

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И ВЫРАЖЕННОСТИ ИНТОКСИКАЦИОННОГО СИНДРОМА ПРИ ГРИППЕ

Л.В. Волощук, Е.Г. Головачева, А.Л. Мушкатина, Л.В. Осидак,
П.В. Заришнюк, А.А. Го

ФГБУ НИИ гриппа Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Целью настоящего исследования было изучение содержания цитокинов и интерферонов в сыворотке крови при неосложненном гриппе в зависимости от выраженности интоксикационного синдрома у 60 человек. Показано, что выраженный интоксикационный синдром в острый период заболевания сопровождается высокой концентрацией TNF α , IL-10, IL-1Ra и снижением содержания IFN γ в сыворотке крови. Продолжительность интоксикационного синдрома при гриппе имела прямую корреляционную связь с концентрацией TNF α , IL-6, IL-8, IL-1Ra, IL-10 и обратную с IL-1 β .

Ключевые слова: грипп, цитокины, интоксикационный синдром.

Введение

Несмотря на успехи в области современной вакцинопрофилактики и химиотерапии, острые респираторные инфекции (ОРИ) и особенно грипп по-прежнему остаются самыми массовыми заболеваниями [2, 12].

Способность вирусов гриппа к антигенной изменчивости определяет высокую восприимчивость населения и основные эпидемиологические особенности этой инфекции: повсеместное распространение, короткие интервалы между эпидемиями, вовлечение в эпидемический процесс всех возрастных групп [5]. Отсутствие специфического иммунитета к шифтовым вариантам вируса гриппа типа А приводит к быстрому распространению инфекции с увеличением числа тяжелых форм заболевания и летальных исходов, что и наблюдалось во время пандемии гриппа 2009 года, обусловленной вирусом А(H1N1) pdm 2009.

Важнейшими участниками инфекционного процесса являются цитокины, которых насчитывается в настоящее время несколько десятков. Их функциональная активность чрезвычайно

многогранна. Цитокины являются первичными передатчиками провоспалительного и противовоспалительного ответов, стимулируют образование и высвобождение множества других вторичных медиаторов, таких как свободнорадикальные молекулы, нейропептиды, дериваты арахидоновой кислоты. Они принимают участие в клональной активации отдельных субпопуляций лимфоцитов, пролиферация которых приводит к активации синтеза новых типов цитокинов [6, 9, 13]. Количество цитокинов в крови резко возрастает у больных при воспалении, поэтому плазматические уровни цитокинов могут служить прогностическими критериями исхода заболевания.

Одним из важнейших факторов защиты организма является система интерферона. Известно, что при гриппе, в отличие от парагриппа и РС-вирусной инфекции, имеет место высокая продукция IFN α , стимулирующего активацию НК-клеток, что обеспечивает дифференцировку Th1 [3]. При последующем развитии гриппозной инфекции вновь образованные вирусы подавляют систему IFN I типа и, тем самым, способствуют развитию иммуносупрессии.

Авторы:

Волощук Л.В., к.м.н., старший научный сотрудник отделения РВИ у взрослых ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург;
Мушкатина А.Л., научный сотрудник отделения РВИ у взрослых ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург;
Головачева Е.Г., к.м.н., старший научный сотрудник отделения РВИ у детей ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург;
Осидак Л.В., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения РВИ у детей ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург;
Заришнюк П.В., старший научный сотрудник отделения РВИ у взрослых ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург;
Го А.А., руководитель отделения РВИ у взрослых ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург.

Адрес для переписки:

Волощук Любовь Васильевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17, ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ.
Тел.: (812) 274-90-67 (служебн.); +7 921 797-07-47 (моб.). Тел./факс.: (812) 234-59-73.
E-mail: 7970747@mail.ru

поступила в редакцию 10.06.2013
принята к печати 17.06.2013

© Волощук Л.В. и соавт., 2013

Кроме того доказано, что в процессах блокирования эффектов IFN в организме участвует нейраминидаза вируса гриппа, что объясняет более выраженную патогенность штаммов вирусов гриппа А с высокой нейраминидазной активностью [13].

Цель исследования — изучить клинико-лабораторные особенности неосложненного гриппа в зависимости от цитокинового и интерферонового профилей пациентов.

