

ЦИТОКИНСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА И ГРИППОПОДОБНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ВЗРОСЛЫХ

Л.В. Волощук, Е.Г. Головачева, А.Л. Мушкатина, Л.В. Осидак, П.В. Заришнюк, А.А. Го
Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург

Effect of complex therapy with cytokines in flu and respiratory infections for adults

L.V. Voloschuk, E.G. Golovacheva, A.L. Mushkatina, L.V. Osidak, P.V. Zarishnyuk, A.A. Go
Science Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg

Резюме. Целью настоящего исследования было изучение эффективности цитокинсодержащих препаратов в комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций, неосложненных форм и осложненных пневмонией. Показано, что использование Интерферала достоверно сокращает продолжительность катарального синдрома, применение Беталейкина сокращает сроки разрешения пневмонической инфильтрации в легочной ткани. Препараты оказывают влияние на уровень интерферонов и других цитокинов.

Ключевые слова: грипп, пневмония, клиническая картина, цитокины, Беталейкин, Интерфераль, Цитофлавин, лечебная эффективность.

Введение

Полиэтиологичность острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), практически отсутствие их специфической профилактики и способность вирусов гриппа к антигенной изменчивости определяют высокую восприимчивость населения к этим заболеваниям [10, 17].

Отсутствие специфического иммунитета к шифтовым вариантам вируса гриппа типа А приводит к быстрому распространению инфекции с увеличением числа тяжелых и осложненных форм заболевания, нередко с летальным исходом, что и наблюдалось во время пандемии гриппа, обусловленной вирусом А(Н1N1) pdm 2009. Наиболее частое их осложнение — пневмония, присоединение которой всегда утяжеляет течение процесса [14, 18].

Основными причинами, приводящими к их развитию, являются, наряду с агрессивностью возбудителя, существование нарушений иммунной защиты организма, поэтому все шире в практической медицине используются препараты на основе цитокинов (цитокинотерапия), из которых наиболее широкое применение получили препараты интерферонового ряда [3, 4, 7]. Новый отечественный препарат Интерфераль — рекомбинантный интерферон (IFN)- α 2b, производства ФГУП «Гос. НИИ особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства (ОЧБ ФМБА), выпускаемый в форме аэрозоля, не имеет аналогов в нашей стране и за рубежом.

Abstract. The aim of this investigation was to study effect of cytokines in complex therapy of flu and the sharp respiratory diseases complicated and uncomplicated. The use of Interferal was reduces duration of catarrhal syndrome, the use of Betaleukin reduces terms of the permission pneumonic infiltration in a lung. Drugs have an effect on the level of cytokines and interferon.

Key words: flu, pneumonia, clinical picture, cytokines, Betaleukin, Interferal, Citoflavin, efficacy.

Интерлейкин (IL)-1 β — один из ключевых медиаторов защитных реакций организма, наиболее важный регулятор цитокинового каскада [11, 13, 16]. Иницируя вовлечение в воспалительную реакцию, различные клетки иммунной системы, он считается центральным ранним провоспалительным цитокином, в компетенцию которого входит не только реализация как местной, так и системной воспалительной реакции организма, но и регуляция иммуногенеза [2, 9]. Рекомбинантный цитокин IL-1 β — Беталейкин, также производства ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ ФМБА, полностью соответствует природному (эндогенному) цитокину человека [1, 8, 9, 15].

Цель исследования — оценить лечебную эффективность препаратов цитокинового ряда при включении в комплексную терапию больных с неосложненными (Интерфераль) и осложненными пневмонией (Беталейкин) формами гриппа и гриппоподобных заболеваний (ГПЗ).

Задачи исследования

1. Оценить безопасность и эффективность применения препарата Интерфераль в комплексной терапии неосложненных форм гриппа и ГПЗ.

2. Оценить безопасность и эффективность включения препарата Беталейкин в комплексную терапию гриппа и ГПЗ, осложненных пневмонией, обосновать показания к его применению.

Материалы и методы

Выполнение исследований осуществлялось в отделении респираторных вирусных инфекций у взрослых Научно-исследовательского института гриппа, базирующегося на 23-м отделении Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина.

