

**М. А. Андрейчин, Н. А. Васильєва, Я. І. Йосик**

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського”  
МОЗ України, 46001 Тернопіль

## РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ГРИПУ ТА ІНШИХ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Вивчено цитокиновий профіль сироватки крові 30 хворих на грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції. У гострому періоді хвороби встановлено зростання рівня прозапальних інтерлейкінів (*IL-2*, *IL-6*, *TNF-α*) і зниження протизапального *IL-4*. У період ранньої реконвалесценції відзначено тенденцію до нормалізації концентрації прозапальних цитокинів і підвищення рівня *IL-4* вище норми.

**Ключові слова:** грип, гострі респіраторні вірусні інфекції, інтерлейкіни, *IL-2*, *IL-6*, *TNF-α*, *IL-4*.

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) належать до найбільш поширених інфекційних хвороб людини. До 30-50 % населення щонайменше один раз на рік хворіють на одну з цих інфекцій [2, 4, 8]. Це етіологічно різноманітна група інфекційних хвороб респіраторного тракту, які мають подібні епідеміологічні, клінічні характеристики та механізми розвитку. ГРВІ є серйозною проблемою не лише через їх частоту та тяжкість, але й через соціально-економічну шкоду, яку вони завдають людству. Сучасний епідемічний процес характеризується одночасною циркуляцією різних типів вірусу грипу та інших ГРВІ [1, 27].

В останні десятиліття відкриття цитокинів і вивчення їх важливої ролі в патогенезі захворювань спонукали до широкого дослідження цих сполук при різній патології, у тому числі при ГРВІ. Система цитокинів — універсальна поліморфна регуляторна мережа медіаторів, яка контролює процеси проліферації, диференціювання, апоптозу та функціональної активності клітинних елементів у кровотворній, імунній та інших системах організму [2]. До цитокинів належать інтерферони (*INF*), колонієстимулюючі фактори, інтерлейкіни (*IL*), хемокіни, трансформуючі фактори росту, група фактора 2 росту пухлин, фактор некрозу пухлин (*TNF*)

та деякі інші. Основними клітинами-продуцентами цитокинів є *T*-лімфоцити (*CD4*) та макрофаги [5, 9, 11, 22, 25].

Зараз ідентифіковано понад 300 цитокинів, а *IL* — 32. Останні розподіляють на прозапальні, з яких найбільше досліджені *IL-1α*, *-1β*, *-2*, *-6*, *-8*, *-11*, *TNF-α* і протизапальні, представниками яких є *IL-4*, *-10*, *-13* [3, 6].

Порушення продукції, секреції та рецепції протизапальних цитокинів призводить до глибоких дефектів протиінфекційного захисту й поглиблює пряму ушкоджуючу дію мікроорганізмів та їх токсинів, зокрема на легеневу тканину [6, 12, 20]. *IL-2* є індукцибельним білком, синтез якого починається у відповідь на проникнення мікроорганізмів або пошкодження тканин; він є необхідним для розвитку гострої фази запалення [16, 17, 20, 21]. Підвищення концентрації *IL-6* супроводжується гарячкою, втомою, розладом сну, лейкоцитозом, тромбоцитозом, підвищенням у крові рівня білків гострої фази запалення, зниженням рівня альбуміну. *TNF-α* — це активний ендогенний медіатор, що бере участь у розвитку системних і місцевих запальних та імунопатологічних реакцій. *IL-4* виділяється збудженими антигеном або мітогеном *T*-лімфоцитами та опасистими клітинами. Разом з

Кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами

М. А. Андрейчин — зав. кафедри, чл.-кор НАМН України (infecdis@ukr.net)

Н. А. Васильєва — професор кафедри, д.м.н., професор

Я. І. Йосик — аспірант

© М. А. Андрейчин, Н. А. Васильєва, Я. І. Йосик, 2015.

*IFN-γ* він є ключовим фактором, що визначає тип імунної відповіді [7].

