиологическая желтуха, токсическая эритема, сопровождающаяся уменьшением массы тела новорожденных, пиодермия и др.

Резкое снижение ИРЛ и уровня интерферона в плазме периферической крови обнаружено при угрозе преждевременного прерывания беременности. При исследовании функционального состояния системы интерфероногенеза в динамике получены данные о дальнейшем снижении содержания интерферона в случае прерывания беременности в небольшой срок. Если клинические симптомы угрозы прерывания беременности в результате проведенного лечения исчезали, количество интерферона повышалось (более выражено у женщин с исходом беременности в срочные роды). Таким образом, показатели ИРЛ при угрозе прерывания беременности отражают состояние иммунореактивности организма женщины, которое имеет большое значение в формировании иммуно-биологических взаимоотношений матери и плода. Очень низкие титры лейкоцитарного интерферона обнаружены у беременных женщин, больных ревматизмом. Лейкоциты крови у них иногда не проявляли интерферонообразующей активности, в то время как у здоровых беременных женщин они продуцировали интерферон в высоком титре (наибольшем в конце беременности).

Подавление интерферонообразующей активности лейкоцитов крови выявлено при экспериментальной вирусной инфекции Коксаки А7 у кроликов. Уже в первые дни

после заражения животных вирусом синтез интерферона лейкоцитами крови резко уменьшался, а к 40—50-му дню инфекции наблюдалась блокада этой функции. В процессе длительной экспериментальной вирусной инфекции (до 300—390 дней наблюдения) с волнообразным характером вирусемии у всех животных функция интерферонообразования лейкоцитов крови не восстанавливалась. Эти данные дают основание считать, что подавление функции интерферонообразования при инфекции Коксаки А7 и ревматизме индуцируется вирусом.

Интерферон индуцируется в ранние сроки инфекции и подавление этой функции лейкоцитов, по-видимому, в определенной мере обуславливает длительную вирусемию и персистенцию вируса в органах и тканях больных ревматизмом. Большая концентрация вируса в плаценте, матке, яичниках свидетельствует о высокой репродукции вируса в органах и тканях, составляющих эмбриональный барьер, и его нарушении. Содержание вируса в крови, поступающей к матке и оттекающей от нее, большая концентрация его в плаценте и изоляция из крови, поступающей из плаценты к плоду (и вены пуповины) и взятой во время операции при наличии живого плода, служит доказательством того, что заражение плода в период внутриутробного развития происходит гематогенным путем. По-видимому, вирусы проникают не только от матери к плоду, но и от плода к органам матери. Это представляется важным в связи с тем, что ткани плода являются хорошей средой для размножения вирусов. Следовательно, во время беременности плод может быть вторичным очагом инфекции.

Таким образом, изучение интерфероногенеза при физиологической беременности, угрозе прерывания, а также беременности, осложненной вирусной инфекцией, позволило установить, что интерфероногенез отражает состояние неспецифической иммунологической реактивности организма. Определение напряженности лейкоцитарного и плазменного интерферона в динамике беременности может быть использовано в качестве тестов, характеризующих изменения в состоянии организма под влиянием патологии, а также в оценке адаптационно-приспособительных возможностей организма, мобилизующихся с участием системы интерферона, и эффективности применяемой терапии.

Литература

Анисимова М. И., Лебитан Я. Б., Фой А. М. и др. Значение некоторых методов исследований при позднем токсикозе беременных.— Акуш. и гин., 1973, № 9, с. 21—24.

Баландин И. Г. Онкогенные вирусы и интерферон.— В кн.: Образование и действие интерферона. Рига: Зинатие, 1972, с. 295—313.

Бектимиров Т. А., Бектимирова М. С. Искусственные индукторы интерферона.— Вопр. вирусол., 1973, № 2, с. 131—142.

Бижан У. И., Воробьева А. М. Интерферонообразующая активность лейкоцитов у матерей, страдающих ревматизмом, и их плодов: Мат. I науч. конфер. акушеров и гинекологов Литовской, Латвийской и Эстонской ССР.— Каунас, 1972, с. 12—13.

Бижан У. И., Воробьева А. М. Продукция интерферона лейкоцитами у беременных женщин при ревматизме.— В кн.: Аспекты адаптации. Горький, 1973, с. 221—222.

