

© БАРАНОВА И.П., МАЛОВА И.А., 2017

УДК 616.92./93:578.245.083.2

Баранова И.П.¹, Малова И.А.²

УРОВНИ СПОНТАННОГО И ИНДУЦИРОВАННОГО γ -ИНТЕРФЕРОНА ПРИ ГРИППЕ И РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 440066, Пензенская обл., г. Пенза, Россия, ул. Стасова, д. 8А;

²ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 59» Федерального медико-биологического агентства России, 442960, Пензенская обл., г. Заречный, Россия, ул. Спортивная, д. 8

В статье представлены результаты анализа уровня спонтанного и индуцированного γ -интерферона у пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение медико-санитарной части № 59 г. Заречный Пензенской области. В исследование включены 64 пациента, находившиеся на лечении в инфекционном стационаре, в том числе 27% с гриппом А, преимущественно А (Н3N2), 22% с гриппом В, в 28% с РС-вирусной инфекцией, 23% с отсутствием верификации возбудителя. Этиологическая верификация ОРВИ осуществлялась путем выявления РНК и ДНК вирусов в носоглоточном отделяемом, использовался метод полимеразной цепной реакции в реальном времени. Показано, что уровень спонтанного γ -интерферона (метод ИФА) до и после лечения был низким и колебался в пределах 0,0–4,9 пг/мл, не зависел от этиологии, возраста и гендерных факторов. Уровень индуцированного γ -интерферона до лечения был достоверно выше при гриппе, чем при РС-инфекции. Уровень индуцированного γ -интерферона до и после лечения был достоверно выше у детей школьного возраста и взрослых, чем у дошкольников.

Ключевые слова: γ -интерферон; респираторные вирусные инфекции.

Для цитирования: Баранова И.П., Малова И.А. Уровни спонтанного и индуцированного γ -интерферона при гриппе и респираторно-синцициальной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22 (4): 178-182. DOI: 10.17816/EID40964

Baranova I.P.¹, Malova I.A.²

THE LEVEL OF SPONTANEOUS AND INDUCED γ -INTERFERON IN FLU AND RESPIRATORY-SYNCTIAL INFECTIONS

¹Penza Advanced Training Institute for Doctors, branch of the Russian Medical Academy for continuing professional education, 8A, Stasova str., Penza, 440066, Russian Federation;

²Medical Sanitary unit No. 59 of the Federal Medical-Biological Agency, 8, Sportivnaya str., settlement of Zarechny, 442960, Russian Federation

This article presents results of the analysis of the level of spontaneous and induced γ -interferon in patients hospitalized in the Department of infectious diseases of the Medical Sanitary Unit No. 59 of the settlement Zarechny (the Penza region). The study included 64 in-patients of the infectious hospital including influenza cases, predominantly, (N3N2) – 27%, influenza B – 22%, RS-virus infection – 28%, unverified pathogen – 23%. Verification of etiological SARS was carried out through the identification of RNA and DNA viruses in nasal and pharyngeal discharges, polymerase chain reaction (PCR) method was used in real time. The level of spontaneous γ -interferon (IFA method) before and after treatment was shown to be low and ranged from 0,0 to 4,9 pg/ml, irrespective of etiology, age and gender. The level of induced γ -interferon in flu before the treatment was significantly higher, than in RS infection. In schoolchildren and adults levels of induced γ -interferon before and after the treatment were significantly higher than in preschool children.

Keywords: γ -interferon; respiratory viral infections.

For citation: Baranova I.P., Malova I.A. The level of spontaneous and induced γ -interferon in flu and respiratory-syncitial infections. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Epidemiology and infectious diseases (Russian Journal)*. 2017; 22 (4): 178-182. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40964

For correspondence: *Irina P. Baranova*, MD, PhD, DSci., Professor, Merited doctor of the Russian Federation, head of the Department of infectious diseases of the Penza Advanced Training Institute for Doctors, branch of the Russian Medical Academy for continuing professional education, 8A, Stasova str., Penza, 440066, Russian Federation. E-mail: irinapetrovna.baranova@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received 10.05.2017

Accepted 20.07.2017

Актуальность проблемы

В организме человека существуют около 20 видов интерферонов. Для удобства изучения интерфероны разделили на 3 группы по их молеку-

лярному действию в зависимости от того, на какие рецепторы воздействует и какие механизмы запускает данный интерферон [1].

