

Динамика цитокинов (IFN γ , IFN α , IL-18, TNF α) при лечении среднетяжелого гриппа А (H1N1) pdm09 (2013—2016 гг.) осельтамивиром (Тамифлю) и умифеновиром (Арбидол) в монотерапии и в сочетании с Кагоцелом

А.Ф. ПОПОВ¹, А.И. СИМАКОВА¹, К.А. ДМИТРЕНКО¹, М.Ю. ШЕЛКАНОВ²⁻⁴

¹ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; ²ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Школа биомедицины, Лаборатория экологии микроорганизмов, Владивосток, Россия; ³Федеральный научный центр биоразнообразия Дальневосточного отделения РАН, Лаборатория вирусологии, Владивосток, Россия; ⁴Национальный научный центр морской биологии Дальневосточного отделения РАН, Лаборатория морских млекопитающих, Владивосток, Россия

Резюме

Цель исследования. Исследовать зависимость динамики цитокинов IFN γ , IFN α , IL-18, TNF α от типа лечения гриппа А (H1N1) pdm09: умифеновиром (арбидол) 800 мг/сут 5 сут ($n=50$), осельтамивиром (Тамифлю) 150 мг/сут 5 сут ($n=50$), умифеновир (арбидол) 800 мг/сут 5 сут в сочетании с Кагоцелом 72 мг/сут 2 сут; 36 мг/сут 2 сут ($n=50$); осельтамивир (Тамифлю) (150 мг/сут 5 сут) в сочетании с кагоцелом 72 мг/сут 2 сут; 36 мг/сут 2 сут ($n=50$). Группу сравнения составили 30 здоровых добровольцев.

Материалы и методы. Состояние иммунологической реактивности организма оценивали дважды: при поступлении больных в инфекционное отделение (1—3-и сутки заболевания) и в период ранней реконвалесценции (7—8-е сутки заболевания): производили забор венозной крови для определения концентрации IFN γ , IFN α , IL-18, TNF α методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. У всех пациентов в острый период гриппа А по сравнению с группой контроля отмечено статистически значимое увеличение уровня IFN γ , IFN α , IL-18. В группах, получавших монотерапию в периоде ранней реконвалесценции, выявлено снижение концентрации IFN γ , IFN α и IL-18, которое удалось компенсировать с помощью сочетанного применения иммуномодулятора кагоцел. Статистически значимого изменения уровня TNF α у больных во всех группах не выявлено, но в группах, получавших монотерапию, в период реконвалесценции определялись более низкие его концентрации.

Заключение. Сочетание этиотропных противовирусных препаратов с кагоцелом повышает эффективность терапии. Мониторинг противовирусных цитокинов в процессе лечения гриппа А является удобным инструментом верификации эффективности противовирусной терапии и нуждается в более широком внедрении в лечебную практику.

Ключевые слова: грипп, цитокины, осельтамивир, Тамифлю, умифеновир, арбидол, кагоцел, монотерапия, сочетанная терапия.

Dynamics of cytokines (IFN γ , IFN α , IL18, TNF α) in the treatment of intermediate influenza A (H1N1) pdm09 (2013-2016) with Oseltamivir (Tamiflu) and Umifenovir (Arbidol) in monotherapy and in combination with Kagocel

A.F. POPOV¹, A.I. SIMAKOVA¹, K.A. DMITRENKO¹, M.Yu. SHCHELKANOV²⁻⁴

¹Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia; ²Laboratory for Ecology of Microorganisms, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; ³Laboratory of Virology, Federal Research Center of Biodiversity, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia; ⁴Marine Mammal Laboratory, National Research Center of Marine Biology, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia.

Aim. To assess correlation of cytokines levels and therapy regimes a relationship of the time course of changes in the cytokines IFN- γ , IFN- α , IL-18, and TNF- α to the treatment option for influenza A (H1N1) pdm09 with umifenovir (Arbidol) 800 mg/day for 5 days ($n=50$); oseltamivir (Tamiflu) 150 mg/day for 5 days ($n=50$); umifenovir (Arbidol) 800 mg/day for 5 days in combination with Kagocel 72 mg/day for 2 days.; 36 mg/day for 2 days ($n=50$); oseltamivir ((Tamiflu) (150 mg/day for 5 days) in combination with Kagocel 72 mg/day for 2 days; 36 mg/day for 2 days ($n=50$). A comparison group consisted of 30 healthy volunteers.

