

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ГРИППЕ, ОСЛОЖНЕННОМ ПНЕВМОНИЕЙ

**Волощук Л.В., Головачева Е.Г., Мушкатина А.Л.,
Осидак Л.В., Заришнюк П.В., Рожкова Е.Г., Тумина Т.Л.,
Го А.А.**

ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Целью настоящего исследования было изучение содержания цитокинов и интерферонов в сыворотке крови при гриппе, в зависимости от наличия осложнений у 123 человек. Показано, что грипп, осложненный пневмонией, в острый период заболевания сопровождается высокой концентрацией TNF α , IL-6, IL-8, IL-10 с резким падением IFN γ в сыворотке крови. Выявлена корреляционная связь между выраженностью и продолжительностью симптомов при неосложненном и осложненном пневмонией гриппе и концентрацией провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8) и противовоспалительных цитокинов (IL-1ra, и IL-10), а также показателями интерферонового статуса (antiIFN α , IFN α и IFN γ) пациента.

Ключевые слова: грипп, пневмония, цитокины, корреляция

Адрес для переписки:

Волощук Любовь Васильевна
к.м.н., старший научный сотрудник
отделения РВИ у взрослых ФГБУ
«Научно-исследовательский
институт гриппа» Минздрава России
197022, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, 15/17.
Тел.: 8 (812) 274-90-67.
Факс: 8 (812) 234-59-73.
E-mail: 7970747@mail.ru

Авторы:

Волощук Л.В. — к.м.н., старший научный сотрудник
отделения РВИ у взрослых ФГБУ «Научно-исследовательский
институт гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Мушкатина А.Л. — научный сотрудник отделения РВИ
у взрослых ФГБУ «Научно-исследовательский институт
гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Головачева Е.Г. — к.м.н., старший научный сотрудник
отделения РВИ у детей ФГБУ «Научно-исследовательский
институт гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Осидак Л.В. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник
отделения РВИ у детей ФГБУ «Научно-исследовательский
институт гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Заришнюк П.В. — старший научный сотрудник отделения
РВИ у взрослых ФГБУ «Научно-исследовательский институт
гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Рожкова Е.Г. — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения
РВИ у взрослых ФГБУ «Научно-исследовательский институт
гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Тумина Т.Л. — научный сотрудник отделения РВИ у взрослых
ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Го А.А. — к.м.н., руководитель отделения РВИ у взрослых
ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Поступила 30.06.2013

Отправлена на доработку 03.10.2013

Принята к печати 28.10.2013

STUDY OF CYTOKINE PROFILE IN INFLUENZA COMPLICATED BY PNEUMONIA

**Voloshchuk L.V., Golovacheva E.G., Mushkatina A.L.,
Osidak L.V., Zarishnuk P.V., Rozhkova E.G., Tumina T.L.,
Go A.A.**

Research Institute of Influenza, Ministry of Health Care of Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The goal of present study was to perform a comparative evaluation of cytokine levels in blood of 123 patients with uncomplicated influenza versus a group of cases complicated by subsequent pneumonia. Higher levels of TNF α , IL-10, IL-6, IL-8 and lower levels of IFN γ were found in blood serum of those patients who developed pneumonia during acute phase of influenza. We have revealed a correlation between the severity and duration of symptoms of both uncomplicated and pneumonia-complicated flu, and serum concentrations of proinflammatory (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8) and anti-inflammatory cytokines (IL-1ra, и IL-10), as well as with indexes of interferon profile (antiIFN α , IFN α и IFN γ) in the patients. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 3, pp 265-272)

Keywords: influenza, pneumonia, cytokines, correlation

Address for correspondence:

*Voloshchuk Lyubov' V.
PhD, Senior Research Associate,
Division of Viral Respiratory
Infections in Adults, Research
Institute of Influenza, Ministry of
Health Care of Russian Federation
197022, Russian Federation,
St. Petersburg, Prof. Popova str.,
15/17.
Phone: 7 (812) 274-90-67.
Fax: 7 (812) 234-59-73.
E-mail: 7970747@mail.ru*

Authors:

*Voloshchuk L.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Division
of Viral Respiratory Infections in Adults, Research Institute of Influenza,
Ministry of Health Care of Russian Federation, St. Petersburg, Russian
Federation*

*Mushkatina A.L., Research Associate, Division of Viral Respiratory
Infections in Adults, Research Institute of Influenza, Ministry of Health
Care of Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation*