Бижан У. И., Щелькалина Л. А. Реактивность биологической системы мать—плацента—плод.— В кн.: Реактивность организма в норме и патологии. Киев: Здоров'я, 1976, с. 123—127.

Бижан У. И., Щелькалина Л. А., Стоянов Н. Г. Интерфероногенез у здоровых небеременных женщин и при физиологической беременности.— Акуш. и гин., 1978, № 2, с. 17—20.

Бостанджян М. Г., Фадеева Л. Л. Невирусные индукторы интерферона.— Усп. совр. биол., 1973, т. 76, № 3, с. 415—430.

Вильнер Л. М. Интерфероны синтетические, природные интерфероны.— В кн.: Итоги науки и техники. Вирусология, 1973, Т. 2, с. 120.

ВОЗ. Интерферон и другие противовирусные агенты, их применение при гриппе: выводы и рекомендации (обзор).— Бюлл. ВОЗ, 1978, 56, № 2, с. 169—182.

Воробьева Н. Н., Галенок В. А., Воробьева А. М. О хронической вирусной инфекции при ревматизме и системной красной волчанке.— Вопр. вирусол., 1975, № 6, с. 648—653.

Георгидзе И. Н., Курашвили В. Е., Ратинкова Н. В. и др. Продукция интерферона лейкоцитами крови при различных патологических состояниях человека: Тез. докл. 15-го Всесоюз. съезда микробиологов, эпидемиологов.— Ульяновск, 1977, т. 3, с. 36—37.

Ермольева З. В. Интерферон и его стимуляторы.— В кн.: Антибиотики, интерферон, бактериальные полисахариды. М.: Медицина, 1968, с. 217—336.

Ершов Ф. И. Информационная РНК для интерферона и антивирусного белка.— Общая вирусология. Сб. статей. М. И-т вирусологии. 1977, с. 32—38.

Ершов Ф. И., Жданов В. М. Особенности продукции и действия интерферона.— В кн.: Вмрус, клетка. Рига: Зинатие, 1966, с. 103—110.

Ершов Ф. И., Жданов В. М. Механизм действия интерферона.— Усп. совр. биол. 1974, т. 77, № 3, с. 369—381.

- Ершов Ф. И., Новохатский А. С.* Интерферон и его индукторы. М.: Медицина, 1980.— 173 с.
- Зейтленок Н. А.* Физиологическая система интерферона.— В кн.: Образование и действие интерферона. Рига: Зинатие, 1972, с. 7—75.
- Зейтленок Н. А., Вильнер Л. М., Трухманова Л. Б.* и др. Изучение противовирусной и интерфероногенной активности некоторых сополимеров винилпиромидонов.— *Вопр. вирусол.*, 1968, № 4, с. 401—408.
- Иганесян-Зверькова Б. И.* Изменение иммунологической реактивности организма в условиях физиологического стресса и при воздействии повреждающих факторов.— В кн.: Современные проблемы иммунологии и иммунопатологии. М.: Медицина, 1970, с. 106—114.
- Казначеев В. П., Бижан У. И., Воробьева А. М.* и др. Действие вируса Коксаки А13 на течение беременности у кроликов.— *Акуш. и гин.*, 1973, № 6, с. 60—61.
- Казначеев В. П., Воробьева А. М., Кононова В. К.* и др. Изучение лейкоцитарного интерферона при ревматизме.— *Педиатрия*, 1973, № 6, с. 30—31.
- Кейлин С. Л.* Иммунобиологические взаимоотношения организмов матери и плода при перенесенной беременности.— *Акуш. и гин.*, 1975, № 4, с. 39—41.
- Корсантия Б. М.* Трансплацентарная передача эндогенного интерферона у кроликов: Тр. молодых ученых мед. ин-та.— Тбилиси, 1976, т. 1, с. 187—191.
- Красильников А. Я., Стрижаков А. Н.* Электронно-микроскопические исследования доношенной беременности у больных ревматическими пороками сердца.— *Акуш. и гин.*, 1971, № 8, с. 17—20.
- Ложа Э. К.* К вопросу о гетерогенности интерферона.— В кн.: Образование и действие интерферона. Рига: Зинатие, 1972, с. 211—215.
- Максудова М. Х., Фадеева Л. А., Халеукея Э. В.* и др. Исследования противовирусного иммунитета при некоторых системных заболеваниях.— *Вопр. вирусол.*, 1978, № 2, с. 229—232.
- Митрофанова М. Д.* Содержание интерферона у здоровых беременных женщин.— *Акуш. и гин.*, 1974, № 2, с. 61—62.
- Новохатский А. С., Кадырева А. А., Ершов Ф. И.* Супериндукция интерферона.— *Антибиотики*, 1977, № 10, с. 946—955.
- Оганесян О. Т., Ритова В. В.* Внутриутробные инфекции, вызываемые вирусами гриппа, Коксаки и аденовирусами.— *Акуш. и гин.*, 1970, № 11, с. 3—8.
- Поволоцкий Я. Л., Кривохатская Л. Д., Чернецкий В. П.* и др. Изучение противовирусного действия некоторых синтетических химиотерапевтических препаратов и человеческого лимфоцитарного интерферона.: Тр. IV съезда микробиологов Украины.— Киев: Наукова думка, 1975, с. 225—229.
- Пухнер А. Ф., Козлова В. И.* Роль цитомегаловирусной инфекции в патологии плода, новорожденного и матери (обзор литературы).— *Акуш. и гин.*, 1974, № 3, с. 25—29.
- Ритова В. В., Холодковская И. В.* Этиологическая роль миксовирусов, аденовирусов, стафилококков в перинатальной патологии человека.— *Вопр. охр. мат.*, 1973, № 4, с. 55—59.
- Савощенко И. В.* Характеристика иммунологической реактивности беременных женщин при нормально протекающей беременности.— *Акуш. и гин.*, 1972, № 5, с. 63—65.