Material and methods. The state of immunologic reactivity was assessed twice: at admission of the patients to an infectious disease clinic (at 1—3 disease days) and in the early convalescent period (at 7—8 disease days): venous blood samples were collected to determine the concentrations of IFN- γ , IFN- α , IL-18, and TNF- α by a solid-phase enzyme immunoassay.

Results. All the patients in the acute phase of influenza A showed a statistically significant increase in the levels of IFN- γ , IFN- α , and IL-18 as compared with the control group. The groups receiving monotherapy in the early convalescent period had a decrease in the IFN- γ , IFN- α , and IL-18 concentrations that could be compensated by the combined use of the immunomodulator Kagocel. No statistically significant changes in the levels of TNF- α were found in the patients of all the groups, but the groups receiving monotherapy exhibited its lower concentrations in the convalescence period.

Conclusion. The combination of etiotropic antiviral drugs with Kagocel enhances the efficiency of antiviral therapy. Monitoring of antiviral cytokines during the treatment of influenza A is a convenient tool to verify the efficiency of antiviral therapy and needs to be more widely introduced into medical practice.

Keywords: influenza, cytokines, Oseltamivir, Tamiflu, Umifenovir, Arbidol, Kagocel, monotherapy, combined therapy.

ОРЗ — острое респираторное заболевание
 IFN (interferon) — интерферон(ы)
 IFN α (interferon-alpha) — интерферон- α

IFN γ (interferon-gamma) — интерферон- γ
 IL-18 (interleukin-18) — интерлейкин-18
 TNF α (tumor necrosis factor alpha) — α -фактор некроза опухолей

Грипп — острое респираторное заболевание (ОРЗ), этиологически связанное с вирусами гриппа А, В и С, относящихся соответственно к родам *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C* семейства *Orthomyxoviridae* [1, 2]. Наибольшее эпидемическое значение имеет вирус гриппа А, который вносит значительный вклад в ежегодный сезонный подъем заболеваемости ОРЗ и периодически (с интервалом 10–40 лет) вызывает опасные пандемии. Последняя такая пандемия была в 2009–2010 гг. и этиологически связана с вариантом вируса гриппа А (H1N1) pdm09, который продолжает циркулировать в человеческой популяции как обычный эпидемический штамм [2–4].

Несмотря на то что антигриппозные вакцины являются эффективным профилактическим средством, заболеваемость гриппом остается значительной (только в Российской Федерации болеют 20–40 млн человек ежегодно), что определяет необходимость широкого применения противовирусных химиопрепаратов в терапевтической практике [2–5]. Как можно более раннее назначение этиотропных противовирусных препаратов снижает риск развития осложнений [1, 2, 6].

Клетки столбчатого эпителия служат основными мишенями для вируса гриппа А [2–4, 7]. Центральным звеном защиты эпителиальной ткани от гриппозной инфекции является продукция интерферонов (IFN — interferon) [2, 4, 7–9]. Однако связь между вирусной нагрузкой и концентрацией IFN носит сложный характер. С одной стороны, вирусный белок NS1, способный взаимодействовать с двуцепочечными РНК и регуляторными белками клетки-хозяина, подавляет продукцию IFN [2, 7, 10, 11]. С другой стороны, апоптотические и последующие некротические поражения эпителия и эндотелия микрососудов могут приводить к повышению уровня воспалительных цитокинов, в первую очередь α -фактора некроза опухолей (TNF α — tumor necrosis factor), что может выражаться в развитии «цитокинового шторма», особенно часто наблюдаемого при инфекции высоковирулентными штаммами вируса гриппа А птичьего происхождения [2, 12–14].

В данном исследовании представлен анализ динамики некоторых цитокинов — IFN γ , IFN α , TNF α и интерлейкина-18 (IL-18 — interleukin-18) — у пациентов с подтвержденным диагнозом «грипп А, среднетяжелая форма» при различных типах лечения.

