

О.П. Попова, И.М. Федорова, С.И. Котелева

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ КОКЛЮШЕМ

ФБУН «МНИИ микробиологии и биотехнологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, ул. адмирала Макарова, 10

Сравнительный анализ цитокинового профиля проведен у 149 детей в возрасте от 1,5 до 14 лет, среди которых 41 перенес коклюш как моноинфекцию, 53 – в сочетании с микоплазменной инфекцией, 55 – с острыми вирусными инфекциями. Цитокиновый профиль у больных коклюшем отличается снижением индуцированной продукции провоспалительных цитокинов, прежде всего ИФН- γ . Ключевой особенностью функционирования цитокиновой сети при коклюше является активная продукция противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 начиная с ранних сроков заболевания, что свидетельствует о значимости Th2-типа ответа при коклюше.

Ключевые слова: коклюш, цитокины, продукция, провоспалительные, противовоспалительные, интерфероны, интерлейкины

O. P. Popova, I. M. Fedorova, S. I. Koteleva

FEATURES OF THE CYTOKINE PROFILE IN CHILDREN SUFFERING FROM PERTUSSIS

G.N. Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, 10, Admirala Makarova Str., Moscow, Russian Federation, 125212

Comparative analysis of cytokine profile was performed in 149 children aged 1.5 to 14 years, out of which 41 had suffered from pertussis as mono-infection, 53 – in combination with mycoplasma infection, 55 – with acute viral infections. Cytokine profile in patients with pertussis differs in reduction of induced production of proinflammatory cytokines, especially IFN- γ . A key feature of the functioning of the cytokine network in pertussis is the active production of anti-inflammatory cytokines – IL-4 and IL-10 upward the early periods of the disease, that indicates the importance of Th2-type response in whooping cough.

Key words: pertussis, cytokine production, proinflammatory, anti-inflammatory, interferons, interleukins.

В течение последних лет в центре внимания клиницистов остаются вопросы, связанные с иммунологическими нарушениями при коклюше, а именно особенности цитокинового профиля, определяющего характер иммунного ответа и являющегося прогностическим маркером при ряде инфекционных заболеваний (1–3). В литературе в настоящее время имеются единичные исследования, посвященные изучению отдельных цитокинов при коклюше у детей. Кроме того, отсутствуют сведения о содержании цитокинов в крови, отражающие последовательные этапы формирования иммунного ответа. Несомненно представляет большой интерес анализ цитокиновой сети в зависимости от вариантов течения коклюша – как моноинфекции или протекающего в ассоциации с другими инфекционными заболеваниями, что очень характерно для этой инфекции.

В связи с этим задачей наших исследований явилось изучение цитокинового профиля у больных коклюшем в различные периоды заболевания в зависимости от варианта микстификации и тяжести течения, а также выявление соотношения Th1- и Th2-типов иммунного ответа при этой инфекции.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 149 детей в возрасте от 1,5 до 14 лет, среди которых 41 перенес коклюш как моноинфекцию, 53 – в сочетании с ми-

коплазменной инфекцией, 55 – с острыми респираторными вирусными инфекциями. По возрастной структуре больные были распределены следующим образом: дети в возрасте 1,5–3 года – 52 (34,8%), 4–6 лет – 37 (27,8%), 7–14 лет – 60 (40,3%).

Диагноз коклюша был установлен на основании клинико-эпидемиологических данных, результатов бактериологических и серологических исследований. Серологическая диагностика коклюша проводилась методом ИФА с использованием тест-системы RidascreeN /Bordetella IgM, IgG, IgA («R-biofarm», Германия). Для верификации микоплазменной инфекции были использованы исследование слизи из носоглотки методом реакции иммунофлюоресценции (РИФ), а также серологический метод иммуноферментного анализа. Для выявления специфических антител к *M. pneumoniae* применяли набор Savyon (Израиль). Учет и трактовку результатов проводили в соответствии с инструкциями к перечисленным коммерческим тест-системам. Диагностика острых респираторных вирусных инфекций основывалась на клинических данных и результатах исследования слизи из носоглотки методом РИФ.

Основная часть больных были обследованы на 3–4-й неделе заболевания: 61,0% детей при коклюше, протекающем как моноинфекция, 63,6% в ассоциации с респираторным микоплазмозом и 67,8% – с ОРВИ. На 2-й неделе исследования проводили у 34,1, 27,3, 21,4% детей, на 5–6-й неделе – у 4,9, 9,1 и 10,4% больных соответственно. Под наблюдением в катанезе с иммунологическими исследованиями в динамике находились 34 ребенка.

