

УДК 617.723–002–036+57.083.3

## Уровень интерферонов $\alpha$ и $\gamma$ в крови больных увеитами с разной клинической характеристикой и течением заболевания

Н. В. Коновалова, старший научный сотрудник отдела воспалительной патологии глаз, доктор медицинских наук, Шайби Абдеррахим, аспирант

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

**Ключові слова:** увеїт, клінічна характеристика, перебіг, інтерферони  $\alpha$  і  $\gamma$ , плазма крові.

**Ключевые слова:** увеит, клиническая характеристика, течение, интерфероны  $\alpha$  и  $\gamma$ , плазма крови.

**Вступ.** Соціальна значущість увеїтів обумовлена їх високою частотою, переважною поразкою осіб працездатного віку, а також високою частотою інвалідності по зору внаслідок увеїтів.

**Мета.** Визначення особливостей експресії інтерферонів  $\alpha$  і  $\gamma$  в крові хворих увеїтами з різною клінічною характеристикою.

**Матеріал і методи.** Під наглядом знаходився 61 пацієнт з увеїтом різної локалізації (передній і задній), різним клінічним перебігом (хронічне і гостре), ступенем тяжкості (важка і середня) і клінічним діагнозом (іридоцикліт, вогнищевий і дисемінований хоріоретиніт, неврит, панувеїт), яких обстежували офтальмологічно (офтальмоскопія, тонометрія, візометрія). У 59 пацієнтів визначався рівень інтерферонів  $\alpha$  і  $\gamma$  в плазмі крові методом імуноферментного аналізу.

**Результати.** Визначені особливості експресії інтерферонів  $\alpha$  і  $\gamma$  в крові хворих увеїтом залежно від клінічної характеристики і особливостей перебігу патологічного процесу. Показано, що вміст цих цитокінів значно нижче при задньому увеїті, а також при хронічному перебігу захворювання з високою мірою достовірності. Між рівнем досліджених інтерферонів і вищезгаданими характеристиками виявлений достовірний кореляційний зв'язок. Ступінь тяжкості увеїту не корелює з рівнем інтерферонів в крові пацієнтів, а також не виявлено достовірного зв'язку між середніми значеннями концентрації інтерферонів  $\alpha$  і  $\gamma$  в крові хворих увеїтами з урахуванням клінічного діагнозу.

**Висновки.** Отримані дані свідчать про роль інтерферонів  $\alpha$  і  $\gamma$  в розвитку увеїту і можуть представляти інтерес для визначення характеру перебігу патологічного процесу і ефективності лікування.

## The level of interferons $\alpha$ and $\gamma$ in the blood of patients with uveitis with different clinical characteristic and course of the disease

N. V. Konovalova, Chaibi Abderrahim

SI «Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Science of Ukraine»; Odessa (Ukraine)

**Introduction.** Social importance of uveitis is determined by high frequency of occurrence, affection of persons mainly of work ability age, high frequency of disability due to vision.

**Aim.** To determine peculiarity of interferons  $\alpha$  and  $\gamma$  expressions in the blood of patients with uveitis with different clinical characteristic and course of the pathological process.

**Materials and methods.** There were examined 61 patient with uveitis of different localization (anterior and posterior), clinical course (chronic and acute), degree of severity (severe and moderate) and differential diagnosis (iridocyclitis, focal and disseminated chorioretinitis, neuritis, panuveitis) who were examined ophthalmoscopically (ophthalmoscopy, tonometry, visometry). 59 persons were determined the level of interferons  $\alpha$  and  $\gamma$  in the blood plasma by the method of the immune enzyme analysis.

**Results.** There was determined peculiarity of interferons  $\alpha$  and  $\gamma$  expressions in the blood of patients with uveitis with different clinical characteristic and course peculiarities of the pathological process. It is shown that the content of these cytokines

*are significantly lower in posterior uveitis as well as in the chronic course with high degree of reliability. There was found a reliable correlation between the level of interferons under study and above mentioned characteristics.*

*The degree of uveitis severity does not correlate with the level of interferons in the patients' blood as well as there were no revealed association between the average values of concentration of interferons  $\alpha$  and  $\gamma$  in the blood of the patients with uveitis taking into account the differential diagnosis.*

*Conclusions. The data obtained prove the role of interferons  $\alpha$  and  $\gamma$  in development of uveitis and may be of interest for determining the character of the course of the pathological process and treatment efficacy.*

**Key words:** uveitis, clinical characteristic, course, interferons  $\alpha$  and  $\gamma$ , blood plasma.

**Введение.** Высокая социальная значимость проблемы эндогенных увеитов определяется значительной частотой встречаемости заболевания, преимущественным поражением лиц молодого и трудоспособного возраста, временной нетрудоспособностью при длительном течении и рецидивах заболевания, а также высокой частотой инвалидизации по зрению [16]. В общей структуре заболеваний глаз увеиты составляют 7–30 % и в 5–18 % случаев являются причиной слепоты [10,11].

