



УДК 616.9-07-092-037

ГРИПП А И ФАКТОРЫ МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ИММУНИТЕТ

Ю.В. ИВАНОВ¹
В.В. ИВАНОВ²
М.В. ШИПИЛОВ³

¹ Клиническая больница №83
ФМБА России, г. Москва

² Консультативно-
диагностическая поликлиника №1,
г. Смоленск

³ Смоленский государственный
университет

e-mail: med_infect@land.ru

Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови 45 больных гриппом рН1N1 и гриппом А/Н3N2 исследована концентрация основных провоспалительных цитокинов, участвующих в регуляции противовирусного иммунитета: фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-18 (IL-18), интерферона- α (IFN- α) и интерферона- γ (IFN- γ). Контролем служила кровь здоровых доноров (n=18). Определено повышение уровня IL-6, IFN- α и IFN- γ в остром периоде гриппа с уменьшением концентрации IL-6, IFN- α к периоду реконвалесценции и сохранением стабильно высокой концентрации IFN- γ . Изменения других факторов цитокиновой сети (TNF- α , IL-1 β и IL-18) были более вариabельными и в какой-то степени зависели в том числе и от подтипа вируса гриппа. Маркерами тяжелого течения гриппа рН1N1 являются повышенные уровни TNF- α , IFN (особенно - γ), IL-6, IL-18. Полученные результаты были использованы при создании экспертной системы "Экспресс-диагностика и прогноз течения ОРВИ".

Ключевые слова: грипп рН1N1, патогенез, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерферон, интерлейкин-18.

Введение. К важнейшим цитокинам воспаления, ответственным за противовирусный иммунитет, обычно относят TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN (α , γ) и стимулятор выработки интерферонов – IL-18, которые обеспечивают универсальную иммунную реакцию организма в ответ на внедрение возбудителя любой вирусной инфекции, в том числе и гриппа [1, 3, 6]. Указанные факторы входят в состав биологической мультисистемы – "цитокиновой сети", осуществляющей межклеточные взаимодействия с поддержанием клеточного гомеостаза на неизменном уровне [3, 6]. Они представляют собой белки с молекулярной массой 15-28 кДа, которые могут продуцировать (при соответствующей стимуляции) практически все клетки организма. Однако TNF- α , IL-6, IL-18, IFN- α продуцируют, прежде всего, моноциты/макрофаги, IL-1 β – моноциты/макрофаги, нейтрофилы и Th1-лимфоциты, IFN- γ – активированные Th1-лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки и макрофаги. Индукторами выработки цитокинов являются не только патогенные факторы (вирусы, митогены, полисахариды и др.), но и другие провоспалительные цитокины [7].

Среди всех цитокинов прямым противовирусным действием, заключающемся в подавлении репликации вирусов, обладают IFN. Другие факторы участвуют в реализации противовирусного иммунитета не прямо, а путём активации Th1-лимфоцитов, преимущественно продуцирующих IFN [7].

В связи с тем, что организм под действием любых внешних и внутренних факторов всегда стремится к поддержанию гомеостаза, это свойство распространяется и на поддержание цитокиновой сети в определенном балансе, т.к. недостаток вырабатываемых цитокинов может привести к слабой иммунологической реакции как на клеточном, так и гуморальном уровне. Чрезмерная же продукция мощных провоспалительных цитокинов при гриппе характеризует такое чрезвычайно вредное для организма состояние как "цитокиновый шторм (бурю)", при котором преобладают процессы повреждения тканей и их некроз, что может привести к его гибели [13]. Так, на лабораторной модели тяжелого течения гриппа А (мышь) было отмечено резкое повышение уровня TNF- α , IL-1 β и IL-6 с развитием "цитокинового шторма", проявляющегося полиорганной недостаточностью [14]. Другие исследователи определяют только TNF- α и IL-6 в качестве «лидеров» цитокинового шторма при гриппе А [10, 12, 13].

