

РОЛЬ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НЕЙТРОФИЛОВ И БЕЛКА КЛЕТОК КЛАРА В РАЗВИТИИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПРИ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ

Е.В.Пруткина, Н.Н.Цыбиков, Н.В.Исакова, А.В.Сепп

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39-А

РЕЗЮМЕ

Проведено изучение медиаторных взаимодействий на этапах развития воспаления, вызванного вирусом А/Н1N1: от неосложненного гриппа – к пневмонии, вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома. У 52 больных различными формами гриппа А/Н1N1, среди которых у 16 развился респираторный дистресс-синдром, определяли в плазме крови содержание медиаторов нейтрофилов: α -дефензинов, эластазы, миелопероксидазы и их локального ингибитора – белка клеток Клара. Показано, что при неосложненном гриппе уровни дефензинов, эластазы и миелопероксидазы увеличиваются на фоне неизмененного количества белка клеток Клара. При развитии пневмонии, по сравнению с неосложненным гриппом, концентрация эластазы и миелопероксидазы нарастает, а дефензинов уменьшается на фоне неизмененного количества белка клеток Клара. При формировании дистресс-синдрома резко уменьшается содержание белка клеток Клара, количество остальных медиаторов остается на уровне, установленном у пациентов с пневмонией. Сделаны выводы: одним из механизмов формирования пневмонии является уменьшение концентрации дефензинов, прирост нейтрофильной эластазы и миелопероксидазы с формированием относительного дефицита белка клеток Клара; снижение концентрации белка клеток Клара может быть одним из маркеров развития острого респираторного дистресс-синдрома.

Ключевые слова: α -дефензины, эластаза, миелопероксидаза, белок клеток Клара, пневмония, дистресс-синдром, грипп А/Н1N1.

SUMMARY

ROLE OF CYTOTOXIC SUBSTANCES OF NEUTROPHILS AND CLARA CELL PROTEIN IN DEVELOPMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AT VIRUS PNEUMONIA

E.V.Prutkina, N.N.Tsybikov, N.V.Isakova, A.V.Sepp

Chita State Medical Academy, 39-A Gor'kogo Str., Chita, 672090, Russian Federation

The study of transmitter interactions of development stages of inflammation caused by A/H1N1 was done from uncomplicated influenza to pneumonia and acute respiratory distress syndrome development. In 52 patients with various forms of influenza A/H1N1, 16 of whom developed acute respiratory distress syndrome, the content of neutrophils mediators (α -defensins, elastase, myeloperoxidase and their local

inhibitors - Clara cell protein) was determined in the blood plasma. It is shown that in case of uncomplicated influenza the level of α -defensins, elastase, and myeloperoxidase increases against the unchanging amount of Clara cell protein. With the development of pneumonia, compared with uncomplicated influenza, the concentration of elastase and myeloperoxidase increases while the concentration of α -defensins decreases against the unchanging amount of Clara cell protein. With the development of acute respiratory distress syndrome the amount of Clara cell protein decreases sharply and the number of other mediators remains at the level of patients with pneumonia. Conclusions: one of the mechanisms of pneumonia development is the increased concentration of neutrophil elastase, myeloperoxidase with the formation of the relative Clara cell protein deficiency and decreased α -defensins; the decrease of Clara cell protein concentration can be one of the predictors of acute respiratory distress syndrome development.

Key words: α -defensins, elastase, myeloperoxidase, Clara cell protein, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, influenza A/H1N1.

В связи с прошедшей эпидемией высокопатогенного гриппа А/Н1N1 острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) приобрел особую актуальность. В Забайкальском крае эпидемия гриппа А/Н1N1 2009-2010 гг. была расценена Роспотребнадзором как тяжелая [9]. Край был одним из первых регионов Российской Федерации, где началась эпидемия, и первым, где были официально зарегистрированы смертельные исходы (всего 57, летальность составила 6,8%) [6]. В этот период большинство пациентов стационаров составляли больные пневмонией, отмечалось необычно частое развитие ОРДС, в том числе у молодых людей без сопутствующей патологии.

Несмотря на активное изучение ОРДС, до настоящего времени не решены многие вопросы его этиологии и патогенеза, что приводит к разногласиям в классификации, трудностям в диагностике и лечении [8, 10]. Остается до конца неясным, почему в одних случаях воздействие патогена ограничивается развитием пневмонии, в других – сопровождается повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны [8, 10, 11]. Прояснить эту проблему может детальное изучение особенностей взаимодействий медиаторов как основы процессов повреждения аэрогематического барьера.