Иммунопатология — один из ключевых этиопатогенетических факторов воспалительных заболеваний сосудистой оболочки и сетчатки. Частая причина развития эндогенных увеитов — хронические или острые инфекции, для которых характерны сдвиги практически во всех звеньях естественного и адаптивного иммунитета: туберкулез, токсоплазмоз, простой герпес, цитомегаловирус, грипп, энтеровирусы и вирус гепатита В [20].

Иммунные нарушения могут быть как предпосылкой, так и следствием инфекционного процесса. При увеитах наблюдаются стимуляция местной и/или системной продукции и нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов, дефекты в системе интерферонов (ИФН): дефицит или, наоборот, гиперпродукция ИФН- $\alpha$  и/или ИФН- $\gamma$ , ослабление Т-клеточного иммунитета, особенно его хелперного звена, увеличение циркулирующих иммунных комплексов и т. д.

Цитокины — регуляторные пептиды, осуществляющие формирование и регуляцию защитных реакций организма, участвуя в иммунном ответе и обеспечивая межклеточные взаимодействия. Биологический эффект цитокинов универсален при действии различных патогенных факторов [6]. Важную роль в развитии врожденного и приобретенного иммунитета против различных инфекционных агентов играют провоспалительные цитокины, которые при контакте иммунокомпетентных клеток с факторами, вызывающими воспаление, активируют гранулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки [19]. Немаловажную роль в неспецифическом звене противовирусного иммунного ответа играют ИФН.

Основными направлениями биологического действия ИФН- $\gamma$  являются противовирусное и ту-

морозицидное, в результате чего подавляется опухолевый рост, размножение вирусов в клетках, увеличивается противовирусная, противомикробная, антипаразитарная резистентность, стимулируется противовирусная активность ИФН- $\alpha$  [17]. Продуктами ИФН- $\gamma$  являются активированные ТН-1-лимфоциты и натуральные клетки-киллеры, индукторами его синтеза являются вирусы, бактерии, токсины, метаболиты, некоторые белки растительного происхождения, митогены [18]. Повышение уровня концентрации ИФН- $\gamma$  может наблюдаться при острых вирусных, бактериальных и паразитарных инфекциях, в период обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта [18], в крови больных бронхиальной астмой, рассеянным склерозом [2, 20]. При активации вирусной инфекции во время беременности уровень ИФН- $\gamma$  в околоплодных водах напротив, снижается в 2,5 раза по сравнению со здоровыми [14].

ИФН- $\alpha$  усиливает противовирусную резистентность, индуцируя синтез ферментов, подавляющих образование нуклеиновых кислот и белков вирусов, оказывает иммуномодулирующее действие и усиливает в клетках экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости [1,20]. ИФН- $\alpha$  преимущественно синтезируется лейкоцитами (В-лимфоцитами, моноцитами), хотя может продуцироваться любым типом клеток в ответ на возбуждение [18]. К его индукторам относятся вирусы и их продукты, бактерии, микоплазмы и простозои, другие цитокины и ростовые факторы (ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , колониестимулирующие факторы) [22]. Изменение содержания ИФН- $\alpha$  выявлено при гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии [7,13,15]. При обострении вирусных инфекций его концентрация значительно возрастает, а в период реконвалесценции — падает. Показана зависимость между уровнем ИФН- $\alpha$  в крови и степенью тяжести и продолжительностью гриппа [3]. Системное увеличение концентрации ИФН- $\alpha$  имеет место при аутоиммунных заболеваниях [21], обострении язвенной и желчнокаменной болезни [18].

Таким образом, исследование провоспалительных цитокинов может дать важную информацию при диагностике, контроле динамики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний.

**Цель.** Определение особенностей экспрессии интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  в крови больных увеитами с разной клинической характеристикой.