Изучение лечебной эффективности цитокинсодержащих препаратов было проведено у 256 человек. Интерфераль — аэрозоль вводился в каждый носовой ход пациентов в течение 1 с в первые два дня 7 раз в день (через каждые 2 ч), затем 3 раза в день в течение 5 дней. Беталейкин (лиофилизат для подкожного или внутривенного введения) вводился в дозе по 0,5 мкг после разведения подкожно 1 раз в сутки в течение 4–5 дней. Оценка лечебной эффективности препаратов осуществлялась согласно национальному стандарту Российской Федерации [6].

Для оценки эффективности препарата Интерфераль было сформировано 2 группы наблюдения по 30 человек каждая. Больные основной группы получали Интерфераль, а больные группы сравнения — только симптоматическую терапию, назначаемую при необходимости и пациентам основной группы.

При оценке эффективности Беталейкина при пневмонии было также сформировано 2 группы наблюдения — основная (102 человека, получавших цитокин подкожно в составе комплексной терапии), и группа сравнения (94 человека, получавших ту же терапию, но без Беталейкина).

Этиологию заболевания устанавливали с помощью вирусологических (вирусовыделение и детекция генетического материала вирусов методом ПЦР с последующим определением прироста титров антител в РСК, РТГА и ИФА) и бактериологических (общепринятых) методов исследования.

Состояние иммунологической реактивности пациентов оценивали по динамике показателей концентрации цитокинов [IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1Ra (антагонист к IL-1), IL-10], а также иммуноглобулина IgE, циркулирующих в сыворотке крови, и sIgA в носовых смывах, определяемых «сэндвич»-методом твердофазного ИФА.

Анализ результатов выполняли с применением статистического пакета SPSS 17.0RU for Windows. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В целом, по доминирующим признакам: полу, возрасту, срокам развития болезни, нозологическому диагнозу, формам тяжести и клиническим проявлениям сравниваемые группы больных, включенных в оба исследования, были репрезентативны.

Средний возраст пациентов, получавших Интерфераль в аэрозоле, был $25,9 \pm 9,4$ и $29,9 \pm 14,3$ лет в основной группе и группе сравнения, с примерно равным

участием мужчин и женщин. Средний возраст пациентов, получавших Беталейкин, составил $32,7 \pm 10,2$ и $36,2 \pm 9,4$ лет в соответствующих сравниваемых группах. Не было выявлено существенных различий и в отношении половой принадлежности пациентов.

В этиологии неосложненных заболеваний преобладали А (H3N2), при наличии пневмонии из вирусных возбудителей доминировали вирусы гриппа А (H3N2) и А(H1N1) pdm 2009 в виде моноинфекции, реже выявлялись вирус гриппа В и А(H1N1) предшествующих лет выявления, а также сочетание вирусов гриппа между собой либо с другими вирусами.

Из бактериальных возбудителей чаще всего встречались *Str. pneumonia* и *Str. viridians*, как моноинфекция, так и их сочетание с другими возбудителями (*C. albicans*, *Str. progenies*, *Staph. aureus*, *Enterobacteriaceae*),

У всех пациентов, получавших Интерфераль, начало заболевания было острым. Характер лихорадочной реакции в диапазоне $38,0$ – $38,9^\circ\text{C}$ в сравниваемых группах был примерно одинаковым. У всех отмечались те или иные, в основном умеренно выраженные симптомы интоксикации и признаки катарального воспаления в носоглотке.

Клинические симптомы заболевания у пациентов с наличием пневмонии были более выраженными и в большей степени определялись объемом поражения легких.

Проведенные наблюдения показали, что использование в комплексной терапии неосложненных и осложненных форм заболевания как Интерферала, так и Беталейкина способствует более быстрой ликвидации проявлений инфекционного процесса (табл. 1).

Вместе с тем, статистически значимая более быстрая, чем в группах сравнения, ликвидация проявлений интоксикации и катаральных симптомов в носоглотке наблюдалась только у получавших Интерфераль в аэрозоле. На фоне Беталейкина имело место сокращение продолжительности катаральных явлений в носоглотке, а также аускультативных и рентгенологических изменений в легких и, соответственно, сокращение продолжительности острого периода заболевания.