Первая фаза острого повреждения легких (начальной стадии ОРДС) инициируется выраженной адгезией полиморфноядерных лейкоцитов к эндотелию сосудов малого круга кровообращения и инфильтрацией ими паренхимы легких [10]. В свою очередь,

именно с повышенной адгезией связан феномен гипер-активации нейтрофилов, при котором происходит нерегулируемое высвобождение микробицидных соединений не в фагосому, а в экстраклеточное пространство. Происходит мобилизация как кислородзависимых бактерицидных систем нейтрофила, так и агрессивных белков азурофильных гранул (эластазы, миелопероксидазы, катионных белков, металлопротеиназ и др.) [4].

Особый интерес представляют катионные анти-микробные пептиды дефензины (HNP-3) – ключевые молекулы врожденного иммунитета: они проявляют микробицидную активность против широкого спектра вирусов, бактерий и грибов. Изучение их как потенциальных «антибиотиков животного происхождения» показало, что HNP-3 обладают спектром неоднозначных дополнительных эффектов: являются модуляторами воспаления, а также оказывают токсическое действие в отношении собственных как трансформированных, так и неизмененных клеток [3, 5, 14, 15].

Организм способен защищаться от повреждения медиаторами нейтрофилов при помощи ингибиторов: α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина, антитромбина III и других плазменных белков [1], динамика которых при развитии ОРДС достаточно изучена [10, 11]. В имеющихся исследованиях упускаются из внимания взаимоотношения между агрессивными медиаторами нейтрофилов и их локальными легочными ингибиторами, активность которых определяет, произойдет ли повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны.

Уникальным источником «антимедиаторов» воспаления в легких являются секреторные бронхиолярные клетки (клетки Клара), которые также необходимы для восстановления легочного эпителия при повреждении [12]. Точные функции их секрета, основным компонентом которого является белок клеток Клара (CC16), до конца не известны, но появляется все больше свидетельств того, что он играет локальную иммуносупрессивную и противовоспалительную роль. CC16 обладает антипротеазной активностью, особенно по отношению к эластазе нейтрофилов и трипсину, ингибирует фосфолипазу A_2 и фактор активации тромбоцитов, подавляет продукцию IFN- γ , модулирует синтез сурфактанта, способен связывать фосфолипиды, ксенобиотики [2, 12].

Целью нашей работы было изучение медиаторных взаимодействий на этапах развития воспаления, вызванного вирусом A/H1N1: от неосложненного гриппа – к пневмонии, вплоть до развития ОРДС.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 52 больных, находившихся на лечении в стационарах г. Читы во время эпидемии гриппа 2009-2010 гг., обоего пола, в возрасте от 19 до 40 лет. Исследования проводились после получения письменного согласия пациентов, работа была одобрена локальным этическим комитетом Читинской медицинской академии. Диагноз пандемического гриппа A/H1N1 был верифицирован путем обнаружения вируса в назофарингиальных мазках (методом полимеразной цепной реакции) либо в случае нарастания

в сыворотке крови антител к его антигенам. Для сравнения исследовались три группы: 1 группа – больные гриппом тяжелого течения в форме трахеобронхита без осложнений (n=16); 2 группа – больные гриппом, осложненным внебольничной полисегментарной пневмонией средней степени тяжести (n=20); 3 группу составили больные гриппом, осложненным тяжелой пневмонией, приведшей к развитию ОРДС I-II стадий (n=16). ОРДС диагностировали в соответствии с критериями, рекомендованными Американско-Европейской Согласительной Конференцией, его стадии выделяли по клинической классификации, являющейся модифицированной методикой J.F.Murray [10]. У 14 из 16 больных последней группы наступил летальный исход от нарастающей острой дыхательной недостаточности. У всех погибших диагноз был подтвержден морфологическим исследованием. Кроме того, у умерших диагноз гриппа A/H1N1 уточнялся дополнительно путем обнаружения в секционных образцах тканей антигенов вируса методом полимеразной цепной реакции в лабораториях ФГУ «Центр Госсанэпиднадзора по Забайкальскому краю» г. Читы и ФГУП «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор" Роспотребнадзора», г. Новосибирска. По результатам аутопсий вирусная пневмония выявлялась у 75% умерших, вирусно-бактериальная – у 24,5%, наиболее частой причиной ко-инфекции был *Staphylococcus aureus*. В качестве контроля использовалась кровь доноров соответствующего возраста (n=16).

