

УДК 617.721.6–002. — 085 : 615.37 + 57. 083.3

Изменение уровней интерферонов α и γ в крови больных увеитами в результате комплексного лечения с использованием циклоферона, электрофореза декаметоксина и микроволновой терапии.

Н. В. Коновалова, д-р мед.наук, Абдеррахим Шайби, аспирант

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

Вступ. Пошук нових ефективних патогенетичних підходів до лікування увеїтів є не тільки клінічно, але і соціально важливим, враховуючи високу частоту цієї патології та інвалідизації внаслідок захворювання.

Мета. Визначення особливостей експресії інтерферонів α і γ в крові хворих на увеїти внаслідок комплексного лікування з використанням циклоферона, електрофорезу декаметоксина та микроволнової терапії.

Матеріал і методи. Хворі на ендогенні увеїти отримали комплексне лікування з використанням циклоферону, електрофорезу декаметоксина та микроволнової терапії (26 чоловік). Групи порівняння — циклоферон та електрофорез декаметоксина (20 чоловік) або циклоферон та микроволнова терапія (13 чол.). До та після лікування виявлений рівень інтерферонів α та γ в плазмі крові та проведено офтальмологічне обстеження. При статистичній обробці даних використовували параметричні та непараметричні критерії, кореляційний аналіз.

Результати. Внаслідок лікування хворих на увеїти встановлено значне збільшення концентрації інтерферонів α та γ , ступінь збільшення яких не залежить від розміщення вогнища запалення та характеру клінічного перебігу, при цьому найбільш виразні збільшення мають місце при важкому ступені увеїтів. Визначено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем інтерферонів до та після лікування, а також клінічними характеристиками захворювання. Збільшення рівня інтерферонів α та γ визначено при різних клінічних формах увеїта. Найбільш виразне підвищення рівня інтерферону α та γ виявлено після проведення електрофорезу декаметоксина та микроволнової терапії на тлі циклоферона і складає 56,7 % і 33,4 % відповідно.

Висновок. Встановлено збільшення рівня інтерферонів в крові пацієнтів після лікування, найбільш значне після електрофорезу декаметоксина та микроволнової терапії на тлі циклоферона, що може розцінюватись як один з критеріїв ефективності лікування.

Ключові слова: увеїт, лікування медикаментозне, циклоферон, електрофорез декаметоксина, микроволнова терапія, інтерферони α і γ , плазма крові.

Ключевые слова: увеит, медикаментозное лечение, циклоферон, электрофорез декаметоксина, микроволновая терапия, интерфероны α и γ , плазма крови.

Введение. Эндогенные увеиты — широко распространенное и трудно поддающееся лечению заболевание, которое часто сопровождается осложнениями и инвалидностью.

Несмотря на многочисленные исследования патогенеза этого заболевания и понимание основных причин и механизмов его развития, проблема эффективности лечения остается не решенной [5, 6, 10].

Учитывая известные данные о роли нарушений иммунных процессов, дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов в развитии увеитов, необходимость использования иммунотропных препаратов при лечении этого заболевания не вызывает сомнения [2, 14]. Однако при выборе препаратов следует учитывать индивидуальные особенности иммунного статуса пациента.

Диагностическая значимость оценки уровня цитокинов заключается в констатации факта направленности (повышение или понижение концентра-

ции) и степени выраженности этих изменений у больного с конкретным заболеванием.

Несмотря на то, что цитокины являются локальными медиаторами, в связи с чем целесообразно измерять их уровень в соответствующих тканях или жидкостях, определение содержания цитокинов в плазме крови чрезвычайно важно, поскольку оно отражает общее состояние иммунной системы и развитие защитных реакций, характеризуя иммунореактивность организма [11, 12].

Данные о содержании цитокинов в периферической крови могут характеризовать не только клинические особенности заболевания, но и динамику патологического процесса, наличие (или вероятность) обострений [13]. Логично полагать, что по изменению цитокинового профиля можно судить

об эффективности и целесообразности проводимой терапии.