Полное разрешение инфильтрации к моменту выписки наблюдалось статистически значимо чаще у больных, получавших Беталейкин (75,6% в отличие от 50% случаев в группе сравнения). Отрицательной рентгенографической динамики в основной группе не было, в отличие от 7,6% случаев в группе сравнения. При рентгенографическом контроле после выписки полное разрешение пневмонии регистрировалось в 100% случаев в обеих группах, но средняя продолжительность рентгенологических изменений в легких была статистически значимо короче у лиц, получавших Беталейкин.

Таблица 1

**Продолжительность клинических симптомов у больных гриппом и ГПЗ
при изучении лечебной эффективности Интерферала и Беталейкина**

Клинические симптомы		Продолжительность симптомов по группам (в днях) (M±m)			
		Интерфераль		Беталейкин	
		I (n=30)	II (n=30)	I (n=82)	II (n=94)
Повышение температуры тела °С		2,1±0,1	2,9±0,2	4,9±0,3	4,9±0,3
Интоксикация		2,4±0,2*	4,1±0,3	6,9±0,4	7,3±0,4
Катаральные явления	В носоглотке	2,9±0,1*	4,1±0,3	4,4±0,3*	6,8±0,3
	Гиперемия зева	2,7±0,5*	4,6±0,4	4,1±0,4*	6,3±0,5
	Боль при глотании	1,8±0,7*	3,6±0,6	4,3±0,3*	6,2±0,2
	Кашель	2,9±0,4*	4,5±0,5	10,0±0,4*	12,3±0,6
	Хрипы	0±0,0	3,0±0,6	6,7±0,4*	8,3±0,5
Rg изменения в легких		-	-	14,7±0,5*	19,5±0,7
Острый период заболевания		2,5±0,4*	4,2±0,6	13,4±0,3*	15,3±0,4

* — различия показателей статистически значимы по отношению к группе сравнения; I — основная группа, II — группа сравнения.

Вместе с тем, введение Беталейкина практически не оказывало существенного влияния на продолжительность интоксикации, которая практически была такой же, как и у больных в группе сравнения (6,9±0,4 дней и 7,3±0,4 дней). Также практически одинаковой у пациентов обеих групп была и продолжительность лихорадки, что, возможно, было связано с действием самого цитокина, обладающего кратковременным гриппоподобным эффектом.

С целью предупреждения пирогенного действия Беталейкина группе больных (20 человек) было использовано одновременное с препаратом, внутривенно капельное введение Цитофлавина, что приводило к укорочению, либо предупреждению вышеописанной реакции.

К моменту клинического выздоровления у большинства получавших Интерфераль, как и у пациентов сравниваемой группы, наблюдалась нормализация показателей периферической крови (числа лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов), лишь в небольшом проценте случаев (8,5% и 9,6% в группах соответственно) сохранялась лимфопения.

Какого-либо патологического влияния препарата Беталейкин на гематологические показатели не было обнаружено, и наоборот, его введение способствовало статистически значимой нормализации уровня гемоглобина и числа эритроцитов у больных. Если показатели гемоглобина ниже нормы при поступлении регистрировали в 12,2% и 18,1% случаев по группам соответственно, то к выписке таковых сохранилось у 7,3% пациентов основной группы и в 20,2% случаев в группе сравнения, $p < 0,05$. Такая же закономерность отмечалась и в отношении числа эритроцитов, которое статистически значимо по-

вышалось у пациентов основной группы, в отличие от группы сравнения.

Проведено изучение влияния препаратов на цитокиновый статус пациентов в динамике: в носовых смывах — у получавших Интерфераль-аэрозоль, а у получавших Беталейкин в сыворотке крови.

Содержание ИЛ-1β в носовых смывах у получавших Интерфераль, исходно более высокое, чем в группе сравнения, постепенно достоверно снижалось к 15-му дню терапии, в отличие от показателей пациентов сравниваемой группы, у которых, напротив, отмечено статистически значимое увеличение содержания этого цитокина в носовых смывах к концу исследования (табл. 2).