*Golovacheva E.G., PhD (Medicine), Senior Research Associate,
Division of Viral Respiratory Infections in Children, Research Institute of
Influenza, Ministry of Health Care of Russian Federation, St. Petersburg,
Russian Federation*

*Osidak L.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research
Associate, Division of Viral Respiratory Infections in Children, Research
Institute of Influenza, Ministry of Health Care of Russian Federation, St.
Petersburg, Russian Federation*

*Zarishnuk P.V., PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate,
Division of Viral Respiratory Infections in Adults, Research Institute of
Influenza, Ministry of Health Care of Russian Federation, St. Petersburg,
Russian Federation*

*Rozhkova E.G., PhD (Medicine), Leading Research Associate. Division
of Viral Respiratory Infections in Adults, Research Institute of Influenza,
Ministry of Health Care of Russian Federation, St. Petersburg, Russian
Federation*

*Tumina T.L., Research Associate, Division of Viral Respiratory
Infections in Adults, Research Institute of Influenza, Ministry of Health
Care of Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation*

*Go A.A., PhD (Medicine), Chief, Division of Viral Respiratory Infections
in Adults Research Institute of Influenza, Ministry of Health Care of
Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation*

*Received 30.06.2013
Revision received 03.10.2013
Accepted 28.10.2013*

Введение

Актуальность настоящего исследования определена тем, что грипп по-прежнему остается самым массовым, мало контролируемым заболеванием [1, 3, 10]. В период эпидемий, обусловленных новым вариантом возбудителя, увеличивается число тяжелых и осложненных форм заболеваний, среди которых ведущее место принадлежит пневмонии [12]. До настоящего времени не выявлено никаких специфических маркеров для прогнозирования пневмонии, сопутствующей гриппу [5].

Тяжесть и выраженность инфекционного процесса в органах дыхания определяется быстротой и характером взаимодействия возбудителя с клетками-мишенями (эпителиальные клетки верхних отделов респираторного тракта) в месте его проникновения и факторами иммунной защиты, локализованными в интраэпителиальном пространстве слизистых оболочек и региональных лимфоузлах респираторного тракта. В связи с развитием респираторного инфекционного процесса большую роль играет состояние защитных свойств слизистых верхних дыхательных путей [13].

Не меньшее значение в развитии инфекционного процесса имеет и возбудитель. Способность вирусов гриппа к антигенной изменчивости определяет высокую восприимчивость населения и основные эпидемиологические особенности этой инфекции: повсеместное распространение, короткие интервалы между эпидемиями (1-2 года для гриппа типа А и 2-4 — типа В), вовлечение в эпидемический процесс всех возрастных групп населения [8]. Отсутствие специфического иммунитета к шифтовым вариантам вируса гриппа типа А приводит к быстрому распространению инфекции по всему миру — пандемии, с увеличением числа тяжелых форм заболевания и летальных исходов, что и наблюдалось в 2009 году [11, 12].

Осложнения, возникающие при гриппе, часто связаны с вторичным иммунодефицитом, развивающимся под влиянием вируса и приводящим к снижению врожденного иммунитета, в том числе и активности защитных факторов мукозальных структур слизистых дыхательных путей [2]. В основе развития осложнений лежит нарушение барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей вследствие повреждающего действия вирусов. С присоединением или активизацией эндогенной бактериальной флоры развивается микст-инфекция, которая ха-

рактеризуется наличием клинических симптомов как вирусной, так и бактериальной инфекции. Наиболее частое осложнение гриппа — пневмония, присоединение которой всегда утяжеляет течение процесса, усиливает интоксикацию и удлиняет его продолжительность [6, 7, 9].

В инфекционном процессе активное участие принимают различные звенья иммунитета, среди которых лидирующие позиции занимают цитокины, важнейшие составляющие иммунной системы, участвующие в активации отдельных субпопуляций лимфоцитов, пролиферация которых приводит к активации синтеза новых цитокинов [4].

Цитокины необходимы для адекватного иммунного ответа и защиты при патологии легких. Нарушение продукции и рецепции цитокинов приводит к глубоким дефектам антиинфекционной защиты и усугубляет прямое повреждающее действие микроорганизмов и их токсинов на легочную ткань.

В связи с вышесказанным особую актуальность представляет исследование цитокинового профиля у пациентов при гриппе во время разных эпидемических подъемов и различной тяжести заболевания.

Цель исследования: изучение влияния на клиническую картину содержания цитокинов в сыворотке крови больных гриппом как неосложненной формы, так и осложненной пневмонией.