С целью подавления аутоиммунных реакций необходимо применять иммуносупрессоры (кортикостероиды, цитостатики, циклоспорин А, FK-506), а для устранения иммунодефицитных состояний — иммуностимуляторы (индукторы интерферона, тактивин, левамизол). При этом необходимо помнить, что необоснованная и/или чрезмерная иммуносупрессия или иммуностимуляция повышает риск развития постувеальных осложнений [9, 15].

Оптимальным, в этой связи, является применение иммунокорректоров (миелопид, иммунофан, тактивин, левамизол, полудан, плазмаферез, гемосорбция), ослабляющих гиперреактивность и/или повышающих сниженные иммунологические показатели, то есть нормализующих их [8].

Широкое применение в клинике новых препаратов, так или иначе изменяющих цитокиновый статус организма, предполагает осуществление контроля за их уровнем во время лечения с целью корректной цитокинотерапии.

Основываясь на вышесказанном, определение содержания цитокинов, как важнейших факторов иммунопатогенеза, в динамике лечения увеитов позволит получить количественные данные, необходимые для контроля иммунокорректирующего действия используемых препаратов или способов.

Цель. Определение особенностей экспрессии интерферонов α и γ в крови больных увеитами в результате комплексного лечения с использованием циклоферона, электрофореза декаметоксина и микроволновой терапии.

Материал и методы

В отделении воспалительной патологии глаз ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины» наблюдались и проходили лечение по поводу эндогенного увеита 61 человек, возраст от 13 до 76 лет, в среднем $(38,1 \pm 13,2)$ лет, среди которых было 33 женщины (54,1 %) и 28 мужчин (45,9 %). Распределение пациентов с учетом этиологических факторов нами было подробно представлено ранее [7]. Среди пациентов у 17 чел. был передний увеит (в том числе у 8 — острый иридоциклит, у 9 — хронический), у 41 — задний (при этом у 19 чел. диагностирован очаговый хориоретинит, у 14 — диссеминированный хориоретинит, у 1 — ретиноваскулит, а у 7 — неврит зрительного нерва). В одном случае был поставлен диагноз панувеит.

Пациенты были обследованы в рамках стандартного офтальмологического протокола исследований, включая визометрию, тонометрию, офтальмоскопию, поле зрения.

Для возможности анализа эффективности предлагаемого комплекса лечения больные были разделены на три группы:

1 группа (20 чел.) — пациенты получали циклоферон и декаметоксин путем электрофореза;

2 группа (13 чел.) — пациенты получали циклоферон и микроволновую терапию;

3 группа (26 чел.) — пациенты получали циклоферон, декаметоксин путем электрофореза и микроволновую терапию.

Циклоферон (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») вводили внутримышечно по схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни по 500 мг, 10 инъекций суммарной дозой 5,0 г.

Декаметоксин (ЗАО Фармацевтическая фирма «Дарница») использовали в виде 0,02 % водного раствора по стандартной методике проведения электрофореза. При трансорбитальном электрофорезе активный электрод — в виде ванночки, в которую наливали 2–3 мл 2 % раствора хлористого кальция, затем 1 мл декаметоксина; индифферентный электрод — в воротниковой зоне. При эндоназальном электрофорезе — активный электрод — в виде носовой турунды. В обоих случаях анод положительный, сила тока увеличивается ступенчато от 0,3–0,5–0,8 мА до 1 мА, продолжительность процедуры — 3–5–10 мин. Промежуток между двумя видами электрофореза — 2 часа.

Микроволновую терапию осуществляли на аппарате «Луч-2» контактным способом, при котором электрод находится на коже сомкнутых век глаза. Частота токов Д'Арсанваля — от 50000 до 100000 колебаний в секунду, экспозиция 5–10 минут, курс — 10 сеансов.

В плазме крови у 59 человек определен уровень интерферонов α и γ до и после лечения твердофазным способом иммуноферментного анализа (наборы реагентов фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Единицы содержания интерферонов (пг/мл) [3, 4].

Статистическую обработку полученных данных проводили, используя программу Statistica 7.0, при этом рассчитывали параметрический критерий Стьюдента в случае попарного сравнения двух групп с предварительной оценкой нормальности распределения, а также критерии парной и ранговой корреляции Спирмена для выявления связи между исследуемыми параметрами [1].

