

А.Т. Подколзин, Т.А. Коновалова, М.Л. Яковенко, С.И. Браславская, Г.А. Шипулин

Астровирусная инфекция в Российской Федерации

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Астровирусная инфекция рассматривается как одна из наиболее распространенных причин гастроэнтеритов у детей. В данной работе изучали распространенность, молекулярную эпидемиологию и клинические проявления астровирусной инфекции у госпитализированных детей на различных территориях Российской Федерации в период 2004–2010 гг.

Ключевые слова: *астровирусы человека, молекулярная биология, таксономия*

Astroviral Infection in Russian Federation

A. T. Podkolzin, T. A. Konovalova, M. L. Yakovenko, S. I. Braslavskaya, G. A. Shipulin

Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow, Russia

The astroviral infections are considered among the most common pathogens of gastroenteritis in children. The incidence, molecular epidemiology and clinical manifestations of the astrovirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis, in various areas of the Russian Federation from 2004 to 2010 was determined.

Key words: *human astrovirus (HAstV), molecular biology, taxonomy*

Введение

Семейство Astroviridae представлено мелкими (28–30 нм) вирионами, лишенными липидной оболочки и содержащими одноцепочечную РНК позитивной полярности. Спектр естественных хозяев, от которых изолировались представители Astroviridae, довольно широк и включает различные виды птиц (куры, индейки, голуби) и млекопитающих (коровы, свиньи, овцы, куньи, кошки, собаки, мыши и крысы, летучие мыши, ластоногие, дельфины и касатки). В настоящее время в составе семейства выделяют 2 рода – Avastrovirus и Mamastrovirus [12]. Астровирусы человека (HAstV) являются классическими представителями Mamastrovirus, вызывающими многочисленные острые диарейные заболевания у детей первых лет жизни.

До 2008 г. HAstV считались единственными возможными возбудителями астровирусной инфекции у человека. Однако в 2008 г. от пациентов с острой диареей были изолированы 2 новые группы астровирусов (VA/HMO и MLB), не относящихся к классическим HAstV (non-HAstV) [3–7, 10]. Случаи выявления у человека астровирусов, отличных от HAstV заставляют более внимательно изучать роль астровирусов животных в качестве естественного банка генетической информации для рекомбинационной изменчивости HAstV. Временная и географическая нестабильность популяции HAstV отражает процессы смены доминирующих типов возбудителей. Данные процессы на территории РФ важны для понимания закономерностей циркуляции астровирусов в Евразии в целом.

Организация исследования

В исследование были включены дети в возрасте до 14 лет, госпитализированные в стационары Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Ма-

хачкалы, Тюмени, Челябинска, Ижевска и Хабаровска с острыми кишечными инфекциями в период с октября 2008 г. по ноябрь 2010 г. Обязательным условием включения детей в исследуемую группу было подписание родителями (родственниками) протокола информированного согласия на участие в исследовании. У части пациентов проводился анализ клинической симптоматики заболевания. Образцы фекалий собирались в первый день госпитализации и сохранялись в фосфатно-солевом буфере, содержащем 20% глицерола, при температуре от -15 до -20°C не более 30 дней. Исследование образцов проводилось в лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии острых кишечных инфекций ОМДиЭ ФБУН "ЦНИИ эпидемиологии" Роспотребнадзора (Москва).

Лабораторная диагностика

Детекция HAstV проводилась с использованием набора реагентов "АмплиСенс® Рибопреп", "АмплиСенс® Реверта-L Kit", "АмплиСенс® ОКИ-скрин-FL" (ФБУН "ЦНИИ эпидемиологии" Роспотребнадзора) в соответствии с инструкцией производителя. Для выявления астровирусов млекопитающих (mammalian astroviruses) использовалась методика амплификации участка ORF1b (507 п. о.) с применением busted ПЦР с разделением реакционных смесей в одной пробирке.

Использовались AstV-специфичные прямой и обратный олигонуклеотиды в концентрации 360 нмоль/л (AsFOu1 – G(G/C)ICAATGTGGITGG(T/A)C, AsFOu2 – GCCCAAGTTGGTTGGAC и AsROu – C(T/C)CAGG(C/T)TTIACCCACAT (1-й раунд), AsFIn1 – G(G/C)ICAATGTGGITGG(T/A)C(A/C)CC, AsFIn2 – GCCCAAGTTGGTTGGACCCC и AsRIn – C(T/C)CAGG(C/T)TTIACCCACATICCAA (2-й раунд)). Условия амплификации на приборах с актив-

Контактная информация:

Подколзин Александр Тихонович, канд. мед. наук; e-mail: apodkolzin@pcr.ru

ным регулированием: при 95°C – 15 мин; 15 циклов при 95°C – 15 с, 54°C – 15 с, 72°C – 20 с (1-й раунд); и 30 циклов при 95°C – 15 с, 60°C – 15 с, 72°C – 20 с (2-й раунд).