Для корреспонденции: Попова Ольга Петровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. клин. отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, e-mail: doctorpopova@yandex.ru

Уровень индуцированной продукции ИФН- γ в зависимости от сроков заболевания при различных вариантах течения коклюша у детей

Вариант течения	2-я неделя	3–4-я неделя	5–6-я неделя	Поздние сроки
Моноинфекция	521,8 \pm 366,1	733,3 \pm 205,4	994,5 \pm 807,6	3018,7 \pm 299,4
Коклюш + респираторный микоплазмоз	739,5 \pm 230,0	507,9 \pm 129,2	1044 \pm 336,3	2275,46 \pm 939,1
Коклюш + ОРВИ	468,3 \pm 483,1	1270,8 \pm 358,1	2450,2 \pm 477,7	4688 \pm 944

Соотношение клинических форм по тяжести течения коклюшной инфекции отличалось в зависимости от вариантов течения. Так, среди больных с моноинфекцией удельный вес среднетяжелых форм составил 63,4%, легких – 36,6% ($p < 0,05$), при микстинфекциях в сочетании с респираторным микоплазмозом – 75,5 и 24,5% ($p < 0,001$), с ОРВИ – 76,3 и 23,7% ($p < 0,001$) соответственно.

При анализе прививочного анамнеза установлено, что 66,7% больных были привиты, 22,7% не привиты, 10,6% привиты против коклюша неполностью.

Оценка функционирования цитокиновой сети у больных в нашей работе основывается на изучении следующих цитокинов: провоспалительных – ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ , ФНО α и противовоспалительных – ИЛ-4, ИЛ-10. Иммунологические исследования проводились в лаборатории клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (зав. лаб. – д-р биол. наук М.С. Бляхер).

Культивирование клеток цельной крови в индукторами проводили при температуре 37 $^{\circ}$ C в атмосфере с 5% содержанием CO $_2$ в круглодонном 96-луночном планшете для культуральной работы.

Для стимуляции продукции ИФН- γ , ИЛ-10, ИЛ-17 использовали ФГА (72 ч инкубации), для ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α – ЛПС (24 ч инкубации), а для ИЛ-2 и ИЛ-4 – ФМА с иономицином (48 ч инкубации).

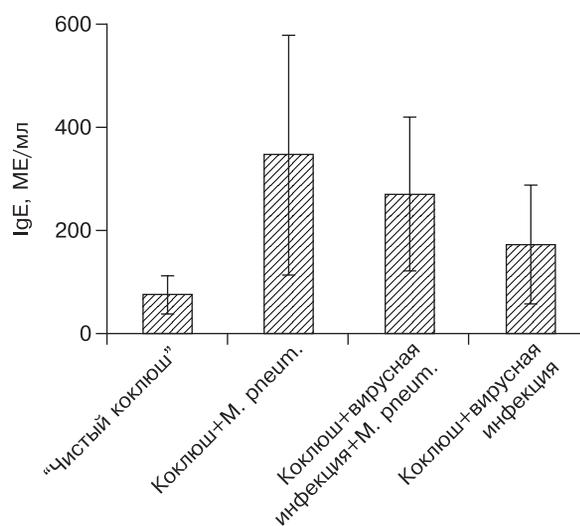
Определение концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ИФН- γ , ФНО α в культуральных супернатантах проводили методом ИФА с использованием тест-систем фирм «Цитокин» (Россия), «Вектор-Бест» (Россия), с соблюдением всех пунктов, изложенных в прилагающихся инструкциях.

Параметры функционирования цитокиновой сети сравнивались с показателями здоровых детей.