Задачи исследования:

1. определить концентрацию цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IL-10, IL-1Ra) и IFN γ , IFN α , а также антител antiIFN α в сыворотке крови у пациентов с неосложненным гриппом, изучить их клинико-патогенетическое значение;
2. изучить корреляционные связи показателей цитокинов и интерферонов в сыворотке крови пациентов с 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 Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург).

У 60 пациентов с диагнозом «грипп» был изучен цитокиновый статус с последующим корреляционным анализом клинико-лабораторных показателей и уровнем цитокинов. Было сформировано 2 группы наблюдения: 30 человек с выраженными симптомами интоксикации и 30 человек с умеренно выраженной интоксикацией.

Все больные были обследованы дважды: в разгар заболевания и в период ранней реконвалесценции.

По доминирующим признакам: полу, возрасту, срокам развития болезни, нозологическому диагнозу, формам тяжести и клиническим проявлениям заболевания, а также характеру сопутствующей патологии наблюдаемые группы пациентов были сопоставимы.

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

Состояние иммунологической реактивности пациентов оценивали по динамике показателей концентрации цитокинов [IFN α , antiIFN α , IFN γ , IL-6, IL-8, TNF α , IL-1 β , IL-1Ra (рецепторный антагонист к IL-1), IL-10], определяемых «сэндвич»-методом твердофазного ИФА, использовали коммерческие наборы производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

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

Результаты

Результаты изучения цитокинового и интерферонового профилей при гриппе

Известно, что у здоровых людей содержание циркулирующих цитокинов в сыворотке крови обычно невысокое, но при встрече с возбудителями инфекционного процесса активированными макрофагами и другими иммунокомпетентными клетками начинают синтезироваться цитокины как провоспалительного (IL-1 β , IL-8 и др.), так и противовоспалительного (IL-4, IL-10 и др.) характера, и их содержание изменяется в зависимости от периода заболевания и тяжести процесса [4, 7].

Предположив, что в развитии интоксикационного синдрома, обуславливающего тяжесть течения гриппа, играют немаловажную роль цитокины, было изучено содержание некоторых из них в сыворотке крови (табл. 1).

Оценивая клиническое состояние пациентов и результаты лабораторных данных показано, что соответственно тяжести клинического состояния пациентов концентрация цитокинов меняется. По этой причине, определение концентрации цитокинов может явиться объективным критерием оценки тяжести состояния пациентов.

Проведенная оценка содержания цитокинов и интерферонов в зависимости от выраженности синдрома интоксикации позволила выявить различия в цитокиновом статусе пациентов.

Концентрация TNF α , в основном, была в пределах нормальных значений, но у лиц с выраженной интоксикацией этот показатель был статистически значимо более высоким ($48,37 \pm 2,3$ пг/мл против $30,79 \pm 3,1$ пг/мл), а число лиц с повышенной концентрацией цитокина было больше — 48,4% (15 из 31), чем у пациентов с менее выраженной интоксикацией — 20,0% случаев (6 из 30).

Концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови IL-1 β и IL-8 была высокой как у пациентов с выраженной интоксикацией, так и у лиц с умеренной интоксикацией. Среднее значение показателя IL-8 было достоверно более высокими у лиц с выраженной интоксикацией в остром периоде заболевания ($114,81 \pm 2,3$ пг/мл против $91,52 \pm 5,3$ пг/мл) и в период ранней реконвалесценции ($105,17 \pm 2,9$ пг/мл против $78,19 \pm 5,1$ пг/мл). Содержание IL-1 β было статистически значимо более высоким в группе с менее выраженной интоксикацией ($106,7 \pm 7,2$ пг/мл и $80,67 \pm 5,7$ пг/мл соответственно). Более высокие уровни IL-1 β отмечались на фоне низкого содержания