Збільшення продукції прозапальних чи дисбаланс опозиційних пулів цитокинів відіграє важливу роль у патогенезі пневмоній за рахунок підсилення агрегації лейкоцитів із судинним епітелієм, стимуляції його прокоагулянтної активності, залучення до зони запалення ефекторних клітин, що посилює патоімунний процес і призводить до цитокинопосередкованого ураження легень [14, 19]. Існує теорія “цитокинового вибуху”, згідно з якою цитокини при тяжкій формі грипу (зокрема, пташиного) швидко заповнюють інфіковану тканину легень, що і спричиняє загибель пацієнтів [15, 18, 23, 24].

У хворих на грип та інші ГРВІ встановлено підвищення рівня *IFN-α*, *IL-2* у сироватці крові в гострому періоді захворювання, що зумовлено їх антигенною стимуляцією та запальним процесом [6, 10, 13, 26].

Мета роботи — дослідити динаміку рівня цитокинів у крові хворих на ГРВІ різної етіології.

**Обстежувані та методи.** Під спостереженням перебували 30 хворих (18 чоловіків і 12 жінок): віком від 18 до 20 років — 9 (30,0 %) осіб, 21-40 — 13 (43,3 %), 41-58 років — 8 (26,7 %) осіб, які лікувалися стаціонарно з приводу грипу та інших ГРВІ під час сезонного підвищення захворюваності (2010-2011 рр.). Тяжкий перебіг ГРВІ був у 16 (53,3 %) хворих, середньотяжкий — у 14 (46,7 %). У 7 (23,3 %) хворих перебіг ГРВІ був ускладнений пневмонією. Більшість пацієнтів (22) госпіталізовано на 1-4-у добу від початку хвороби, 8 — після 5-ї доби. Хворі отримували лікування згідно з наказами МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. і № 813 від 11.11.2009 р. Контрольну групу складала 15 практично здорових осіб, які за віком і статтю істотно не відрізнялися від обстежених хворих.

Етіологічне розшифрування діагнозу грипу та інших ГРВІ проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на віруси респіраторної групи на термоциклері *Rotor-Gene 6000* (*Corbett Research*, Австралія), користуючись зареєстрованою в Україні тест-системою “АмплиСенс” (Росія).

Цитокини різних класів (*IL-2*, *-4*, *-6*, *TNF-α*) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-систем “Вектор-Бест” (Новосибірськ, Росія). Дослідження здійснювали в динаміці, першу пробу крові забирали в день госпіталізації, другу — через 7-10 діб. Обстеження проводили в міжкафедральній науково-дослідній лабораторії та лабораторії досліджень інфекційних хвороб ТДМУ.

Отримані дані опрацьовані методами варіаційної статистики (середнеквадратичне відхилення,

коефіцієнт кореляції Спірмена, непараметричний метод Уїлкоксона — Манна — Уїтні).

**Результати та їх обговорення.** При комплексному обстеженні методом ПЛР збудники виявлені в усіх 30 хворих на грип та інші ГРВІ. Спектр збудників був таким: вірус грипу А (*H1N1sw*) — у 10 хворих, грипу В — у 6, вірус парагрипу-1-4 — у 26, РС-вірус — у 14, коронавірус — у 15, метапневмовірус — у 12, риновірус — у 5 хворих. У 22 осіб виявлено різні поєднання по 2-8 збудників одночасно.

Частота отримання позитивних результатів залежала від строків забору матеріалу на дослідження. При проведенні дослідження методом ПЛР до 5-ї доби хвороби включно результативність становила 82,2 %, з 6-ї і пізніше — лише 50,0 % ( $P < 0,05$ ).