Механизм патогенного действия избыточного количества цитокинов при гриппе А в настоящее время объясняют запуском трипсин/ММР-9 цикла в клетках многих органов и тканей, особенно в эндотелиоцитах, что приводит к разрушению матрикса вокруг микрососудов, увеличению сосудистой проницаемости (с развитием отёка) и подавлению в клетках продукции аденозинтрифосфата, что приводит к "энергетическому кризису клеток". Установлено также, что IL-18 в синергизме с IL-12 и IFN (α и β) способен вызывать продукцию других провоспалительных цитокинов Th1-лимфоцитами, которые, в свою очередь, могут привести к разрушению тканей путём излишней стимуляции выработки макрофагами TNF- α , свободных радикалов кислорода и окиси азота [11].

В связи с полученными в эксперименте данными закономерно выявление изменения описываемых провоспалительных цитокинов в крови больных гриппом А, особенно при тяжёлом его течении. Так, при исследовании цитокинового профиля больных среднетяжёлого и тяжёлого гриппа А/Н5N1 ("птичьего") было зарегистрировано повышение концентрации в крови многих цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IFN- α/β , IL-6, IL-1, MIP-1, MIG, IP-10, MCP-1, RANTES, IL-8), но из такого большого числа факторов автор посчитал наиболее важными и определяющими всю клиническую картину осложнённого, тяжёлого течения заболевания только два: TNF- α и IL-6 [13].

Повышение уровня TNF- α и IL-6 было определено у больных как среднетяжёлой, так и тяжёлой формами гриппа рН1N1, причем у больных с тяжёлой формой с развитием острого респираторного дистресс-синдрома концентрация TNF- α была достоверно выше, что дало исследователям право сделать заключение о кардинальной роли TNF- α и IL-6 в патогенезе тяжёлого течения гриппа рН1N1. В тоже время, было определено отсутствие достоверных различий концентрации IFN- γ с контролем как при среднетяжёлом, так и тяжёлом течении гриппа рН1N1 [10].

В другом исследовании [9] не было обнаружено статистически значимых отличий уровня TNF- α , IL-1 β и IFN- γ от контроля у больных среднетяжёлой формой гриппа рН1N1 при одновременном двухкратном повышении уровня IL-6, в то время как у больных с тяжёлым течением на фоне тотальной лимфоцитопении было отмечено повышение концентрации TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IFN- γ в периферической крови как по сравнению с контролем, так и со среднетяжёлой формой, что дало основание предположить активное участие указанных факторов в патогенезе преимущественно тяжёлого течения заболевания, обусловленного не столько воздействием нового для человечества высокопатогенного вируса гриппа А, сколько неконтролируемой гиперактивностью самих клеток иммунной системы, а сами факторы считать маркерами тяжёлого течения гриппа рН1N1. Отметим, что среди повышенных четырёх факторов в крови больных с тяжёлым течением гриппа рН1N1 наиболее значительным было повышение именно IL-6 (в 20 раз выше нормы) [9]; выявленные изменения уровня IL-6 позволили исследователям выделить данный цитокин в качестве наиболее важного маркера тяжёлого течения гриппа рН1N1, определяющего большую часть выраженных системных изменений организма больных, находящихся в тяжёлом, критическом состоянии [9, 10].

Однако в доступной нам отечественной литературе мы не встретили работ по сравнительному исследованию концентрации основных цитокинов воспаления при гриппе, вызванном различными подтипами вируса. К тому же, данные исследования цитокинов в крови больных гриппом рН1N1 оказались противоречивыми. Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилось исследование уровня мощных медиаторов воспаления (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- α , IFN- γ и IL-18), участвующих в противовирусной защите организма, в сыворотке крови больных гриппом А различных подтипов с выявлением возможной зависимости этих изменений от этиологического фактора, а также с определением их патогенетической и прогностической роли.