Сведения об авторах:

Симакова Анна Ивановна — д.м.н., доцент; зав. каф. инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета

Дмитренко Ксения Александровна — ассистент каф. инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета

Щелканов Михаил Юрьевич — д.б.н., доцент; зав. лаб. экологии микроорганизмов Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета; зав. лаб. вирусологии ФНЦ биоразнообразия ДВО РАН; в.н.с. лаб. морских млекопитающих ННЦ морской биологии ДВО РАН

Материалы и методы

В исследование включили 200 пациентов (21 год–60 лет; 26,5 \pm 4,6 года), из которых 100 (50%) — мужчины (21 год–60 лет; 31,2 \pm 4,2 года) и 100 (50%) — женщины (23 года–60 лет; 34,3 \pm 4,3 года), находившихся на лечении в инфекционном отделении Краевой клинической больницы №2 (Владивосток) и кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного университета Минздрава России (Владивосток) в период с декабря 2013 г. по март 2016 г. У всех пациентов имелся диагноз «грипп А, среднетяжелая форма», лабораторно подтвержденный исследованием назофарингеальных смывов методом полимеразной цепной реакции с предварительной обратной транскрипцией и гибридизационно-флюоресцентной детекцией в реальном времени с помощью тест-систем АмплиСенс Influenza virus A/B-FL и АмплиСенс Influenza virus A/H1-swine-FL (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). У всех пациентов отсутствовала вакцинация против гриппа. Госпитализация проводилась в период от нескольких часов до 3 сут от начала болезни.

Пациентов разделили на 4 случайные выборки по 50 человек, которые были сопоставимы по срокам поступления в стационар, возрасту, полу и срокам лечения от начала заболевания. Пациенты 1-й группы получали монотерапию умифеновиром (Арбидол) в дозе 800 мг/сут в 4 приема на протяжении 5 сут; 2-й группы — монотерапию осельтамивиром (Тамифлю) 150 мг/сут в 2 приема на протяжении 5 сут; 3-й группы — умифеновир (Арбидол) по описанной выше схеме в сочетании с Кагоцелом 72 мг/сут в 3 приема первые 2 сут и 36 мг/сут в 3 приема в последующие 2 сут; 4-й группы — осельтамивир (Тамифлю) по описанной выше схеме в сочетании с Кагоцелом 72 мг/сут в 3 приема первые 2 сут и 36 мг/сут в 3 приема в последующие 2 сут.

В контрольную группу включили 30 здоровых добровольцев (21 года–64 лет; 25,6 \pm 5,4 года), сопоставимых по полу и возрасту с пациентами, включенными в данное исследование: 12 (40%) мужчин (23–64 лет; 27,2 \pm 6,2 года) и 18 (60%) женщин (21–56 лет; 24,1 \pm 4,9 года). Критериями включения в контрольную группу служили отсутствие психических, онкологических, гематологических заболеваний, в том числе хронических заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации, отсутствие хронических вирусных инфекций, беременности и периода лактации у женщин, наркологической и алкогольной зависимости, а также согласие соблюдать протокол исследования. Все клинические, лабораторные обследования членов контрольной группы выполнены в том же объеме, что и пациентов, проходивших лечение.

Состояние иммунологической реактивности организма оценивали дважды: при поступлении в инфекцион-

Контактная информация:

Попов Александр Федорович — д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета; 690002, Владивосток, ул. Острякова, д. 2; e-mail: doctor.popov@mail.ru

Таблица 1. Концентрация цитокинов у пациентов с гриппом А и контрольной группы

Цитокин, пг/мл	Группа			P_1, P_2
	контроль ($n=30$)	пациенты с гриппом А ($n=200$)		
		острый период	период ре- конвалес- ценции	
IFN α	1,5 \pm 0,5	16,8 \pm 2,7	0,8 \pm 0,3	<0,05
IL-18	33,9 \pm 5,9	301,2 \pm 43,3	235,5 \pm 31,1	<0,05
IFN γ	3,4 \pm 0,9	52,2 \pm 6,7	19,8 \pm 4,8	<0,05
TNF α	2,1 \pm 0,5	1,4 \pm 0,3	1,2 \pm 0,4	>0,05

Примечание. * — критерий *t* Стьюдента; p_1 — для различий между концентрацией цитокинов у здоровых и инфицированных пациентов в острый период гриппа А; p_2 — для различий между концентрацией цитокинов у здоровых и инфицированных пациентов в период ранней реконвалесценции гриппа А.

