

46. Yaron S., Matthews K. A reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for detection of viable *Escherichia coli* O157: H7: investigation of specific target genes. *J. Appl. Microbiol.* 2002, 92:633-640. doi: 10.1046/j.1365-2672.2002.01563.x.
47. Zeng B., Zhao G., Cao X. et al. Formation and Resuscitation of Viable but Nonculturable *Salmonella typhi* *BioMed Research International.* 2013, 2013 article ID 907170.
48. Zhao F., Bi X., Hao Y. Induction of Viable but Nonculturable *Escherichia coli* O157:H7 by High Pressure CO₂ and Its Characteristics. *PLoS One.* 2013, 8(4) e2408.
49. Zhao X., Wang J., Forghani F. et al. Rapid detection of viable *Escherichia coli* O157 by coupling propidium monoazide with loop-mediated isothermal amplification. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2013, 23:1708-1716. doi:10.4014/jmb.1306.06003.
50. Zhao X., Zhong J., Wei C. et al. Current Perspectives on Viable but Non-culturable State in Foodborne Pathogens. *Frontiers in Microbiology.* 2017, 8 Article 580.

Поступила 30.11.18

Контактная информация: Пахомов Юрий Дмитриевич, к.б.н.,
105064, Москва, М.Казенный пер., 5а, р.т. (495)916-11-52

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Ф.И.Ершов¹, Т.П.Оспельникова^{2,1}, А.Н.Наровлянский¹

ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС КАК МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ ИММУНОПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

¹Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи,
²НИИ вакцин и сывороток им.И.И.Мечникова

На протяжении более 60 лет продолжается изучение системы интерферонов (ИФН) как сложной сетевой системы. Открыты ИФН 3 типов: I (α/β), II (γ), III (λ), исследуются их взаимосвязи, механизмы действия, функциональное разнообразие. Практическим выходом изучения функциональной способности лейкоцитов периферической крови человека продуцировать ИФН явился метод определения интерферонового статуса, который позволяет судить об иммунореактивности организма, выявлять чувствительность клеток крови к иммуноактивным препаратам и дает возможность определить тактику лечения при разных формах патологии и прогнозировать исход заболевания. Предложен и научно обоснован усовершенствованный метод ИФН статуса, показатели которого в настоящее время могут считаться характеристиками неспецифических биомаркеров иммунопатологии человека.

Журн. микробиол., 2019, № 3, С. 91—99

Ключевые слова: интерфероны I (α/β), II (γ), III (λ) типов, интерфероновый статус, усовершенствованная методика, неспецифические биомаркеры, иммунопатологии человека

F.I.Ershov¹, T.P.Ospelnikova^{2,1}, A. N.Narovlyansky¹

INTERFERON STATUS AS A METHOD OF DETERMINATION OF NONSPECIFIC BIOMARKERS OF HUMAN IMMUNOPATHOLOGY

¹Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, ²Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

For more than 60 years, the study of interferons (IFN) system has continued, as a complex network system. IFNs of 3 types are discovered: I (α/β), II (γ), III (λ), their interrelations, mechanisms of action, functional diversity are investigated. The practical way out of the study of the functional capacity of human peripheral blood leukocytes to produce IFN was the method of determining the interferon status, which

allows to judge the immunoreactivity of the organism, to detect the sensitivity of blood cells to immunoeffective drugs and makes it possible to determine the tactics of treatment in different forms of pathology and predict the outcome of the disease. An improved method of IFN status has been proposed and scientifically justified, the indicators of which can now be considered as characteristics of nonspecific biomarkers of human immunopathology.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 3, P. 91–99

Key words: interferons I (α/β), II (γ), III (λ) types; interferon status; improved methodology; nonspecific biomarkers; human immunopathology

Открытие интерферона (ИФН) А. Isaacs и J. Lindenmann в 1957 году считается одним из выдающихся достижений XX века [26]. В результате исследования этого белка за 60 лет был накоплен и осмыслен большой пласт информации, касающийся физико-химических и биологических свойств, строения интерфероновых и регуляторных генов, нуклеотидной последовательности всех основных типов и подтипов ИФН. Были расшифрованы молекулярные механизмы образования и действия ИФН, установлены пути передачи ИФН сигнала, его взаимосвязь с другими цитокинами, механизмами регуляции естественного иммунитета и участием в патогенезе аутоиммунных заболеваний [15, 17, 22, 24, 30–32, 35, 38, 40, 45, 50]. Именно интерфероны стали первыми перспективными источниками рекомбинантных молекул, использованных для создания лекарственных средств (ЛС) с применением современных методов нанобиотехнологии [1, 5, 10, 11, 21, 36, 41].