Задачи исследования: определение концентрации цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IL-10, IL-1ra) и интерферонового статуса (antiIFN α , IFN α и IFN γ) в сыворотке крови у пациентов с различными формами гриппа и изучение их клинико-патогенетического значения. Изучение корреляционных связей между показателями концентрации цитокинов в сыворотке крови пациентов и клиническими характеристиками гриппа.

Материалы и методы

Выполнение исследований осуществлялось в отделении респираторных вирусных инфекций у взрослых ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, базирующегося на 23 отделении КИБ им. С.П. Боткина.

В исследование было включено 123 человека, госпитализированных в стационар с диагнозом «грипп». Пациенты были поделены на две группы: 61 человек с диагнозом «грипп, неосложненное течение» и 62 человека с диагнозом «грипп, осложненный пневмонией». Все пациенты были

со средней степенью тяжести заболевания. Лечение проводили в соответствии с общепринятыми стандартами терапии для данных категорий больных.

Диагноз гриппа во всех случаях был установлен на основании характерных эпидемиологических и клинических признаков с обязательным вирусологическим и серологическим лабораторным подтверждением. Случаи присоединения пневмонии были подтверждены клинико-рентгенологическими данными.

Состояние иммунологической реактивности пациентов оценивали по динамике ряда показателей иммунитета. С этой целью осуществляли определение: показателей интерферонов статуса ($IFN\alpha$, $IFN\gamma$, $antiIFN\alpha$) и основных интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, $TNF\alpha$, IL-1ra, IL-10), циркулирующих в сыворотке крови, которые осуществляли методом ИФА с помощью отечественных тест-систем, разработанных в ФГУП «Гос. НИИ особо чистых биопрепаратов», ФМБА и IgE в сыворотке крови методом ИФА с использованием стандартных наборов производства ООО «Полигност», Санкт-Петербург.

Данные, полученные в процессе исследования, обрабатывали с помощью программы SPSS 17.0. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали менее 0,05 нор-

мального распределения двухсторонний корреляционный анализ Пирсона.

Результаты и обсуждение

По мнению ряда авторов, IL-1 β , IL-6, IL-8 и $TNF\alpha$ накапливаются в крови при выраженных воспалительных процессах и адекватно отражают их тяжесть [4, 6, 7, 9]. В отличие от неосложненного гриппа, в случае развития пневмонии отмечалась более выраженная реакция со стороны как про-, так и противовоспалительных цитокинов (табл. 1). Установлено, что концентрация $TNF\alpha$ в случае пневмонии была статистически значимо более высокой, чем при отсутствии осложнений как в острый период заболевания, так и в период ранней реконвалесценции. Причем содержание $TNF\alpha$ в высокой концентрации в начале заболевания при пневмонии определялось статистически значимо чаще, чем при ее отсутствии (88,7 и 34,4% случаев соответственно). В период ранней реконвалесценции у пациентов с пневмонией повышение $TNF\alpha$ определялось в 91,9% случаев, при отсутствии осложнений — лишь у 19,7%. Эти данные совпадают с мнением других исследователей, которые считают, что $TNF\alpha$ является ключевым медиатором при развитии первичного воспалительного процесса в легких [7, 9].

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Показатели (пг/мл)		Без осложнений, n = 61		С пневмонией, n = 62	
		I	II	I	II
$TNF\alpha$ (N < 50 пг/мл)	M \pm m	34,72 \pm 2,2	30,95 \pm 2,1	93,27 \pm 4,4**	99,57 \pm 74,6**
IL-1 β (N < 50 пг/мл)	M \pm m	93,47 \pm 4,8	86,67 \pm 4,1	111,34 \pm 6,1	94,76 \pm 6,1*
IL-1ra (N < 200 пг/мл)	M \pm m	279,49 \pm 34,5	326,63 \pm 36,7	785,2 \pm 55,7**	795,87 \pm 47,5**
IL-6 (N < 50 пг/мл)	M \pm m	21,40 \pm 1,5	22,66 \pm 1,5	78,12 \pm 4,1**	74,92 \pm 3,4**
IL-10 (N < 50 пг/мл)	M \pm m	46,01 \pm 3,1	42,92 \pm 2,9	98,39 \pm 3,2**	107,46 \pm 3,7**
IL-8 (N < 50 пг/мл)	M \pm m	103,36 \pm 3,2	91,91 \pm 3,4	150,51 \pm 6,3**	136,91 \pm 5,3**

Примечание. I – острый период заболевания; II – период ранней реконвалесценции; * – различия статистически значимы по сравнению с неосложненным гриппом, $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Закономерное нарастание концентрации провоспалительного IL-1 β в начале заболевания было практически у всех заболевших (100% пациентов с пневмонией и 95,1% при неосложненном течении) и сохранялось примерно на том же уровне к периоду ранней реконвалесценции. Содержание IL-1ra у всех пациентов с пневмонией как в начале заболевания, так и в последующем было более высоким (100% случаев и 93,5% соответственно), чем у лиц с неосложненным гриппом (47,5% случаев и 52,5% соответственно).