Результаты и их обсуждение

Результаты наших предыдущих исследований [7] выявили достоверную корреляционную связь между клиническими характеристиками, особенностями течения патологического процесса и исходным уровнем интерферонов α и γ в крови больных увеитом. Так, показано, что содержание этих цитокинов значительно ниже при заднем увеите, а также при хроническом течении заболевания с высокой степенью достоверности.

Определение направленности и выраженности экспрессии вышеуказанных интерферонов в результате лечения в целом по группе показало значимое увеличение концентрации как интерферона α , так и γ : соответственно в 1,56 и 1,3 раза ($p = 0,0001$ и $0,0006$) (табл. 1).

Таблица 1. Уровень интерферонов в крови больных увеитами до и после лечения

Исследуемые показатели	Стат. показатели	Сроки исследования	
		до лечения	после лечения
Интерферон α	n	59	59
	M \pm SD	11,185 \pm 6,602	17,522 \pm 10,660
	p	-	0,000172
Интерферон γ	n	59	59
	M \pm SD	18,386 \pm 8,072	24,188 \pm 9,774
	p	-	0,000627

Анализ соответствующих данных с учетом локализации патологического процесса (табл. 2) выявил аналогичную направленность изменений, которые во всех случаях были достоверно значимыми. При этом показано, что степень выраженности изменений не зависит от места расположения (уровень интерферона α после лечения при переднем и заднем увеите увеличился в 1,55 и 1,58 раз ($p=0,029$), а интерферона γ — в 1,38 и 1,29 раз соответственно ($p=0,015$), т.е., увеличение интерферона α более выражено.

Особенности клинического течения увеита (хронический или острый) также не отражаются на динамике показателей содержания интерферонов в крови больных в результате лечения — в обоих случаях имеет место увеличение концентрации интерферона α в полтора раза, а интерферона γ — в 1,34 и 1,26 раз соответственно ($p=0,0002$). Эти изменения являются достоверными за исключением данных об увеличении интерферона γ после лечения в группе пациентов с острым увеитом, имеющем характер тенденции (табл. 3).

Наиболее выраженное увеличение интерферонов после лечения имеет место при тяжелой сте-

пени увеитов (табл. 4). Так, содержание интерферона α увеличивается почти вдвое (в 1,88 раза), а интерферона γ — в 1,39 раз. Однако эти изменения не являются достоверными, что можно объяснить небольшим количеством наблюдений в группе ($n=5$ до лечения и 6 — после лечения) и достаточно большим разбросом индивидуальных значений у разных пациентов. У лиц со средней степенью тяжести увеита различия между уровнем исследованных интерферонов до и после лечения достоверно значимы и составляют соответственно 56 и 30 % ($p=0,0004$ и $0,0013$).

Данные парного корреляционного анализа обнаружили наличие сильной корреляционной связи между уровнями исследуемых интерферонов у больных увеитами до и после лечения: коэффициент корреляции составляет 0,88 и 0,89 для интерферона α и интерферона γ соответственно (табл. 5).

Такая же сильная достоверная корреляционная связь выявлена между значениями, характеризующими уровень интерферонов α и γ до лечения ($r=0,84$) и их значениями, достигнутыми в результате лечения ($r=0,75$) (табл. 6).

Таблица 2. Уровень интерферонов в крови больных увеитами с разной локализацией до и после лечения

Локализация увеита	Стат. показатели	Исследуемые показатели и сроки исследования			
		интерферон α (пг/мл)		интерферон γ (пг/мл)	
		до лечения	после	до лечения	после
Передний	n	15	15	15	15
	M \pm SD	14,813 \pm 6,419	22,893 \pm 12,007	23,533 \pm 8,880	32,440 \pm 9,916
	p	-	0,029	-	0,015
Задний	n	44	44	44	44
	M \pm SD	9,948 \pm 6,262	15,691 \pm 9,635	16,632 \pm 7,059	21,375 \pm 8,062
	p	-	0,0013	-	0,0043

Таблица 3. Уровень интерферонов в крови больных увеитами с разным клиническим течением до и после лечения