ИФН видоспецифичны, обладают широким спектром свойств, в т.ч. антивирусными, иммунорегуляторными, антипролиферативными свойствами, и участвуют в регуляции экспрессии клеточных генов организма [29, 34, 47, 51]. Все клетки организма в той или иной степени обладают способностью вырабатывать ИФН. Наиболее сильными продуцентами ИФН являются иммунокомпетентные клетки. Следует отметить, что система ИФН не имеет ни специализированных клеток, ни специализированных органов, и так как каждая клетка может быть заражена вирусом, то она должна иметь систему распознавания и элиминации чужеродной генетической информации. ИФН обнаружены не только в крови, но и в других биологических жидкостях, а также на слизистых оболочках [23, 33]. На сегодняшний день открыто три основных типа ИФН: I, II и III, биологические свойства которых определяются специфическими рецепторами.

У млекопитающих к I типу относятся следующие подтипы интерферонов: α , β , δ (свинья), ϵ , κ , τ (крупный рогатый скот), ω , $\alpha\omega$, ν (кошки), ζ (лимитин). ИФН I типа обеспечивают не только врожденную неспецифическую резистентность по отношению к патогенам, преимущественно вирусам, но и индуцируют последующий специфический адаптивный иммунитет. Ведущая роль ИФН в поддержании противовирусной резистентности организма [49] была установлена еще в середине прошлого века и доказана экспериментальным путем в различных модельных системах с использованием нокаутных животных. Индукторами, стимулирующими образование ИФН- α клетками, могут выступать опухолевые клетки, вируstransформированные и вирусиндуцированные клетки, незараженные ксеногенные клетки. ИФН- α также может синтезироваться в ответ на индукцию как В-клеточными митогенами, например, липолисахаридом, декстрансульфатом, так и Т-клеточными, в частности фитогемагглютинином (ФГА). Высокоактивными индукторами ИФН- α являются микроорганизмы, в частности бактерии, и их токсины. Однако, и это следует подчеркнуть, классическими индукторами ИФН- α служат вирусы. Индукторами ИФН- β служат все вещества, относящиеся к классу двуспиральных РНК как природного

(выделенные из вирусов, бактерий и дрожжей), так и синтетического происхождения (полирибонуклеотиды). Растительные полифенолы также способны индуцировать ИФН- β .

ИФН- α продуцируется различными видами клеток, однако основным его продуцентом в организме являются лейкоциты, в которых его синтез резко активируется в ответ на вирусную инфекцию организма. В связи с этим, его обычно называют лейкоцитарным интерфероном. Клетками-продуцентами ИФН I типа (α и β) являются дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты, НК-клетки, эозинофилы, тучные клетки. Клетки миндалин, селезенки, костного мозга и лимфы человека способны синтезировать ИФН- α в такой же степени, что и лейкоциты периферической крови. Плазмоцитоподобные дендритные клетки [48] являются основными интерферон-продуцирующими клетками крови и секретируют в больших количествах ИФН I типа (α и β). Макрофаги, выделенные из клеток костного мозга человека, синтезируют ИФН- α в ответ на заражение вирусами или обработку низкомолекулярными соединениями. ИФН- α способны синтезировать практически все иммуноциты. ИФН I типа регулируют участие вспомогательных клеток, обеспечивающих выживание и активацию В-клеток, посредством факторов выживаемости В-клеток, таких как, например, стимулятор В-лимфоцитов, продуцируемый дендритными клетками [27].

Синтез ИФН- β осуществляют многие типы клеток: фибробласты, клетки эпителия и эндотелия, лимфоидные клетки и астроциты, однако, наиболее активными продуцентами ИФН- β являются фибробласты, поэтому его часто называют фибробластным. Основными продуцентами ИФН- β являются клетки фибробластного и эпителиоидного типа, которые отвечают синтезом ИФН в ответ на все индукторы ИФН- β . В продукции ИФН- β могут принимать участие и клетки иммунной системы. Лейкоциты периферической крови в ответ на митогенную стимуляцию, также способны синтезировать ИФН- β . Способностью синтезировать ИФН- β обладают В- и Т-лимфобластоидные линии клеток в ответ на вирусную стимуляцию.