Материалы и методы исследования. Обследовано 35 больных средней тяжести в возрасте 15-54 лет: гриппом рН1N1 (n=18) и гриппом А/Н3N2 (n=17). У исследуемых групп больных заболевание протекало благоприятно, без осложнений. Отдельную группу составили больные с тяжёлым течением рН1N1 и летальным исходом в возрасте 19-61 лет (n=10). Диагноз был подтверждён с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) или РНГА (выявлением специфических антител с ростом их титра в 4 и более раз).



Забор крови для определения уровня цитокинов производили в остром периоде (1-2 день болезни) и в периоде ранней реконвалесценции (на 7-9 день болезни). Уровень цитокинов определяли в сыворотке крови методом ИФА коммерческими тест-системами ЗАО "Вектор-Бест" (Россия) [5].

Результаты клинических и лабораторных исследований были внесены в специально разработанные карты индивидуального обследования пациентов с последующим представлением в виде электронных таблиц Microsoft Excel 2007. Статистическая обработка результатов исследований была проведена с использованием пакета Stat-Graphics 15.0.

Нормальность распределения вариационных рядов (соответствие закону Гаусса) проверяли с помощью критериев согласия Колмогорова-Смирнова, Пирсона и Шапиро-Вилкса, одного из самых мощных критериев нормальности [2]. При выполнении гипотезы нормальности распределения в качестве точечной оценки характеристики центра группирования значений случайной величины использовалось выборочное среднее (M_0). В случае нормального распределения каждой из выборок межгрупповые различия выявляли при помощи t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера для сравнения дисперсий [2, 4].

Наиболее часто распределение рядов не соответствовало критериям нормальности, что согласуется с литературными данными. Так, по некоторым данным [4], только 20% распределений количественных признаков, встречающихся в медико-биологических исследованиях, являются приближённо нормальными. При невыполнении гипотезы нормальности распределения в соответствии с рекомендациями [4] были использованы методы непараметрической статистики. В частности, в качестве точечной оценки характеристики центра группирования значений случайной величины использовали медиану (Me) – показатель наименее подверженный влиянию со стороны индивидуальных колебаний признака [2, 4]. Между собой выборки сравнивали с помощью непараметрических критериев: Вилкоксона-Манна-Уитни – рангового критерия, хорошо приспособленного для анализа малых выборок и робастного к виду закона их распределения, а также двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова [2, 4].

Уровень значимости при проверке всех статистических гипотез – $p < 0,05$ (доверительная вероятность $> 0,95$).

Контролем служила кровь 17 здоровых доноров в возрасте 19-40 лет. Полученные нами значения цитокинов контрольной группы лиц полностью согласуются со средним показателем, полученным при обследовании сыворотки крови 68 здоровых доноров фирмой-производителем тест-систем ЗАО "Вектор-Бест" (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация цитокинов в сыворотке крови здоровых доноров согласно настоящему исследованию и данным "Вектор-Бест"

Цитокины	Уровень цитокинов, пг/мл		Уровень цитокинов согласно данным "Вектор-Бест", пг/мл	
	Me	Диапазон значений	Mo	Диапазон значений
TNF- α	0,5	0–6,5	0,5	0–6,0
IL-1 β	0,8	0–6,0	1,6	0–11,0
IL-6	0,3	0–147,8	2	0–10,0
IFN- α	0,85	0–8,6	0	0–5,0
IFN- γ	0,1	0–10,6	2	0–10
IL-18	263,8	13,7–1000	370	104–650

Результаты и обсуждение. Выявлено статистически значимое повышение уровня IL-6 в остром периоде (табл. 2) с его нормализацией к периоду реконвалесценции у всех исследуемых групп больных гриппом по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что согласуется с данными литературы [9, 10]. Уровень IFN- α был повышен только у больных гриппом рН1N1 (табл. 3).