Содержание сывороточного IL-6, так же как и IL-1 β и TNF α , при осложненной форме заболевания, в отличие от неосложненного гриппа, было выше как в острый период заболевания, так и в период ранней реконвалесценции. В острый период заболевания повышение концентрации IL-6 регистрировалось у 77,4% больных, а к периоду ранней реконвалесценции – в 83,5% случаев. Возможно, это связано с тем, что IL-6 выполняет двоякую функцию: в начале заболевания он действует как провоспалительный цитокин, а в дальнейшем может выполнять противовоспалительную функцию. У пациентов с неосложненным гриппом повышение концентрации IL-6 наблюдалось лишь в 1,6% случаев в острый период и в 6,6% случаев в период ранней реконвалесценции.

У пациентов с пневмонией статистически значимо более высоким был показатель IL-10, как в острый период заболевания, так и в период реконвалесценции (98,4 и 100% соответственно), при этом среднее его значение было выше (≥ 2 раз), чем у лиц без пневмонии (в разгаре заболевания 39,3% и 34,4% в конце заболевания).

Содержание IL-8 у всех больных, независимо от осложнений, было выше нормы и в острый период заболевания. В период ранней реконвалесценции, также сохранялся повышенный уровень (в 93,4% при отсутствии осложнений и в 100% случаев осложненного гриппа), что свидетельствовало о наличии выраженной воспалительной реакции в легких.

При сравнении содержания циркулирующих интерферонов у пациентов в острый период заболевания установлено, что повышение концентрации IFN α регистрировалось лишь у 9,7% больных с пневмонией. При неосложненном течении в разгар заболевания повышение IFN α регистрировалось в 34,4% случаев. Среднее значение IFN α при пневмонии было статистически значимо более низким в острый период заболевания, без существенной динамики в последующем (табл. 2).

Подобная закономерность отмечалась и в отношении показателей IFN γ , повышение концентрации которого в начале заболевания имело место только у 1,6% больных пневмонией против 32,8% у лиц с отсутствием осложнений. На основании чего можно сделать вывод, что низкое содержание интерферонов в крови является неблагоприятным фактором в развитии инфекционного процесса, способствует формированию осложнений. Также практически у всех больных с пневмонией, как в остром периоде (98,4%), так и последующем исследовании (98,4%), определялось повышение концентрации antiIFN α . У пациентов с неосложненным гриппом повышение antiIFN α регистрировалось в 78,7% случаев в остром периоде заболевания и в 100% случаев в период ранней реконвалесценции.

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ИНТЕРФЕРОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Показатели (пг/мл)		Без осложнений, n = 61		С пневмонией, n = 62	
		I	II	I	II
IFN α (N < 50 пг/мл)	M \pm m	48,94 \pm 4,6	48,94 \pm 4,7	26,38 \pm 3,1**	24,22 \pm 2,9**
Анти IFN α (N < 200 пг/мл)	M \pm m	448,19 \pm 29,1	583,97 \pm 30,2	549,99 \pm 28,4*	619,27 \pm 31,6
IFN γ (N < 50 пг/мл)	M \pm m	43,51 \pm 1,8	35,16 \pm 1,6	24,87 \pm 1,2***	23,82 \pm 1,1***

Примечание. I – острый период заболевания; II – период ранней реконвалесценции; * – различия статистически значимы по сравнению с неосложненным гриппом – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Известно, что в защите организма от инфекционных патогенов принимает участие IgE, концентрация которого в сыворотке крови обычно колеблется в пределах от 10 до 100 КЕ/мл.

Установлено, что исходное содержание сывороточного IgE было повышенным у каждого четвертого пациента при неосложненном гриппе, составило в среднем $41,4 \pm 3,9$ КЕ/л. При развитии пневмонии, в первые дни заболевания, в 70% случаев концентрация IgE статистически значимо была более высокой (в 2-3 раза выше нормы) и составляла $175,3 \pm 7,4$ КЕ/л. К периоду ранней реконвалесценции у трети пациентов с неосложненным гриппом и у 73,3% с пневмонией показатели IgE оставались повышены.