Объектом исследования служила плазма крови, которая забиралась на 2-5 сутки болезни. Концентрации исследуемых веществ определяли методом иммуноферментного анализа фирменными наборами по протоколам производителей: нейтрофильных α -дефензинов (HNP-3), эластазы и миелопероксидазы (MPO) – «Nycult biotech» (Нидерланды); CC16 – «BioVender» (Чехия).

Статистическая обработка проведена с использованием пакета программ BIostat. При сравнении групп использовался критерий Манна-Уитни, различия считали значимыми при $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного (25-й и 75-й перцентили) интервала.

Результаты исследования и их обсуждение

На этапах развития воспалительного процесса, вызванного гриппозной инфекцией, динамика содержания повреждающих медиаторов нейтрофилов имела отличия: уровень HNP-3 имел не линейный характер, а концентрация эластазы и MPO нарастала (табл. 1). Развитие неосложненного гриппа сопровождалось увеличением, более чем вдвое, содержания в крови нейтрофильных α -дефензинов ($p=0,000$). При присоединении пневмонии концентрация HNP-3 уменьшалась по сравнению с больными неосложненным гриппом ($p=0,045$), но оставалась выше, чем у здоровых ($p=0,006$). В случае развития ОРДС, количество HNP-3 оставалось таким же, как у пациентов с пневмонией ($p=0,85$).

Таблица 1

Концентрация агрессивных медиаторов нейтрофилов на этапах развития заболевания (Ме 25÷75)

Медиатор	Здоровые	Неосложненный грипп	Пневмония	ОРДС
HNP-3, мкг/мл	1,4 (0,5÷2,2)	3,5 (3,2÷9,9) Z=3,7; p=0,000*	2,4 (1,8÷3,5) Z=2,7; p=0,006* Z=2,0; p ₁ =0,045*	2,3 (1,9÷3,8) Z=2,5; p=0,013* Z=2,3; p ₁ =0,023* Z=0,2; p ₂ =0,85
Эластаза, нг/мл	57,8 (16,0÷66,5)	99,9 (79,2÷134,9) Z=3,1; p=0,002*	206,1 (119,3÷265,4) Z=3,8; p=0,000* Z=2,6; p ₁ =0,008*	199,4 (137,7÷271,9) Z=3,8; p=0,000* Z=2,8; p ₁ =0,004* Z=0,2; p ₂ =0,81
MPO, нг/мл	71,1 (66,7÷80,3)	84,8 (79,8÷92,9) Z=2,9; p=0,004*	102,7 (92,2÷142,3) Z=3,9; p=0,000* Z=2,4; p ₁ =0,01*	111,9 (78,4÷122,6) Z=3,2; p=0,002* Z=1,9; p ₁ =0,05* Z=0,4; p ₂ =0,68

Примечание: здесь и в следующей таблице p – значение различий в сравнении со здоровыми лицами, p₁ – значение различий в сравнении с больными неосложненным гриппом, p₂ – значение различий в сравнении с больными пневмонией средней степени тяжести, Z – коэффициент Манна-Уитни, * – статистически значимые различия.

Концентрация нейтрофильной эластазы уже при неосложненном гриппе была почти вдвое выше, чем у здоровых лиц (p=0,002), а при развитии пневмонии она увеличивалась в 4 раза (p=0,000). При этом формирование ОРДС I-II стадий не сопровождалось дополнительным ростом уровня фермента (p=0,81).

Содержание MPO в плазме крови также увеличивалось в ряду: *здоровые – больные неосложненным гриппом* (p=0,004) – *пациенты с пневмонией* (p=0,01); при развитии ОРДС оно оставалось таким же, как при пневмонии средней степени тяжести (p=0,68). При этом степень прироста концентрации MPO была мень-

шей, чем эластазы, и не превышала 50% от содержания медиатора у здоровых лиц (табл. 1).

При параллельном изучении содержания CC16 в плазме крови обнаружено (табл. 2), что у пациентов с неосложненной гриппозной инфекцией и больных пневмонией средней степени тяжести оно оставалось на уровне здоровых лиц (p=0,55 и p=0,28, соответственно). При развитии ОРДС количество CC16 резко снижалось не только по сравнению со здоровыми, но и страдающими другими формами гриппа (при всех сравнениях p=0,000).