ИФН II типа характеризуется иммунным ИФН- γ [51]. Индукторами ИФН- γ являются Т-клеточные митогены лектины, оксиданты, антилимфоцитарные сыворотки, фрагменты иммуноглобулинов антилимфоцитарных сывороток, специфические антигены и аллоантигены, участвующие в процессе распознавания клеток, большинство микроорганизмов, многие иммуномодуляторы, соли тяжелых металлов. Клетками-продуцентами эндогенного ИФН- γ являются Т-хелперы (CD4), клетки иммунологической памяти (CD45RA), Т-киллеры (CD8), НК-клетки (CD16, CD56), дендритные клетки (CD23, CD35), В-лимфоциты (CD22, CD23), которые его синтезируют при отсутствии вирусного заражения. Основными клетками-продуцентами ИФН- γ являются Т-хелперы I типа. Процесс синтеза ИФН зависит от присутствия вспомогательных клеток, в основном моноцитов и макрофагов, которые сами не вырабатывают ИФН- γ , но в их присутствии его синтез усиливается.

ИФН III типа — ИФН- λ , открытый в 2003 г., состоит из 4 подтипов [23, 25, 30]. Первоначально они были отнесены к интерлейкинам и определены как ИЛ-29 (теперь ИФН- λ 1), ИЛ-28А (теперь ИФН- λ 2) и ИЛ-28В (теперь ИФН- λ 3). Позднее была открыта четвертая форма — ИФН- λ 4, которая экспрессируется в небольшом количестве и определена как результат сдвига рамки считывания в гене ИФН- λ 3 [25]. В силу особенностей структуры и наличия собственного рецептора ИФН- λ выделены в самостоятельный III тип ИФН. Несмотря на то, что ИФН- α и ИФН- λ связываются с различными рецепторами, они запускают один и тот же каскад реакций фосфорилирования Jak-STAT и модулируют активность одной и той же группы ИФН-стимулируемых генов (ISGs), что приводит к сходному ответу клеток. Наличие ИФН- λ в ор-

ганизме не является избыточным по отношению к ИФН- α , поскольку они имеют и разную тканевую специфичность, и разное отношение к различным видам вирусов. ИФН III типа обеспечивают защиту кожи, легких и желудочно-кишечного тракта от действия вирусов.

Как отмечалось выше, уже более 60 лет продолжается изучение разнообразных проявлений ИФН. На их основе получены лекарственные препараты ИФН- α , - β , - γ , - λ , и продолжается разработка новых и усовершенствованных форм ЛС для терапии ряда нозологий [1, 5, 10, 11, 21, 41]. Однако, для корректного применения таких ЛС требовались методы оценки ИФН-продуцирующей и ИФН-отвечающей способности клеток организма человека. Практическим выходом изучения функциональной способности лейкоцитов периферической крови человека продуцировать ИФН стала разработка макрометода на выделенных лимфоцитах. Однако, этот метод не получил развития, поскольку требовалось значительное количество крови пациента, большой расход реактивов и комплектующих, и при этом метод отличался трудоемкостью [14, 19].

Описание и переход к микрометоду произошел в 70-80-х годах прошлого столетия [16, 19, 28, 42, 43, 46]. Этот метод был описан как тестирование интерферонового статуса здоровых людей и пациентов с различными заболеваниями [19, 28, 43, 46]. Kirchner N. et al. [28] доказаны преимущества тестирования ИФН микрометодом, который экономит время, реактивы и усилия постановщика.

В России начало изучения системы ИФН связано с именами отечественных основоположников интерферонологии: Соловьева В.Д. [14], Ершова Ф.И. [7,8]. Под их руководством были выполнены научно-практические исследования в направлении изучения интегрального критерия функционального состояния системы ИФН — интерферонового статуса.