Филогенетический анализ

Аmplификацию и прямое секвенирование участка гена капсида HAstV выполняли с использованием олигонуклеотидов Mon244, Mon245, описанных ранее [13].

Для филогенетического анализа non-HAstV использовали амплификацию участка ORF1b–ORF2, олигонуклеотиды AsFIn1, AsFIn2 и As4300R – TGGTC-CICCCCTCCAAA (807 п. о.); As4300F – TGGAG-GGGIGGACCCAAA и As4950R – TTGGTGTCTGTTI-ACCACCA (650 п. о.). Условия амплификации на приборах с активным регулированием: при 95°C – 15 мин; 42 цикла при 95°C – 15 с, 60°C – 15 с, 72°C – 20 с.

В исследование были включены нуклеотидные последовательности 110 изолятов астровирусов, исследованных авторами (51 изолят – при выполнении данной работы, и 59 исследованных авторами ранее), а также другие нуклеотидные последовательности изолятов HAstV, выделенные на территории РФ и представленные в базе нуклеотидных последовательностей GenBank.

Филогенетический анализ проводился с применением следующего программного обеспечения: модуля AlignX пакета Vector NTI (AlignX modules Vector NTI software) и MEGA (версия 4.0) [16].

Информация о нуклеотидных последовательностях изолятов астровирусов, исследованных в работе доступна в международном банке генетических последовательностей GenBank (JX083239–JX083289).

Результаты

В период 2004–2010 гг. HAstV на территории РФ в основном были представлены генотипами HAstV 1d (33,2%), 1b (19,9%), 1a (15,6%), 2 (12,9%) и 4 (11,7%). Другие генотипы были представлены единичными изолятами: HAstV генотипа 3 – 5 изо-

лятов, HAstV 5 – 4 изолята, HAstV 6 – 1 изолят и HAstV 8 – 6 изолятов. HAstV генотипа 7 не выявлялись (рис. 1).

Для выявления возможных территориальных особенностей в распространении различных генотипов HAstV была проведена оценка их распределения в городах европейской части РФ (Москва, Санкт-Петербург, Нижний Новгород, Тула) и Западно-Сибирской равнины (Новосибирск, Тюмень, Челябинск) (рис. 2). На этих территориях было выделено 95,2% изолятов HAstV, изучавшихся в работе.

Данные о распределении различных генотипов HAstV в 2003–2006, 2007–2008 и 2009–2010 гг. в городах европейской части РФ и Западно-Сибирской равнины представлены в табл. 1. Филогенетический анализ данных изолятов приведен на рис. 1.

Синдромальные диагнозы у пациентов с астровирусной инфекцией имели следующее распределение: острый гастроэнтерит – 28,6%, острый энтерит – 22,9%, острый энтероколит (ОЭК) и гастроэнтероколит (ОГЭК) – по 20,0% и острый гастрит – 8,6%.

Данные о выраженности лихорадочной реакции и диареи приведены в табл. 2.

Особенности клинической симптоматики у пациентов с астровирусной инфекцией, вызванной различными генотипами HAstV, представлены в табл. 3.

Изолят № 17736 (non-HAstV) был выделен от девочки в возрасте 1 год 8 мес, госпитализированной в детский стационар Москвы с острой кишечной инфекцией в сентябре 2010 г., изолят № 18001 (non-HAstV) – от мальчика, госпитализированного в детский стационар Москвы с острой кишечной инфекцией в ноябре 2010 г. (данные анамнеза недоступны). Филогенетический анализ указанных изолятов приведен на рис. 3. В обоих случаях non-HAstV выявлялись у детей без сочетания с другими патогенами.