В основу классификации положены типы клеток, которые выделяют интерфероны: интерферон- α – ИФН- α (лейкоцитарный, вырабатываемый лейкоцитами); интерферон- β (фибробластный, продуцируемый клетками соединительной ткани фибробластами); интерферон- γ – ИФН- γ

Для корреспонденции: *Баранова Ирина Петровна*, доктор мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, зав. каф. инфекционных болезней ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: irinapetrovna.baranova@yandex.ru

(иммунный – вырабатывается лимфоцитами, макрофагами и природными киллерами) [2]. ИФН- α –интерферон, который синтезируется в культуре лейкоцитов, индуцированной вирусом; основные функции: противовирусная активность и активация естественных киллеров. ИФН- γ преимущественно продуцируется иммунологически стимулированной культурой лимфоцитов (Т-лимфоциты); главная функция – иммунорегуляция. Недавно открытый третий тип интерферон- λ является основным в ответе на интраназальное заражение вирусом. Интерфероны всех типов участвуют в многочисленных иммунных взаимодействиях при вирусных инфекциях, играя при этом ключевую роль [3]. Они способствуют как индукции, так и регуляции ответов врожденного и адаптивного противовирусных механизмов, активизируя многочисленные внутренние противовирусные факторы, влияя на активность макрофагов, НК-клеток, дендритных клеток и Т-лимфоцитов путей усиления презентации антигена, клеточной пролиферации и дифференциации, экспрессии профилей, приводя в конечном счете к усилению противовирусных эффекторных функций [4].

В 1986 г. академиком Ф.Н. Елиговым был предложен термин «интерфероновый» статус как интегральный критерий функционального состояния системы интерферона [5]. Роль γ -интерферона в регуляции факторов врожденного иммунного ответа является ключевой в реализации иммунной защиты организма человека от острых вирусных инфекций, таких как грипп и другие ОРВИ. Еще одним очень важным биологическим свойством γ -интерферона является наличие не только опосредованного, но и прямого неспецифического противовирусного действия. Известно, что некоторые вирусы гриппа способны к ингибированию как продукции, так и защитного действия интерферона первого типа [11, 12]. Сбой в системе интерферона, сниженный интерфероногенез свидетельствуют о неблагоприятии функционирования организма, хронизации процесса, прогрессировании вирусной инфекции. В отечественных научных исследованиях на протяжении нескольких последних десятков лет показано, что такие состояния с полным или частичным выпадением различных звеньев системы интерферона (α - или γ -интерферона) являются прочной и/или следствием острых и хронически рецидивирующих вирусных инфекций [6–8].

Под влиянием вирусов может происходить повреждение системы интерферонов. Так, J. Schlender и соавт. показали, что респираторно-синцитиальный вирус ингибирует медиаторную через Toll-подобные рецепторы 7, 9 продукцию α -интерферона и β -интерферона человеческими плазматоидными дендритными клетками. Ис-

следования И.В. Нестерова и соавт. (2002, 2003, 2005) свидетельствуют о том, что пациенты, страдающие повторными острыми респираторными инфекциями, как дети, так и взрослые, имеют разнообразные нарушения функционирования иммунной системы по типу вторичных иммунодефицитов (ИДС), чаще комбинированного характера, при этом ведущими дефектами являются нарушения в системе интерферона [11].

К настоящему времени хорошо изучены возрастные особенности интерфероновой системы у детей. Установлено, что у детей в возрасте от одного месяца до 3 лет способность к продукции интерферона снижена в 9 раз по сравнению со взрослыми пациентами. У некоторых детей в возрасте от 7 до 18 лет сохраняется незрелость системы интерферона [12].

Известно, что большинство цитокинов в норме отсутствует в сыворотке крови в определяемых количествах у здорового человека. В то же время способность клеток к выработке цитокинов при индукции позволяет составить представление о готовности иммунокомпетентных клеток к полноценному ответу, о наличии дефектов синтеза растворимых факторов, определяющих ход иммунного ответа, активность защиты от инфекций, интенсивность развития воспалительного процесса [13].

В норме у пациентов уровни сывороточного и спонтанного интерферона характеризуются низкими значениями, а индуцированного интерферона – высокими. Многочисленные факты указывают на наличие тесной взаимосвязи между уровнем продукции цитокинов и клиническими характеристиками инфекционного процесса [14]. В доступной литературе и электронных ресурсах отсутствуют сведения об особенностях циркуляции уровня спонтанного и индуцированного γ -интерферона при гриппе и ОРВИ. В этой связи изучение противовирусных эффектов γ -интерферона представляют большой интерес в плане обоснования лечения и профилактики острых респираторных вирусных заболеваний.