Вместе с тем, если содержание ИЛ-1Ra в смывах пациентов сравниваемой группы практически не изменялось, то у пациентов основной группы — достоверно увеличивалось к 7-му дню терапии, оставаясь статистически значимо выше показателей сравниваемой группы и к 15-му дню.

К периоду ранней реконвалесценции у пациентов основной группы, в отличие от группы сравнения, имела место менее выраженная, но все же статистически значимая, сходная динамика показателей содержания ИЛ-8 и ИЛ-6 по отношению к исходным данным.

Некоторое повышение показателя ИФН-α в носовых смывах наблюдалось на 7-й день терапии у лиц, получавших Интерфераль (МКР от 0—11 до 0—144 пг/мл и от 0—6 до 0—4 пг/мл в группе сравнения соответственно), что свидетельствовало о наличии у Интерферала, вводимого аэрозольно, умеренной ИФН продуцирующей активности. Не было установлено какого-либо влияния препарата на динамику содержания ИФН-γ.

Таблица 2

Содержание цитокинов у больных гриппом и ГПЗ на фоне Интерферала

Показатель (пг/мл)		Группа	Содержание цитокинов (M±m)					
			Δ 0		Δ 7		Δ 15	
			Me	МКР	Me	МКР	Me	МКР
В НОСОВЫХ СМЫВАХ	IL-1β	A	70 *	0 -129	81	27 – 199	41	0 – 142
		B	0	0 – 70	44	12- 62	56 #	0 – 144
	IL-1Ra	A	2617	1176-4447	3272 #	2020-5988	3229*	1620-4113
		B	3323	1824-4006	3076	1561-4079	2985	1594-3829
	IL-8	A	408 *	252-1017	303 *	172-635	152 * #	38-440
		B	174	110 – 348	56 #	12-239	38 #	11-128
	IL-6	A	0	0 – 41	9 *	0 – 90	0 #	0 – 19
		B	0	0 – 132	0	0 – 12 #	0 #	0 – 0
	IFN-α	A	0	0 – 11	0 * #	0 – 144	0	0 – 0
		B	0	0 – 6	0	0 – 4	0	0 – 0
	IFN-γ	A	0	0 – 24	0	0 – 8	0	0 – 23
		B	0	0 – 32	0	0 – 34	0	0 – 0

Δ 0,7,15 – день обследования; группы A – основная, B – сравнения; Me – медиана, МКР – межквартильный размах; * – отличия показателя статистически значимы по отношению к группе сравнения; # – к исходному уровню.

Если до введения Беталейкина средние значения цитокинов у пациентов обеих групп не имели статистически значимых различий между собой, то после начала лечения показатели их содержания стали различными (табл. 3).

Так, через сутки после введения препарата повышенная в 90,3% случаев концентрация ФНО-α у боль-

ных основной группы статистически значимо снизилась, в отличие от пациентов группы сравнения, у которых ее концентрация сохранилась примерно на одном уровне. В период ранней реконвалесценции у получавших Беталейкин показатель ФНО-α достиг нормальных значений в 41,9% случаев, статистически значимо отличаясь от 6,5% группы сравнения.

Таблица 3

Концентрация цитокинов в крови у больных на фоне Беталейкина

Показатели (пг/мл)		Сроки определения (сутки)			
		1	2	3	4
TNF-α (N<50пг/мл)	I	87±6,9	74,9±5,5* #	74,1±7,2* #	65,6±7,4** #
	II	88,5±4,8	93,2±4,9	91,1±4,1	90,8±4,2
IL-1β (N<50пг/мл)	I	97,9±8,4	115,4±9,7* #	104,6±10,1	88,2±7,7 #
	II	111,8±7,8	94,8±6,3 #	87,8±5,3 #	77,3±4,0 #
IL-1Ra (N<200пг/мл)	I	987,1±111,6	644,6±90,3* #	758,5±70,1 #	1183±67,8** #
	II	827,2±62,8	894,8±53,2	881,5±41,7	890,4±36,1
IL-6 (N<50пг/мл)	I	80,4±6,8	70,3±6,9* #	55,3±4,9** #	47,3±4,5* #
	II	78,6±5,9	90,9±5,1 #	79,1±4,6	62±3,6
IL-10 (N<50пг/мл)	I	93,5±6,2	88,4±10,6*	81,6±7,1** #	80,4±6,1** #
	II	94,3±5,1	101,4±5,2	101,4±3,8	98,1±4,0
IL-8 (N<50пг/мл)	I	145,6±13,1	139,7±8,2*	121,7±7,4* #	92,1±4,2** #
	II	138,5±8,5	142,8±7,8	128,4±6,1	121,1±5,7 #