Обсуждение

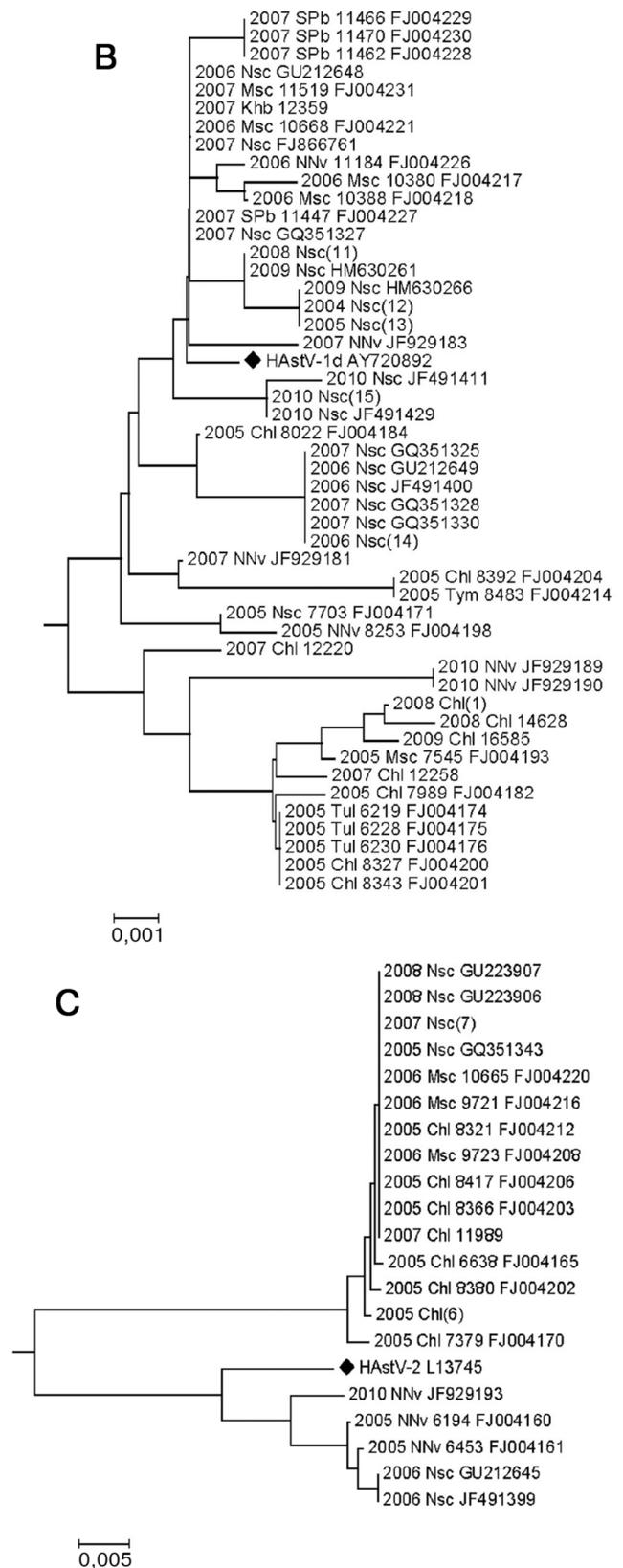
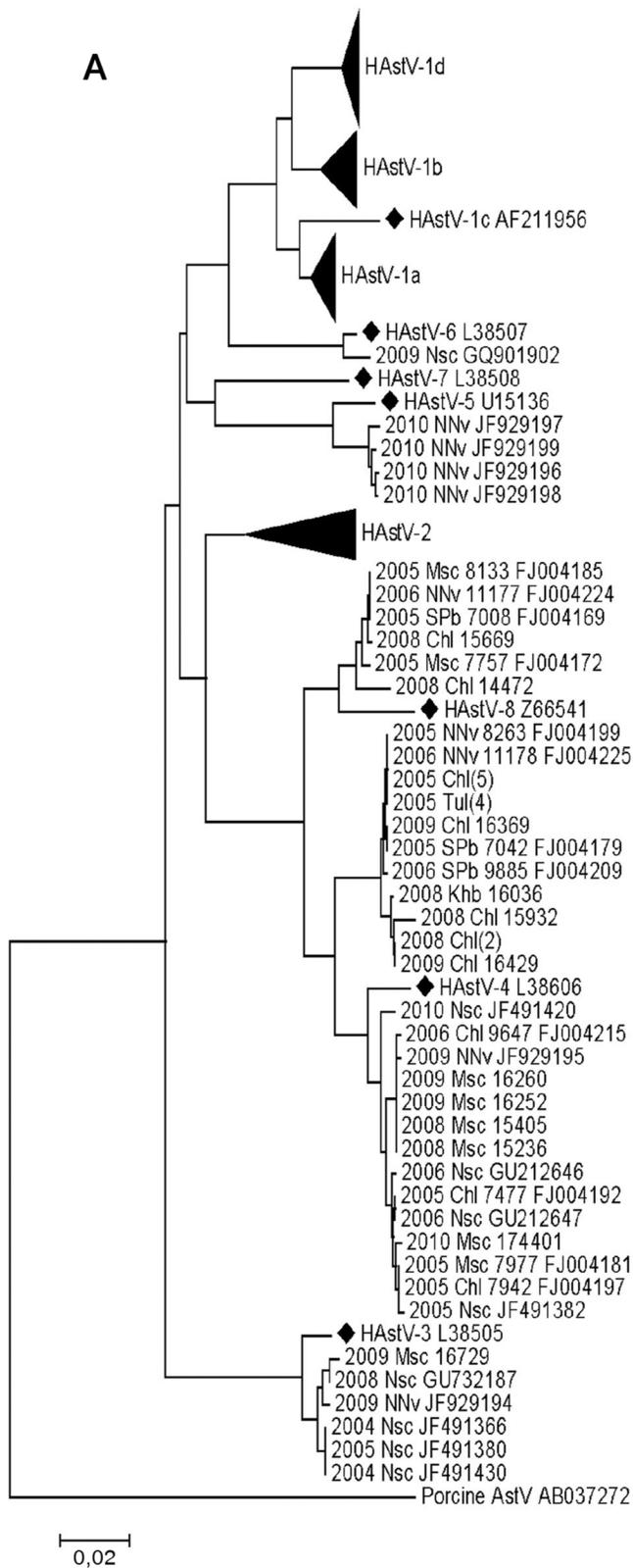
В 2008–2010 гг. частота выявления астровирусов среди госпитализированных детей составляла 2,9%, что несколько выше, чем в других исследованиях,