У гострому періоді хвороби концентрація у сироватці крові усіх досліджених прозапальних цитокинів була вищою за відповідні дані у здорових осіб. Рівень *IL-2* коливався від (28,56 ± 3,53) нг/л при риновірусній інфекції до (54,60 ± 8,83) нг/л при грипі А при нормі (4,18 ± 0,15) нг/л ( $P < 0,001$ ). Коливання значень показників *IL-6* були незначними — від (26,14 ± 7,20) нг/л при грипі В до (32,60 ± 3,68) нг/л при коронавірусній інфекції; норма — (0,68 ± 0,04) нг/л ( $P > 0,05$ ). Рівень *TNF-α* у гострому періоді коливався від (23,93 ± 4,23) нг/л при грипі В до (32,40 ± 5,24) нг/л при грипі А, норма — (2,95 ± 0,04) нг/л ( $P > 0,05$ ). Рівень проти-запального цитокину *IL-4*, навпаки, в гострому періоді захворювання знижувався. Він коливався від (0,81 ± 0,33) нг/л при грипі В до (1,39 ± 0,23) нг/л при респіраторно-синцитіальній інфекції (РС-інфекції), норма — (2,17 ± 0,02) нг/л ( $P > 0,05$ ).

У динаміці хвороби, через 7-10 діб, концентрація прозапальних цитокинів знижувалась, хоч і не досягала значень норми. Коливання *IL-2* становили від (8,85 ± 0,85) нг/л при парагрипі до (11,79 ± 1,17) нг/л при риновірусній інфекції ( $P < 0,01$ ); *IL-6* — від (1,95 ± 0,32) нг/л при грипі В до (2,89 ± 0,73) нг/л при риновірусній інфекції, *TNF-α* — від (3,86 ± 0,38) нг/л при грипі А до (4,89 ± 0,44) нг/л при коронавірусній інфекції. Рівень протизапального цитокину *IL-4* у ті ж терміни хвороби зростав, не лише сягаючи норми, а й перевищуючи її в 1,20-1,93 рази. Він коливався від (2,70 ± 0,17) нг/л при грипі В до (4,19 ± 0,54) нг/л при РС-інфекції ( $P < 0,001$ ).

У гострий період захворювання у сироватці крові пацієнтів відбулося підвищення рівнів усіх прозапальних цитокинів: *IL-2* — у 8 разів, *IL-6* — у 39, *TNF-α* — у 9 разів відносно показників здорових осіб. Рівень протизапального *IL-4*, навпаки, знизився в 1,6 рази ( $P < 0,001$ ) (рис. 1).

У період ранньої реконвалесценції в усіх хворих концентрація прозапальних інтерлейкінів знижувалась ( $P < 0,001$ ), але залишалась ще на високому рівні, не досягаючи показників здорових осіб (табл. 1), що свідчить про збереження запального процесу навіть за відсутності виражених клінічних проявів.

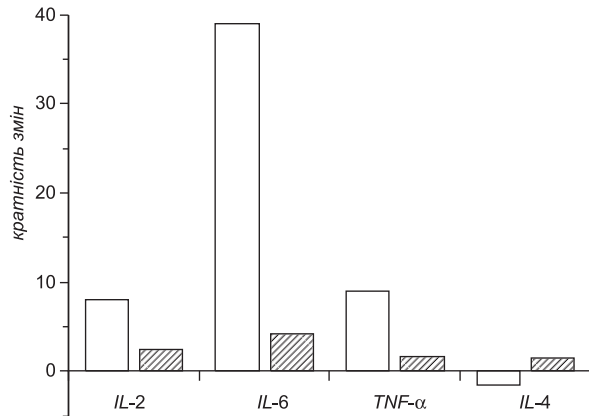


Рис. 1. Кратність змін концентрації прозапальних (*IL-2*, *IL-6*, *TNF-α*) і протизапального (*IL-4*) цитокінів відносно прийнятої норми у хворих на ГРВІ при госпіталізації (світлі стовпчики) та через 7-10 діб лікування (заштриховані стовпчики).

Таблиця 1  
Концентрація *IL-2*, *IL-6*, *TNF-α* та *IL-4* у сироватці крові хворих на ГРВІ, нг/л ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль ( $n = 15$ )	Хворі ( $n = 30$ )	
		при госпіталізації	через 7-10 діб
<i>IL-2</i>	$4,18 \pm 0,15$	$34,39 \pm 3,62^*$	$8,51 \pm 0,77^{**}$
<i>IL-6</i>	$0,68 \pm 0,04$	$26,83 \pm 2,58^*$	$2,95 \pm 0,43^{**}$
<i>TNF-α</i>	$2,95 \pm 0,04$	$27,10 \pm 2,15^*$	$4,62 \pm 0,31^{**}$
<i>IL-4</i>	$2,17 \pm 0,02$	$1,30 \pm 0,13^*$	$3,46 \pm 0,26^{**}$

Примітки: \* —  $P < 0,01$  порівняно з контрольною групою, \*\* —  $P < 0,01$  порівняно з рівнем при госпіталізації.