ное отделение (1–3-и сутки заболевания) и в период ранней реконвалесценции (7–8-е сутки заболевания): производили забор венозной крови для определения концентрации IFN γ , IFN α , IL-18, TNF α методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Research & Diagnostics Systems, Inc. (США) согласно рекомендациям производителя.

Статистическую обработку полученных данных (средние значения, среднеквадратические отклонения, критерий *W* Шапиро–Уилка, критерий *t* Стьюдента, корреляционный анализ Пирсона, критерий Фишера, корреляционный анализ Спирмена) проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 («StatSoft, Inc.», США). Исследование одобрено Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол №8 от 27.04.2015 г.).

Результаты

У всех пациентов в острый период гриппа А по сравнению с группой контроля отмечено статистически значимое увеличение уровня IFN γ в 15,4 раза, IFN α в 11,2 раза, IL-18 8,9 раза (табл. 1). Статистически значимого изменения уровня TNF α у инфицированных пациентов не выявлено, хотя он был несколько ниже, составляя 65% от уровня контрольной группы. В период ранней реконвалесценции концентрация IFN α снизилась почти в 2 раза по сравнению с уровнем контрольной группы. При этом

концентрация IFN γ , хотя и снизилась в 2,6 раза относительно острого периода, но по-прежнему достоверно превышала значение контрольной группы (см. табл. 1).

В группах, получавших монотерапию умифеновиром (Арбидол) и осельтамивиром (Тамифлю) в периоде ранней реконвалесценции отмечено резкое снижение концентрации IFN α даже ниже уровня контрольной группы (табл. 2). В то же время у пациентов 3-й и 4-й групп, получающих комбинированную терапию с Кагоцелом, концентрация IFN α , хотя и снижалась по сравнению с таковой в острый период, оставалась на уровне контрольной группы. Концентрация IL-18 на фоне лечения умифеновиром (Арбидол) снижалась незначительно, в то время как добавление в схему лечения Кагоцела снижало этот показатель в 1,6 раза, но по сравнению с контрольной группой остается статистически значимо выше. Уровень IL-18 в период реконвалесценции во 2-й и 4-й группах статистически значимо выше, чем у здоровых людей. Уровень IFN γ достоверно снижался в период реконвалесценции во всех группах инфицированных пациентов, но наиболее заметное снижение наблюдалось на фоне монотерапии. Статистически значимого изменения уровня TNF α у больных во всех группах не выявлено, но в группах, получавших монотерапию, в период реконвалесценции определялись более низкие его концентрации по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2).

Обсуждение

Использованные в данной работе химиопрепараты обладают различными механизмами действия, поэтому могут применяться как в монотерапии, так и в различных комбинациях. Осельтамивир (Тамифлю) ингибирует активность вирусной нейраминидазы [2, 15], которая необходима как на этапе проникновения в клетку для «редактирования» связывания с «ложными клеточными рецепторами», так и на этапе почкования дочерних вирионов [2, 3, 7]. Умифеновир (Арбидол) ингибирует процесс слияния мембран вириона и эндосомы в цитоплазме [2, 16], препятствуя проникновению нуклеопротеида в ядро клетки-мишени, где осуществляется репликация вируса гриппа А [2, 3, 7]. Кагоцел индуцирует продукцию IFN α и IFN β , обладающих высокой противовирусной активностью [2, 17, 18].

Полученные результаты свидетельствуют, что при гриппе А происходит ранняя (1–3-и сутки) продукция противовирусных цитокинов, IFN α и IFN γ с последую-

Таблица 2. Концентрации цитокинов у пациентов с гриппом А на фоне различных видов терапии