Таблица 1

Выявление различных генотипов HAstV по годам на различных территориях РФ

HAstV-генотип	Северо-Европейский регион РФ (Москва, Санкт-Петербург, Нижний Новгород, Тула, Ижевск)			Города Западно-Сибирской равнины (Новосибирск, Тюмень, Челябинск)			Сумма n (%)*
	2004–2006	2007–2008	2009–2010	2004–2006	2007–2008	2009–2010	
1a	5	2	5	2	6	20	40 (15,6)
1b	12	0	2	17	18	2	51 (19,9)
1c	0	0	0	0	0	0	0
1d	9	7	2	26	18	23	85 (33,2)
2	5	0	1	14	13	0	33 (12,9)
3	0	0	2	3	1	0	6 (2,3)
4	8	2	4	9	4	3	30 (11,7)
5	0	0	4	0	0	0	4 (1,6)
6	0	0	0	0	0	1	1 (0,4)
7	0	0	0	0	0	0	0
8	4	0	0	0	2	0	6 (2,3)
Всего ...	43	11	20	71	62	49	256

Примечание. * – в таблицу не включены 13 изолятов HAstV по территориальному признаку: HAstV 1b (4 – Хабаровск 2007–2008, 5 – Махачкала 2004–2006, 2 – Махачкала 2008), HAstV 1d (1 – Хабаровск 2007) и HAstV 4 (1 – Хабаровск 2008).



проведенных в Европе [9, 11, 15]. HAstV генотипа 1 доминировали на территории РФ, что ранее было показано для Западной Сибири [1]. В общем распределении генотипов астровирусов на территории европейской части РФ и городов Западно-Сибирской равнины за весь период наблюдений достоверные различия не

выявлены. После 2008 г. отмечается снижение доли генотипов 1b и 2 HAstV и увеличение доли HAstV 1a-генотипа. Наибольшее число изолятов HAstV 1a-генотипа, сходных с выявленными в России в 2010–2011 гг., было изолировано в Китае в 2005–2007 гг. (данные не представлены).