**Материал и методы**

Под наблюдением в отделении воспалительной патологии глаза ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины» находились 61 пациент от 13 до 76 лет с диагнозом увеит, средний возраст которых составил (38,1±13,2) лет, среди них женщин было 33 (54,1 %), мужчин — 28 (45,9 %). В инструкции ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) по определению содержания в крови ИНФ- $\alpha$  среднее значение в норме определено как 0 пг/мл с диапазоном колебаний 0–5 пг/мл. Результаты широкомасштабных исследований с использованием наборов для определения референтных значений ряда цитокинов показали, что содержание в крови ИНФ- $\alpha$  колебалось в пределах 0–86 пг/мл в целом по группе (152 донора), у 80,3 % обследованных соответствующие значения находились в пределах 0–5 пг/мл, при среднем значении (4,8 ± 0,96) пг/мл, а у 19,7 % — повышено (>5 пг/мл) [6].

Что касается ИНФ- $\gamma$ , то диапазон концентраций этого цитокина в крови человека составил 0–84 пг/мл, при этом в норме — 0–25 пг/мл со средним значением 9 пг/мл [17].

Клиническая характеристика пациентов, у которых определен уровень интерферонов, представлена в табл. 1.

Распределение пациентов с учетом этиологических факторов нами было подробно описано ранее [12].

Обследование пациентов проведено с использованием стандартного офтальмологического протокола исследований, включающего офтальмоскопию, тонометрию, визометрию.

Определение уровня интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  проведено в плазме крови у 59 человек методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов для количественной оценки интерферона  $\alpha$  и интерферона  $\gamma$  в биологических жидкостях человека (Вектор-Бест, Новосибирск, Россия) с регистрацией результатов спектрофотометрически при длине волны 450 нм [8, 9].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 7.0, используя параметрический критерий Стьюдента для попарного сравнения

**Таблица 1.** Клиническая характеристика наблюдаемой группы больных увеитом с учетом клинического диагноза

Локализация увеита	Клинический диагноз	Количество человек	% от общего количества в группе
Передний увеит (17 человек)	Острый иридоциклит	8	47,1
	Хронический иридоциклит	9	52,9
Задний увеит (41 человек)	Очаговый хориоретинит	19	46,3
	Диссеминированный хориоретинит	14	34,2
	Ретиноваскулит	1	2,4
	Неврит зрительного нерва	7	17,1
Панувеит (1 человек)		1	100,0

двух групп и предварительной оценки нормальности распределения, критерия Крускалла-Уоллиса в случае одномерного сравнения более чем двух групп, а также критерия ранговой корреляции Спирмена [4].

**Результаты и их обсуждение**

Исходный уровень исследуемых нами ИНФ- $\alpha$  и  $\gamma$  в крови больных увеитом в целом по группе (n=59) составил (11,185±6,602) пг/мл и (18,386±8,072) пг/мл соответственно, что превышает уровень ИНФ в крови здоровых лиц (по данным литературы).

Следующим этапом исследований явилось определение особенностей экспрессии ИНФ у лиц с увеитом в зависимости от клинической характеристики заболевания.

Определение уровня ИНФ- $\alpha$  и  $\gamma$  в крови больных увеитом с учетом локализации воспаления (табл. 2) показало, что содержание этих цитокинов значительно ниже при патологическом процессе в заднем отделе глаза в 1,5 и 1,4 раза для ИНФ- $\alpha$  и  $\gamma$  соответственно (p<0,05 в обоих случаях).

Анализ данных, характеризующих исходный уровень исследуемых ИНФ в зависимости от характера течения патологического процесса (табл. 3), выявил выраженное снижение этих показателей при хроническом увеите относительно таковых данных при остром течении заболевания соответственно в 1,7 и 1,8 раза (уровень значимости различий p<0,002).

Попытка оценить степень тяжести увеита на основании данных об уровне ИНФ в крови пациентов не выявила связи между этими параметрами

**Таблица 2.** Исходный уровень интерферонов в крови больных увеитами с разной локализацией

Локализация увеита	Стат. показатели	Исследуемые показатели	
		интерферон $\alpha$	интерферон $\gamma$
Передний увеит	n	17	17
	M±SD	14,813±6,419	23,533±8,880
Задний увеит	n	42	42
	M±SD	9,948±6,262	16,632±7,059
	p	0,0124	0,00339

Примечание: в данной и последующих таблицах p — уровень значимости различий; n — количество наблюдений; M±SD — среднее квадратическое отклонение;

**Таблица 3.** Исходный уровень интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  в крови больных увеитами с разным клиническим течением