Результаты и обсуждение

Анализ особенностей цитокинового профиля у больных коклюшем показал, что наиболее значимые нарушения касались способности лимфоцитов к продукции ИФН- γ . Индуцированная продукция ИФН- γ была низкой начиная со 2-й недели на протяжении всего заболевания при всех вариантах течения коклюша (табл. 1). Обращало внимание, что на 3–4-й неделе у детей с коклюшем в сочетании с ОРВИ этот показатель был выше, чем у детей с моноинфекцией, и особенно в сравнении с группой

детей, у которых заболевание было вызвано ассоциацией коклюша с респираторным микоплазмозом, составляя 1270,8 \pm 358,1, 733,3 \pm 205,4, 507,9 \pm 129,2 пг/мл соответственно (показатель у здоровых детей – 2312 \pm 1314 пг/мл) ($p < 0,05$). Наибольший уровень индуцированной продукции ИФН- γ в этой группе больных можно, вероятно, объяснить тем, что возбудители вирусных инфекций стимулируют продукцию данного цитокина. С другой стороны, значительная часть больных в сочетании с ОРВИ в связи с наличием выраженных катаральных явлений с начальных сроков болезни получали различные противовирусные препараты, также оказывающие влияние на индукцию ИФН- γ . Наименьшая продукция этого цитокина в течение всех периодов заболевания коклюшем была у больных при сочетанном течении с респираторным микоплазмозом, что имеет определенное клиническое значение. Как показали предшествующие клинико-иммунологические исследования, в условиях длительной низкой продукции ИФН- γ наряду с другими факторами создаются условия для экспрессии В-лимфоцитами IgE. Таким образом, могут развиваться IgE-опосредованные аллергические состояния в бронхолегочной системе, состояние гиперергии. Мы провели сравнительный анализ содержания IgE в крови у больных коклюшем при различных вариантах течения (см. рисунок). Было установлено, что наибольшим уровнем



Концентрация IgE в сыворотках крови больных коклюшем.

продукции IgE отмечался у больных коклюшем в ассоциации с респираторным микоплазмозом. Сравнительный анализ показал, что повышенное содержание IgE в сыворотках крови больных наблюдалось при коклюше-моноинфекции – у 20%, при ассоциации коклюша с респираторным микоплазмозом – у 83%, с ОРВИ – 31%, при сочетании с ОРВИ и микоплазменной инфекцией – у 50% детей. Важным аспектом в наших клинических наблюдениях явилось то, что при обследовании в катамнезе этот показатель у большинства детей находился в пределах возрастной нормы. Следовательно, можно утверждать, что IgE-опосредованные иммунопатологические состояния при коклюше обратимые и купируются с использованием адекватной иммунонаправленной терапии.

Нами также установлено, что способность лимфоцитов к продукции ИФН- γ различна в зависимости от клинических форм коклюша. С этой целью был проведен тщательный анализ динамики содержания цитокинов в крови больных с моноинфекцией (табл. 2). Удельный вес детей с низкими показателями ИФН- γ был значительно больше при среднетяжелых формах коклюша – 89,7 \pm 4,9% против 54,5 \pm 10,6% при легких ($p < 0,05$).

Поскольку коклюш относится к управляемой вакцинацией инфекции, нами была предпринята

попытка выявить зависимость продукции ИФН- γ от прививочного анамнеза. С целью исключения влияния сопутствующих инфекций этот анализ также ограничивался группой детей с моноинфекцией. Установлено, что у детей, привитых АКДС-вакциной, у 69,6 \pm 9,6% больных уровень продукции ИФН- γ был ниже, чем у здоровых, у 30,4 \pm 9,6% – в пределах нормы. Среди непривитых удельный вес детей с низкими показателями был несколько выше и составил 85,7 \pm 9,4%, но без статистически достоверной разницы ($p > 0,05$).

Изучение продукции фактора некроза опухоли (ФНО α) лейкоцитами установлено, что индуцированная продукция этого цитокина у больных коклюшем была низкой на всех сроках обследования при всех вариантах течения (табл. 3). Обращает на себя внимание, что она была несколько выше при микстинфекциях как на 3–4-й, так и на 5–6-й неделе заболевания. Так, если у больных с моноинфекцией средний уровень продукции ФНО α на 3–4-й неделе составлял 579,1 \pm 115,5 пг/мл, то у детей с коклюшем в ассоциации с респираторным микоплазмозом и с ОРВИ – 1176,4 \pm 710,1 и 873,7 \pm 346,3 пг/мл соответственно (показатель у здоровых детей 1799,0 \pm 284,0 пг/мл). Данное обстоятельство можно объяснить тем, что при микстинфекциях, сопровождающихся в различной мере воспалительными процессами,

Таблица 2

Уровень индуцированной продукции ИФН- γ в зависимости от тяжести заболевания при различных вариантах течения коклюша