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ВЫРАЖЕННОСТИ ИНТОКСИКАЦИИ

Показатели		Интоксикация +++ (абс./%), n = 31		Интоксикация +/++ (абс./%), n = 30	
		I	II	I	II
TNF α (N < 50 пг/мл)	N	16/51,6**	21/67,7**	24/80,0	28/93,3
	> N	15/48,4**	10/32,3**	6/20,0	2/6,7
	M \pm m	48,37 \pm 2,3	40,57 \pm 2,3	30,79 \pm 3,1	21,01 \pm 2,5
IL-1 β (N < 50 пг/мл)	N	3/9,7	2/6,5	0/0	0/0
	> N	28/90,3	29/93,5	30/100,0	30/100,0
	M \pm m	80,67 \pm 5,7*	83,32 \pm 5,3	106,7 \pm 7,2	90,1 \pm 6,2
IL-1Ra (N < 200 пг/мл)	N	6/19,4***	9/29,0**	26/86,7	20/66,7
	> N	25/80,6***	22/71,0**	4/13,3	10/33,3
	M \pm m	413,26 \pm 57,9*	411,99 \pm 62,8*	141,27 \pm 11,2	238,43 \pm 30,6
IL-6 (N < 50 пг/мл)	N	30/96,8	27/87,1*	30/100,0	30/100,0
	> N	1/3,2	4/12,9*	0/0	0/0
	M \pm m	28,38 \pm 1,9	30,25 \pm 2,2*	14,36 \pm 1,3	14,81 \pm 1,3
IL-10 (N < 50 пг/мл)	N	11/35,5***	13/41,9***	26/86,7	27/90,0
	> N	20/64,5***	18/58,1***	4/13,3	3/10,0
	M \pm m	60,21 \pm 3,9*	56,78 \pm 3,7*	31,35 \pm 2,9	28,56 \pm 2,52
IL-8 (N < 50 пг/мл)	N	0/0	0/0*	0/0	4/13,3
	> N	31/100,0	31/100,0*	30/100,0	26/86,7
	M \pm m	114,81 \pm 2,3*	105,17 \pm 2,9*	91,52 \pm 5,3	78,19 \pm 5,1

Примечания. I — при поступлении; II — перед выпиской; различия статистически значимы по отношению к показателям в группе с интоксикацией +/++; *p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001; N — норма.

IL-1Ra у пациентов с умеренно выраженной интоксикацией. Данный факт свидетельствует об адекватной активации иммунного реагирования, тогда как повышенный уровень рецепторного антагониста оказывает тормозящее влияние.

У лиц с умеренной интоксикацией статистически более низким как в начале заболевания, так и в период ранней реконвалесценции был показатель противовоспалительного цитокина IL-1Ra в сыворотке крови (141,27 \pm 11,2 пг/мл и 238,43 \pm 30,61 пг/мл соответственно) по сравнению с пациентами с выраженной интоксикацией (413,26 \pm 57,9 пг/мл и 411,99 \pm 62,8 пг/мл соответственно). Повышение концентрации IL-1Ra регистрировалось у лиц с выраженной интоксикацией при поступлении в 80,6% случаев, а при умеренно выраженной — только в 13,3% случаев.

В пределах нормы был и показатель IL-6, концентрация которого была статистически значимо выше у лиц с выраженной интоксикацией (28,39 \pm 1,9 пг/мл против 14,36 \pm 1,3 пг/мл — при умеренной интоксикации в остром периоде заболевания, 30,3 \pm 2,23 пг/мл и 14,81 \pm 1,3 пг/мл — в период ранней реконвалесценции).

Повышение концентрации IL-10 в сыворотке крови статистически значимо чаще регистрировалось при выраженной интоксикации, чем при умеренно выраженной интоксикации (60,21 \pm 3,9 пг/мл в сравнении с 31,35 \pm 2,9 пг/мл

в острый период заболевания и 56,78 \pm 3,7 пг/мл и 28,56 \pm 2,5 пг/мл в период ранней реконвалесценции), что коррелирует с низким содержанием IFN γ и свидетельствует об активации клонов лимфоцитов Th2-типа. Это способствует созреванию В-лимфоцитов в плазматические клетки, которые начинают синтез специфических антител — иммуноглобулинов подкласса IgG1, но в большей степени IgE, что в свою очередь способствует аллергизации организма после перенесенного заболевания гриппозной инфекцией [12].

Установлено, что средние значения показателей циркулирующих IFN α и IFN γ в сыворотке крови у пациентов с гриппом были в пределах нормальных значений независимо от выраженности интоксикации. Число лиц с более высоким содержанием IFN γ было статистически значимо выше в группе пациентов с умеренной интоксикацией (53,3% против 12,9% у лиц с выраженной интоксикацией), что свидетельствует об активации лимфоцитов Th1-типа и развитию клеточного иммунного ответа, более эффективного при гриппозной инфекции (табл. 2).