Клиническое течение увеита	Стат. показатели	Исследуемые показатели и сроки исследования			
		интерферон α (пг/мл)		интерферон γ (пг/мл)	
		до лечения	после	до лечения	после
Хронический	n	47	47	47	47
	M \pm SD	9,883 \pm 6,053	15,334 \pm 9,173	15,828 \pm 6,180	21,204 \pm 7,364
	p	-	0,001	-	0,0002
Острый	n	12	12	12	12
	M \pm SD	16,283 \pm 6,402	26,092 \pm 12,112	28,408 \pm 6,807	35,875 \pm 9,481
	p	-	0,021	-	0,242

Таблица 4. Уровень интерферонов в крови больных увеитами с разной степенью тяжести до и после лечения

Степень тяжести	Стат. показатели	Исследуемые показатели и сроки исследования			
		интерферон α (пг/мл)		интерферон γ (пг/мл)	
		до лечения	после	до лечения	после
Средняя	n	53	53	54	53
	M \pm SD	11,132 \pm 6,755	17,338 \pm 10,740	18,157 \pm 7,744	23,647 \pm 9,371
	p	-	0,0004	-	0,0013
Тяжелая	n	5	6	5	6
	M \pm SD	10,200 \pm 4,991	19,150 \pm 10,728	20,860 \pm 11,912	28,967 \pm 12,820
	p	-	0,282	-	0,309

Таблица 5. Парная корреляционная связь между уровнем каждого из исследуемых интерферонов до и после лечения больных увеитами

Статистические показатели	Исследуемые параметры	
	интерферон α (пг/мл)	Интерферон γ (пг/мл)
n	59	59
r	0,88	0,89
p	< 0,05	< 0,05

Примечание. n — число корреляционных пар, r — коэффициент корреляции, p — уровень значимости различий.

Таблица 6. Парная корреляционная связь между уровнем интерферонов α и γ до лечения и после лечения больных увеитами

Статистические показатели	Сроки исследования	
	до лечения	после лечения
n	59	59
r	0,84	0,75
p	< 0,05	< 0,05

Данные, представленные в таблице 7, свидетельствуют о наличии ранговой корреляционной связи между клиническими характеристиками за-

болевания (локализация увеита и характер его течения) и уровнем интерферонов как до, так и после лечения.

Характеризуя динамику экспрессии интерферонов в результате лечения с учетом клинического диагноза, следует отметить, что факт увеличения уровня этих цитокинов имеет место при всех изученных формах увеита, однако изменения являются достоверно значимыми только для интерферона α при остром иридоциклите, очаговом хориоретините, неврите зрительного нерва, составляя соответственно 174, 162 и 153 % относительно соответствующих данных до лечения. В остальных случаях характер изменений можно классифицировать как тенденцию к увеличению (табл. 8).

При анализе данных, характеризующих уровень интерферонов в крови больных увеитами с учетом диагноза (иридоциклит острый и хронический, диссеминированный хориоретинит, ретиноваскулит, неврит зрительного нерва, панувеит), с использованием критерия Крускала-Уоллиса не было выявлено достоверной связи между средними значениями концентрации интерферона α как до ($\chi^2=5,8402$, $df=6$, $p=0,441$), так и после лечения

Таблица 7. Ранговая корреляционная связь между уровнем интерферонов α и γ в крови больных увеитами и клинической характеристикой заболевания

Клинический признак	Исследуемые показатели	До лечения			После лечения		
		n	r Спирмена	p	n	r Спирмена	p
Локализация	ИФН- α	59	-0,323486	0,012448	59	-0,256023	0,050321
	ИФН- γ	59	-0,313180	0,015726	59	-0,482378	0,000109
Течение	ИФН- α	59	-0,374666	0,003460	59	-0,348668	0,006802
	ИФН- γ	59	-0,589786	0,000001	59	-0,524292	0,000020
Тяжесть	ИФН- α	59	0,095511	0,471779	59	0,075744	0,568562
	ИФН- γ	59	0,108679	0,412587	59	0,103747	0,434240

Таблица 8. Уровень интерферонов α и γ в крови больных увеитами с учетом клинического диагноза