У той же час, рівень протизапального *IL-4* підвищився у 2,6 рази порівняно з вихідним рівнем. Відновлення відбулося навіть з перевищенням в 1,5 рази показника здорових осіб, що свідчить про зниження активності запального процесу і високий рівень активації протизапальних механізмів імунного захисту у період реконвалесценції [10].

Виявлено залежність рівня цитокінів від кількості знайдених видів збудників. На момент госпіталізації найвищі рівні прозапальних інтерлейкінів (*IL-2*, *IL-6*, *TNF-α*) і найнижчі протизапального *IL-4* відзначено в осіб з поєднанням 5 і більше видів вірусів порівняно з моноінфекцією (рис. 2). Істотної різниці між цими показниками після лікування не виявлено.

Простежується певна залежність значень показників про- і протизапальних інтерлейкінів від віку та статі пацієнтів. Найбільш характерні зміни

досліджуваних інтерлейкінів спостерігали в осіб вікових груп до 20 років (*IL-2*, *IL-4*), 21-30 років (*IL-4*), 41-58 років (*IL-2*, *IL-6*). Рівень *TNF-α* не залежав від віку. У жінок усіх вікових груп рівень *IL-2* у гострому періоді хвороби був вищим, ніж у чоловіків, — ( $39,7 \pm 4,1$ ) нг/л проти ( $25,1 \pm 2,7$ ) нг/л ( $P < 0,01$ ), *IL-6* — відповідно, ( $29,2 \pm 3,1$ ) нг/л та ( $20,7 \pm 2,9$ ) нг/л ( $P < 0,05$ ). Відмінностей значень *IL-4*, *TNF-α* не виявлено.

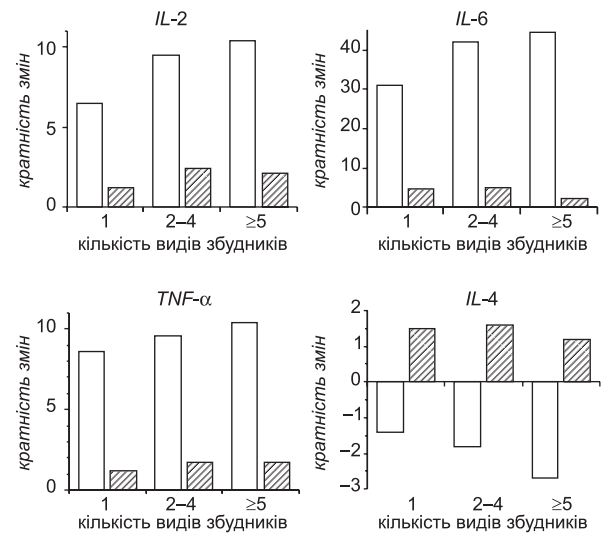


Рис. 2. Кратність змін концентрації прозапальних (*IL-2*, *IL-6*, *TNF-α*) і протизапального (*IL-4*) цитокінів відносно прийнятої норми у залежності від кількості виявлених видів збудників у хворих на ГРВІ при госпіталізації (світлі стовпчики) та через 7-10 діб лікування (заштриховані стовпчики).

Встановлено залежність рівня досліджуваних показників від тяжкості захворювання (табл. 2).

У гострому періоді ГРВІ рівень прозапальних цитокінів зростав залежно від тяжкості захворювання і був вищим при важкому перебігу порівняно зі середньотяжким ( $P < 0,01-0,001$ ). Вираженість змін концентрації вказаних цитокінів у періоді реконвалесценції не залежала від тяжкості, за винятком *IL-2*, відновлення рівня якого при важкому перебігу недуги відбувалось повільніше. Зміни протизапального *IL-4* в різні періоди хвороби не залежали від тяжкості захворювання.