Клиническое течение увеита	Стат. показатели	Исследуемые показатели	
		интерферон $\alpha$	интерферон $\gamma$
Хронический увеит	n	47	47
	M±SD	9,883±6,053	15,828±6,180
Острый увеит	n	12	12
	M±SD	16,283±6,402	28,408±6,807
	p	0,00204	0,00000

**Таблица 4.** Исходный уровень интерферонов в крови больных увеитами с разной степенью тяжести

Степень тяжести увеита	Стат. показатели	Исследуемые показатели	
		интерферон α	интерферон γ
Увеит средней тяжести	n	54	54
	M±SD	11,132±6,755	18,157±7,744
Тяжелый увеит	n	5	5
	M±SD	10,200±4,991	20,860±11,912
	p	0,765	0,479

(табл. 4). Содержание интерферона α было незначительно (на 9,1 %) ниже, а интерферона γ — на 14,9 % выше у лиц с тяжелым увеитом по сравнению с соответствующими данными при средней тяжести заболевания. Однако следует отметить неоднородность исследуемых групп по количественному составу — пациентов с тяжелым увеитом было значительно (в 11 раз) меньше, чем лиц с заболеванием средней тяжести (соответственно 5 и 54 человека), что может служить объяснением отсутствия выраженности различий между этими группами.

Попытка соотносить степень выраженности клинических признаков заболевания с содержанием ИФН α и γ в крови больных увеитом выявила наличие достоверной корреляционной связи по непараметрическому ранговому критерию Спирмена между уровнем исследованных ИФН и локализацией патологического процесса, характером его течения и степенью тяжести (табл. 5).

На основе анализа средних значений содержания интерферонов в крови пациентов с увеитом в зависимости от клинического диагноза, установлено, что во всех случаях содержание ИФН-α ниже, чем ИФН-γ (табл. 6). Сравнение соответствующих показателей попарно в группах больных с острым и хроническим иридоциклитом, очаговым и диссеминированным хориоретинитом, а также очаговым хориоретинитом и невритом зрительного нерва, выявило наличие достоверной корреляционной связи по непараметрическому ранговому критерию Спирмена между уровнем исследованных интерферонов и локализацией патологического процесса, характером его течения и наличием обострений.

**Таблица 5.** Ранговая корреляционная связь между исходным уровнем интерферонов в крови больных увеитами и клиническими характеристиками заболевания

Клинический признак	Исследуемые показатели	До лечения		
		n	r Спирмена	p
Локализация	ИФН-α	59	-0,323486	0,012448
	ИФН-γ	59	-0,313180	0,015726
Течение	ИФН-α	59	-0,374666	0,003460
	ИФН-γ	59	-0,589786	0,000001
Тяжесть	ИФН-α	59	0,095511	0,471779
	ИФН-γ	59	0,108679	0,412587

**Таблица 6.** Исходный уровень интерферонов α и γ в крови больных увеитами с учетом клинического диагноза

Диагноз	Статистические показатели	Интерферон α	Интерферон γ
Острый иридоциклит	n	8	8
	M±SD	16,53±6,814	25,54±8,955
Хронический иридоциклит	n	9	9
	M±SD	11,07±6,169	19,47±8,544
	p1	0,103	0,173
Очаговый хориоретинит	n	19	19
	M±SD	7,99±5,478	14,63±7,329
Диссеминированный хориоретинит	n	14	14
	M±SD	12,86±7,260	18,82±6,728
	p2	0,057	0,196
Ретиноваскулит	n	1	1
	M±SD	11,600±0	16,800±0
Неврит зрительного нерва	n	7	7
	M±SD	11,59±5,043	20,21±5,722
	p3	0,143	0,082
Панувеит	n	1	1
	M±SD	3,600±0	5,500±0

Примечание. p<sub>1</sub> — уровень значимости различий между уровнем интерферонов у больных с острым и хроническим иридоциклитом;

p<sub>2</sub> — уровень значимости различий между уровнем интерферонов у больных с очаговым и диссеминированным хориоретинитом;

p<sub>3</sub> — уровень значимости различий между уровнем интерферонов у больных с очаговым хориоретинитом и невритом зрительного нерва.

Однако имеет место выраженная тенденция к увеличению содержания ИФН при остром течении процесса в переднем отделе глаза, а самое низкое значение соответствующих показателей отмечено у пациента с панувеитом, как наиболее тяжелым проявлением воспалительного процесса.