Преимущество этого метода состоит в том, что для тестирования функционально-активной продукции ИФН используется цельная кровь в ограниченном объеме. Таким образом, компоненты клеток крови не разделены и, в целом, имитируют организм *ex vivo*. Микрометод требует меньше манипуляций и материалов, может быть полезен для массовых исследований и важен для тестирования в педиатрии [46], к тому же, с возможным использованием крови, взятой днем раньше и сохраненной при 4 °С [28].

Созданию метода интерферонового статуса предшествовало три цикла исследований: В.Д.Соловьева, Т.А.Бектемирова [14], показавших способность лейкоцитов крови продуцировать *in vitro* ИФН в ответ на индукцию вирусом или митогеном — интерфероновая реакция лейкоцитов (ИРЛ). Разработка микрометодов определения концентраций ИФН в крови людей [46]. В дальнейшем были предложены многочисленные модификации микрометода [2, 16, 18, 44]. Подбор культур клеток, наиболее чувствительных к действию человеческих интерферонов: диплоидные клетки тканей эмбриона человека, перевиваемые линии L-клеток, клетки Vero и др. [4, 14, 20, 39].

Методика ИФН статуса включала комплексное определение в крови пациентов уровня продукции ИФН I, II типов и циркулирующего (сывороточного) ИФН [2, 3, 6]. В случае получения данных о снижении продукции ИФН (сниженный интерфероногенез) могло быть сделано заключение о наличии дефектов врожденного иммунитета. Было показано, что состояния с полным или частичным «выпадением» различных звеньев системы ИФН (ИФН- α/β или ИФН- γ) могли являться причиной или следствием острых и хронически рецидивирующих вирусных инфекций. При этом прослеживалась четкая взаимосвязь между показателями ИФН статуса и тяжестью заболевания [2, 6].

При помощи разработанного микрометода широко проводилось тестирование ИФН статуса здоровых людей и больных с различными заболеваниями и было показано, что система ИФН, в основном, может характеризовать врожденный иммунитет организма. В настоящее время этот метод ИФН статуса постоянно совершенствуется и для врачей сохраняется актуальность изучения продукции ИФН клетками крови для характеристики врожденного иммунитета пациента [9, 37]. Причем под термином «ИФН» врачами понимается широкое определение факторов или суммы неспецифических биомаркеров с противовирусной активностью, циркулирующих в крови или продуцируемых форменными элементами крови в ответ как на вирусный индуктор, так и на стандартные митогены.

Внедрение в медицинскую практику иммуноактивных препаратов обуславливает как изучение механизмов действия этих препаратов, так и определение их влияния на врожденный и адаптивный иммунитет, в том числе на процессы продукции ИФН. Исследование «тонких» показателей ИФН статуса с определением чувствительности клеток крови к иммуноактивным препаратам дает возможность обосновать тактику лечения при разных формах патологии и прогнозировать исход заболевания [3, 12]. Оценка выявленных изменений может служить ориентиром в диагностике, лечении и прогнозе заболеваний как вирусной, так и невирусной этиологии. Снижение продукции ИФН I и II типов, которое может быть и причиной, и следствием острых и хронических инфекционных (вирусных, бактериальных, грибковых) и неинфекционных (аллергических, аутоиммунных) заболеваний, свидетельствует о врожденном или приобретенном дефиците/недостаточности системы ИФН. В целом, интерфероновый статус как показатель функциональной активности системы интерферона позволяет судить об иммунореактивности организма.

Показания, при которых необходимо исследование продукции ИФН: острые и хронические формы вирусных инфекций, рецидивирующие оппортунистические инфекции; часто болеющие дети, врожденные и приобретенные дефекты системы ИФН, аллергические и аутоиммунные заболевания, а также клинические испытания препаратов ИФН, индукторов ИФН, цитокинов и иммуномодуляторов. Следует заметить, что результаты исследования функциональной активности ИФН, продуцируемых лейкоцитами крови, необходимо рассматривать в комплексе с остальными лабораторными и клинико-anamnestическими данными.

Исследование параметров активной продукции ИФН используют для подбора препаратов экзогенного ИФН, индукторов ИФН и иммуномодуляторов, а также для оценки эффективности терапии.