Цитокин, пг/мл	Группа								
	контроль ($n=30$)	умифеновир (Арбидол) ($n=50$)		осельтамивир (Тамифлю) ($n=50$)		умифеновир (Арбидол) в сочетании с кагоцелом ($n=50$)		осельтамивир (Тамифлю) в сочетании с кагоцелом ($n=50$)	
		острый период	период ре- конвалес- ценции	острый период	период ре- конвалес- ценции	острый период	период ре- конвалес- ценции	острый период	период ре- конвалес- ценции
IFN α	1,5 \pm 0,5	16,5 \pm 2,1	0,3 \pm 0,2	18,1 \pm 2,7	0,3 \pm 0,1	15,3 \pm 4,8	1,5 \pm 0,2	17,3 \pm 3,1	1,2 \pm 0,1
IL-18	33,9 \pm 9,9	233,5 \pm 48,3	212,3 \pm 48,2	254,3 \pm 41,9	198,6 \pm 39,9	384,6 \pm 66,3	231,3 \pm 45,2	312,5 \pm 55,3	299,7 \pm 72,1
IFN γ	3,4 \pm 1,7	51,2 \pm 5,8	19,4 \pm 5,3	53,4 \pm 10,2	22,2 \pm 4,3	49,3 \pm 6,1	31,3 \pm 5,1	54,2 \pm 7,3	30,2 \pm 4,8
TNF α	2,1 \pm 0,7	1,4 \pm 0,3	1,0 \pm 0,2	1,2 \pm 0,3	0,9 \pm 0,4	1,4 \pm 0,3	1,7 \pm 0,3	1,3 \pm 0,3	1,6 \pm 0,4

шим снижением их уже в период ранней реконвалесценции (7–8-е сутки), что объясняется истощением компенсаторных возможностей иммунной системы. Это снижение наиболее четко выражено на фоне этиотропной монотерапии гриппа А осельтамивиром (Тамифлю) и умифеновиром (Арбидол), приводя к дефициту уровня IFN α по сравнению с контрольной группой. Сочетание этиотропных препаратов с иммуномодулятором Кагоцелом позволяет компенсировать этот дефицит и сохранить концентрацию противовирусных цитокинов на уровне, сопоставимом с таковым в контрольной группе здоровых людей.

Известно, что IL-18 является эффективным индуктором для IFN γ [19, 20], что и объясняет сохранение повышенного уровня данного показателя в период ранней реконвалесценции. IFN γ обладает способностью усиливать противовирусное и противовоспалительное действие IFN α [20]. В нашем исследовании у нескольких пациентов при определении уровня IFN α его значение оказалось

несколько ниже, чем у большинства пациентов в остром периоде при достаточно высоком уровне IFN γ , тем не менее в период реконвалесценции уровень IFN α этих пациентов «сравнился» с уровнем других пациентов.