При анализе совокупности всех данных, характеризующих уровень ИФН-α и ИФН-γ в крови больных увеитами с учетом клинического диагноза (очаговый или диссеминированный хориоретинит, ретиноваскулит, неврит зрительного нерва, панувеит) с помощью критерия Крускала-Уоллиса, не было выявлено достоверной корреляционной связи между средними значениями концентрации этих цитокинов ( $\chi^2=5,8402$ , df=6, p=0,441 в случае ИФН α и  $\chi^2=9,230$ , df=6, p=0,161 — ИФН γ).

**Выводы**

1. Содержание интерферонов α и γ в крови больных увеитом значительно ниже при патологическом процессе в заднем отделе глаза, чем при переднем увеите (в 1,5 и 1,4 раза соответственно при p<0,05 в обоих случаях).

2. Выявлено выраженное снижение уровня интерферонов α и γ в крови больных с хроническим увеитом относительно таковых данных при остром

течении заболевания (соответственно в 1,7 и 1,8 раза, при  $p < 0,002$ ).

3. Степень тяжести увеита не коррелирует с уровнем интерферонов в крови пациентов: содержание интерферона  $\alpha$  незначительно (на 9,1 %) ниже, а интерферона  $\gamma$  — на 14,9 % выше у лиц с тяжелым увеитом по сравнению с соответствующими данными при средней тяжести заболевания.

4. Выявлена достоверная корреляционная связь между уровнем исследованных интерферонов и ло-

кализацией патологического процесса, характером его течения и степенью тяжести.

5. Не выявлено достоверной корреляционной связи между средними значениями концентрации интерферона  $\alpha$  и  $\gamma$  в крови больных увеитами в зависимости от клинического диагноза (очаговый или диссеминированный хориоретинит, ретиноваскулит, неврит зрительного нерва, панувеит) по критерию Крускала-Уоллиса ( $\chi^2=5,8402$ ,  $df=6$ ,  $p=0,441$  для интерферона  $\alpha$  и  $\chi^2=9,230$ ,  $df=6$ ,  $p=0,161$  для интерферона  $\gamma$ ).

### Литература

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / Под ред. А. А. Воробьева. М.: МИА, 2003. С. 195.
2. Бакиров А. Б., Шагалина А. У., Фукалова Л. А. // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 2. — С. 92.
3. Васильева И. А., Жахов А. В., Трофимов А. В. // Цитокины и воспаление. — 2003. — № 2. — С. 51–57.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц: пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
5. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 72 с.
6. Зайцева Г. А. Цитокиновый статус доноров крови и её компонентов / Г. А. Зайцева, О. А. Вершинина, О. И. Матрохина, Е. А. Сенькина, М. В. Карпова // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 3 — С. 61–65
7. Змызгова А. В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов. — М., 1999. — 234 с.
8. Инструкция по применению набора реагентов для количественного определения человеческого альфа-интерферона в биологических жидкостях человека и культуральных средах // ЗАО «Вектор-Бест». — Новосибирск, 30.05.08. — 22 с.
9. Инструкция по применению набора реагентов для количественного определения человеческого гамма-интерферона в биологических жидкостях человека и культуральных средах // ЗАО «Вектор-Бест». — Новосибирск, 30.05.08. — 22 с.
10. Катаргина Л. А. Эндогенные увеиты у детей и подростков. / Л. А. Катаргина, А. В. Хватова // М.: Медицина, 2000. — 320 с.
11. Кацнельсон Л. А. Увеиты. / Кацнельсон Л. А., Танковский В. Э. М.: 4-й филиал Воениздата, 1998. — 208 с.
12. Коновалова Н. В. Клеточный и гуморальный иммунитет у больных увеитом / Н. В. Коновалова, Шайби Абдеррахим // Офтальмол. журн. — 2015. — № 2. — С.34–36.
13. Кузнецов С. И., Латаш В. Г. // Медицинская иммунология. — 2002. — № 2. — С.364–365.
14. Макаров О. В., Бахарева И. В. // Фундаментальные исследования «Академия естествознания». — 2004. — № 1. — С. 67.
15. Мамаев С. Н. // Клин. и лаб. диагностика. — 2001. — № 8. — С.45–47.
16. Неверова Е. А. Патогенетическое обоснование применения озона при эндогенных увеитах // Дисс..... канд. мед. наук 14.00.16 Патологическая физиология, 2007. — Саранск. — 116 с.
17. Рябичева Т. Г. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа ЗАО «Вектор-Бест» / Т. Г. Рябичева, Н. А. Варакин, Н. В. Тимофеева, М. Ю. Рукавишников // Информационный бюллетень Новости «Вектор-Бест» N4 (34). Декабрь 2004 [http://www.vector-best.ru/nvb/n34/st34\\_4.htm](http://www.vector-best.ru/nvb/n34/st34_4.htm)
18. Царегородцева Т. М., Серова Т. И. Цитокины в гастроэнтерологии / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова // М.: Анахарсис, 2003. — С.50.
19. Razavi N. L. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects / N. L. Razavi // Metabolism. — 2009. — Vol. 58, № 4. — P.443–448
20. Fields Virology / ed. Devid M. Knipe. Philadelphia: «Lippincott Williams & Wilkins». — 2001. — V.1. — P.321–353.
21. Grau G., Roux-Lombard P., Gyster C. / G. Grau, P. Roux-Lombard, C. Gyster // Immunol. — 1989. — V.68. — P. 196–198.
22. The Cytokine Handbook. / Ed. A. W. Thomson and M. T. Lotze. London, San Diego: «Academic Press», 2003.