Методика определения интерферонового статуса нашла широкое применение в практике лабораторной диагностики нарушений интерфероногенеза при болезнях, ассоциированных не только с вирусными, но и с аллергическими, аутоиммунными, онкологическими и другими иммуноопосредованными патологиями. Это, в свою очередь, способствовало широкому внедрению в медицинскую практику препаратов ИФН, отечественных индукторов ИФН, направленных на восстановление интерфероногенеза и иммунореабилитацию в целом [5, 10, 12].

В целом, определение ИФН статуса используется как интегральный показатель функционального состояния системы ИФН и эффективности проводимого лечения. В России определение ИФН статуса применяется как в научных исследованиях, так и в практике лабораторной диагностики для определения нарушений интерфероногенеза при различных воспалительных процессах.

Методы количественного определения биологической активности иммуноактивных препаратов (препаратов индукторов ИФН, иммуномодуляторов, вакцин) и

оценки ИФН статуса требуют дальнейшего поиска и усовершенствования соответственно требованиям их стандартизации для возможности использования в оказании медико-лабораторных услуг населению.

Следует отметить, что в существующих методах постановки ИФН статуса используются дорогостоящие чувствительные к ИФН клеточные культуры диплоидных фибробластов (ФЛЭЧ, ЛЭЧ, ФЭЧ, М-19, М-22 и др.). Запасы этих культур остались не во всех музеях клеток, а пассажи начинаются только с 20 или 30. К сожалению, пригодный рабочий потенциал культуры клеток фибробластов эмбриона человека составляет ограниченное (6-14) количество пассажей. К тому же, для ведения этих культур требуются питательные среды с добавлением высококачественной эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС). Так как качество ЭТС варьирует от партии к партии, существует постоянная потенциальная возможность контаминации вирусами, микоплазмами, бактериями и др., что делает невозможным стандартизировать процесс ведения клеточных культур.

В результате многочисленных повторных определений ИФН статуса на разных культурах клеток нами было выявлено, что показатели продукции ИФН оставались одинаковыми и воспроизводились как на культуре клеток фибробластов эмбриона человека, так и на культуре клеток почки зеленой мартышки Vero, культивируемых как с использованием ЭТС, так и на бессывороточных питательных средах. В результате этих исследований для определения показателей ИФН статуса была предложена эпителиальная культура клеток почки африканской зеленой мартышки Vero, адаптированная к бессывороточной питательной среде [13], [http://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/bc9/Prakt-rek-IFN-status_-FLM_-2018.pdf].

Преимущество использования этой культуры очевидно: бессывороточные среды упрощают очистку и дальнейшую работу с клетками, позволяют точно оценивать клеточные параметры (все процессы обусловлены свойствами клеток, а не побочными эффектами сыворотки), повышают воспроизводимость результатов. К тому же, так как клетки Vero, в отличие от других клеточных культур, не продуцирует свой эндогенный ИФН, то в самой постановке не требуется этапа инактивации вируса NDV (вирусный индуктор ИФН), что существенно сокращает время реакции. Выявленная чувствительность клеток Vero, культивируемых на бессывороточных средах, к ИФН I и II типов, сохраняется при неограниченной способности к пассированию. Таким образом, нами предложена замена дорогостоящей линии клеток фибробластов эмбриона человека на близкородственную культуру клеток Vero (почки зеленой африканской мартышки), адаптированной к бессывороточной питательной среде. Все это дает возможность стандартизации процесса ведения клеточной культуры, снижения себестоимости и перспективности применения метода в оказании массовых медико-лабораторных услуг населению. Исследование активности функциональной продукции ИФН в комплексе с другими лабораторными и клинико-anamnestическими данными помогут оценить правильность тактики лечения и прогнозировать исход заболевания.

Интерфероны, являясь ключевыми участниками противовирусной, противовоспалительной защиты организма человека, представляют собой систему врожденной иммунорезистентности, состоящую из самих белков ИФН, их генов, семейства ферментов и сигнальных путей, тонко и четко взаимосвязанных между собой в норме и при развитии патологии. За прошедшие 60 лет много изучено в этой сложной сетевой системе, однако, еще многое предстоит изучить, используя как известные, так и разрабатываемые для будущего, методы и модели исследования. Определение показателей ИФН статуса используется как интегральный показатель