Диагноз	Стат. показатели	Интерферон α (пг/мл)		Интерферон γ (пг/мл)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Острый иридоциклит	n	8	8	8	8
	M \pm SD	16,53 \pm 6,814	28,83 \pm 13,586	25,54 \pm 8,955	34,34 \pm 12,080
	p	-	0,038	-	0,120
Хронический иридоциклит	n	9	9	9	9
	M \pm SD	11,07 \pm 6,169	14,31 \pm 5,573	19,47 \pm 8,544	27,53 \pm 8,147
	p	-	0,259	-	0,057
Очаговый хориоретинит	n	19	19	19	19
	M \pm SD	7,99 \pm 5,478	12,98 \pm 8,238	14,63 \pm 7,329	18,50 \pm 5,644
	p	-	0,034	-	0,077
Диссеминированный хориоретинит	n	14	14	14	14
	M \pm SD	12,86 \pm 7,260	20,23 \pm 12,199	18,82 \pm 6,728	24,63 \pm 9,550
	p	-	0,062	-	0,071
Ретиноваскулит	n	1	1	1	1
	M \pm SD	11,600 \pm 0	15,400 \pm 0	16,800 \pm 0	22,200 \pm 0
Неврит зрительного нерва	n	7	7	7	7
	M \pm SD	11,59 \pm 5,043	17,74 \pm 4,489	20,21 \pm 5,722	25,33 \pm 8,554
	p	-	0,033	-	0,213
Панувеит	n	1	1	1	1
	M \pm SD	3,600 \pm 0	4,900 \pm 0	5,500 \pm 0	8,900 \pm 0

($\chi^2=7,468$, $df=6$, $p=0,280$). Аналогичные данные получены для интерферона γ .

Связь между средними значениями этого цитокина по Крускалу-Уоллису до лечения и после лечения не достоверна ($\chi^2=9,230$, $df=6$, $p=0,161$ и $\chi^2=9,392$, $df=6$, $p=0,153$ соответственно). Полученные результаты при данном подходе к статистической обработке массива экспериментальных данных могут быть предположительно объяснены различным количеством наблюдений в каждой группе, в том числе единичными случаями ретиноваскулита и панuveита среди наблюдаемых пациентов.

Для оценки эффективности предлагаемого комплекса лечения, в качестве сравнения нами репрезентативно были выделены группы пациентов, в которых на фоне циклоферона применяли элект-

трофорез декаметоксина, а также микроволновую терапию. Полученные результаты (табл. 9) свидетельствуют о положительном эффекте, который был оценен по степени повышения уровня интерферонов во всех группах. При сравнении данных, характеризующих содержание интерферонов в крови после лечения, было установлено, что выраженное повышение уровня интерферонов имеет место во всех наблюдаемых группах, но у пациентов, получавших комплексное лечение (циклоферон + электрофорез декаметоксина + микроволновая терапия), эти изменения достоверно значимы и составляют 56,7 % для интерферона α и 33,4 % для интерферона γ соответственно при $p = 0,009$ и $0,013$.

В целом, полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

Таблица 9. Уровень интерферонов α и γ в крови больных увеитами на фоне различных схем лечения

Схема лечения	Стат. показатели	ИФН- α (пг/мл)		ИФН- γ (пг/мл)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Циклоферон + электрофорез декаметоксина	n	20	20	20	20
	M \pm SD	10,73 \pm 6,840	16,37 \pm 9,898	17,02 \pm 8,110	22,45 \pm 9,121
	p	-	0,043	-	0,054
Циклоферон + микроволновая терапия	n	13	13	13	13
	M \pm SD	9,68 \pm 6,831	15,86 \pm 10,46	17,38 \pm 8,674	22,02 \pm 8,273
	p	-	0,086	-	0,176
Циклоферон + электрофорез декаметоксина + микроволновая терапия	n	26	26	26	26
	M \pm SD	12,29 \pm 6,367	19,24 \pm 11,47	19,95 \pm 7,778	26,61 \pm 10,70
	p	-	0,009	-	0,013

Выводы

1. Показано значимое увеличение концентрации интерферонов α и γ в результате лечения в целом по группе — соответственно в 1,56 и 1,3 раза.

2. Степень увеличения уровня исследованных интерферонов после лечения не зависит от локализации очага воспаления, однако более выражена для интерферона α , уровень которого увеличился при переднем и заднем увеите в 1,55 и 1,58 раз, тогда как интерферона γ — в 1,38 и 1,29 раз.