В то же время, концентрация IFN- γ была высокой у больных гриппом как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции в сравнении с контролем ($p < 0,05$). В периоде реконвалесценции больных гриппом самый низкий статистически значимый уровень IFN- γ – хотя и больший по сравнению с контролем ($p < 0,001$) – был у пациен-

тов со среднетяжёлым течением гриппа рН1N1 в сравнении гриппом А/Н3N2 ($p < 0,05$). Изменения IFN- γ в динамике заболевания были разнонаправленными. Так, при гриппе рН1N1 было выявлено достоверное снижение концентрации IFN- γ к периоду реконвалесценции ($p < 0,001$), а при гриппе А/Н3N2 в течение всего периода заболевания концентрация IFN- γ оставалась на неизменном уровне ($p > 0,05$).

Таблица 2

Сравнительная характеристика уровня цитокинов воспаления у больных гриппом А

Группы больных гриппом		Ме цитокина (диапазон значений), пг/мл; n – число обследованных пациентов	
		Острый период	Период реконвалесценции
Грипп рН1N1 (среднетяжёлое течение)	TNF- α	0,7 (0–3,4) [#] , n=15	0,15 (0–2,3) ^{*#} , n=16
	IL-1 β	0,9 (0–3,4) ^{**#} , n=15	0,45 (0–5,2), n=14
	IL-6	5,1 (0–71) [#] , n=15	0,1 (0–9,4) ^{*#} , n=17
Грипп рН1N1 (тяжёлое течение /умершие/)	TNF- α	0,57 (0–1,5) [#] , n=10	–
	IL-1 β	0,75 (0–8,8), n=10	–
	IL-6	100,5 (16,2–300) ^{**#} , n=10	–
Грипп А/Н3N2	TNF- α	0,8 (0–51,4), n=15	0,1 (0–3,8) ^{*#} , n=13
	IL-1 β	1,4 (0–163,3), n=16	0 (0–5,4) ^{*#} , n=13
	IL-6	8,3 (0–182,3) [#] , n=15	1,3 (0–18,3) [*] , n=12

Примечание:

* – достоверные различия показателей в динамике заболевания ($p < 0,05$).

** – достоверные различия между группой больных с тяжёлым течением гриппа рН1N1 и другими группами больных гриппом, находящимися в остром периоде заболевания ($p < 0,05$).

[#] – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).

Уровни TNF- α и IL-1 β в остром периоде гриппа А/Н3N2 статистически значимо не отличались от контроля ($p > 0,05$). К периоду реконвалесценции гриппа А/Н3N2 отмечено статистически значимое снижение концентрации TNF- α и IL-1 β по сравнению с острым периодом. В сравнении с контролем концентрация TNF- α и IL-1 β в периоде реконвалесценции гриппа А/Н3N2 была достоверно ниже ($p < 0,05$).

Особенностью изменения основных показателей цитокиновой сети у больных среднетяжёлой формой гриппа рН1N1 было статистически значимое повышение концентрации всех исследованных цитокинов (кроме IL-18) в остром периоде заболевания с последующим сохранением высокого уровня (IFN- γ), достоверным снижением до нормы (IL-1 β , IFN- α) или даже ниже нормы (TNF- α и IL-6) ($p < 0,05$). При гриппе рН1N1 концентрация IL-1 β снижалась к периоду реконвалесценции, но до достоверно более высокого уровня, чем при генетически родственном ему гриппе А/Н3N2 ($p < 0,05$). В связи с тем, что у реконвалесцентов гриппа рН1N1 концентрация IL-6 была достоверно ниже в сравнении с аналогичным показателем контрольной группы лиц ($p < 0,05$), а при гриппе А/Н3N2 данный показатель не отличался от контроля, можно предположить, что в течение воспалительного процесса при гриппе рН1N1 происходит более активная выработка IL-6 с возможным относительным истощением компенсаторных возможностей соответствующих клеточных популяций (преимущественно моноцитов/макрофагов) по синтезу данного белка.