Заключение

Сочетание этиотропных вирусных препаратов с Кагоцелом (вероятно, и с другими иммуномодуляторами, что требует дополнительной верификации) повышает эффективность противовирусной терапии. Кроме того, еще раз показано, что мониторинг противовирусных цитокинов в процессе лечения гриппа А является удобным инструментом верификации эффективности противовирусной терапии и нуждается в более широком внедрении в лечебную практику.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пульмонология. Национальное руководство. Под ред. Чучалина А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013:143–170. [Pulmonology. National guidance. Ed. Chuchalin AG. Moscow: GEOTAR-Media; 2013:143–170. (In Russ.)].
2. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Львова Д.К. М.: МИА (Медицинское информационное агентство); 2013. [Handbook of Virology. Viruses and viral infections of humans and animals. Ed. Lvov D.K. Moscow: Medical Information Agency; 2013. (In Russ.)].
3. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Грипп: история, клиника, патогенез. *Лечащий врач*. 2011;(10):33–38. Доступно по: <https://www.lvrach.ru/2011/10/15435275/> Ссылка активна на 12.05.2017. [Shchelkanov MYu, Kolobukhina LV, Lvov DK. Influenza: history, clinics, pathogenesis. *Lechaschii Vrach (The Practitioner)*. 2011;(10):33–38. (In Russ.). Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/10/15435275/> Accessed 12.05.2017.].
4. *Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика*. Под ред. Киселева О.И., Цыбаловой Л.М., Покровского В.И. М.: МИА (Медицинское информационное агентство); 2012. [Influenza: epidemiology, diagnostics, treatment, prophylaxis. Ed.: Kiselev OI, Tsybalova LM, Pokrovsky VI. Moscow: Medical Information Agency; 2012. (In Russ.)].
5. Соминина А.А., Грудинин М.П., Еропкин М.Ю., Смородинцева Е.А., Писарева М.М., Комиссаров А.Б., Коновалова Н.И., Даниленко Д.М., Гудкова Т.М., Киселев О.И. Развитие надзора за гриппом в России в системе Национального Центра ВОЗ по гриппу. *Вопросы вирусологии*. 2012;57(6):17–21. Доступно по: <http://elibrary.ru/item.asp?id=18752161> Ссылка активна на 12.05.2017. [Sominina AA, Grudinina MP, Eroпкиn MYu, Smorodintseva EA, Pisareva MM, Komissarov AB, Konovalova NI, Danilenko DM, Gudkova TM, Kiselev OI. Development of Influenza Surveillance in Russia in the System of the WHO National Influenza Center. *Voprosy Virusologii*. 2012;57(6):17–21. (In Russ.). Available at: <http://elibrary.ru/item.asp?id=18752161> Accessed 12.05.2017.].
6. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Лаврищева В.В., Самохвалов Е.И., Альховский С.В., Прилипов А.Г., Прошина Е.С., Авдеев С.Н., Суточникова О.А., Базарова М.В., Келли Е.И., Цурукалова Н.Д., Бланк И.А., Шестакова О.М., Коливашко О.Н., Арсенева Т.В., Амброси О.Е., Шульдяков А.А., Попов А.Ф., Симакова А.И., Малышев Н.А., Чучалин А.Г., Львов Д.К. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания. *Терапевтический архив*. 2011;83(9):48–53. [Kolobukhina LV, Merkulova LN, Shchelkanov MYu, Burtseva EI, Lavrishcheva VV, Samokhvalov EI, Alkhovsky SV, Prilipov AG, Proshina ES, Avdeev SN, Sutochnikova OA, Bazarova MV, Kelly EI, Tsurukalova ND, Blank IA, Shestakova OM, Kolivashko ON, Arseneva TV, Ambrosi OE, Shuldyakov AA, Popov AF, Simakova AI, Malyshev NA, Chuchalin AG, Lvov DK. Pandemic influenza in Russia: specific features of clinical course and the absence of early etiotropic therapy as a risk factor of severe forms of the disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2011;83(9):48–53. (In Russ.)].
7. Щелканов М.Ю., Попов А.Ф., Симакова А.И., Зенин И.В., Прошина Е.С., Кириллов И.М., Дмитриенко К.А., Шевчук Д.В. Патогенез гриппа: механизмы модуляции белками возбудителя. *Журнал инфектологии*. 2015;7(2):31–46. Доступно по: <http://journal.niidi.ru/jofin/article/view/395/385> Ссылка активна на 12.05.2017. [Shchelkanov MYu, Popov AF, Simakova AI, Zenin IV, Proshina ES, Kirillov IM, Dmitrienko KA, Shevchuk DV. Influenza pathogenesis: mechanisms of modulation by agent proteins. *Zhurnal Infektologii*. 2015;7(2):31–46. (In Russ.). Available at: <http://journal.niidi.ru/jofin/article/view/395/385> Accessed 12.05.2017.].
8. Carvajal-Yepes M, Sporer KR, Carter JL, Colvin CJ, Coussens PM. Enhanced production of human influenza virus in PBS-12SF cells with a reduced interferon response. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(9):2296–2304. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1016677>
9. Liu G, Park HS, Pyo HM, Liu Q, Zhou Y. Influenza A Virus Panhandle Structure Is Directly Involved in RIG-I Activation and Interferon Induction. *J Virol*. 2015;89(11):6067–6079. <https://doi.org/10.1128/JVI.00232-15>
10. Bui M, Myers JE, Whittaker GR. Nucleo-cytoplasmic localization of influenza virus nucleoprotein depends on cell density and phosphorylation. *Virus Res*. 2002;84(1–2):37–44. Доступно по: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170201004130> Ссылка активна на 12.05.2017.
11. Li WX, Li H, Lu R, Li F, Dus M, Atkinson P, Brydon EW, Johnson KL, Garcia-Sastre A, Ball LA, Palese P, Ding SW. Interferon antagonist proteins of influenza and vaccinia viruses are suppres-