Цель исследования – изучение изменения уровня спонтанного и индуцированного γ -интерферона при гриппе и респираторно-синцитиальной инфекции в зависимости от этиологии заболевания, возраста пациентов и гендерных факторов.

Материалы и методы

В исследование включены 64 пациента, проходивших лечение в инфекционном отделении медико-санитарной части (МСЧ) Федерального медико-биологического агентства России г. Заречный Пензенской области в период 2014–2016 гг. Этиология ОРВИ и гриппа была верифицирована путем выявления РНК и ДНК вирусов в носоглоточном секрете с помощью метода полимеразной

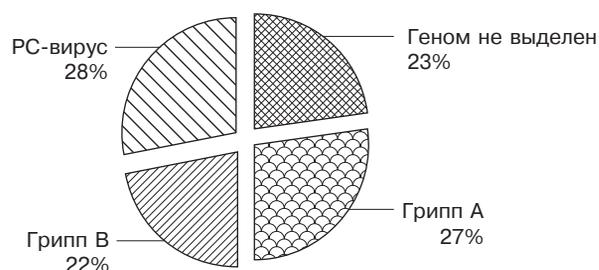


Рис. 1. Этиология вирусных инфекций у больных.

цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Забор материала производили в течение первых суток пребывания больного в стационаре. Мазок брали из обоих носовых ходов сухим ватным тампоном с последующим помещением его в пробирку с 0,5–1 мл среды. Для верификации возбудителей ОРВИ в клиническом материале использовали метод ПЦР с гибридационно-флюоресцентной детекцией набором реагентов «АмплиСенсОРВИ–скрин-FL». Реакцию амплификации проводили при помощи прибора для ПЦР в режиме реального времени ДТ-96 («ДНК-технология», Россия). Исследование проводилось на базе ФГБУЗ ЦГиЭ № 59 ФМБА России. Из числа 64 пациентов больных гриппом А было 17 (27%) человек, 14 (22%) больных гриппом В, в 18 (28%) случаях диагностирована респираторно-синтициальная инфекция (РС-инфекция), в 15 (23%) случаях возбудитель не верифицирован (рис. 1); 43 из 64 пациентов – дети до 14 лет, из них 17 девочек и 26 мальчиков (рис. 2). Больным проводилось комплексное объективное и лабораторно-инструментальное обследование, в том числе общеклинические исследования крови, мочи и рентгенография органов грудной клетки. Кроме того, у данных пациентов был исследован уровень спонтанного и индуцированного γ -интерферона методом иммуноферментного анализа с применением набора реагентов «гамма-Интерферон-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор–Бест», Новосибирск). Исследование проводилось в ЦНИЛ ПИУВ филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессио-

Таблица 1

Уровень (в пг/мл) спонтанного и индуцированного γ -интерферона до и после лечения

γ -интерферон	До лечения	После лечения	p	p_1
Спонтанный	0,41±1,78	0,31±0,88	0,92	< 0,001
Индуцированный	734±522	791±577	0,91	< 0,001

Примечание. p – отсутствие статистически значимой ($p > 0,05$) разницы уровня спонтанного и индуцированного γ -интерферона до лечения и после лечения; p_1 – статистически значимая ($p < 0,001$) разница уровня спонтанного и индуцированного γ -интерферона.

Таблица 2

Сравнительная характеристика уровня (в пг/мл) спонтанного и индуцированного γ -интерферона у больных гриппом, неverified ОРВИ и РС-инфекцией ($M \pm m$)

γ -Интерферон	Грипп В	Нет верификации ОРВИ	p
Спонтанный до лечения	0,24±0,91	0,13±0,53	0,68
Спонтанный после лечения	0,56±1,25	–	0,25
Индуцированный до лечения	1130±361	562±675	0,01
Индуцированный после лечения	761±548	618±629	0,69
γ -Интерферон	Грипп А	РС-вирус	p
Спонтанный до лечения	0,56±2,3	0,82±2,44	0,75
Спонтанный после лечения	0,46±1,21	0,34±0,78	0,84
Индуцированный до лечения	804±420	346±321	< 0,01
Индуцированный после лечения	964±389	735±759	0,49
γ -Интерферон	Грипп В	РС-вирус	p
Спонтанный до лечения	0,24±0,91	0,82±2,44	0,41
Спонтанный после лечения	0,56±1,25	0,34±0,78	0,72
Индуцированный до лечения	1130±361	346±321	< 0,01
Индуцированный после лечения	761±548	735±759	0,95
γ -Интерферон	Грипп В	РС-вирус	p
Спонтанный до лечения	0,24±0,91	0,56±2,3	0,63
Спонтанный после лечения	0,56±1,25	0,46±1,21	0,89
Индуцированный до лечения	1130±361	804±420	0,03
Индуцированный после лечения	761±548	964±389	0,47