Тяжелое течение гриппа рН1N1 характеризовалось достоверным увеличением концентрации IFN- γ в сравнении со среднетяжёлым течением гриппа рН1N1 и контролем ($p < 0,05$), сохранением высокой концентрации TNF- α ($p < 0,05$), достоверным снижением IL-1 β по сравнению со среднетяжёлой формой ($p < 0,01$) и без отличия от контрольных значений ($p > 0,05$), повышением IL-18, а также чрезмерно высокой концентрацией IL-6, многократно превышающей норму (100,5 пг/мл при норме 0,3 пг/мл). Этот исключительно высокий уровень IL-6, характеризующий, вероятно, максимальную активность иммунокомпетентных клеток, продуцирующих данный мощный про-



воспалительный цитокин, был достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем острого периода гриппа А/Н3N2 ($p < 0,05$).

Отметим, что особенностью тяжёлого течения гриппа рН1N1 (в отличие от исследованных среднетяжёлых форм гриппа рН1N1 и А/Н3N2) было повышение уровня ИЛ-18; в связи с чем выявленная в исследовании более высокая концентрация ИFN- γ у больных с тяжёлым течением гриппа рН1N1 – в сравнении со среднетяжёлым – может быть объяснена действием ИЛ-18, являющимся мощным стимулятором продукции ИFN.

Таблица 3

Сравнительная характеристика интерферонового статуса у больных гриппом

Группы больных гриппом А		Ме цитокина (диапазон значений), пг/мл; n – число обследованных пациентов	
Период		Острый период	Реконвалесценция
Грипп рН1N1 (среднетяжёлое течение)	ИFN- α	13,2 (0–82,6) [#] , n=17	2,1 (0–13,7) [*] , n=17
	ИFN- γ	1,1 (0–39,1) ^{**#} , n=17	0,2 (0–15,9) ^{**#} , n=16
	ИЛ-18	618,6 (165,5–1000), n=15	433,6 (132,2–1000), n=14
Грипп рН1N1 (тяжёлое течение /умершие/)	ИFN- α	8,6 (0–500) [#] , n=10	–
	ИFN- γ	1,3 (0–128,4) [#] , n=10	–
	ИЛ-18	523,9 (114,9–1000) [#] , n=10	–
Грипп А/Н3N2	ИFN- α	0,6 (0–31,1) ^{**} , n=14	1,4 (0–19,5), n=13
	ИFN- γ	8,7 (0–48,9) [#] , n=13	6,3 (0–11,4) [#] , n=13
	ИЛ-18	266,9 (95,2–886,8), n=16	284,2 (98,3–373,1), n=13

Примечание:

* – достоверные различия показателей в динамике заболевания ($p < 0,05$).

** – достоверные различия между группой больных с тяжёлым течением гриппа рН1N1 и другими больными гриппом А, находящимися в остром периоде заболевания ($p < 0,05$).

– достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).

Выводы. В связи с преобладающим местным (дистантным), а не системным действием исследованных цитокинов, быстрое разрушение и/или связывание их со специфическими рецепторами (в течение 10–15 минут), обуславливает то, что их концентрация в периферической крови очень слабо отражает те процессы, которые происходят в зоне воспаления. Однако трудности исследования концентрации цитокинов и активности соответствующих клеточных популяций по их синтезу в месте воспаления обуславливает необходимость поиска косвенных признаков, характеризующих интенсивность протекания воспалительной реакции, в которой цитокины играют ключевую роль.

Важнейшая роль исследованных цитокинов в обеспечении врождённого реагирования иммунной системы на воспаление, вызванное вирусом гриппа А, была подтверждена повышением уровня (ИЛ-6, ИFN- α , ИFN- γ) и/или достоверной динамикой уменьшения к периоду реконвалесценции всех факторов до нормы или даже ниже нормальных значений (кроме ИFN- γ). Данное изменение цитокиновой сети – согласно настоящему исследованию – практически не зависит от подтипа вируса гриппа А и характеризует его среднетяжелое течение без осложнений и с благоприятным прогнозом.