Концентрація прозапальних *IL-2*, *IL-6*, *TNF-α* і протизапального *IL-4* у хворих на ГРВІ, ускладнених пневмонією, не відрізнялася від такої у хворих з неускладненим перебігом недуги.

Проаналізовано зміни досліджуваних цитокінів залежно від їх концентрації в сироватці крові. Умовно показники розподілено на низькі, середні та високі: за нормальні та низькі прийняті  $M \pm m$  в межах не більше 2 норм (відповідно до даного

Таблиця 2

Рівень цитокінів у хворих на ГРВІ залежно від тяжкості захворювання, нг/л ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль (n = 15)	Перебіг середньої тяжкості (n = 14)		Тяжкий перебіг (n = 16)	
		до лікування	через 7-10 діб	до лікування	через 7-10 діб
<i>IL-2</i>	4,18 ± 0,15	18,45 ± 1,87**	6,65 ± 0,71* <sup>#</sup>	48,34 ± 4,15** <sup>aaa</sup>	10,15 ± 1,18** <sup>aa</sup>
<i>IL-6</i>	0,68 ± 0,04	14,24 ± 0,71**	3,77 ± 0,76* <sup>#</sup>	37,84 ± 2,52** <sup>aaa</sup>	2,23 ± 0,41** <sup>#</sup>
<i>TNF-α</i>	2,95 ± 0,04	15,94 ± 0,97**	5,00 ± 0,56* <sup>#</sup>	36,92 ± 1,44** <sup>aaa</sup>	4,29 ± 0,31** <sup>#</sup>
<i>IL-4</i>	2,17 ± 0,02	1,44 ± 0,20*	3,58 ± 0,34* <sup>#</sup>	1,18 ± 0,15**	3,34 ± 0,40* <sup>#</sup>

Примітки: \* —  $P < 0,01$ , \*\* —  $P < 0,001$  порівняно з контролем; <sup>#</sup> —  $P < 0,001$  порівняно з до лікування даної групи; <sup>a</sup> —  $P < 0,01$ , <sup>aa</sup> —  $P < 0,001$  порівняно з відповідною групою при перебігу середньої тяжкості.

інтерлейкіну), середні — 2-4, високі — більше 5 норм. Для *IL-4* розподіл такий же, але з тенденцією до зниження (табл. 3).

Таблиця 3

## Розподіл показників цитокінів за вираженістю змін, нг/л

Показник	<i>IL-2</i>	<i>IL-6</i>	<i>TNF-α</i>	<i>IL-4</i>
Нормальний	4,18 ± 0,27	0,68 ± 0,13	2,95 ± 0,12	2,17 ± 0,18
Межі нормальних коливань	3,90-4,45	0,55-0,81	2,83-2,95	1,99-2,35
Низький	<8,0	<1,4	<5,0	<2,0
Середній	8-16	1,4-2,8	5,0-10,0	<2,0
Високий	>16,0	>2,8	>10,0	>2,0

На рис. 3 показано відсотковий розподіл хворих з різними ступенями вираженості змін значень рівня цитокінів у гострому періоді та через 7-10 діб лікування.

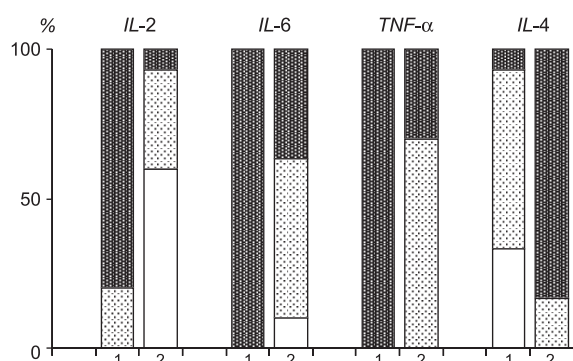


Рис. 3. Розподіл хворих на ГРВІ при госпіталізації (1) та через 7-10 діб лікування (2) з високими (■), середніми (▨) та низькими (□) значеннями рівня прозапальних (*IL-2*, *IL-6*, *TNF-α*) і протизапального (*IL-4*) інтерлейкінів.