Таблица 2

Изменения содержания белка клеток Клара на этапах развития заболевания (Ме 25÷75)

Показатель	Здоровые	Неосложненный грипп	Пневмония	ОРДС
CC16, нг/мл	18,2 (15,7÷20,4)	19,3 (15,7÷26,8) Z=0,6; p=0,55	20,2 (16,5÷21,6) Z=1,0; p=0,28 Z=0,1; p ₁ =0,9	8,5 (6,6÷11,8) Z=4,7; p=0,000* Z=4,1; p ₁ =0,000* Z=5,0; p ₂ =0,000*

Полученные результаты, на наш взгляд, свидетельствуют о следующих процессах. Как известно, нейтрофильные лейкоциты являются первым эшелонem защиты организма от инфекции. Интенсивная адгезия нейтрофилов, ведущая к их гиперактивации, инициирует высвобождение медиаторов в экстраклеточное пространство [4], поэтому возможен рост их концентрации в системном кровотоке, что и было нами зафиксировано.

При высокопатогенном гриппе A/H1N1 даже в случаях относительно локального процесса (неосложненный грипп в форме трахеобронхита) мы наблюдали повышение общего микробцидного потенциала – в плазме крови нарастал уровень всех исследуемых медиаторов нейтрофилов, причем самым значительным

было увеличение дефензинов (в 2,5 раза). Можно предположить, что при этой форме заболевания уничтожение вируса совершалось в том числе за счет синергического действия исследуемых веществ: повреждения капсида вируса и нарушения его репликации α -дефензинами; расщепления эластазой белковых компонентов вирионов; микробцидного эффекта мощных галогенсодержащих окислителей, образуемых при активации MPO [1, 3, 5, 7]. Безусловно, при указанных процессах происходило воздействие медиаторов полиморфноядерных лейкоцитов на собственные структуры, но, учитывая, что у этих пациентов не развивалось осложнений, оно уравновешивалось локально, в том числе эффектами CC16. Отметим, что на этой стадии процесса каскад вторичной альтерации,

инициированный нейтрофильной инфильтрацией, сдерживался СС16 в концентрациях, не отличающихся от здоровых лиц.

Одним из механизмов повреждения ткани легких при гриппозной пневмонии являлось дополнительное увеличение концентраций эластазы и МРО. Учитывая, что в этом случае уровень СС16 по-прежнему не изменялся, можно предположить возникновение относительного дефицита его локальных протективных свойств. Уменьшение содержания HNP-3 (по сравнению с неосложненным гриппом) при развитии вирусной пневмонии, скорее всего, запускало следующие звенья патогенеза. С одной стороны, при такой динамике дефензинов ослабевал как местный, так и общий микробицидный потенциал, что, возможно, приводило к более активному размножению возбудителя. С другой стороны, действие HNP-3 не ограничивается только противомикробными свойствами. Дефензины являются мощными хемоаттрактантами для моноцитов, а также обеспечивают эффекторную фазу адаптивного иммунитета посредством рекрутирования Т-лимфоцитов [3, 5]. Эластаза и МРО, напротив, увеличивают в очаге концентрацию низкомолекулярных пептидов, фрагментируя белки собственных структур, что привлекает новые генерации полиморфноядерных лейкоцитов. В итоге уменьшение содержания HNP-3 на фоне прироста эластазы и МРО, вероятно, приводило к нарушению смены клеточных субпопуляций в очаге воспаления легочной паренхимы, увеличению степени ее нейтрофильной инфильтрации и повреждения. В свою очередь, причина уменьшения концентрации дефензинов при пневмонии, по сравнению с неосложненным гриппом, неясна и требует дальнейшего исследования.

Избыточная аккумуляция полиморфноядерных лейкоцитов в легочных капиллярах и паренхиме приводит к повреждению компонентов сурфактанта, базальной мембраны альвеол, эндотелиоцитов. Нарушение целостности альвеолярно-капиллярной мембраны при ОРДС происходило на фоне гриппозной пневмонии не за счет прироста концентраций эластазы и МРО, а вследствие значительного (более чем в 2 раза) уменьшения содержания СС16. «Несдерживаемая» эластаза в околкеклеточном пространстве деградирующей нейтрофилов производила разрушение окружающих белков: расщепляла эластиновые и коллагеновые волокна базальной мембраны эндотелия, а также межклеточные контакты в эндотелии и эпителии, вызывая геморагии в микрососудах [1, 4], что также характерно для патогенеза ОРДС [10].