Особенная ситуация наблюдалась при новом для человечества гриппе рН1N1, при среднетяжёлой форме которого в сыворотке крови определялось одновременное повышение подавляющего большинства цитокинов воспаления, что, по-видимому, свидетельствует о более сильной активности эффекторных клеток крови в зоне воспаления (преимущественно моноцитов/макрофагов). О высокой активности эффекторных клеток крови свидетельствует, по нашему мнению, повышение уровня ИЛ-1 β и TNF- α , более высокая концентрация ИЛ-1 β в крови больных гриппом рН1N1 в периоде реконвалесценции в сравнении с генетически родственным ему гриппом А/Н3N2, а также определяемые ниже нормальных значений уровни ИЛ-6 к периоду реконвалесценции. Выявленные факты могут свидетельствовать о более интенсивной активации с последующим относительным истощением к периоду реконвалесценции компенсатор-

ных возможностей соответствующих клеточных популяций крови по синтезу регуляторных белков. Однако обнаруженный дисбаланс при среднетяжёлом течении гриппа рН1N1 к периоду реконвалесценции нормализуется, практически не отличаясь от гриппа А/Н3N2.

Чрезмерно сильная активность (гиперактивность) преимущественно моцитарно-макрофагального звена иммунитета была выявлена в остром периоде тяжелого течения гриппа рН1N1, которая подтверждалась повышенным уровнем TNF- α и INF- α , повышением IL-18 (что не наблюдалось при среднетяжёлых формах гриппа), еще большим увеличением IFN- γ с резким увеличением (с превышением нормы в сотни раз) концентрации IL-6 в сыворотке крови. Такое изменение состояния цитокиновой сети, связанное с разбалансировкой функционирования эффекторных клеток крови, может свидетельствовать не столько об эффективном воздействии на инфекционный процесс, сколько, возможно, о чрезмерном, патологическом действии провоспалительных цитокинов. Данное действие наиболее мощных цитокинов воспаления ("цитокиновый шторм"), ведущую роль среди которых играют – согласно настоящему исследованию – TNF- α , IL-6, INF- γ и IL-18, приводит к усилению побочных эффектов, деструкции различных органов и тканей с последующим развитием полиорганной недостаточности и летальным исходом.

Т.о. универсальным типом реагирования иммунной системы в ответ на внедрение и размножение вируса гриппа А, согласно исследованию, явилось повышение уровня IL-6, IFN- α и IFN- γ в остром периоде с уменьшением концентрации IL-6, IFN- α к периоду реконвалесценции и сохранением стабильно высокого уровня IFN- γ . Изменения других факторов цитокиновой сети (TNF- α , IL-1 β и IL-18) были более вариабельными и в какой-то степени зависели в том числе и от подтипа вируса гриппа. Маркерами тяжелого течения гриппа рН1N1 могут служить повышенные уровни TNF- α , IFN (особенно - γ), IL-6, IL-18, что согласуется с данными литературы [9, 10, 12].

Практические рекомендации. Повышенный уровень IL-6, IFN- α и IFN- γ при не отличающихся от нормы концентрациях TNF- α и IL-1 β в сыворотке крови в остром периоде со снижением всех показателей (кроме IFN- γ) к периоду реконвалесценции характеризует изменения цитокиновой сети больных гриппом А/Н3N2. Выявление повышенного уровня всех исследованных цитокинов воспаления может быть дополнительным признаком наличия у пациента гриппа рН1N1. Одновременное повышение уровня TNF- α , IFN- α , IFN- γ , IL-18 с нормализацией концентрации IL-1 β и чрезмерным (в сотни раз) увеличением IL-6 в сыворотке крови у больных гриппом рН1N1 может свидетельствовать о переходе заболевания на новый уровень реагирования иммунной системы, клинически характеризующийся утяжелением состояния с неблагоприятным прогнозом. Полученные данные о состоянии основных факторов цитокиновой сети в норме и у больных гриппом А легли в основу разработанной нами экспертной системы "Экспресс-диагностика и прогноз течения ОРВИ" [8]. Перспективным направлением в коррекции выявленного цитокинового дисбаланса является использование лекарственных средств (цитокинотерапия и антицитокинотерапия) [6].