Примечание. Статистически значимая ($p < 0,05$) разница уровня индуцированного γ -интерферона до лечения при различных нозологиях.

нального образования» Минздрава России, Пенза. Учитывая, что референтные значения нормальных показателей для спонтанного γ -интерферона соответствуют 0–30 пг/мл, а для индуцированного – 50–780 пг/мл, забор крови проводили дважды – при поступлении и на 7–10-й день после начала лечения [16]. Лечение пациентов проводилось противовирусными препаратами в соответствии со стандартами медицинской помощи и клиническими рекомендациями. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10 Rus (StatSoft Inc. США). Исходные качественные и количественные показатели сравнивали с использованием t -критерия Стьюдента и критерия

Таблица 3

Различие уровня (в пг/мл) γ -интерферона у лиц женского и мужского пола ($M \pm m$)

γ -Интерферон (пг/мл)	Женщины	Мужчины	p
Спонтанный до лечения	0,73±2,15	0,18±0,93	0,23
Спонтанный после лечения	0,23±0,81	0,53±1,15	0,49
Индукцированный до лечения	824±570	639±540	0,26
Индукцированный после лечения	857±652	571±438	0,25

наименьшей значимой разности (НЗР) Фишера; для определения показателя достоверности p при сравнении признаков в малых группах больных применяли методику В.С. Геннеса.

Результаты и обсуждение

Методом ПЦР были верифицированы возбудители гриппа А, преимущественно А (Н3N2) и В, РС-вирусной инфекции у 64 пациентов, примерно в равных пропорциях, в 23% случаев возбудитель верифицирован не был (см. рис. 1).

В группе обследуемых преобладали дети: 43 ребенка в возрасте от 3 мес до 14 лет, что составило 67% выборки, против 21 (33%) взрослых. Статистически значимых различий по полу среди пациентов не было.

Отмечалось незначительное преобладание пациентов мужского пола среди группы с верифицированным диагнозом грипп А.

Из табл. 1 видно, что не выявлено достоверных различий в показателях уровней спонтанного γ -интерферона до и после лечения и индуцированного γ -интерферона до и после лечения, но об-

Таблица 4

Уровень (в пг/мл) γ -интерферона у пациентов разных возрастных групп ($M \pm m$)

γ -Интерферон	До 3 лет	4–6 лет	7–14 лет	Старше 18 лет	p
Спонтанный до лечения	0,67±2,09	–	1,06±3,17	0,17±0,76	0,32
Спонтанный после лечения	0,44±1,06	–	–	0,44±1,05	1,00
Индукцированный до лечения	485±496	609±472	972±604*	890±494***	0,01
Индукцированный после лечения	453±415	1052±400	1041±849**	1041±447	0,01

Примечание. * – разница уровня индуцированного до лечения ($p < 0,01$), ** – индуцированного после лечения ($p < 0,01$) γ -интерферона в возрастных группах до 3 лет и от 7 до 14 лет, *** – разница уровня индуцированного до лечения ($p < 0,01$) γ -интерферона в возрастных группах до 3 лет и старше 18 лет.

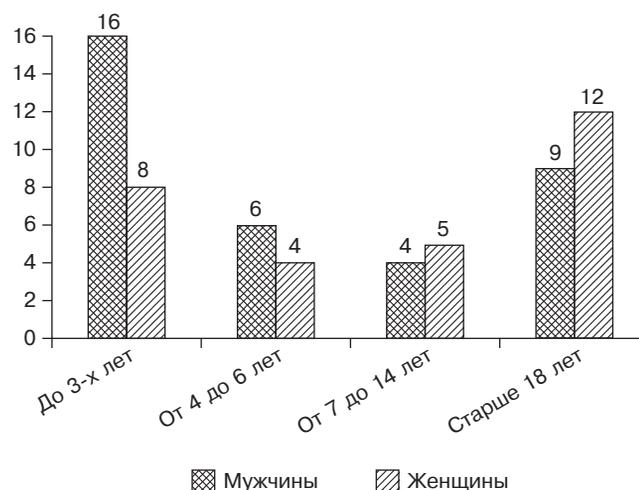


Рис. 2. Распределение пациентов по полу и возрасту.