Концентрация антител к IFN α — antiIFN α , при первом исследовании была статистически значимо более высокой у лиц с выраженной интоксикацией (592,92 \pm 30,5 пг/мл по сравнению с 298,63 \pm 32,5 пг/мл у пациентов с умеренной интоксикацией).

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ И АНТИТЕЛ К ИНТЕРФЕРОНУ У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ВЫРАЖЕННОСТИ ИНТОКСИКАЦИИ

Показатели		Интоксикация +++ (абс./%), n = 31		Интоксикация +/- (абс./%), n = 30	
		I	II	I	II
IFN α (N < 50 пг/мл)	N	19/63,3	14/46,7*	21/67,7	23/74,2
	> N	11/36,7	16/53,3*	10/32,3	8/25,8
	M \pm m	48,28 \pm 5,9	46,49 \pm 3,46	49,58 \pm 7,2	41,24 \pm 6,1
Анти IFN α (N < 200 пг/мл)	N	1/3,2***	0/0	12/40,0	0/0
	> N	30/96,8**	31/100,0	18/60,0	30/100,0
	M \pm m	592,93 \pm 30,52*	663,45 \pm 32,8	298,63 \pm 32,5	501,83 \pm 47,3
IFN γ (N < 50 пг/мл)	N	27/87,1**	28/90,3	14/46,7	26/86,7
	> N	4/12,9**	3/9,7	16/53,3	4/13,3
	M \pm m	36,42 \pm 2,4	30,55 \pm 2,18	50,90 \pm 2,21	39,93 \pm 2,1

Примечания. I — при поступлении; II — перед выпиской; различия статистически значимы по отношению к показателям в группе с интоксикацией +/-; *p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001; N — норма.

Оценка корреляционных связей основных симптомов гриппа с цитокиновым статусом пациентов

Проведенная оценка корреляционных связей основных симптомов гриппа с цитокиновым статусом пациентов в разгар заболевания показала, что имеет место статистически значимая прямая связь слабой и средней силы между концентрацией TNF α , IL-6, IL-1Ra, IL-8, IL-10, IFN α и продолжительностью лихорадки и обратная — между концентрацией IL-1 β и продолжительностью гипертермии.

Основным цитокином, с показателем которого коррелировала продолжительность всех изученных симптомокомплексов интоксикации и всего заболевания, был IFN α , что может быть связано с продолжающейся стимуляцией иммунокомпетентных клеток при гриппе. Полученные результаты не противоречат литературным данным — одним из первых проявлений активности IFN, в частности IFN α , является

участие в развитии системной воспалительной реакции, первым признаком чего является гипертермическая реакция организма, развивающаяся в результате стимуляции терморегуляторного центра гипоталамуса [1, 3].

Кроме того, доказана прямая корреляционная связь между продолжительностью катаральных симптомов в носоглотке и концентрацией IL-1Ra и обратная — с концентрацией IL-1 β (табл. 3).

Установлена средняя степень корреляции между показателями IL-8 и IL-10 в разгаре заболевания и содержанием лимфоцитов крови, что дает возможность использования их в качестве достоверных маркеров активности воспаления и выраженности степени тяжести. При остром воспалительном состоянии под воздействием эндотоксинов и цитокинов (главным образом TNF α и IL-1) происходит индукция продукции IL-8 [11]. С другой стороны, в качестве фактора, ингибирующего эффекты лимфоцитарных и макрофагальных воспали-

ТАБЛИЦА 3. КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ СИМПТОМОВ ИНТОКСИКАЦИИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ГРИППЕ

Показатели	Продолжительность				
	лихорадки	гипертермии	интоксикации	катаральных явлений	заболевания
TNF α	0,259*	0,132	0,028	0,060	0,051
IL-6	0,349**	0,218	0,015	-0,090	0,060
IL-1Ra	0,315*	0,196	0,121	0,301*	0,278*
IL-1 β	-0,216	-0,264*	-0,242	-0,293*	-0,155
IFN α	0,349**	0,228	0,325*	0,122	0,302*
Анти IFN α	-0,215	0,001	0,006	0,081	0,015
IFN γ	-0,171	-0,070	-0,176	0,003	-0,127
IL-10	0,376**	0,177	0,053	0,083	0,063
IL-8	0,380**	0,194	0,105	0,029	0,053

Примечания. * корреляция значима на уровне 0,05; ** корреляция значима на уровне 0,01.