1 – при поступлении, 2 – через 24 ч, 3 – через 5 дней, 4 – через 10–12 дней от начала лечения; * – различия показателей статистически значимы по отношению к группе сравнения (p<0,05); # – по отношению к исходным данным (p<0,01); ** (p<0,01), I – основная группа (n = 31), II – группа сравнения (n = 31).

Содержание ИЛ-1 β было исходно выше нормы у большинства пациентов обеих групп (в 93,5% и 100,0 % случаев соответственно), но, в отличие от динамики показателей TNF- α , средние значения этого цитокина продолжали увеличиваться после начала введения Беталейкина, достигая уже через 24 ч у пациентов основной группы статистически значимых отличий при сравнении с группой пациентов, не получавших препарат, что, возможно, было связано с введением препарата и способствовало дальнейшему развитию иммунного реагирования, что и приводило к более быстрому купированию воспалительных реакций.

Содержание ИЛ-1Ra было выше нормы в 100% случаев у пациентов обеих групп в течение всего периода наблюдения. Было показано, что средняя величина этого цитокина снизилась на следующий день после введения Беталейкина и была статистически значимо более низкой, чем у пациентов группы сравнения, оставаясь примерно на том же уровне и на 5-й день. Однако в период ранней реконвалесценции величина данного показателя в основной группе вновь повысилась, достигнув статистически значимо более высоких показателей, чем в группе сравнения, характеризуя своевременное и адекватное торможение воспалительных реакций, обусловленных высоким уровнем ИЛ-1 β .

Несколько иная динамика наблюдалась в отношении показателя ИЛ-6, концентрация которого на следующий день после введения препарата начала снижаться с $80,4 \pm 6,8$ до $70,3 \pm 6,9$ пг/мл, а затем и до $47,3 \pm 4,5$ пг/мл к моменту выписки, достигла нормальных значений в 64,5% случаев среди наблюдаемых пациентов. В группе сравнения начальная концентрация ИЛ-6 была почти такой же, как в основной группе, но в последующем повысилась до $90,9 \pm 5,1$ пг/мл и сохранялась таковой в 75,2% случаев.

Снижение показателя ИЛ-8 на фоне введения Беталейкина было более медленным, но все же к моменту выписки его концентрация в крови пациентов основной группы оказалась статистически значимо более низкой, чем в группе сравнения.

Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови статистически значимо снижалась по отношению к исходному уровню и сохранялась таковой до конца наблюдения, в отличие от группы сравнения, у пациентов которой имело место повышение содержания данного цитокина.

На фоне введения Беталейкина к периоду ранней реконвалесценции число лиц с нормальными показателями ИЛ-10 в основной группе статистически значимо повышалось – 19,4% против 0% в группе сравнения.

Установлено влияние Беталейкина на содержание секреторного IgA в носовых секретах. Несмотря на то, что у большинства больных его показатель был в пределах нормы, среднее значение его статистически значимо повышалось у пациентов основной группы с $1,4 \pm 0,2$ до $1,7 \pm 0,1$ пг/мл, в то время как в группе сравнения несколько снизилось с $1,2 \pm 0,1$ до $1,1 \pm 0,08$ пг/мл.

Ни в одном случае не развивалось каких-либо аллергических реакций, осложняющих течение инфекционного процесса.

С целью определения критериев включения Беталейкина в терапию пневмоний была исследована зависимость лечебной эффективности от возраста пациентов, характера инфильтрации, показателей содержания ИЛ-1 β и ИЛ-1Ra.