Клиническая форма	Моноинфекция	Коклюш и респираторный микоплазмоз	Коклюш и ОРВИ
Легкая	604,2 \pm 226,4	328,3 \pm 185,2	296,8 \pm 96,0
Среднетяжелая	389,6 \pm 69,2	420,2 \pm 76,6	406,2 \pm 78,0

Таблица 3

Уровень индуцированной и спонтанной продукции ФНО α (в пг/мл) в зависимости от сроков заболевания при различных вариантах течения коклюша у детей

Вариант течения	2-я неделя		3–4-я неделя		5–6-я неделя		Поздние сроки	
	индуцированная	спонтанная	индуцированная	спонтанная	индуцированная	спонтанная	индуцированная	спонтанная
Моноинфекция	501,2 \pm 138,9	35,1 \pm 22,5	579,1 \pm 115,5	29,1 \pm 9,4	404,5 \pm 365,5	10,0 \pm 4,6	953,0 \pm 123,8	6,3 \pm 2,1
Коклюш + респираторный микоплазмоз	487,3 \pm 147,4	42,5 \pm 34,2	1176,4 \pm 710,1	109,5 \pm 46,5	562,8 \pm 181,4	12,7 \pm 8,0	711,4 \pm 241,7	6,5 \pm 5,6
Коклюш + ОРВИ	541,3 \pm 190,6	351,0 \pm 305,2	873,7 \pm 346,3	34,9 \pm 16,0	813 \pm 176,0	26,0 \pm 11,4	718,3 \pm 156,3	1,0 \pm 0,3

Таблица 4

Уровень индуцированной и спонтанной продукции ИЛ-8 (в пг/мл) в зависимости от сроков заболевания при различных вариантах течения коклюша у детей

Вариант течения	2-я неделя		3–4-я неделя		5–6-я неделя		Поздние сроки	
	индуцированная	спонтанная	индуцированная	спонтанная	индуцированная	спонтанная	индуцированная	спонтанная
Моноинфекция	1819,0 \pm 608,0	50,0 \pm 6,2	2200,1 \pm 288,8	127,2 \pm 37,8	5110,0 \pm 2159,8	456,3 \pm 220,0	1704,8,0 \pm 51,5	48,5 \pm 31,0
Коклюш + респираторный микоплазмоз	1819,5 \pm 608,0	49,5 \pm 8,0	3338,1 \pm 853,0	126,7 \pm 36,1	2171,0 \pm 557,9	373,0 \pm 165,7	1838,5 \pm 900,0	41,8 \pm 22,2
Коклюш + ОРВИ	687,0 \pm 608,0	–	3671,9 \pm 1013,3	473,3 \pm 96,2	4563,2 \pm 3044,8	147,8 \pm 46,5	1824,0 \pm 328,4	68,5 \pm 18,5

Таблица 5

Уровень индуцированной и спонтанной продукции ИЛ-6 (в пг/мл) в зависимости от сроков заболевания при различных вариантах течения коклюша у детей

Вариант течения	2-я неделя		3–4-я неделя		5–6-я неделя		Поздние сроки	
	индуцированная	спонтанная	индуцированная	спонтанная	индуцированная	спонтанная	индуцированная	спонтанная
Моноинфекция	2950,2 ± 1327,4	5,5 ± 9,7	6269,1 ± 910,0	48,8 ± 16,3	3287,3 ± 730,0	36,0 ± 31,9	6253,5 ± 1817,8	39,3 ± 11,1
Коклюш + респираторный микоплазмоз	5942,3 ± 556,8	122,7 ± 55,5	7874,2 ± 1611,3	517,9 ± 303,1	4945,2 ± 1463,9	40,8 ± 17,8	3970,4 ± 226,2	20,5 ± 9,8
Коклюш + ОРВИ	–	–	9075,0 ± 2975,0	125,8 ± 50,3	7189,8 ± 752,1	40,7 ± 37,2	4609,0 ± 470,0	7,1 ± 7,1

происходит стимуляция такого цитокина как ФНО α , реализующего воспаление.