функционального состояния системы ИФН и эффективности проводимого лечения. В России определение ИФН статуса применяется как в научных исследованиях, так и в практике лабораторной диагностики для определения нарушений интерфероногенеза при различных воспалительных процессах. Методы количественного определения биологической активности иммуноактивных препаратов (препаратов индукторов ИФН, иммуномодуляторов, вакцин) и оценки ИФН статуса требуют дальнейшего поиска и усовершенствования соответственно требованиям их стандартизации для возможности использования при оказании медико-лабораторных услуг населению. Тем не менее, показатели интерферонового статуса в настоящее время могут считаться характеристиками неспецифических биомаркеров иммунопатологии человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 2014; вып.2, 114(2):77-91.
2. Григорян С.С., Майоров И.А., Иванова А.М., Ершов Ф.И. Оценка интерферонового статуса по пробам цельной крови. Вопросы вирусологии. 1988; 4:433-436.
3. Григорян С.С., Оспельникова Т.П., Ершов Ф.И. Определение индивидуальной чувствительности людей к индукторам интерферона и другим препаратам (по воздействию на интерфероновый статус). Методические рекомендации. М., НИИЭМ им.Н.Ф.Гамалеи, 2000.
4. Государственная Фармакопея РФ, XIII издание. М., 2015. ОФС.1.7.2.0002.15 Биологические методы испытания препаратов интерферона с использованием культур клеток.
5. Ершов Ф.И. Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций. Рациональная анти-микробная химиотерапия. М., 2003.
6. Ершов Ф.И., Готовцева Е.П., Носик Н.Н. Интерфероновый статус в норме. Иммунология. 1986, 3:52-54.
7. Ершов Ф.И., Готовцева Е.П., Лаврухина Л.А. Интерфероновый статус при различных заболеваниях. Вопросы вирусологии. 1990, 6:444-448.
8. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М., Медицина, 1996.
9. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Интерфероны и индукторы интерферонов. В кн.: Иммунотерапия. Под ред. Р.М.Хайтова, Р.И.Атауллаханова, А.Е.Шульженко. М., GEOTAR-Media, 2018:123-147.
10. Интерфероновый статус, препараты интерферона в лечении и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитация больных. Под ред. С.С.Афанасьева, Г.Г.Онищенко, В.А.Алешкина, М.С.Афанасьева М., Триада-Х, 2005.
11. Оспельникова Т.П., Носейкина Е.М., Гайдерова Л.А., Ершов Ф.И. Терапевтический потенциал препаратов альфа интерферонов при социально-значимых заболеваниях человека вирусной этиологии. Журн. микробиол. 2016, 5:109-121.
12. Оспельникова Т.П., Григорян С.С., Ершов Ф.И. Новый подход к отбору иммуноактивных препаратов для лечения. Медицинская иммунология. 2001, 3(2):332-333.
13. Оспельникова Т.П., Колодяжная Л.В., Табаков В.Ю., Ершов Ф.И. Способ определения продукции интерферонов как параметров врожденного иммунитета. Патент на изобретение РФ №2657808 от 10.07.2017, опубликован: 15.06.2018.
14. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. М., Медицина, 1979.
15. Bugge M., Bergstrom B., Eide O.K. et al. Surface Toll-Like Receptor 3 Expression in Metastatic Intestinal Epithelial Cells Induces Inflammatory Cytokine Production and Promotes Invasiveness. J. Biol. Chem. 2017. pii: jbc.M117.784090. doi: 10.1074/jbc. M117.784090.
16. Campbell J.B., Grunberger T., Kochman M.A., White S.L. A microplaque reduction assay for human and mouse interferon. Can. J. Microbiol. 1975; 21(8):1247-1253.
17. Cua D.J., Sherlock J., Chen Y. et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. Nature. 2003, 421(6924):744-748.