Так, показано, что наиболее эффективным было его применение в группе пациентов старше 50 лет, у которых полное разрешение пневмонии имело место в 100% случаев, в отличие от группы сравнения, где пневмония полностью разрешилась лишь в 52,9% случаев (табл. 4). Частота пол-

Таблица 4

Эффективность Беталейкина в зависимости от возраста пациентов и концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-1R

Фактор		Разрешение инфильтрации					
		полное		частичное		отсутствие	
		I	II	I	II	I	II
Возраст	18 – 29	28/75,7*	22/55,0	9/24,3	17/42,5	0	1/2,5
	30 – 49	23/67,6*	16/43,2	11/32,4	17/45,9	0	4/10,8
	≥ 50	11/100,0*	9/52,9	0	6/35,3	0	2/11,8
ИЛ-1 β (пг/мл)	<80	11/97,7*	4/57,1	1/8,3	3/42,9	0	0
	80 – 120	10/100,0	9/75,0	0	3/25,0	0	0
	>120	4/57,1	4/33,3	3/42,9	7/58,3	0	1/8,3
ИЛ-1R (пг/мл)	<500	6/100,0*	1/20,0	0	3/60,0	0	1/20,0
	550 – 1000	13/92,8*	8/53,3	1/7,1	7/46,7	0	0
	>1000	8/72,7	8/72,7	3/27,3	3/27,3	0	0

* – различия показателей статистически значимы по отношению к группе сравнения; I – основная группа, II – группа сравнения.

ного разрешения инфильтрации на фоне введения Беталейкина не зависела от ее характера, но всегда была статистически значимо большей, чем в группе сравнения.

Выявлено, что включение Беталейкина наиболее активно способствует полному разрешению пневмонии у пациентов при начальной концентрации IL-1 β ниже 80 пг/мл (97,7% и 57,1% в группе сравнения) и 80–120 пг/мл (100,0% и 75,0% соответственно). Отмечено, что для достижения эффекта от включения в терапию Беталейкина изначально высокий уровень IL-1 β в прогностическом плане менее благоприятен, чем его умеренно повышенная или низкая концентрация.

Установлено также, что полное разрешение пневмонии у пациентов с уровнем IL-1Ra ниже 500 пг/мл в группе сравнения было лишь у 20% больных, в то же время при включении Беталейкина число больных с полным разрешением инфильтрации достигало 100%. У больных со средним содержанием IL-1Ra в пределах 500–1000 пг/мл процент разрешения пневмонии был несколько более высоким, чем в группе лиц с низкими значениями IL-1Ra (92,8% и 53,3% соответственно). При содержании IL-1Ra выше 1000 пг/мл частота полного разрешения инфильтрации была одинаковой (72,7% в обеих группах), включение в терапию Беталейкина не оказывало какого-либо влияния.

Выводы

1. Включение в комплексную терапию пациентов с гриппом и ГПЗ нового отечественного препарата Интерфераль (аэрозоль) способствует статистически значимому сокращению продолжительности основных симптомов заболевания и, соответственно, более быстрому выздоровлению (в среднем на 1,5 дня). Результаты клинико-лабораторных наблюдений показали его безвредность и хорошую переносимость.

3. Использование Беталейкина в комплексной терапии больных гриппом и гриппоподобными заболеваниями, осложненными пневмонией в виде подкожных инъекций, способствует достоверному сокращению продолжительности катарального синдрома и физикальных изменений в легких. Средняя продолжительность рентгенологических изменений в легких у лиц, получавших Беталейкин, статистически короче, чем у пациентов группы сравнения (14,7 \pm 0,5 против 19,5 \pm 0,7 дня).

4. Использование Цитофлавина способствует сокращению частоты побочных эффектов Беталейкина.

5. Применение препарата Беталейкин приводит к достоверному снижению концентрации в сыворотке крови IL-8, TNF- α , IL-6, IL-1Ra, IL-10.

6. Применение препарата Беталейкин наиболее активно способствует полному разрешению пневмонии у пациентов старше 50 лет, у пациентов с начальным содержанием IL-1 β ниже 80 пг/мл и 80–120 пг/мл и концентрацией IL-1Ra в сыворотке крови – 500–1000 пг/мл.