Для оценки прогностической ценности исследования цитокинового статуса у больных гриппом, осложненным пневмонией, в острый период заболевания применялся корреляционный анализ.

При гриппе, осложненном пневмонией, существуют корреляционные связи основных симптомов и начального содержания цитокинов. Так, установлена прямая корреляция между продолжительностью лихорадочного периода и содержанием IL-1 β ($r = 0,272$), IL-8 ($r = 0,433$) и antiIFN α ($r = 0,275$), продолжительностью гипертермии и концентрацией IL-1 β ($r = 0,383$). Продолжительность кашля имела прямую корреляционную связь слабой и средней силы с содержанием TNF α ($r = 0,286$), IL-1 β ($r = 0,280$), IL-6 ($r = 0,324$) и обратную с IFN α ($r = -0,286$). Аускультативные изменения в легких (хрипы) напрямую коррелировали с концентрацией IL-1 β ($r = 0,322$), обратная связь определялась с содержанием IFN γ ($r = -0,285$). Продолжительность рентгенологических изменений прямо зависела от концентрации TNF α ($r = 0,344$), IL-1 β ($r = 0,350$) и IL-8 ($r = 0,298$). Установлена прямая корреляционная зависимость слабой силы острого периода заболевания от содержания antiIFN α ($r = 0,274$).

При оценке клинического анализа крови также обнаружена связь уровней цитокинов с содержанием элементов крови. Концентрация антител к IFN α имела обратную корреляционную связь средней силы с содержанием эритроцитов ($r = -0,264$) и прямую – с ускорением СОЭ ($r = 0,309$). Показатель СОЭ имел прямую корреляцию с концентрацией IL-8 ($r = 0,275$) и IL-1 β ($r = 0,359$) и обратную корреляционную связь с содержанием IFN γ ($r = 0,290$). Установлена прямая корреляционная связь слабой силы между концентрацией IL-6 и содержанием лимфоцитов ($r = 0,280$), обратная связь слабой силы с содержанием лейкоцитов ($r = -0,272$) и моноцитов крови ($-r = 0,291$), средней силы с содержанием нейтрофилов ($-r = 0,352$). Обратная связь обнаружена между количеством эозинофилов ($r = 0,298$) и содержанием IL-1ra.

Прогностически неблагоприятными признаками гриппа является увеличение концентрации TNF α , IL-6, IL-8, IL-10 с резким падением IFN γ , такое сочетание возможно приведет к развитию осложненного гриппа. Выявлена корреляционная связь между выраженностью и продолжительностью симптомов при осложненном гриппе и концентрацией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также показателями интерферонового статуса пациента. Продолжительность интоксикационного синдрома при гриппе напрямую зависит от концентрации TNF α , IL-6, IL-8, IL-1ra, IL-10 в разгар заболевания. Высокое содержание в остром периоде заболевания IL-1 β коррелирует с сокращением продолжительности интоксикационного синдрома. Продолжительность катарального синдрома при гриппе, осложненном пневмонией, имела прямую корреляционную связь с концентрацией IL-1ra и обратную с IL-1 β . Высокие показатели TNF α , IL-8 и IL-1 β в сыворотке крови в разгар заболевания коррелируют с большей продолжительностью рентгенологических изменений в легких.

Список литературы

1. Еженедельный бюллетень по информированному мониторингу проявлений гриппа H1N1 и других генотипов вируса с пандемическим потенциалом за период 09.05.2010–16.06.2010/ Референс-лаборатория ВОЗ по диагностике гриппа H5. Выпуск 7.
2. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
3. Инфекционная заболеваемость за январь–декабрь 2008 г. в Российской Федерации // Детские инфекции. — 2009. — Т. 8. — С. 1- 3.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — М.: Фолиант, 2008. — 552 с.