наружена достоверная разница ($p < 0,001$) между показателями спонтанного и индуцированного γ -интерферонов.

Однако уровень индуцированного γ -интерферона, определенный до лечения, значительно колебался в зависимости от нозологии вирусной инфекции. Так, при гриппе он был достоверно ($p < 0,01$) выше, чем при респираторно-синцитиальной инфекции (вне зависимости от типа вируса гриппа). В то же время при гриппе В значения индуцированного γ -интерферона были достоверно ($p < 0,03$) выше, чем при гриппе А (табл. 2).

Статистически значимых различий в уровне средних показателей спонтанного и индуцированного γ -интерферона (как до лечения, так и после лечения) среди пациентов мужского и женского пола выявлено не было (табл. 3).

При исследовании спонтанного и индуцированного γ -интерферона у пациентов разных возрастных групп, обнаружено, что у пациентов старше 6 лет уровень индуцированного γ -интерферона был достоверно выше, чем у детей дошкольного возраста (табл. 4, 5).

Заключение

Результаты представленного исследования свидетельствуют о том, что противовирусная защита с участием γ -интерферона у больных гриппом и РС-инфекцией обеспечивалась преимущественно индуцированным γ -интерфероном, показатели которого значительно превышали уровни спонтанного γ -интерферона. Так, уровень спонтанного γ -интерферона у больных гриппом (А или В) и РС-инфекцией был низким, не зависел от этиологии и периода болезни, возраста пациентов и гендерных факторов. В то же время показатели индуцированного γ -интерферона зависели от этиологии заболевания, возраста пациентов и не зависели от гендерных

Таблица 5

Сравнение уровня (в пг/мл) γ -интерферона у больных детей различного возраста ($M \pm m$)

γ -Интерферон	До 6 лет	Старше 6 лет	p
Спонтанный до лечения	0,47±1,77	0,45±1,85	0,95
Спонтанный после лечения	0,38±0,99	0,26±0,81	0,74
Индукцированный до лечения	522±485	916±521	< 0,01
Индукцированный после лечения	539±453	1041±609	0,02

факторов. Уровень индуцированного γ -интерферона до лечения был выше в 3,27 раза при гриппе В и в 2,32 раза при гриппе А, чем при РС-инфекции ($p < 0,05$). Уровень индуцированного γ -интерферона у больных гриппом и РС-инфекцией до и после лечения был достоверно выше (в 1,75 раза) у детей школьного возраста и взрослых, чем у дошкольников. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют также о необходимости дальнейшего изучения спонтанного и индуцированного γ -интерферона при гриппе и ОРВИ, в том числе для обоснования подходов к противовирусной терапии и целесообразности иммунокоррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сологуб Т.В., Цветков В.В., Деева Э.Г. Интерферон гамма – цитокин с противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2014; 3: 56–60.
2. Jewell A., Cline T., Mertz S.E., Smirnow S.K., Flano E. et al. Lambda insorberin C 1 the predominant inserferon induced bcj inberenza A otris inbection in viro. *A. virol*. 2010.
3. Sadler A.J., Williams D.R. Dynamiting virunes with mx A. 2011; 35 (4): 491–3.
4. Malmgaard L. Induction and regulation of IF ns dwirno itral infection. *J. Interferon Cyfokine Pes*. 2004; 24 (8): 439–54.
5. Ершов Ф.Н., Готовцева Е.П., Носик Н.Н. Интерфероновый статус в норме. *Иммунология*. 1986; 3: 52–4.
6. Ершов Ф.Н., Готовцева Е.П., Лаврухина Л.П. Интерфероновый статус при различных заболеваниях. *Вопросы вирусологии*. 1990; 6: 444–8.
7. Ершов Ф.Н. *Система интерферона в норме и при патологии*. М.: Медицина; 1996.
8. Чучалин А.Г. Оспельникова Р.П., Осипова Н.Г., Лизогуб Н.В., Гervazieva V.B., Кривицкая В.З. и др. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2007; 5: 14–8.
9. Ершов Ф.Н., Киселев О.И. *Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств)*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005: 18–26.
10. Киселев О.И., Ершов Ф.Н., Деева Э.Г. *Гамма-интерферон: новый цитокин в клинической практике «Ингарон»*. М.–СПб.: Компания «Димитрейд График Групп»; 2007.
11. Нестерова И.В. Интерфероны в иммунореабилитации пациентов с бронхиальной астмой, сопровождающейся вторичным иммунодефицитом с инфекционным синдромом. *Аллергология и иммунология*. 2007; 8 (2): 194.
12. Чеботарева Т.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Выжкова Е.Н. Современные возможности интерферонотерапии при