Коливання *IL-2* у гострому періоді у хворих на грип та інші ГРВІ становили від 11,19 до 81,79 нг/л, серед яких низьких показників не було, середніх було 20,0 %, а високих — 80,0 %. Через 7-10 діб коливання були у межах 2,90-19,19 нг/л, відсоток

високих показників зменшився до 6,7 %, середні склали 33,3 % і 60 % стали близькими до нормальних; суто нормальні показники зареєстровані лише у 4 (13,3 %) хворих.

Рівень *IL-6* у гострому періоді недуги коливався від 11,39 до 54,69 нг/л, він в усіх пацієнтів був високим. У період ранньої реконвалесценції реєструвалось зменшення концентрації цього цитокіну на 0,16-7,98 нг/л; відсоток високих значень становив 36,7 %, середніх — 53,3 %, низьких — 10,0 %, а у 2 (6,7 %) пацієнтів — навіть нижче норми.

Концентрація *TNF-α* в гострому періоді коливалась від 11,4 до 48,5 нг/л, в усіх хворих була високою. Через 7-10 діб вона зменшувалася на 2,8-9,6 нг/л і сягала у 30,0 % хворих середнього рівня, у 70,0 % — низького, а у 4 (13,3 %) пацієнтів — повністю нормалізувалася.

Для протизапального *IL-4* коливання на час госпіталізації становили від 0,1 до 2,19 нг/л: у 6,7 % пацієнтів показник був високим, у 60,0 % — середнім, у 30,0 % — низьким. Через 7-10 діб концентрація досліджуваного показника зросла і становила від 1,8 до 5,9 нг/л; у 16,7 % пацієнтів вона була середнього рівня та у 83,3 % — високого, навіть перевищуючи норму у 23 (76,7 %) осіб.

Визначали кореляцію між клінічними проявами ГРВІ та концентрацією інтерлейкінів.

Концентрація досліджуваних *IL* не залежала від вираженості гарячки. Відносно тривалості гарячки виявлено зворотні зв'язки середньої сили *IL-2* ( $r = -0,41$ ) та *IL-6* ( $r = -0,34$ ), слабкий — для *IL-4* ( $r = 0,26$ ) та середній — для *TNF-α* ( $r = 0,56$ ).

Тривалість кашлю мала зворотні зв'язки з *IL-2* ( $r = -0,46$ ) та *IL-4* ( $r = -0,31$ ) та прямі з *IL-6* ( $r = 0,39-0,63$  при різній тяжкості ГРВІ) і *TNF-α* ( $r = 0,35$ ).

Встановлено пряму кореляцію між кількістю ліжко-днів та концентрацією прозапальних цитокінів: *IL-2* —  $r = 0,38$ , *IL-6* —  $r = 0,63$ , *TNF-α* —  $r = 0,49$ , для протизапального інтерлейкіну *IL-4* зв'язок виявився зворотним і слабким ( $r = -0,24$ ).

Отже, зв'язки *IL-4* з усіма досліджуваними показниками зворотні, *TNF- $\alpha$*  — прямі. *IL-2* має зворотні зв'язки з тривалістю гарячки і кашлю і прямі з днем і тривалістю госпіталізації. *IL-6* притамані зворотний зв'язок з тривалістю гарячки та прямий з тривалістю кашлю і терміном перебування у стаціонарі.

Встановлено пряму високу кореляцію між прозапальними цитокинами *TNF- $\alpha$*  і *IL-6*, середньої сили — між *TNF- $\alpha$*  і *IL-2* та *IL-2* і *IL-6*. Через 7-10 днів залишилася кореляція середньої сили між *IL-2* і *IL-6*. Інші зв'язки були слабкими ( $r < 0,3$ ), а для *IL-4* мали зворотний характер.

За результатами проведених досліджень нами отримано патент на корисну модель № 92318 “Спосіб діагностики тяжкості перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій” [2].