Учитывая, что системное ингибирование аутоагрессивных свойств дефензинов и эластазы происходит за счет одних и тех же механизмов (связывание с α_1 -антитрипсином, α_2 -макроглобулином, альбуминами и другими белками) [1, 3, 4], можно предположить, что и локально в легких они также идентичны – это взаимодействие с СС16 бронхиолярного секрета. Следуя этой гипотезе, мы считаем, что зафиксированное снижение концентрации СС16 при ОРДС, приводило не

только к лавинообразному нарастанию эффектов лейкоцитарных протеаз, но и HNP-3. Локально в паренхиме легких дефензины оказывали цитотоксическое действие, а в кровотоке – прокоагулянтное. В ряде работ показано, что HNP-3 способен взаимодействовать с гепарином, нейтрализуя его; ингибировать фибринолиз путем конкуренции с плазмином за связывание с фибрином [3, 5, 14]. Эти свойства дефензинов, вероятно, вносили свой вклад в развитие ДВС-синдрома – неотъемлемой части патогенеза ОРДС.

В некоторых исследованиях СС16 рассматривается как потенциальный периферийный маркер повреждения респираторного эпителия в целом [2], но, безусловно, он отражает и состояние самих нереснитчатых бронхиолярных клеток Клара. Известно, что после окончания постнатального роста эпителий легких переходит в стационарное состояние с очень низкой скоростью обновления, но его повреждение стимулирует быстрое восстановление. Доказано, что именно клетки Клара являются прогениторными для легочного эпителия: они способны как к самообновлению, так и порождению реснитчатых клеток в терминальных бронхиолах; их активация является обязательным компонентом репаративных процессов [13]. Обнаруженное нами значительное уменьшение концентрации СС16 при ОРДС свидетельствует о повреждении клеток Клара, что в последующем приведет к нарушениям регенерации. Вероятно, этот механизм лежит в основе развития фиброза и эмфиземы легких, описанных у выживших после перенесенного дистресс-синдрома.

Выводы

1. Одним из механизмов развития пневмонии при гриппозной инфекции является снижение концентрации α -дефензинов, а также повышение уровня нейтрофильной эластазы и МРО с относительным дефицитом белка клеток Клара.

2. Уменьшение содержания СС16 в плазме крови может служить одним из маркеров развития дистресс-синдрома на фоне пневмонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.В., Поливанова А.Э. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания // Пульмонология. 2006. №5. С.74–79.
2. Боркина А.Н. Роль клеток Клара в гистофизиологии бронхиолярного эпителия и их значение в развитии легочной патологии // Пульмонология. 2007. №5. С.94–99.
3. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека // Иммунопатол., аллергол., инфектол. 2008. №2. С.31–40.
4. Галкин А.А., Демидова В.С. Роль адгезии в активации нейтрофилов и цитотоксическом взаимодействии нейтрофилов с эндотелием // Успехи соврем. биол. 2011. Т.131, №1. С.62–78.
5. Катионные противомикробные пептиды как молекулярные факторы иммунитета / В.Н.Кокряков [и

др.] // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2006. №2. С.98–105.

6. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А(Н1N1) в городе Чите / С.Э. Лапа [и др.] // Итоги эпидемии гриппа А/Н1N1: сборник трудов всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Чита, 26–27 октября 2010 г.: ЧГМА, 2010. С.152–154.

7. Мальцева В.Н., Сафронова В.Г. Неоднозначность роли нейтрофила в генезе опухоли // Цитология. 2009. Т.51, №6. С.467–474.

8. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами / В.В.Мороз [и др.] // Общая реаниматол. 2011. Т.VII, №4. С.5–15.

9. Об усилении мероприятий в группах риска в период пандемического распространения гриппа // Письмо Роспотребнадзора №01/16326-9-23 от 01.11.2009. URL: <http://www.38.rospotrebnadzor.ru/documents/ros/letters/11728/> (дата обращения: 15.10.2011).