Садыков А. С., Ершов Ф. И., Новохатский А. А. и др. Индукторы интерферона.— Ташкент: Из-во «ФАН» Узбекской ССР, 1978, с. 304.

Середа В. Н. Изучение интерферона, полученного из плаценты человека.— В кн.: Образование и действие интерферона. Рига: Зинатне, 1972, с. 207—210.

Скуркович С. В., Александровская И. М., Влияние интерферона на иммунологическую реактивность.— Пробл. гематол., 1973, № 3, с. 43—50.

Сморodinцев А. А., Гвоздилина Д. А., Аксенов О. А. и др. Эндогенный интерферон как фактор неспецифической резистентности при респираторных вирусных инфекциях.— В кн.: Актуальные вопросы противовирусного иммунитета при гриппе и других респираторных инфекциях. Л.: Медицина, 1969, с. 26—29.

Соловьев В. Д. Интерферон: настоящее и будущее.— Общая вирусология. Сб. статей. Ин-т вирусологии. М., 1977, с. 9—17.

Соловьев В. Д., Бектемиров Т. А. Лейкоцитарный интерферон.— В сб.: Проблемы общей вирусологии: Мат. 19-й науч. сессии Ин-та им. Д. И. Ивановского АМН СССР. М., 1966, с. 226—228.

Соловьев В. Д., Бактемиров Т. А. Интерферон в теории и практике медицины.— М.: Медицина, 1970.

Соловьев В. Д., Менткевич Л. М., Орлова Т. Г. и др. Костномозговой интерферон.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1975, т. 80, № 7, с. 62—64.

Соловьев В. Д., Сорокина А. М. Влияние иммунодепрессии на размножение вирусов, образование интерферона и антител у животных.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1975, т. 80, № 12, с. 50—53.

Сотникова Л. Г., Сидорова Н. М. Иммунологические методы в диагностике поздних токсокозов беременных.— Акуш. и гин., 1973, № 2, с. 36—38.

Умбрумянц Д. В. Значение иммуноконфликта в возникновении осложнений (обзор литературы).— Акуш. и гин., 1972, № 1, с. 41—46.

Черная М. П., Корниенко Э. Л., Эльдоба-Стрелкова Л. И. Вирусная инфекция в патологии плода и новорожденного.— Вопр. охр. мат., 1973, № 9, с. 38—43.

Щелькалина Л. А. Интерферон и исход беременности при угрозе ее прерывания.— В кн.: Вопросы адаптации системы «мать—плод». Сб. статей. Новосибирск, 1973, с. 85—90.