Таким чином, у хворих на ГРВІ у гострий період захворювання продукція прозапальних цитокинів збільшується, а протизапальних — знижується. Більша вираженість змін притаманна прозапальному *IL-2*, що свідчить про інтенсивність запальних та імунних процесів, які супроводжують розвиток захворювання різного ступеня тяжкості;

це можна вважати адекватною відповіддю організму. У період одужання синтез *IL-2*, *IL-6*, *TNF- $\alpha$*  зменшується паралельно з регресією клінічних симптомів, проявляючи тенденцію до нормалізації, хоч на етапі ранньої реконвалесценції його рівень залишається підвищеним, що свідчить про незавершеність запального процесу. Рівень протизапального *IL-4*, який у гострому періоді був зниженим, у динаміці захворювання також проявляє тенденцію до нормалізації, тобто підвищується, особливо при тяжкому перебігу недуги, що може свідчити про структурну перебудову імунної відповіді у бік протизапальної спрямованості і про корекцію імунозапальної реакції організму через систему цитокинів [9, 15, 20, 23].

Отже, вивчення фізіологічних і патофізіологічних механізмів дії цитокинів є перспективним напрямом досліджень, який дасть змогу не лише розширити знання про патогенез ГРВІ, але й виявити діагностичні і прогностичні маркери розвитку запалення при цих захворюваннях, що потребуватиме нових ефективних засобів корекції зазначених змін.

### Список використаної літератури

1. Андрейчин М. А., Малий В. П., Ковальчук Я. Я. та ін. Гострі респіраторні вірусні інфекції. — Тернопіль: ТДМУ, 2011. — 304 с.
2. Андрейчин М. А., Нікітін Є. В., Васильєва Н. А., Йосик Я. І. Спосіб діагностики тяжкості перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій: Патент на корисну модель 92318. Україна. — № U 201402674. Заявлено 17.03.2014. Опубл. 11.08.2014. Бюл. № 15.
3. Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. — 2007. — 6, № 2. — С. 26-34.
4. Возианова Ж. И., Ковалева Н. М. Дифференциальная диагностика респираторных инфекций // Сучасні інфекції. — 2000. — № 2. — С. 11-15.
5. Маркелова Е. В., Костюшко А. В., Красников В. Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеанский мед. журн. — 2008. — № 3. — С. 24-29.
6. Могиленець О. І., Соломенник Г. О. Вміст  $\alpha$ -інтерферону та інтерлейкіну-2 в сироватці крові хворих на грип та гострі респіраторні захворювання // Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині: Мат-ли Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і спеціалістів (Харків, 20 жовтня 2006 р.). — Харків, 2006. — С. 68.
7. Нікітін Є. В., Чабан Т. В., Сервецький С. К. Роль цитокинів у патогенезі інфекційних захворювань // Інфекційні хвороби. — 2007. — № 1. — С. 51-57.
8. Руденко А. А., Бурчинський С. Г. Клинико-фармакологические аспекты ранней терапии гриппа и других ОРВИ // Журн. практич. А. С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 9-17.
10. Смилян А. М., Бында Т. П. Динамика интерлейкинов Ір и 10 у детей раннего возраста с острыми внегоспитальными пневмониями // Педиатрия. — 2009. — 87, № 2. — С. 39-42.
11. Черешнев В. А., Юшков Б. Г., Климин В. Г., Лебедева Е. В. Иммунофизиология. — Екатеринбург: УрО РАН, 2002. — 259 с.
12. Armstrong L., Thickett D. R., Christie S. J. et al. Increased expression of functionally active membrane-associated tumor necrosis factor in acute respiratory distress syndrome // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 2000. — 22, № 1. — P. 68-74.
13. Bian J. R., Nie W., Zang Y. S. et al. Clinical aspects and cytokine response in adults with seasonal influenza infection // Int. J. Clin. Exp. Med. — 2014. — 15, № 7. — P. 559-602.
14. Cheung C. Y., Poon L. L., Ng I. H. et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages *in vitro*: possible relevance to pathogenesis // J. Virol. — 2005. — 79, № 12. — P. 7819-7826.
15. Doherty P. C., Turner S. J., Webby R. G., Thomas P. G. Influenza and the challenge for immunology // Nat. Immunol. — 2006. — 7, № 5. — P. 449-455.
16. Donnelly T. J., Meade P., Jagels M. et al. Cytokine, complement, and endotoxin profiles associated with the development of the adult respiratory distress syndrome after severe injury // Crit. Care Med. — 1994. — 22, № 5. — P. 768-776.
17. El-Sahly H. M., Atmar R. L., Glezen W. P. et al. Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with “common cold” virus infections // Clin. Infect. Dis. — 2000. — 31, № 1. — P. 96-100.
18. Miller E. J., Coden A. B., Matthay M. A. Increased interleukin-8 concentration in pulmonary edema fluid of patients with acute respiratory-distress syndrome // Crit. Care Med. — 1996. — 24, № 9. — P. 1448-1454.