5. Киселев О. М., Покровский В. И. Грипп при беременности: сочетание функциональной и инфекционной иммуносупрессии. — СПб., 2012. — 148 с.
6. Кукес В.Г., Игонин А.А. Критерии синдрома системного воспалительного ответа у больных с тяжелой пневмонией // Пульмонология. — 2003. — №4. — С. 15-21.
7. Маркелова Е.В., Гельцер Б.И., Корявченкова И.В., Костюшко А.В. Состояние системы цитокинов при нозокомиальных пневмониях // Цитокины и воспаление.— 2003. — Т. 2, № 1. — С. 14-19.
8. Медицинская вирусология. Под редакцией академика РАМН Д.К. Львова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 655 с.
9. Оразаев, Н.Г. Изменение про- и противовоспалительных цитокинов при осложненном течении гриппа // Материалы Международного Евро-Азиатского Конгресса по Инфекционным Болезням «Актуальные вопросы инфекционной патологии». — Витебск, 2008. — Т. 1. — С. 105
10. Инфекционная заболеваемость в РФ за 2010 г. // Детские инфекции. — 2011. — Т. 10, № 2. — С. 3.

Ссылки 11-13 см. в References (сmp. 272). See References for numbers 11-13 at p. 272.

References

1. Ezhenedel'nyy byulleten' po informirovannomu monitoringu proyavleniy grippa H1N1 i drugikh genotipov virusa s pandemicheskim potentsialom za period 09.05.2010-16.06.2010/ Referens-laboratoriya VOZ po diagnostike grippa N5. Vypusk 7. [Weekly newsletter for informed monitoring manifestations of influenza H1N1 and other genotypes with pandemic potential in the period 09.05.2010-16.06.2010 / WHO reference laboratory for the diagnosis of influenza H5. Issue 7].
2. Ershov F.I. Sistema interferona v norme i pri patologii [The interferon system in norm and pathology]. Moscow, Meditsina, 1996. 240 p
3. Infektsionnaya zabolevaemost' za yanvar'-dekabr' 2008 g. v Rossiyskoy Federatsii [Infectious diseases for January-December 2008 in the Russian Federation]. *Detskie infektsii — Children's Infections*, 2009, vol. 8, pp. 1-3.
4. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny [Cytokines]. Moscow, Folio, 2008. 552 p.
5. Kiselev O. M., Pokrovskiy V. I. Gripp pri beremennosti: sochetanie funktsional'noy i infektsionnoy immunosupressii [Influenza in pregnancy: combination to functional and infectious immunosuppression]. St. Petersburg, 2012. 148 p.
6. Kukes V.G., Igonin A.A. Kriterii sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta u bol'nykh s tyazheloy pnevmoniei [The criteria for systemic inflammatory response syndrome in patients with severe pneumonia]. *Pul'monologiya — Pulmonology*, 2003, no. 4, pp. 15-21.
7. Markelova E.V., Gel'tser B.I., Koryavchenkova I.V., Kostyushko A.V. Sostoyanie sistemy tsitokinov pri nozokomial'nykh pnevmoniyakh [Cytokine system at nosocomial pneumonia]. *Tsitokiny i vospalenie — Cytokines and Inflammation*, 2003, vol. 2, no. 1, pp. 14-19.
8. Meditsinskaya virusologiya. Pod redaktsiei akademika RAMN D.K.L'vova [Medical Virology. Ed. by academician Lvov. D.K.]. Moscow, Medical news agency, 2008. 655 p.
9. Orazhev, N.G. Izmenenie pro- i protivospalitel'nykh tsitokinov pri oslozhnennom techenii grippa. Materialy Mezhdunarodnogo Evro-Aziatskogo Kongressa po Infektsionnym Bolezniam «Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii» [Content the pro- and anti inflammatory cytokines by flu with complication. Materials International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases «Current problems of infectious pathology»]. Vitebsk, 2008, vol. 1, p. 105
10. Infektsionnaya zabolevaemost' v RF za 2010 g. [Infectious diseases in the Russian Federation for 2010]. *Detskie infektsii — Children's Infections*, 2011, vol. 10, no. 2, p. 3.

11. Hermes-Lima M., Storey J.M., Storey K.B. Antioxidant defenses and metabolic depression. The hypothesis of preparation for oxidative stress in land snails. *Comp. Biochem. Physiol. Pt. B. Biochem. Mol. Biol.*, 1998, vol. 120, pp. 437-448.
12. Longini I.M., Halloran M.E., Nizam A., Yang Y. Containing Pandemic Influenza with Antiviral Agents. *Am. J. Epidemiol.*, 2004, vol. 159, pp. 623-633.
13. Sareneva T., Matikainen S., Kurimoto M., Julkunen I. Influenza A virus-induced IFN- α/β and IL-18 synergistically enhance IFN- γ gene expression in human T-cells. *J. Immunol.*, 1998, vol. 160, pp. 6032-6038.