10. Острый респираторный дистресс-синдром: практическое руководство / под ред. Б.Р.Гельфанда, В.Л.Кассиля. М.: Литтера. 2007. 232 с.

11. Медиаторные взаимодействия при остром респираторном дистресс-синдроме / К.А.Павлов [и др.] // Общая реаниматол. 2007. Т.III, №5–6. С.208–212.

12. Романова Л.К., Горячкина В.Л. Цитофизиология секреторных бронхиолярных клеток легкого – источника «антимедиаторов» воспаления // Арх. патол. 1999. Т.61, №2. С.20–27.

13. The role of Scgb1a1+ and Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium / E.L.Rawlins [et al.] // Cell Stem Cell. 2009. Vol.4, №6. P.525–534.

14. Human defensins / J.J.Schneider [et al.] // J. Mol. Med. 2005. Vol.83, №8. P.587–595.

15. Multiple role of antimicrobial defensins, cathelicidins and eosinophil-derived neurotoxin in host defense / D.Yang [et al.] // Annu. Rev. Immunol. 2004. Vol.22. P.181–215.

REFERENCES

1. Aver'yanov A.V., Polivanova A.E. *Pul'monologiya* 2006; 5:74–79.

2. Borkina A.N. *Pul'monologiya* 2007; 5:94–99.

3. Budikhina A.S., Pinegin B.V. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* 2008; 2:31–40.

4. Galkin A.A., Demidova V.S. *Uspekhi sovremennoi biologii* 2011; 131(1):62–78.

5. Kokryakov V.N., Koval'chuk L.V., Aleshina G.M., Shamova O.V. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunobiologii* 2006; 2:98–105.

6. Lapa S.E., Rodina N.N., Skripchenko E.M., Dorozhkova A.A., Pintusov V.I. *Itoги epidemii griппa A/H1N1: sbornik trudov vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* (Results of an epidemic of influenza A/H1N1: Proceedings of the All-Russian Conference). Chita; 2010: pp.152–154.

7. Mal'tseva V.N., Safronova V.G. *Tsitologiya* 2009; 51(6):467–474.

8. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Golubev A.M., Yakovlev V.N., Alekseev V.G., Bulatov N.N., Smelaya T.V. *Obshchaya reanimatologiya* 2011; 7(4):5–15.

9. *Pis'mo Rospotrebnadzora №01/16326-9-23 ot 01.11.2009 «Ob usilenii meropriyatiy v gruppakh riska v period pandemicheskogo rasprostraneniya griппa»* (The letter of Russian consumer supervision board «On strengthening activities at risk population during pandemic of influenza» №01/16326-9-23 from 01.11.2009). Available at: <http://www.38.rospotrebnadzor.ru/documents/ros/letters/11728/>.

10. Gelfand B.R., Kassil' V.L., editors. *Ostryy respiratornyy distress-sindrom: prakticheskoe rukovodstvo* [Acute respiratory distress syndrome: practical manual]. Moscow: Littera; 2007.

11. Pavlov K.A., Dubova E.A., Mishnev O.D., Shchegolev A.I. *Obshchaya reanimatologiya* 2007; 3(5-6):208–212.

12. Romanova L.K., Goryachkina V.L. *Arkhiv patologii* 1999; 61(2):20–27.

13. Rawlins E.L., Okudo T., Xue Y., Brass D.M., Auten R.L., Hasegawa H., Hogan B.L.M. The role of Scgb1a1+ and Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium. *Cell Stem Cell* 2009; 4(6):525–534.

14. Schneider J.J., Unholzer A., Schaller M., Schäfer-Korting M., Korting H.C. Human defensins. *J. Mol. Med. (Berl.)* 2005; 83(8):587–595.

15. Yang D., Biragyn A., Hoover D.M., Lubkowski J., Oppenheim J.J. Multiple role of antimicrobial defensins, cathelicidins and eosinophil-derived neurotoxin in host defense. *Annu. Rev. Immunol.* 2004; 22:181–215.

Поступила 29.12.2011

Контактная информация

Елена Владимировна Пруткина,

канд. мед. наук, асс. кафедры патологической физиологии,

672090, г. Чита, ул. Горького, 39-А.

E-mail: lenap75@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Elena V. Prutkina,

Assistant of Department of Pathological Physiology,

Chita State Medical Academy,

39-A Gor'kogo Str., Chita, 672090, Russian Federation.

E-mail: lenap75@mail.ru