19. *Rajan D., McCracken C. E., Kopleman H. B. et al.* Human rhinovirus induced cytokine/chemokine responses in human airway epithelial and immune cells // *PLoS One*. — 2014. — **9**, № 12. — doi: 10.1371/journal.pone.0114322.
20. *Rakhmankulova Z.* Cytokine profile in newborn children with intrauterine infections // *Medical and Health Sci. J.* — 2010. — **2**. — P. 22-26.
21. *Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Update: Influenza Activity — United States, 2003-04 Season // Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. — 2003. — **52**, № 49. — P. 1197-1202.
22. *Rossi G. A., Colin A. A.* Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing // *Eur. Respir. J.* — 2015. — **45**, № 3. — P. 774-789.
23. *Seo S. H., Hoffman E., Webster R. G.* Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses // *Nat. Med.* — 2002. — **8**, № 9. — P. 950-954.
24. *Takada A., Matsushita S., Ninomiya A. et al.* Intranasal immunization with formalin inactivated virus vaccine induces a broad spectrum of heterosubtypic immunity against influenza A virus infection in mice // *Vaccine*. — 2003. — **21**, № 23. — P. 3212-3218.
25. *Tecu C., Mihai M. E., Alexandrescu V. I. et al.* Single and multipathogen viral infections in hospitalized children with acute respiratory infections // *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.* — 2013. — **72**, № 4. — P. 242-249.
26. *Tejaro J. R.* The role of cytokine responses during influenza virus pathogenesis and potential therapeutic options // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 2015. — **386**. — P. 3-22.
27. *Verhagen J. H., Herfst S., Fouchier R. A.* Infectious disease. How a virus travels the world // *Science*. — 2015. — **347**, № 6222. — P. 616-617.

Одержано 23.02.2015

## РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГРИППА И ДРУГИХ ОСТРЫХ РЕСПІРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

М. А. Андрейчин, Н. А. Васильева, Я. И. Йосык

ГВУЗ “Тернопольский государственный медицинский университет  
им. И. Я. Горбачевского МЗ Украины”, 46001 Тернополь

Изучен цитокиновый профиль сыворотки крови 30 больных гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями. В остром периоде болезни установлено повышение концентрации провоспалительных интерлейкинов (*IL-2*, *IL-6*, *TNF-α*) и снижение противовоспалительного *IL-4*. В период ранней реконвалесценции отмечена тенденция к нормализации концентрации провоспалительных цитокинов и повышение уровня *IL-4* выше нормы.

## ROLE OF INTERLEUKINS IN PATHOGENESIS OF INFLUENZA AND OTHER ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

M. A. Andreychyn, N. A. Vasylieva, Ya. I. Yosyk

State Higher Educational Institution “I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University  
Ministry of Health Ukraine”, 46001 Ternopil

The results of study of blood serum cytokine profile in 30 patients with influenza and other acute respiratory viral infection revealed an increase in the concentration of proinflammatory interleukins (*IL-2*, *IL-6*, *TNF-α*) and decrease of anti-inflammatory *IL-4* at the active stage of disease. During early convalescence there was a tendency towards normalization of proinflammatory cytokines, as well as increase of *IL-4* above normal level.