Черняховская И. Ю., Славина Е. Г. Активация лимфоцитов интерфероном.— В кн.: Образование и действие интерферона. Рига: Зинатне, 1972.

Щегловитова О. Н., Менткевич Л. М. Сравнительное изучение продукции интерферона у мышей с реакцией трансплантат против хозяина.— Вопросы вирусологии, 1978, № 6, с. 707—709.

Ябров А. Л. Непротивовирусное защитное действие интерферона в проблеме неспецифической резистентности клеток.— Усп. совр. биол., 1972, т. 74, № 1, с. 97—120.

Arimura H. Interferon inducing activity of chemically modified human placenta-RNA.— Ann. Rept. Inst. Vous Res. Kyoto Univ., 1974, 17, 63.

Borecky L. Interferon a regulache systemy organizmu. Bratislava lek. listy, 1976, 66, 6, 629—644.

Borecky L. Interferon research and our possibilities. Some concluding thoughts.— Arch. immunol. et ther. exp., 1977, 25, 5, 737—740.

Billian A., Heremans H., Allen P. T., De Meyer-Guignard J., De Somer P. Trapping of oncornavirus virus particles at the surface of interferon treated cells. *Virology*, 1976, 73, p. 537—542.

Bose Sikta, Gurari Rofman Dalia, Urs Th., Corley L., Aufinsen Ch. Apparent dispensability of the carbohydrate moiety of human interferon for antiviral activity.—*J. Biol. Chem.*, 1976, 251, 6, 1659—1662.

De Clercq E., Stenart W. E., De Somer F. Poly (rI) more important than poly (rC) in the interferon induction process by poly (rI), poly (rC).—*Virology*, 1973, 54, 1, 278—282.

De Maeyer E., Fauve R. M., De Maeyer-Guignard J. Production d'interferon au niveau du macrophage.—*Ann. Inst. Pasteur*, 1971, 3, 120, 438—446.

De Sena John, Rio Guido G. Partial purification and characterization of RTG-2 fish cell interferon. — *Infect. and Immunol.*, 1975, 11, 4, 815—822.

Fantes K. H. Purification and properties of human interferon. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1970, 173, 1, 118—121.

Gifford G. E., Tibor A., Peavy D. L. Interferon production in mixed lymphocyte cell cultures. — *Infect. and Immunol.*, 1971, 3, 1, 164—166.

Hashimi A., Carruthers M. M., Wolf P., Lerner A. M. Congenital infections with reovirus. — *J. Exp. Med.*, 1966, 124, 1, 33—46.

Havell E. A., Berman B., Ogburn C. A., Berg K., Paucker K., Vilcek J. Two antigenically distinct species of human interferon. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1975, 72, 6, 2185—2187.

Hren-Vencelj H., Schauer Primoz Nekateri novi pogledi na mehanizem delovanja interferon. — *Farm. vestu*, 1976, 27, 4, 219—223.

Inanishi J., Vokota V., Kishida T., Mukainaka T., Matsuo A. Phagocytosis-enhancing effect of human leukocyte interferon preparation of human peripheral monocytes in vitro. *Acta virolog.*, 1975, 19, 1, 52—58.

James D. A. Effect of Antigenic Dissimilarity between Mother and Foetus on placental size in mice. — *Nature*, 1965, 205, 4971, 613—614.

Jensen M. M. Possible mechanisms of impaired interferon production in stressed mice. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1973, 42, 3, 820—823.

Kleinschmidt W. Y. Biochemistry of interferon and its inducers. — *Ann. Rev. Biochem.* vol. 41., Palo Alto, Calif., 1972, 517—542.

Lee S. H., Ozeri R. L. Production of interferon by human mononuclear leukocytes. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1965, 118, 1, 190—195.

Merigan T. Interferon and interferon inducers. The clinical outlook. — *Stanford Univ. Stanford, Calif. Hosp. Pract.*, 1969, 4/3, 42—49.

Moehring J. M., Stinebring W. R. Interferon yield viruses cell genotype «Tissue cult. Meth. and Appl.», New York, 1973, 593—599.

Oh J. O., Gill E. J. The role of interferon-like viral inhibitor in endotoxin-induced corneal resistance to Newcastle disease virus. — *J. Bact.* 1966, 91, 1, 251—256.