Поступила 16.03.2015

### References

1. Vorobieva AA. Atlas of Medical Microbiology, Virology and Immunology. M.:MIA; 2003. 195 p.
2. Bakirov AB, Shagalina AU, Fukalova LA. Tsytokiny I vospaleniie. 2002; 2:92. In Russian.
3. Vasilieva IA, Zhakhov AV, Trofimov AV. Tsytokiny I vospaleniie. 2003;2:51–57.
4. Glants S. Biomedical Statistics. Translated from Engl. M.:Praktika; 1998. 459 p.
5. Ershov FI. Interferon system in health and disease. M.: Meditsyna; 1996. 72 p.
6. Zaitsev GA, Verzhinina OA, Matrokhina OI, Senkina EA, Karpova MV. Cytokine status of donor blood and its components. Fundamentalnyie issledovaniia. 2011;3:61–65. In Russian.
7. Zmyzгова AV. Interferon therapy for viral hepatitis. M.; 1999. 234 p.
8. Instructions for using the kit reagents for quantitative determination of human alpha interferon in biological fluids and human culture. Novosibirsk: ZAO «Vektor-Best»; 2008. 22 p.

9. Instructions for using the kit reagents for quantitative determination of human gamma interferon in human biological fluids and culture. Novosibirsk: ZAO «Vektor-Best»; 2008. 22 p.
10. **Katargina LA, Khvatova AV.** Endogenous uveitis in children and adolescents. M.: Meditsina; 2000. 320 p.
11. **Kantselson LA, Tankovskii VE.** Uveitis. M.: chetvertyi filial voenizdata; 1998. 208 p.
12. **Konovalova NV, Shaibi Abderrahim.** Cellular and humoral immunity in patients with varying clinical course localization uveitis. Ophthalmol Zh. 2015;2:34–36. In Russian.
13. **Kusnetsov SI, Latash VG.** Meditsinskaia immunologiya 2002;2:364–365.
14. **Makarov OV, Bakhareva IV.** Fundamentalsnyie issledovaniia. 2004;1:67. In Russian.
15. **Mamaiev SN.** Klin. i lab. Diagnostika. 2001;8:45–47. In Russian.
16. **Neverova EA.** Pathogenetic substantiation of ozone application in endogenous uveitis: Thesis for Cand. of Med. Sc. Pathologic physiology. 2007. Saransk. 116 p.
17. **Ryabicheva TG, Varaksin NA, Timofeeva NV, Rukavishnikov MYu.** Determination of cytokines by ELISA «Vector-Best» 4. Dec. 2004. [http://www.vector-best.ru/nvb/n34/st34\\_4.htm](http://www.vector-best.ru/nvb/n34/st34_4.htm)
18. **Tsaregorodtseva TM, Serova TI.** Cytokines in Gastroenterology. M.: Anakharsis; 2003. 50 p.
19. **Razavi NL.** Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. Metabolism. 2009;58(4):443–448
20. **Devid M.** Knipe. Fields Virology. Philadelphia: «Lippincott Williams & Wilkins». 2001;1:321–353.
22. **Grau G, Roux-Lombard P, Gyster C.** Immunol. 1989;68:196–198.
23. The Cytokine Handbook. Ed. A. W. Thomson and M. T. Lotze. London, San Diego: «Academic Press», 2003.

*Received 16.03.2015*