Литература

1. Безпалько, Ю.В. Бестим и Беталейкин в комплексной терапии хронической гонококковой инфекции мочеполовых органов у женщин / Ю.В. Безпалько [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 4. – С. 50–53.
2. Васильева, Г.И. Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций / Г.И. Васильева, И.А. Иванова, С.Ю. Тюкавкина // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 305–310.
3. Деева, Э.Г. Антивирусные препараты для лечения гриппа/ Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф / Э.Г. Деева // Сборник статей / под ред. президента РАМН академика В.И. Покровского. – СПб.: Росток, 2005. – С. 131–162.
4. 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 ФГУН ГНЦВБ. Выпуск 7.
5. Ершов, Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев – М.: ГЭОТФР-Медиа, 2005. – 368 с.
6. Инструкция о порядке принятия решения о разрешении клинических испытаний. Приказ Минздрава РФ № 266 от 02.07.99 г.
7. Исаков, В.А. Применение новых иммуотропных и антиоксидантных средств в терапии гриппа и ОРЗ: Руководство для врачей / В.А. Исаков [и др.] – СПб., Великий Новгород, 2000. – 74 с.
8. Калинина, Н.М. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия / Н.М. Калинина [и др.]. – М.: Эксмо, 2008. – 496 с.
9. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – М.: Фолиант, 2008. – 552с.
10. Медицинская вирусология / под редакцией академика РАМН Д.К. Львова. – М.: МИА, 2008. – 655 с.
11. Рыбакина, Е.Г. Трансдукция сигнала интерлейкина-1 в процессах взаимодействия нервной и иммунной систем организма / Е.Г. Рыбакина, Е.А. Корнева // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2005. – № 7. – С. 3–8.
12. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь – декабрь 2010. Российская Федерация. Детские инфекции. – 2011. – Т. 10, №2. – С. 3.
13. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. А.С. Симбирцев / Цитокины и воспаление. – 2004. – № 3 (2). – С. 16–21.
14. Bussfeld, D. Expression of transcription factor genes after influenza virus A infection / D. Bussfeld [et al.] // Immunobiology. – 1997. – V. 198. – P. 291–298.
15. Dinarello, C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease / C.A. Dinarello // Blood. – 1996. – V. 87, № 6. – P. 2095–2140.
16. Fields Virology / Ed. D.M. Knipe. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – V. 1. – P. 321–353.

17. Longini, I.M. Containing Pandemic Influenza with Antiviral Agents / M.E. Longini, A. Halloran, Y. Nizam // Am. J. Epidemiol. — 2004. — V. 159. — P. 623–633.

18. Ramshaw, I.A. Cytokines and immunity to viral infections / I.A. Ramshaw [et al.] // Immunol.Rev. — 1998. — V. 159, № 1. — P. 69–77.

Авторский коллектив:

Волощук Любовь Васильевна — старший научный сотрудник отделения РВИ у взрослых НИИ гриппа, к.м.н.; тел. 8(812)274-90-67, e-mail: 7970747@mail.ru;

Головачева Екатерина Георгиевна — старший научный сотрудник отделения РВИ у детей НИИ гриппа, к.м.н.; тел. 8(812)274-90-67, e-mail: okdixi@mail.ru;

Мушкатина Анна Львовна — научный сотрудник отделения РВИ у взрослых НИИ гриппа; тел. 8(812)274-90-67, e-mail: amushkatina@yandex.ru;

Осидак Людмила Викторовна — ведущий научный сотрудник отделения РВИ у детей НИИ гриппа, д.м.н., профессор; тел. 8(812)274-90-67, e-mail: lvosidak@mail.ru;

Заришнюк Павел Владимирович — старший научный сотрудник отделения РВИ у взрослых НИИ гриппа; тел. 8(812)274-90-67, e-mail: zpv70@mail.ru;

Го Алексей Алексеевич — руководитель отделения РВИ у взрослых НИИ гриппа, к.м.н.; тел. 8(812)274-90-67, e-mail: alexeigo@mail.ru.