Paucker K., Stancek D. Characterization of interferon-associated proteins. — *J. Gen. Virol.*, 1972, 15, 2, 129—138.

Peterhans E., Wyler K. Interferon. — *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 1976, 118, 4, 133—139.

Ramseur J. M., Friedman R. M. Interferon inhibits induction of endogenous murine leukemia virus production. — *Virology*, 1976, 73, 2, 553—556.

Rossi Giovanni B., Benedetto Arrigo, Grappelli Claudio, Malarese Giovanni P. Inhibition of Friend leukemia cells differentiation. — Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. and Amer. Soc. Clin. Oncol., 1975, 16 March, 101.

Rytel M. W., Balay J. Impaired production of interferon in lymphocytes from immunoapressed patients. — J. Infect. Diseases, 1973, 127, 4, 445—449.

Rinaldo C. K. Jr., Isacson D. W., Overall Jc. Jr., Glasgof Z. A., Brown T. T., Bistner S. I., Gillespie T. H., Scott T. W. Fetal and adult bovine viral diarrhea virus infection. — Infect. and Immunol., 1976, 14, 3, 660—666.

Schwerdt P., Schwerdt C. Effect of ascorbic acid on rhinovirus replication in WI-38 cells. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1975, 148, 4, 1247—1243.

Sehgal P. B., Tamm J., Vilcek J. Regulation of human interferon RNA synthesis by 5,6 dichloro-1-B-D-ribofuranosylbenzimidazole. — Virology, 1976, 70, 2, 542—544.

Siewers C. M. F., John C. E., Medearis D. N. Sensitivity of human cell strains to interferon. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1970, 133, 4, 1178—1183.

Soliman M. D. E., Fadel H. E., El-Mehairy M. M. Serum complement activity during normal pregnancy. — Int. J. Cancer. Abstr. 1971, 9, 5, 181—184.

Stewart W. E., De Clterq E., Billian A., Desmyter J., De Somer P. Increased subseptibility of cells treated with interferon to the toxicity of polyriboinosinic acid. — Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1972, 69, 7, 1851—1854.

Stewart W. E., Lockart R. L. Relative antiviruse resistance induced in homologous and heterologous cells by cross-reacting interferons. — J. Virolog., 1970, 6, 6, 795—799.

Stewart W. E., De Somer P., Edy V., Paucker K., Berg K., Ogburn C. A. Distinct molecular species of human interferons requirements for stabilization and reactivation of human leukocyte and fibroblast interferon. — J. Gen. Virology, 1975, 26, 3, 327—331.

Talas M., Szolgay E., Roysa K. Fester study of spontaneous interferon produced by hamster peritoneal cells. — Arch. ges. Verisforsch., 1972, 38, 2—3, 149—158.

Weber L. Y. M., Crechlecs J. L., Stewart R. B. Factors influencing the production of interferon from L cells. — Infect. and Immunol., 1976, 13, 2, 326—331.

Содержание

От авторов	3
Система интерферона	4
Показатели интерферона у женщин при физиологической беременности	20
Уровень интерферона при досрочном прерывании беременности	47
Показатели лейкоцитарного интерферона у женщин, больных ревматизмом	51
Содержание интерферона при экспериментальной вирусной инфекции Коксаки А7 у беременных кроликов	62
Литература	84

*Ульян Иосифович Бижан
Анна Михайловна Воробьева
Людмила Александровна Щелькалина*

Интерферон матери и плода

Редактор *Л. И. Ковтун*
Оформление художника *Н. М. Петренко*
Художественный редактор *Н. А. Сердюкова*
Технический редактор *В. П. Бойко*
Корректоры *Л. И. Рожманова, Т. И. Борисова*

ИБ 1987

Сдано в набор 08.04.81. Подп. к печ. 27.11.81. БФ 09812. Формат 84×108^{1/2}.
Бумага тип. №3. Гарн. литер. Печ. выс. Усл. печ. л. 4,62. Усл. кр.-отт.
4,83. Уч.-изд. л. 4,93. Тираж 8000 экз. Зак. 414. Цена 35 коп.

Издательство «Здоров'я», 252021, Киев-21, Кирова 7.

Киевская книжная фабрика. 252054, Киев, ул. Воробьинского, 24.