Литература

1. Гавришева, Н.А. Инфекционный процесс: Клинические и патофизиологические аспекты: Учебное пособие. / Н.А. Гавришева, Т.В. Антонова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб. – 2006. – 282 с.
2. Кобзарь, А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников / А.И. Кобзарь. – М.: Физматлит. – 2006. – 816 с.
3. Нагоев, Б.С. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева, Э.А. Камбачокова // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28-30 марта 2011 года). – Инфекционные болезни. – 2011. – Том 9. – Приложение №1. – М. – 2011. – С. 260.
4. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера. – 2002. – 312 с.
5. Рябичева, Т.Г. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа / Т.Г. Рябичева, Н.А. Вараксин, Н.В. Тимофеева, М.Ю. Рукавишников // Информационный бюллетень "Новости "Вектор-Бест". – 2004. – № 4. – Т. 34. – С. 4.
6. Симбирцев, А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – №1. – С. 9-17.



7. Тотолян, А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука. – 2000. – 231 с. – (серия учебных пособий. Т. 1., Т. 2).
8. Усков, А.А. Экспертная система "Экспресс-диагностика и прогноз течения ОРВИ" / А.А. Усков, М.В. Шипилов // Информатика, математическое моделирование, экономика: сборник научных статей по итогам Международной научно-практической конференции (г. Смоленск, 22 апреля 2011 г.). – Смоленск. – 2011. – Т.1 – С. 185-188.
9. Bermejo-Martin, J.F. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza / J.F. Bermejo-Martin (and oth.) // Crit Care. – 2009. – Vol. 13. – №6. – P. 201.
10. Hagau, N. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. / N. Hagau (and oth.) // Crit. Care. – 2010. – Vol 14. – №6. – P 203.
11. Kido, H. Mechanisms of multi-organ failure in severe influenza / H. Kido, J. Chida, M. Yao, S. Wang // Nippon Rinsho. – 2010. – Vol. 68. – №8. – P. 1565-1573.
12. Salomon, R. Inhibition of the cytokine response does not protect against lethal H5N1 influenza infection / R. Salomon, E. Hoffmann, R.G. Webster // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104. – № 30. – P. 12479-12481.
13. Us, D. Cytokine storm in avian influenza / D. Us // Mikrobiyol Bul. – 2008. – Vol. 42. – №2. – P. 365-380.
14. Wang S., Le T.Q., Kurihara N. et al. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza / S. Wang, T.Q. Le, N. Kurihara (and oth.) // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 202. – № 7. – P. 991-1001.

INFLUENZA A AND FACTORS OF CELLULAR INTERACTIONS RESPONSIBLE FOR ANTIVIRAL IMMUNITY

U. V. IVANOV¹
V.V. IVANOV²
M.V. SHIPILOV³

¹⁾ *Clinical hospital №83 FMBA of Russia, Moscow*

²⁾ *Advisory-diagnostic polyclinic №1 of Smolensk*

³⁾ *Smolensky State University*

e-mail: med_infect@land.ru

By enzyme immunoassay in the serum of 45 patients with influenza pH1N1 and influenza A/H3N2 investigated concentrations of the main pro-inflammatory cytokines involved in the regulation of antiviral immunity: tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18), interferon- α (IFN- α) and interferon- γ (IFN- γ). Served as control blood of healthy donors (n=18). Defined increase level of IL-6, IFN- α and IFN- γ in the acute stage of influenza with decreasing concentration of IL-6, IFN- α to the period convalescence and preservation of a stable high concentration of IFN- γ . Changes in other factors of cytokine network (TNF- α , IL-1 β and IL-18) were more variable and to some extent dependent on including the subtype of the influenza virus. Markers of the severity of the influenza pH1N1 are elevated levels of TNF- α , IFN (especially- γ), IL-6, IL-18. The results were used to create an expert system "Quick diagnosis and prognosis of ARVI."

Key words: influenza pH1N1, pathogenesis, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , interleukin-6, interferon, interleukin-18.