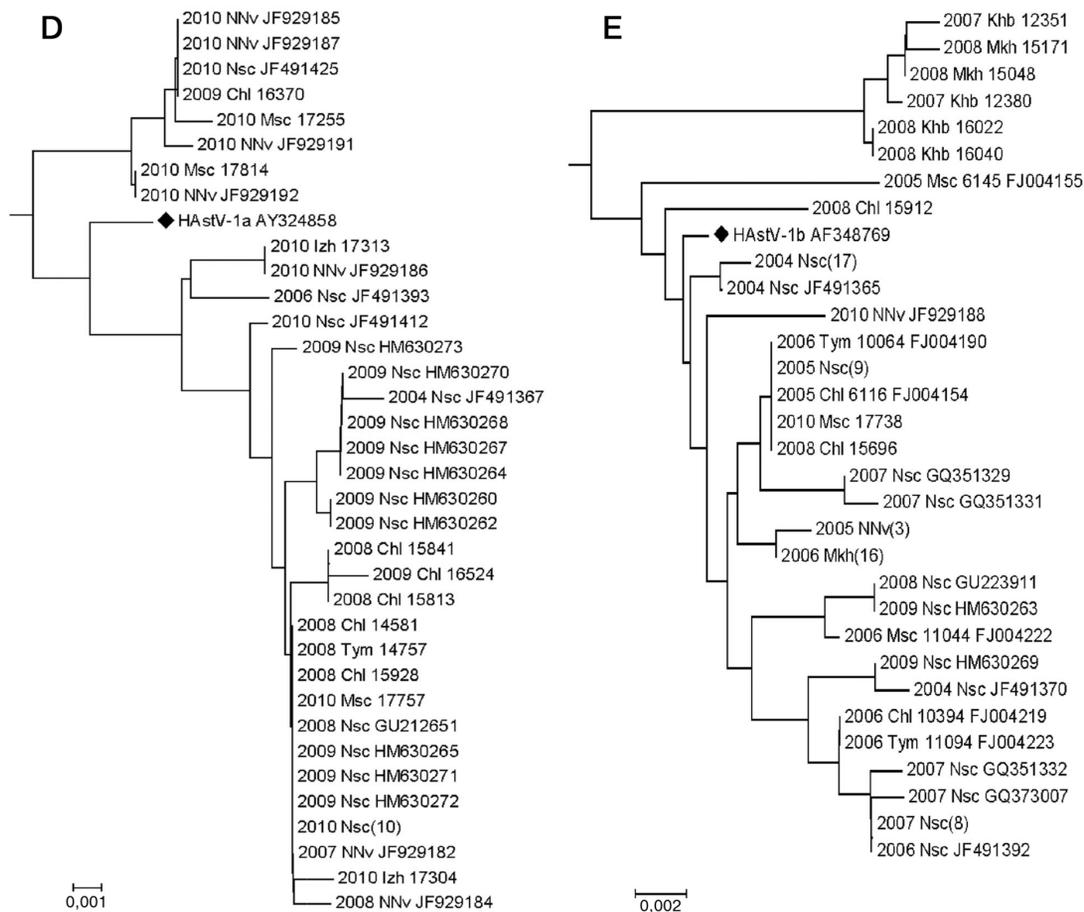


Рис. 1. Дендрограмма нуклеотидных последовательностей HAstV, изолированных на территории РФ в 2003–2010 гг. (NJ p-distance 341 б. п. (1–341, AY324858). Черным маркером выделены референтные штаммы. А – весь комплекс генотипов HAstV, В – HAstV-1d, С – HAstV-2, D – HAstV-1a, E – HAstV-1b. Сокращенные обозначения городов Chl – Челябинск, Izh – Ижевск, Khb – Хабаровск, Mkh – Махачкала, Msc – Москва, NNv – Нижний Новгород, Nsc – Новосибирск, SPb – Санкт-Петербург, Tul – Тула, Tum – Тюмень. Группы HAstV с гомологичными на исследуемом участке последовательностями: **1** – 2008 Chl 14481, 14561, 14573, 14589, 15678; **2** – 2008 Chl 15900, 15963, 14587; **3** – 2005 NNv FJ004156-FJ004159, FJ004162-FJ004164, FJ004166-FJ004168; **4** – 2005 Tul FJ004173, FJ004177, FJ004178; **5** – 2005 Chl FJ004180, FJ004194, FJ004207; **6** – 2005 Chl FJ004183, FJ004195, FJ004196, FJ004205, FJ004213; **7** – 2007 Nsc GU212650, GQ373009-GQ373012, JF491401, FJ829070, GQ351336, GQ351341, GQ351342; **8** – 2007 Nsc GQ373004, GQ373005, GQ373006, GQ373008, GQ373013, GQ351326, GQ351333-GQ351335, GQ351337-GQ351340; **9** – 2005 Nsc GU212644, JF491384-JF491390; **10** – 2010 Nsc JF491403-JF491405, JF491408-JF491410; **11** – 2008 Nsc GU223908-GU223910, GU223912, GU223913; **12** – 2004 Nsc JF491368-JF491372; **13** – 2005 Nsc JF491377-JF491379, JF491381, JF491383; **14** – 2006 Nsc JF491391, JF491394-JF491398; **15** – 2010 Nsc JF491402, JF491406, JF491407, JF491413-JF491419, JF491421-JF491424, JF491426-JF491429; **16** – 2006 Mkh FJ004186-FJ004189, FJ004210; **17** – 2004 Nsc JF491373-JF491376.