18. Dahl H. et al. Preventive effect of a nonviral interferon inducer, a bacterial vaccine, on experimental influenza in mice. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. B. Microbiol. Immunol.* 1972, 80(3):467-474.
19. Doldi K., Leroux M., Augustin R. et al. Proliferation and interferon production in whole blood samples and isolated lymphocyte preparations. *J. Interferon Res.* 1985, 5(1):55-64.
20. Ferreira P.C., Peixoto M.L., Silva M.A., Golgher R.R. Assay of human interferon in Vero cells by several methods. *J. Clin. Microbiol.* 1979, 9(4):471-475.
21. Flisiak R., Shiffman M., Arenas J. et al. Randomized Study of Peginterferon Lambda-1a Compared to Peginterferon Alfa-2a in Combination with Ribavirin and Telaprevir in Patients with Genotype-1 Chronic Hepatitis C. *PLoS One.* 2016 Oct 17; 11(10):e0164563. doi: 10.1371/journal.pone.0164563. eCollection 2016.
22. Forster S. Interferon signatures in immune disorders and disease. *Immunol. Cell. Biol.* 2012, 90(5): 520-527. doi: 10.1038/icb.2012.12.
23. Hamming O.J., Gad H.H., Paludan S., Hartmann R. Lambda Interferons: New Cytokines with Old Functions. *Pharmaceuticals.* 2010, 3: 795-809; doi:10.3390/ph3040795.
24. Hermann M., Bogunovic D. ISG15: in sickness and in health. *Trends Immunol* (2017) 38:79-93.10.1016/j.it.2016.11.001.
25. Hillyer P., Mane V.P., Schramm L.M. et al. Expression profiles of human interferon-alpha and interferon-lambda subtypes are ligand- and cell-dependent. *Immunol. Cell. Biol.* 2012 Jan 17. doi: 10.1038/icb.2011.109.
26. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* (1957) 147:258-67.10.1098/rspb.1957.0048.
27. Kiefer K., Oropallo M.A., Cancro M.P., Marshak-Rothstein A. Role of type I interferons in the activation of autoreactive B cells. *Immunol. Cell. Biol.* 2012, 90(5):498-504. doi: 10.1038/icb.2012.10.
28. Kirchner H., Kleinicke C., Digel W. A whole-blood technique for testing production of human interferon by leukocytes. *J. Immunol. Methods.* 1982, 48(2):213-219.
29. Kopitar-Jerala N. The Role of Interferons in Inflammation and Inflammasome Activation. *Front Immunol.* 2017, 8: 873. doi: 10.3389/fimmu.2017.00873.
30. Kotenko S.V., Gallagher G., Baurin V.V. et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat. Immunol.* 2003, 4(1):69-77.
31. Lee S., Baidridge M.T. Interferon-Lambda: A Potent Regulator of Intestinal Viral Infections. *Front Immunol.* 2017, 8:749. doi: 10.3389/fimmu.2017.00749. eCollection 2017.
32. MacMicking J.D. Interferon-inducible effector mechanisms in cell-autonomous immunity. *Nat. Rev. Immunol.* (2012) 12:367-82.10.1038/nri3210.
33. Mangan N.E., Fung K.Y. Type I interferons in regulation of mucosal immunity. *Immunol Cell Biol.* 2012, 90(5): 510-519. doi: 10.1038/icb.2012.13.
34. McNab F., Mayer-Barber K., Sher A. et al. Type I interferons in infectious disease. *Nat. Rev. Immunol.* (2015) 15:87-103.10.1038/nri3787.
35. Meunier E., Broz P. Interferon-inducible GTPases in cell autonomous and innate immunity. *Cell. Microbiol.* (2016) 18:168-80.10.1111/cmi.12546.
36. Musella M., Manic G., De Maria R. et al. Type-I-interferons in infection and cancer: Unanticipated dynamics with therapeutic implications. *Oncoimmunology.* 2017; 6(5):e1314424. doi: 10.1080/2162402X.2017.1314424. eCollection 2017.
37. Ospelnikova T.P., Morozova O.V., Isaeva E.I. et al. Respiratory Viruses and Proinflammatory Cytokines Imbalance in Adults and Children with Bronchial Asthma. *Journal of Infectious Diseases. Preventive Medicine, an open access journal.* ISSN: 2329-8731. 2016; Volume 4, Issue 2, 1000138. DOI: 10.4172/2329-8731.1000138.
38. Pilla-Moffett D., Barber M.F., Taylor G.A., Coers J. Interferon-inducible GTPases in host resistance, inflammation and disease. *J. Mol. Biol.* (2016) 428:3495-513. 10.1016/j.jmb.2016.04.032.
39. Pitha J., Adams R., Pitha P.M. Viral probe into the events of cellular (in vitro) aging. *J. Cell Physiol.* 1974; 83(2):211-8.
40. Rauch I., Müller M., Decker T. The regulation of inflammation by interferons and their STATs. *JAKSTAT* (2013) 2:e23820.10.4161/jkst.23820.
41. Razaghi A., Villacres C., Jung V. et al. Improved therapeutic efficacy of mammalian expressed-recombinant interferon gamma against ovarian cancer cells. *Exp. Cell. Res.* 2017 Aug 10. pii: S0014-4827(17)30425-1. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.08.014.