3. Характер клинического течения увеита (хронический или острый) не отражается на динамике содержания интерферонов в крови больных после лечения (в обоих случаях концентрация интерферона α увеличивается достоверно в полтора раза, интерферона γ — в 1,34 и 1,26 раз соответственно).

4. Наиболее выраженное увеличение интерферонов после лечения имеет место при тяжелой степени увеитов: интерферона α — в 1,88 раза, интерферона γ — в 1,39 раз; у лиц со средней степенью тяжести увеита эти показатели составляют соответственно 56 и 30 %.

5. У больных увеитами выявлена сильная корреляционная связь между уровнями каждого из исследуемых интерферонов до и после лечения (коэффициент корреляции для интерферона α и γ соответственно — 0,88 и 0,89); между показателями уровня интерферона α и γ до лечения ($r=0,84$) и их значениями, достигнутыми в результате лечения ($r=0,75$).

6. Установлена ранговая корреляционная связь между клиническими характеристиками заболевания (локализация увеита и характер его течения) и уровнем интерферонов как до, так и после лечения.

7. Отмечено увеличение уровней интерферона α и γ при разных клинических формах увеита, достоверно значимое при остром иридоциклите, очаговом хориоретините и неврите зрительного нерва для интерферона α (174, 162 и 153 % относительно данных до лечения).

8. Установлено повышение уровня интерферонов в крови пациентов после лечения, наиболее выраженное — в результате электрофореза декаметоксина и микроволновой терапии на фоне циклоферона; изменения достоверно значимы, составляя для интерферона α и γ 56,7 % и 33,4 % соответственно.

Литература

1. **Гланц С.** Медико-биологическая статистика / С. Гланц: пер. с англ. // М.: Практика, 1998. — 459 с.
2. **Ершов Ф. И.** Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях / Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский, М. В. Мезенцева // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т.13. — № 1. — С. 3–7.
3. 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.
4. 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.
5. **Катаргина Л. А.** Клинические вариации и иммунологические особенности ревматоидных увеитов у детей разного возраста / Л. А. Катаргина, А. В. Хватова, Г. Н. Кричевская и др. // Вестн. офтальмол. — 2001. — Т.117. — № 4. — С.30–33.
6. **Ковальчук Л. В.** Система цитокинов / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Э. И. Рубакова // М. — 2000. — 324 с.
7. **Коновалова Н. В.** Уровень интерферонов α и γ в крови больных увеитами с разной клинической характеристикой и течением заболевания / Н. В. Коновалова, Шайби Абдерахман // Офтальмол. журн. — 2015. — № 3. — С. 24–29.
8. **Неверова Е. А.** Патогенетическое обоснование применения озона при эндогенных увеитах / Е. А. Неверова // дисс. канд. мед. наук 14.00.16 Патологическая физиология. — 2007, Саранск. — 116 с.
9. **Оспельникова Т. П.** Влияние индукторов интерферона на цитокиновый профиль / Т. П. Оспельникова, Т. В. Миронова, В. В. Полосков, Ф. Ю. Гариб, Ф. И. Ершов // Цитокины и воспаление. — 2014. — Т. 13. — № 1. — С. 37–40.
10. **Ройт А.** Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл: пер. с англ. // М.: Мир, 2000. — 581 с.
11. **Рябичева Т. Г.** Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа ЗАО «Вектор-Бест» / Т. Г. Рябичева, Н. А. Вараксин, Н. В. Тимофеева, М. Ю. Рукавишников // Информационный бюллетень Новости «Вектор-Бест». — 2004. — № 4 (34). http://www.vectorbest.ru/nvb/n34/st34_4.htm
12. **Симбирцев А. С.** Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 11. — № 1. — С. 9–16.
13. **Хайтов Р. М.** Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р. М. Хайтов, Б. В. Пинегин, А. А. Ярилин // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 352 с.
14. **Abbas A. K.** Cellular and molecular immunology / A. K. Abbas, A. H. Lichtman, S. Pillai // 6 th ed: Philadelphia, 2009. — 581 p.
15. **Mahon C. R.** Clinical laboratory immunology / C. R. Mahon, D. Tice // New Jersey: Upper Side River, 2006. — 325 p.

Поступила 19.05.2015