тельных цитокинов, выступает IL-10 — противовоспалительный медиатор. Он стимулирует в моноцитах экспрессию растворимых рецепторов TNF α (sTNF) [9] и увеличивает продукцию антагониста рецептора IL-1 (IL-1Ra), ингибирующего связывание IL-1 с мембранным рецептором [12].

Обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что в основе развития интоксикационного синдрома при гриппе лежит дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами.

Выраженность интоксикационного синдрома зависит от уровня противовоспалительных цитокинов — IL-1Ra, IL-10, antiIFN α : чем ниже уровень данных цитокинов, тем более выражена интоксикация.

Уровни IL-1 и IL-8 были практически одинаковыми в обеих группах, их средние значения были выше физиологических норм. Так же выраженность интоксикации зависела от содержания IFN γ в плазме крови в начале заболевания.

По нашим данным выявлена корреляция основных симптомов интоксикации у больных

неосложненным гриппом. Установлено, что имеет место прямая связь между продолжительностью лихорадки и уровнем TNF α , IL-6, IL-1Ra, IL-8, IL-10, IFN α . Продолжительность интоксикации зависела от уровня IFN α , а продолжительность заболевания коррелировала как с уровнем IFN α , так и IL-1Ra, что было связано с продолжающейся стимуляцией иммунокомпетентных клеток при гриппе.

Установлена достоверная зависимость начального содержания лимфоцитов в периферической крови от концентрации IL-8 и IL-10 в разгаре заболевания.

Выводы

Выраженность интоксикационного синдрома в острый период заболевания сопровождается высокой концентрацией TNF α , IL-10, IL-1Ra и снижением показателя IFN γ в сыворотке крови. Продолжительность интоксикационного синдрома при гриппе имела прямую корреляционную связь с концентрацией TNF α , IL-6, IL-8, IL-1Ra, IL-10 и обратную — с IL-1 β . Продолжительность катарального синдрома имела прямую корреляционную связь с концентрацией IL-1Ra и обратную — с IL-1 β .

Список литературы

1. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
2. Инфекционная заболеваемость за январь–декабрь 2008 г. в Российской Федерации // Детские инфекции. — 2009. — Т. 8. — С. 1–3.
3. Кетлинский С.А. Роль интерферонов I типа в регуляции иммунного ответа // Вопросы общей вирусологии: учебное пособие; под ред. О.И. Киселева. — СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова. — 2007. — С. 130–140.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. — 552 с.
5. Медицинская вирусология / Под ред. Д.К. Львова. — М.: МИА, 2008. — 655 с.
6. Пинегин Б.В. Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов // Лечащий врач. — 2000. — № 8. — С. 34–38.
7. Сенников С.В., Силков А.Н. Методы определения цитокинов // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 22–27.

Ссылки 8–13 см. в References (с. 268). See References for numbers 8–13 at p. 268.

THE INTERDEPENDENCE OF THE CYTOKINE STATUS AND THE SEVERITY OF INTOXICATION SYNDROME IN INFLUENZA

Voloschcuk L.V., Golovacheva E.G., Mushkatina A.L., Osidak L.V., Zarishnuk P.V., Go A.A.

Ministry of Health of the Russian Federation Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract. The goal of study was to evaluate cytokines level in blood of 60 patients with uncomplicated influenza and its relations with severity of intoxication symptoms. High level of TNF α , IL-10, IL-1Ra and low level of IFN γ was measured in serum of patients with severe intoxication syndrome during acute phase of disease. The duration of intoxication syndrome of influenza had a direct correlation with the concentration of TNF α , IL-6, IL-8, IL-1Ra, IL-10 and the opposite of IL-1 β .

Key words: influenza, cytokines, intoxicant stresses syndrome.

Authors:

Voloschuk L.V. ✉, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Division of Viral Respiratory Infections in Adults, Research Institute of Influenza.

197022, Russian Federation, St. Petersburg, Professor Popov str., 15/17.