Таблица 2

Выраженность лихорадки и диареи у пациентов с астровирусной инфекцией в распределении по дням болезни (по данным обследования 42 пациентов)

Признак	Выраженность признака	Частота регистрации по дням заболевания, %				
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Температура тела, °	< 37,0	22,73	27,27	31,82	45,45	50,00
	37,0-37,5	36,36	40,91	50,00	45,45	43,18
	37,6–38,0	15,91	13,64	9,09	6,82	2,27
	38,1-38,5	9,09	9,09	4,55	0,00	0,00
	38,6-39,0	11,36	9,09	4,55	2,27	4,55
	> 39	4,55	0,00	0,00	0,00	0,00
Частота стула	> 10	5,0	2,5	5,0	2,5	0,0
	6–10	20,0	20,0	20,0	7,5	5,0
	3–5	42,5	35,0	17,5	25,0	25,0
	< 3	32,5	37,5	57,5	57,5	50,0
Консистенция стула	Отсутствие стула	0,0	5,0	0,0	7,5	20,0
	Водянистый	7,3	12,2	4,9	0,0	0,0
	Жидкий каловый	73,2	58,5	53,7	41,5	17,1
	Кашецеобразный	9,8	12,2	19,5	29,3	41,5
	Оформленный	9,8	17,1	22,0	22,0	26,8
	Отсутствие стула	0,0	0,0	0,0	7,3	14,6

Особенности клинической симптоматики астровирусной инфекции, вызванной различными генотипами HAstV

Гено-тип HAstV	Число пациентов с данным генотипом	Длительность лихорадки, дни	Число пациентов с изучаемым признаком												Частота стула в день
			T > 38°	T < 38°	T < 37°	симптоматика колита	эксикоз I/II	токсикоз I/II	слизь в стуле	кровь в стуле	боли в животе	рвота	водянистый стул	жидкий каловый стул	
1b	12	6,8	4	7	1	3	2/2	3/0	5	1	5	7	2	8	3,7
1d	10	5,5	4	4	2	4	0	0	5	2	3	6	1	8	5,8
2	10	3,1	4	4	2	1	0	0	2	0	8	6	2	7	5,0
4	7	6,7	1	6	0	5	1/0	0/1	4	0	5	1	1	4	8,0

Примечание. T – температура тела.

Обращает на себя внимание высокая доля пациентов с симптоматикой колита (40% – сумма синдромальных диагнозов ОЭЖ и ОГЭК). В сочетании с выраженной лихорадочной реакцией в первые дни болезни (фебрильная температура – 25%) данной особенностью можно объяснить достаточно частое эмпирическое назначение антибактериальной терапии у таких пациентов (данные не представлены). Для большей части пациентов характерен стул жидкой каловой консистенции с преимущественной частотой дефекации 3–5 раз в сутки.

Анализ особенностей клинической симптоматики астровирусной инфекции, ассоциированной с различными генотипами астровирусов, затруднен из-за малого количества наблюдений, однако примечательно частое развитие колита (а также высокая кратность стула) при относительно редкой рвоте у пациентов с генотипом 4 астровирусов.

Изолят № 17636 относился к группе VA3/HMO B и имел максимальную гомологию (96,03% по нуклеотидному составу) с изолятом из Нигерии (2007) (GQ415661 на участке 1-1333 п. о.). Изолят № 18001 относился к группе MLB 1 и имел максимальную гомологию (97,97% по нуклеотидному составу) с изолятом из США (2008) (FJ402983 на участке 3067–4249 п. о.). Филогенетическое положение non-HAstV-изолятов, выявленных в работе, представлено на рис. 3.

Non-HAstV являются достаточно редкими клиническими находками. Роль некоторых из этих изолятов в развитии острых диарей ставится авторами под сомнение [8]. Клиническое значение других изолятов, выявляемых при групповой заболеваемости, несомненно [6].

В литературе описаны рекомбинационные события, происходящие между HAstV [18, 19] различных генотипов, а также между HAstV и астровирусами животных [14, 17]. Эти данные позволяют предполагать потенциальное участие астровирусов животных в формировании новых групп астровирусов, потенциально способных адаптироваться к развитию эпидемического процесса среди людей.

Несмотря на отсутствие в настоящее время свидетельств активной циркуляции non-HAstV в человеческой популяции, их отдельные находки в клиническом материале, как и факты получения от животных генетически близких к HAstV изолятов [17], заслуживают самого внимательного изучения.

Благодарности

Авторы выражают глубокую признательность своим коллегам из различных городов России: О.И. Сагаловой, В.Н. Мазене, Г.Н. Ивановой, З.Г. Тагировой, М.Н. Алексеевой, В.П. Молочному.