42. Richmond J.Y., Polatnick J., Knudsen R.C. Microassay for interferon, using [3H]uridine, microculture plates, and a multiple automated sample harvester. *Appl. Environ. Microbiol.* 1980, 39(4): 823-827.
43. Rubinstein S., Familletti P.C., Pestka S. Convenient assay for interferons. *J. Virol.* 1981, 37(2):755-758.
44. Sidwell R.W., Huffman J.H. Use of disposable micro tissue culture plates for antiviral and interferon induction studies. *Appl. Microbiol.* 1971; 22(5):797-801.
45. Sui H., Zhou M., Imamichi H. et al. STING is an essential mediator of the Ku70-mediated production of IFN- λ 1 in response to exogenous DNA. *Sci Signal.* 2017; 10(488). Pii: eaah5054. doi: 10.1126/scisignal.aah5054.
46. Tilles J.G., Finland M. Microassay for Human and Chick Cell Interferons. *Applied Microbiology.* 1968; 16 (11):1706-1707.
47. Trinchieri G. Type I interferon: friend or foe? *J. Exp. Med.* (2010) 207:2053—63.10.1084/jem.20101664.
48. Ueno H., Klechevsky E., Morita R. et al. Dendritic cell subsets in health and disease. *Immunol. Rev.* 2007 Oct;219:118-142.
49. Wang S., Sun X., Yi C. et al. Negatively Regulates Type I Interferon Signaling Pathway by Competition Binding IRF3 with CBP/p300. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017, 7:195. doi: 10.3389/fcimb.2017.00195. eCollection 2017.
50. Yoshizumi T., Imamura H., Taku T. et al. RLR-mediated antiviral innate immunity requires oxidative phosphorylation activity. *Sci. Rep.* 2017, 7(1):5379. doi: 10.1038/s41598-017-05808-w.
51. Zha Z., Bucher F., Nejatfard A., Zheng T. et al. Interferon- γ is a master checkpoint regulator of cytokine-induced differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. pii: 201706915. doi: 10.1073/pnas.1706915114.

Поступила 06.08.18

Контактная информация: Оспельникова Татьяна Петровна, к.м.н.,
105064, М.Казенный пер., 5а, р.т. (495)917-49-00

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

В.И.Тынянова, Е.П.Соколова, В.П.Зюзина, Г.В.Демидова

ТОКСИГЕННОСТЬ YERSINIA PESTIS

Ростовский-на Дону НИИ противочумный институт

Yersinia pestis относится к числу патогенных бактерий, функцию токсина у которых выполняет структурный компонент клеточной стенки — липополисахарид (ЛПС). Для проявления токсического действия полимер должен быть отделен от внешней мембраны клетки и представлен рецепторам иммунокомпетентных клеток макроорганизма в функционально активной форме. В обзоре проанализирована и обобщена информация отечественных и зарубежных исследователей о токсигенных свойствах *Y. pestis*. Представлены результаты собственных экспериментов, которые свидетельствуют о том, что бактерии чумы способны экспортировать ЛПС в окружающую среду. Процесс является естественной функцией живой клетки, реализуется при температуре 37°C и строго зависит от экспрессии генов внехромосомных элементов наследственности *Y. pestis* — *pMT1*, *pCD1*, *pPCP1*. На примере изогенных вариантов вакцинного штамма *Y. pestis* EV76 и вирулентного штамма *Y. pestis* 231, содержащих различный набор плазмид, установлено, что максимальный вклад в активацию высокотемпературного ЛПС *Y. pestis* и переводу его в экстрацеллюлярную форму вносят белки плазмиды *pCD1*. Значение белка — «мышинного» токсина, кодируемого плазмидой *pMT1*, менее выражено. Участие плазмиды *pPCP1* в проявление токсигенных свойств не обнаружено. Обсуждается роль капсульной субстанции *Y. pestis* и значение