Анализ спонтанной продукции ФНО α показал, что она была повышена при всех вариантах течения коклюшной инфекции и на всех сроках наблюдения (см. табл. 3). При этом, как свидетельствуют данные, представленные в таблице, стабильно высокие показатели спонтанной продукции ФНО α отмечались у больных коклюшем при ассоциации с респираторным микоплазмозом. Так, если у больных с моноинфекцией на 2-й и 3–4-й неделе средний уровень продукции ФНО α составлял 35,1 ± 22,5 и 29,1 ± 9,4 пг/мл, то при сочетании с респираторным микоплазмозом – 42,5 ± 34,2 и 109,5 ± 46,5 пг/мл соответственно (показатель у здоровых детей 7,0 ± 5,0 пг/мл). Таким образом, результаты наших исследований подтверждают данные (И.В. Бабаченко и соавт [1, 2], указывающих на наличие такого дисбаланса в иммунном ответе при коклюше, а именно на сочетание высокой спонтанной и пониженной индуцированной продукции ФНО α . Данный факт может свидетельствовать об истощении данного звена цитокиновой сети у больных коклюшем.

Нами получены предварительные данные о влиянии сопутствующих инфекций и бронхолегочных осложнений на продукцию ИЛ-2, характеризующего уровень активации лимфоцитов. Так, средний уровень ИЛ-2 у больных с моноинфекцией составлял 15,3 ± 8,5 пг/мл, с микстинфекциями – 31,9 ± 16,65 пг/мл. В группе больных с микстинфекцией, осложненной пневмониями, этот показатель достигал 839,8 ± 290,3 пг/мл (показатель у здоровых детей 902,0 ± 372,0 пг/мл).

Известно, что ИЛ-8 является хемокином, обеспечивающим миграцию клеток в очаг воспаления. При изучении продукции ИЛ-8 нами выявлено, что для коклюша, протекающего как моноинфекция, была характерна низкая как индуцированная, так и спонтанная продукция этого цитокина, лишь к 5–6-й неделе показатели достигали нормальных величин (табл. 4). Тем самым мы подтвердили данные зарубежных исследователей, свидетельствовавшие о подавлении коклюшным токсином продукции хемокинов в организме больного и миграцию лейкоцитов в легкие. Указанным обстоятельством, видимо, можно объяснить затяжной характер бронхолегочных изменений при коклюше.

Таблица 6

Уровень индуцированной продукции ИЛ-4 (в пг/мл) в зависимости от сроков заболевания при различных вариантах течения коклюша у детей

Вариант течения	2-я неделя	3–4-я неделя	5–6-я неделя	Поздние сроки
Моноинфекция	108,0 ± 44,8	76,4 ± 21,5	–	329,5 ± 96,5
Коклюш + респираторный микоплазмоз	121,6 ± 40,2	85,0 ± 29,2	75,3 ± 35,6	81,6 ± 15,5
Коклюш + ОРВИ	–	51,6 ± 28,9	9,0 ± 5,0	45,1 ± 39,3

Таблица 7

Уровень индуцированной и спонтанной продукции ИЛ-10 (в пг/мл) в зависимости от сроков заболевания при различных вариантах течения коклюша у детей

Вариант течения	2-я неделя		3–4-я неделя		5–6-я неделя		Поздние сроки	
	индуцированная	спонтанная	индуцированная	спонтанная	индуцированная	спонтанная	индуцированная	спонтанная
Моноинфекция	223 ± 54,9	–	426,5 ± 85,5	7,8 ± 1,8	267 ± 130,1	–	178,7 ± 65,8	3,6 ± 2,5
Коклюш + респираторный микоплазмоз	340,8 ± 31,6	17,3 ± 5,9	585,6 ± 117,8	25,6 ± 21,5	221,4 ± 55,8	22,7 ± 18,9	279,1 ± 44,9	5,0 ± 3,2
Коклюш + ОРВИ	297	–	461,4 ± 197,0	5,6 ± 2,5	596,4 ± 431,5	14,6 ± 5,2	305,8 ± 54,8	5,8 ± 2,3

Незначительное повышение продукции ИЛ-8 отмечалось в наших наблюдениях лишь на 3–4-й неделе болезни, составляя $3338,1 \pm 853,0$ пг/мл при сочетании с респираторным микоплазмозом и $3671,9 \pm 1013,3$ пг/мл – с ОРВИ (показатель у здоровых детей $3328,0 \pm 712,0$ пг/мл).

Изучение особенностей продукции ИЛ-6 выявило тенденцию к нарастанию как индуцированной, так и спонтанной продукции этого цитокина, имевшей место при всех вариантах течения коклюша (табл. 5). При этом наибольший уровень продукции ИЛ-6 отмечался на 3–4-й неделе заболевания.