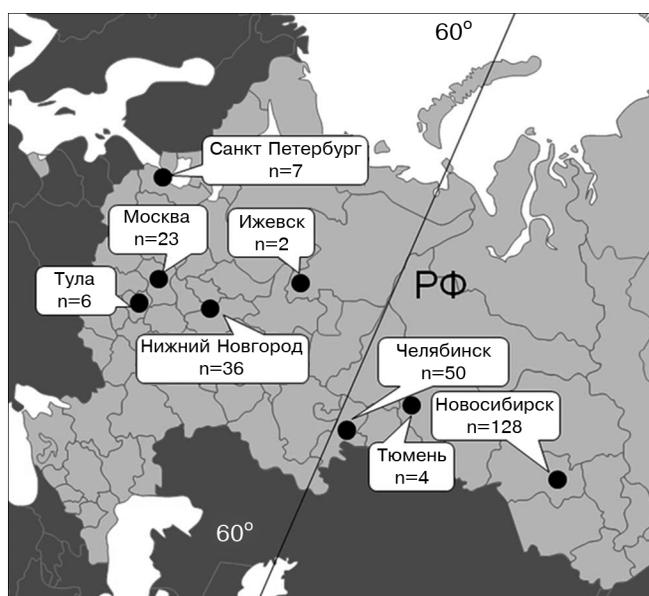


Рис. 2. Территориальное распределение изолятов HAstV, проанализированных в работе.

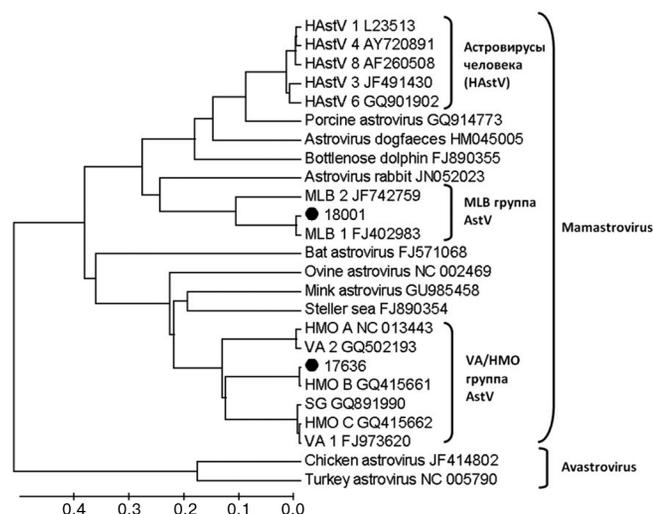


Рис. 3. Дендрограмма аминокислотных последовательностей non-HAstV, изолированных на территории РФ в 2010 г. (выделены черным круглым маркером). (282–509 а. а. L2351, NJ, Poisson correction).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие при проведении данной работы коммерческих ассоциаций, способных вызвать потенциальные конфликты интересов. В период 2005–2008 гг. исследование выполнялось при частичной финансовой поддержке грантом МНТЦ № 2935р.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тикунов А.Ю., Жираковская Е.В., Юн Т.Э., Боднев С.В., Нетесов С.В., Тикунова Н.В. Молекулярно-генетическая характеристика астровирусов, циркулирующих в Новосибирске. Вопросы вирусологии. 2010; 55 (6): 19–23.
2. Chu D.K., Chin A.W., Smith G.J., Chan K.H., Guan Y., Peiris J.S., Poon L.L. Detection of novel astroviruses in urban brown rats and previously known astroviruses in humans. J. Gen. Virol. 2010; 91 (Pt 10): 2457–62.
3. Finkbeiner S.R., Allred A.F., Tarr P.I., Klein E.J., Kirkwood C.D., Wang D. Metagenomic analysis of human diarrhea: viral detection and discovery. PLoS Pathog. 2008;4 (2): e1000011.
4. Finkbeiner S.R., Kirkwood C.D., Wang D. Complete genome sequence of a highly divergent astrovirus isolated from a child with acute diarrhea. Virol. J. 2008; 5: 117.
5. Finkbeiner S.R., Le B.M., Holtz L.R., Storch G.A., Wang D. Detection of newly described astrovirus MLB1 in stool samples from children. Emerg. Infect. Dis. 2009; 15 (3): 441–4.
6. Finkbeiner S.R., Li Y., Ruone S., Conrardy C., Gregoricus N., Toney D. et al. Identification of a novel astrovirus (astrovirus VA1) associated with an outbreak of acute gastroenteritis. J. Virol. 2009; 83 (20): 10836–9.
7. Finkbeiner S.R., Holtz L.R., Jiang Y., Rajendran P., Franz C.J., Zhao G. et al. Human stool contains a previously unrecognized diversity of novel astroviruses. Virol. J. 2009; 6: 161.
8. Holtz L.R., Bauer I.K., Rajendran P., Kang G., Wang D. Astrovirus MLB1 is not associated with diarrhea in a cohort of Indian children. PLoS One. 2011; 6 (12): e28647.
9. Jakab F., Meleg E., Bányai K., Meleg B., Timár L., Péterfai J., Szucs G. One-year survey of astrovirus infection in children with gastroenteritis in a large hospital in Hungary: occurrence and genetic analysis of astroviruses. J. Med. Virol. 2004; 74 (1): 71–7.
10. Kapoor A., Li L., Victoria J., Oderinde B., Mason C., Pandey P. et al. Multiple novel astrovirus species in human stool. J. Gen. Virol. 2009; 90 (Pt 12): 2965–72.
11. Lorrot M., Bon F., El Hajje M.J., Aho S., Wolfer M., Giraudon H. et al. Epidemiology and clinical features of gastroenteritis in hospitalised children: prospective survey during a 2-year period in a Parisian hospital, France. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2011; 30 (3): 361–8.
12. Mendez E., Arias C.F. Astroviruses. In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. Fields virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 1: 981–1000.
13. Noel J.S., Lee T.W., Kurtz J.B., Glass R.I., Monroe S.S. Typing of human astroviruses from clinical isolates by enzyme immunoassay and nucleotide sequencing. J. Clin. Microbiol. 1995; 33: 797–801.
14. Rivera R., Nollens H.H., Venn-Watson S., Gulland F.M., Wellehan J.F. Jr. Characterization of phylogenetically diverse astroviruses of marine mammals. J. Gen. Virol. 2010; 91 (Pt 1): 166–73.
15. Schulz K., Wegner U., Gurtler L., Wiersbitzky S., Mentel R. Analysis of genotypes of human astrovirus isolates from hospitalized children in Northeastern Germany. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2000; 19 (7): 563–5.
16. Tamura K., Dudley J., Nei M., Kumar S. MEGA4: Molecular evolutionary genetics analysis (MEGA) software v.4.0. Mol. Biol. Evol. 2007; 24 (8): 1596–9.
17. Ulloa J.C., Gutierrez M.F. Genomic analysis of two ORF2 segments of new porcine astrovirus isolates and their close relationship with human astroviruses. Can. J. Microbiol. 2010; 56 (7): 569–77.
18. Walter J.E., Briggs J., Guerrero M.L., Matson D.O., Pickering LK, Ruiz-Palacios G. et al. Molecular characterization of a novel recombinant strain of human astrovirus associated with gastroenteritis in children. Arch. Virol. 2001; 146 (12): 2357–67.
19. Wolfaardt M., Kiulia N.M., Mwenda J.M., Taylor M.B. Evidence of a recombinant wild-type human astrovirus strain from a Kenyan child with gastroenteritis. J. Clin. Microbiol. 2011; 49 (2): 728–31.