Phone: (812) 274-90-67 (office); +7 921 797-07-47 (mobile). Phone/fax: (812) 234-59-73. E-mail: 7970747@mail.ru;

Mushkatina A.L., Research Associate, Division of Viral Respiratory Infections in Adults, Research Institute of Influenza, St. Petersburg;
Golovacheva E.G., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Division of Viral Respiratory Infections in Children, Research Institute of Influenza, St. Petersburg;

Osidak L.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Division of Viral Respiratory Infections in Children, Research Institute of Influenza, St. Petersburg;

Zarishnuk P.V., Senior Research Associate, Division of Viral Respiratory Infections in Adults, Research Institute of Influenza, St. Petersburg;

Go A.A., Chief, Division of Viral Respiratory Infections in Adults, Research Institute of Influenza, St. Petersburg.

References

1. Ershov F.I. Sistema interferona v norme i pri patologii [The interferon system in norm and pathology]. *Moscow, Meditsina, 1996. 240 p.*
2. Infektsionnaya zaboлеваemost' za yanvar'-dekabr' 2008 g. v Rossiyskoy Federatsii [Infection diseases morbidity in January-December, 2008 in the Russian Federation]. *Detskie infektsii — Children Infections, 2009, vol. 8, pp. 1–3.*
3. Ketlinskiy S.A. Rol' interferonov I tipa v regulyatsii immunnogo otveta [The role of interferon I type in the immune response regulations]. *Voprosy obshchey virusologii (Pod red. O.I. Kiseleva) [The problems of general virology (Ed. by O.I. Kiselev)]. St. Petersburg, SPbGMA im. I.I. Mechnikova Publ., 2007, pp. 130–140.*
4. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny [Cytokines]. *St. Petersburg, Foliant, 2008. 552 p.*
5. Meditsinskaya virusologiya (Pod red. D.K. L'vova) [Medical virology (Ed. by D.K. Lvov)]. *Moscow, MIA Publ., 2008. 655 p.*
6. Pinegin B.V. Printsipy primeneniya immunomodulyatorov v kompleksnom lechenii infektsionnykh protsessov [The principles of immunomodulator using in complex treatment of infectious processes]. *Lechashchiy vrach — Doctor in Charge, 2000, no. 8, pp. 34–38.*
7. Sennikov S.V., Silkov A.N. Metody opredeleniya tsitokinov [Methods of cytokines detection]. *Tsitokiny i vospalenie — Cytokines and Inflammation, 2005, vol. 4, no. 1, pp. 22–27.*
8. Aydin M., Ozkok E., Ozturk O., Agachan B., Yilmaz H., Yaylim I., Kebabcioglu S., Ispir T. Relationship between interleukin-8 and the oxidant-antioxidant system in end-stage renal failure patients. *Exp. Clin. Transplant., 2007, vol. 5 (1), pp. 610–613.*
9. Flory E., Kunz M., Scheller C., Jassoy C., Stauber R., Rapp U.R., Ludwig S. Influenza virus-induced NF- κ B-dependent gene expression is mediated by overexpression of viral proteins and involves oxidative radicals and activation of I κ B kinase. *J. Biol. Chem., 2000, vol. 275, pp. 8307–8314.*
10. Foey A.D., Parry S.L., Williams L.M., Feldmann M., Foxwell B.M., Brennan F.M. Regulation of monocyte IL-10 synthesis by endogenous IL-1 and TNF α : role of the p38 and p42/44 mitogenactivated protein kinases. *J. Immunol., 1998, vol. 160 (2), pp. 920–928.*
11. Jenkins J.K., Malyak M., Arend W.P. The effects of interleukin-10 [IL-10] on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta production in human monocytes and neutrophils. *Lymphokine Cytokine Res., 1994, vol. 13, pp. 47–49.*
12. Longini I.M. Jr, Halloran M.E., Nizam A., Yang Y. Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am. J. Epidemiol., 2004, vol. 159, pp. 623–633.*
13. Wang Y., Xu W., Sun X. Fever of recombinant human interferon- α is mediated by opioid domain interaction with opioid receptor inducing prostaglandin E2. *J. Neuroimmunol., 2004, vol. 156 (1–2), pp. 107–112.*

Received 10.06.2013

Accepted 17.06.2013