- sors of RNA silencing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(5):1350-1355. Available at: <http://www.pnas.org/content/101/5/1350.long> Accessed 12.05.2017.
12. De Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chau TN, Hoang DM, Chau NV, Khanh TH, Dong VC, Qui PT, Cam BV, Ha do Q, Guan Y, Peiris JS, Chinh NT, Hien TT, Farrar J. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med*. 2006;(12):1203-1207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333202/pdf/emss-30376.pdf> Accessed 12.05.2017.
 13. Lvov DK, Shchelkanov MYu, Alkhovsky SV, Deryabin PG. *Zoonotic viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology*. Academic Press; 2015.
 14. Сергеева И.В., Камзалакова Н.И., Тихонова Е.П., Булыгин Г.В. Патогенез острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. *Практическая медицина*. 2012;(6):47-50. Доступно по: <http://elibrary.ru/item.asp?id=17952994> Ссылка активна на 12.05.2017. [Сергеева ИВ, Камзалакова НИ, Тихонова ЕР, Булыгин ГВ. Pathogenesis acute respiratory viral infections and influenza. *Prakticheskaya Meditsina*. 2012;(6):47-50. Available at: <http://elibrary.ru/item.asp?id=17952994> Accessed 12.05.2017.]
 15. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Осельтамивир (Тамифлу™): возможность высокоэффективного лечения гриппа. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(2):69-73. Доступно по: <http://elibrary.ru/item.asp?id=22934991> Ссылка активна на 12.05.2017. [Kolobukhina LV, Merkulova LN, Burtseva EI, Shchelkanov MYu. Oseltamivir (Tamiflu): a possibility for highly effective treatment of influenza. *Russkii Meditsinskii Zhurnal* (Russian Medical Journal). 2008;16(2):69-73. (In Russ.). Available at: <http://elibrary.ru/item.asp?id=22934991> Accessed 12.05.2017.]
 16. Teissier E, Zandomenighi G, Loquet A, Lavillette D, Lavergne JP, Montserret R, Cosset FL, Böckmann A, Meier BH, Penin F, Pecheur EI. Mechanism of inhibition of enveloped virus membrane fusion by the antiviral drug arbidol. *PLoS One*. 2011;6(1):e15874. doi:10.1371/journal.pone.0015874
 17. Ершов Ф.И., Киселев О.И. *Вирусы гриппа и система интерферона. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств)*. М.: Медицина; 2005. [Ershov FI, Kiselev OI. Influenza viruses and interferon system. Interferons and their inducers (from the molecule to the cure). Moscow: Meditsina; 2005. (In Russ.).]
 18. Вартамян Р.В., Сергеева Э.М., Чешник С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Детские инфекции*. 2011;10(1):36-41. Доступно по: <http://elibrary.ru/item.asp?id=15841916> Ссылка активна на 12.05.2017. [Vartanyan RV, Sergeeva EM, Cheshnik SG. Evaluation of Therapeutic Efficacy of Kagocel® Preparation in Children of Early and Preschool Age with Acute Respiratory Viral Infections. *Detskiye Infekcii*. 2011;10(1):36-41. (In Russ.). Available at: <http://elibrary.ru/item.asp?id=15841916> Accessed 12.05.2017.]
 19. Du G, Ye L, Zhang G, Dong Q, Liu K, Tian J. Human IL18-IL2 fusion protein as a potential antitumor reagent by enhancing NK cell cytotoxicity and IFN- γ production. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(10):1727-1736. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1248-5>
 20. Nogueira LG, Frade AF, Ianni BM, Laugier L, Pissetti CW, Cabantous S, Baron M, Peixoto Gde L, Borges A de M, Donadi E, Marin-Neto JA, Schmidt A, Dias F, Saba B, Wang HT, Fragata A, Sampaio M, Hirata MH, Buck P, Mady C, Martinelli M, Lensi M, Siqueira SF, Pereira AC, Rodrigues V Jr, Kalil J, Chevillard C, Cunha-Neto E. Functional IL18 polymorphism and susceptibility to Chronic Chagas Disease. *Cytokine*. 2015;73(1):79-83. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.01.037>

Поступила 05.09.17