Поступила 21.06.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.371:578.832.11.036.8

С.А. Донина, Г.Д. Петухова, Д.А. Кореньков, Е.П. Григорьева, С.А. Кузнецова, И.В. Лосев, Л.Г. Руденко, А.Н. Найхин

Локальный и гуморальный иммунный ответ у больных гриппом и у лиц, привитых против сезонных и пандемических вирусов гриппа

НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Локальный (местный, мукозальный) иммунитет является важнейшим фактором защиты людей от гриппа. В настоящей статье приведены данные о формировании локального и гуморального иммунного ответа у переболевших гриппом А(Н3N2) людей и у лиц, иммунизированных в 2000–2009 гг. разными сезонными живыми гриппозными вакцинами (ЖГВ): ЖГВ А(Н1N1)pdm2009 и ЖГВ А(Н5N2). Гриппозная инфекция индуцировала большее количество конверсий локальных IgA- и IgG1-антител, чем прививка сезонной ЖГВ. У 56% лиц в возрасте 18–21 года отмечены высокие ($\geq 1:64$) титры IgA-антител к вирусу А(Н1N1) pdm2009 до его эпидемического распространения. У 19% лиц этого возраста обнаружены предвакцинальные IgA-антитела к вирусу А(Н5N2) в тех же титрах. Двукратная прививка ЖГВ А(Н1N1)pdm2009 и А(Н5N2) вызывала конверсии IgA-антител соответственно у 54 и 27% добровольцев. Обе вакцины повышали avidность локальных IgA-антител. Число конверсий IgA-антител в ответ на прививку сезонными ЖГВ зависело от их предвакцинальных исходных титров. В целом результаты свидетельствуют о том, что успешность индукции иммунитета на любые ЖГВ зависит от состояния у вакцинированных локальной иммунологической памяти в виде наличия перекрестно реагирующих антителосекретирующих В-клеток.

Ключевые слова: противогриппозный иммунитет, иммунный ответ на вирусы гриппа А, локальный иммунный ответ

Контактная информация:

Донина Светлана Александровна, канд. мед. наук; e-mail: sveta.donina@gmail.com