- гриппе и острых респираторных инфекциях у детей. *Детские инфекции*. 2003; 12 (2): 36.
13. Шабашова Н.В. *Лекции по клинической иммунологии*. СПб.: Фолиант; 2002: 56–9.
 14. *Материалы XVIII Межрегиональной научно-практической конференции ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России 27 октября [электронный ресурс, 15–18, 29.12.2016]* – Алексеева Н.Ю., Козина А.И., Костина Е.М. Иммуноterapia у часто болеющих детей с аллергопатологией.

REFERENCES

1. Sologub T.V., Tsvetkov V.V., Deeva E.G. Interferon gamma is a cytokine with anti, immunomodulatory and antitumor activity. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2014; 3: 56–60. (in Russian)
2. Jewell A., Cline T., Mertz S.E., Smirnow S.K., Flano E. et al. Lambda insorberin C 1 the predominant inserferon induced bcj inberenza A otris inbection in viro. *A. virol*. 2010.
3. Sadler A.J., Williams D.R. Dynamiting virunes with mx A. 2011; 35 (4): 491–3.
4. Malmgaard L. Induction and regulation of IF ns dwirno itral infection. *J. Interferon Cyfokine Pes*. 2004; 24 (8): 439–54.
5. Ershov F.N., Gotovtseva E.P., Nosik N.N. Interferon status OK. *Immunologiya*. 1986; 3: 52–4. (in Russian)
6. Ershov F.N. Gotovtseva E.P., Lavrukhnina L.P. Interferon status in various diseases. *Voprosy virusologii*. 1990; 6: 444–8. (in Russian)
7. Ershov F.N. *Interferon System in Norm and Pathology*. Moscow: Meditsina; 1996. (in Russian)
8. Chuchalin A.G., Ospel'nikova R.P., Osipova N.G., Lizogub N.V., Gervazieva V.B., Krivitskaya V.Z. et al. The role of respiratory infections in chronic asthma. *Pul'monologiya*. 2007; 5: 14–8. (in Russian)
9. Ershov F.N., Kiselev O.I. *Interferons and their Inductors (from Molecules to Medicines)*. Moscow: GEOTAR-Media; 2005: 18–26. (in Russian)
10. Kiselev O.I., Ershov F.N., Deeva E.G. *Gamma-Interferon: New Cytokine in Clinical Practice "Ingaron"*. Moscow–St. Petersburg: Dimitrejd Schedule Groups"; 2007. (in Russian)
11. Nesterova I.V. Interferons in immunorehabilitation of patients with bronchial asthma with secondary immunodeficiency with infectious syndrome. *Allergologiya i immunologiya*. 2007; 8 (2): 194. (in Russian)
12. Chebotareva T.A., Zaplatnikov A.L., Zakharova I.N., Vyzhkova E.N. Interferonoterapii features with flu and acute respiratory infections in children. *Detskie infektsii*. 2003; 12 (2): 36. (in Russian)
13. Shabashova N.V. *Lectures on Clinical Immunology*. St. Petersburg: Folio; 2002: 56–9. (in Russian)
14. *Materials 18TH Interregional scientifically-practical Conference GBOU DPO "Penza Institute for advanced training of physicians" on October 27 of the Ministry of health of Russia [electronic resource, 15–18, 29.12.2016]* – Alekseeva N.Yu., Kozina A.I., Kostina E.M. Immunotherapy of sickly children have with allergopatologiy. (in Russian)

Поступила 10.05.2017

Принята в печать 20.07.2017

Сведения об авторах:

Малова Ирина Анатольевна, аспирант каф. инфекционных болезней ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, зав. инфекционным отд-нием ФГБУЗ МСЧ № 59 ФМБА России, e-mail: infekz@msch59.ru