Анализ продукции противовоспалительных цитокинов показал, что для коклюша характерна активная продукция ИЛ-4 и ИЛ-10 на ранних сроках заболевания. При обследовании больных наибольший уровень индуцированной продукции ИЛ-4 отмечался на 2-й неделе заболевания (табл. 6). Так, у детей с моноинфекцией он составлял $108,0 \pm 44,8$ пг/мл, с микстинфекцией – $121,6 \pm 40,2$ пг/мл (показатель у здоровых детей $89,0 \pm 31,0$ пг/мл). На 3–4-й неделе заболевания эти показатели снижались, составляя $76,4 \pm 21,5$ пг/мл при моноинфекции и $85,0 \pm 29,2$ и $51,6 \pm 28,9$ пг/мл соответственно при ассоциации с респираторным микоплазмозом и с ОРВИ. Продукции ИЛ-10, как индуцированная, так и спонтанная, была выше нормальных показателей начиная уже со 2-й недели заболевания (табл. 7). На 3–4-й неделе заболевания отмечался наибольший уровень индуцированной продукции ИЛ-10 у всех больных коклюшем, составляя $426,5 \pm 85,5$ пг/мл при моноинфекции и $585,6 \pm 117,8$ и $461,4 \pm 197,0$ пг/мл – при микстинфекциях (показатель у здоровых детей $206,0 \pm 57,0$ пг/мл). При оценке спонтанной продукции ИЛ-10 выявлены те же закономерности.

Таким образом, наши исследования подтвердили тот факт, что ИЛ-10 является цитокином, активно участвующим в формировании иммунного ответа по Th2-типу, доминирование которого характерно для определенной группы инфекций, в том числе и для коклюша.

Выводы

1. Особенностью цитокинового профиля у детей, больных коклюшем, является снижение на протяжении всего заболевания индуцированной продукции провоспалительных цитокинов, прежде всего, ИФН- γ , независимо от наличия или отсутствия со-

путствующих заболеваний (ОРВИ или респираторного микоплазмоза).

2. Наиболее низкая продукция ИФН- γ наблюдается при сочетании коклюшной инфекции с респираторным микоплазмозом, что создает условия для развития гиперергии с IgE-опосредованным механизмом действия.

3. При всех вариантах течения коклюша отмечается повышенная продукция противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 начиная с ранних сроков заболевания, что свидетельствует о преобладании иммунного ответа по Th2-типу.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабаченко И.В.* Клинико-лабораторные особенности коклюшной инфекции у привитых детей: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. СПб.; 2007.
2. *Бабаченко И.В., Ярв Н.Э., Калинина Н.М., Давыдова Н.И.* Особенности клеточного звена и цитокинового профиля иммунного ответа у детей, больных коклюшем. Цитокины и воспаление. 2006; 5 (4): 3–9.
3. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. СПб.: Издательство «Филиант»; 2008.
4. *Панасенко Л.М.* Системные иммунометаболические изменения при коклюше и их коррекция: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Новосибирск; 2005.
5. *Панасенко Л.М.* Клинико-иммунологические особенности неосложненного и осложненного течения коклюша: Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск; 1995.

REFERENCES

1. *Babachenko I.V.* Clinical and laboratory peculiarities of pertussis infection in vaccinated children. Dr. med. sci. Diss. Sankt-Peterburg; 2007 (in Russian).
2. *Babachenko I.V., Yarov N.E., Kalinina N.I., Davydova N.I.* Peculiar properties of cellular link and cytokine profile of the immune response in the children patients with the whooping cough. Cytokiny i vospaleniye. 2006; 5 (4): 3–9 (in Russian).
3. *Ketlinskii S.A., Simbirtsev A.S.* Cytokines. Sankt-Peterburg: Filiant Publ.; 2008 (in Russian).
4. *Panasenko L.M.* System-defined immuno metabolic changes in whooping cough and their correction. Dr. med. sci. Diss. Novosibirsk; 2005 (in Russian).
5. *Panasenko L.M.* Clinical and immune peculiarities of uncomplicated and complicated clinical course of pertussis. Cand. med. sci. Diss. Novosibirsk; 1995 (in Russian).

Сведения об авторах:

Федорова Ирина Михайловна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского; *Котелева Светлана Игоревна*, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского.