

Т.П.Оспельникова^{1,2}, О.В.Морозова², С.А.Андреева¹, Е.И.Исаева², Л.В.Колодяжная^{1,2},
Л.В.Колобухина², Л.Н.Меркулова², Е.И.Бурцева², Е.А.Мукашева², Ф.И.Ершов²

ОСОБЕННОСТИ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ГРИППЕ

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

Цель. Анализ биомаркеров воспаления с использованием обратной транскрипции с ПЦР в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ) и мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа xMAP на магнитных микроферах при гриппе. *Материалы и методы.* Анализ смывов носоглотки, лимфоцитов и сывороток крови 10 больных гриппом и 10 доноров проводили на 1–2 сутки заболевания посредством ОТ-ПЦР-РВ и xMAP с набором «37-plex» (BioRad). *Результаты.* В 4 смывах больных выявлен вирус гриппа А, в 6 — вирус гриппа В без смешанных инфекций с другими респираторными вирусами. Анализ интерферонов показал активацию экспрессии гена IFN α в лимфоцитах пациентов, а частоты детекции и концентрации РНК IFN β , IFN γ и IFN λ у больных и здоровых были сходными. Среди 37 биомаркеров воспаления выявлено повышенное содержание 7 белков, включая IFN α 2, цитокины семейства TNF (APRIL и BAFF), рецепторы sTNF-R1 и sTNF-R2, белок остеопонтин и интерлейкин IL10. Концентрации комплекса гликопротеина 130 с растворимым рецептором IL6 gp130/sIL-6R β и металлопротеиназы MMP-1 были пониженными у больных гриппом. Коэффициент поляризации КП=[IL10]/[IFN γ]=0,53 при гриппе показал Th1 поляризацию иммунитета. *Заключение.* На ранней стадии заболевания гриппом показана активация экспрессии гена IFN α , индукция цитокинов семейства TNF (APRIL и BAFF) и их рецепторов (sTNF-R1 и sTNF-R2), а также остеопонтин, ингибирование рецептора gp130/sIL-6R β и металлопротеазы MMP-1. Th1 иммунитет с регуляцией IL10 обеспечил восстановление пациентов без осложнений.

Журн. микробиол., 2018, № 3, С. 67–73

Ключевые слова: грипп, цитокины, ОТ-ПЦР в реальном времени, мультиплексный иммунофлуоресцентный анализ xMAP, коэффициент поляризации иммунного ответа

Т.П.Оспельникова^{1,2}, О.В.Морозова², С.А.Андреева¹, Е.И.Исаева², Л.В.Колодяжная^{1,2},
Л.В.Колобухина², Л.Н.Меркулова², Е.И.Бурцева², Е.А.Мукашева², Ф.И.Ершов²

INFLUENZA INFLAMMATION BIOMARKERS FEATURES

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

Aim. Analysis of inflammation biomarkers using reverse transcription with real time PCR (RT-PCR-RT) and multiplex immunofluorescent analysis xMAP with magnetic beads for the influenza infection. *Materials and methods.* Analysis of nasopharyngeal swabs, lymphocytes and blood sera of 10 patients with influenza and 10 donors was performed during the first 2 days of the disease by means of RT-PCR-RT and xMAP using the kit «37-plex» (BioRad). *Results.* The influenza virus A was revealed in 4 samples, the influenza virus B — in 6 swabs without mixed infections with other respiratory viruses. Analysis of the interferons (IFN) showed IFN α gene expression activation in patients' lymphocytes but both the detection rate and the concentrations of IFN β , IFN γ and IFN λ RNA were similar for patients and healthy donors. Among 37 inflammation biomarkers the concentrations of 7 proteins were enhanced including IFN α 2, cytokines of TNF family (APRIL and BAFF), their soluble receptors sTNF-R1 and sTNF-R2, protein osteopontin and IL10. The concentrations of the complex of glycoprotein gp130 with the soluble receptor IL6 gp130/sIL-6R β and the matrix metalloprotease MMP-1 were reduced in patients' sera. The polarization coefficient PI=[IL10]/[IFN γ]=0.53 for influenza samples suggested Th1 immune response. *Conclusion.* At the early stage of the influenza infection IFN α gene expression activation along with the induction of TNF family cytokines (APRIL and BAFF), their receptors

(sTNF-R1 and sTNF-R2) and osteopontin as well as the inhibition of the complex gp130/sIL-6R β and metalloprotease MMP-1 were shown. Th1 immune response regulated by IL10 resulted in the recovery of the patients without complications.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2018, No. 3, P. 67—73

Key words: influenza, cytokines, reverse transcription with real time PCR, multiplex immunofluorescent analysis xMAP with magnetic beads, polarization coefficient of immune response

ВВЕДЕНИЕ

Грипп — острая респираторная инфекция с риском осложнений, включая пневмонии, острую дыхательную недостаточность, инфекционно-токсический шок, менингиты, острый дистресс-синдром, а также декомпенсацию сопутствующих хронических заболеваний — бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, заболеваний печени, почек, сердечно-сосудистой системы [11, 15, 17]. По данным ВОЗ в мире ежегодно регистрируют 3 — 5 млн больных гриппом [8].

Лечение гриппа основано на применении терапевтических препаратов прямого действия — ингибиторов нейраминидазы (занамивира, озельтамивир фосфата — Тамифлю), релензы и отечественного аналога «Номидес» производства «Фармасинтез-Ритейл», а также амантадина и римантадина, направленных на трансмембранную область белка М2 вируса гриппа, и индукторов интерферонов (арбидола, кагоцела, циклоферона и др.). Однако возникновение мутантных вариантов РНК-содержащего вируса гриппа, устойчивых к действию этиотропных ингибиторов, и распространение иммунодефицитов среди населения обуславливают необходимость поиска новых противовирусных средств и их комбинированного использования.

При вирусной инфекции в результате презентации эндогенных антигенов в комплексе с основным комплексом гистосовместимости МНС-1 происходит индукция экспрессии генов Th1. Показано, что инфекция вирусом гриппа типа А индуцирует ранние цитокины: IFN α , TNF α , IL1 α и IL1 β , которые являются ответственными за локальные воспалительные реакции. Позднее продуцируются IL6, белки воспаления макрофагов MIPs; хемокин IL8, обеспечивающий хемотаксис нейтрофилов; белки-хемоаттрактанты моноцитов MCPs [2, 13, 18]. Ряд хемокинов RANTES, MIP1 α , MCP1, MCP3 и IP10 индуцируют миграцию нейтрофилов или макрофагов в ткани [13, 18]. Полифункциональные цитокины IFN α , TNF α , IL1 и IL6 ассоциируют с лихорадочным состоянием, слабостью, сонливостью и анорексией. Помимо этого, TNF α и IL1 повышают уровень молекул адгезии на эндотелии кровеносных сосудов и, таким образом, стимулируют накопление нейтрофилов и макрофагов в респираторном тракте [10].

Помимо индукции врожденной резистентности и Th1 поляризации преимущественно клеточного адаптивного иммунного ответа дисбаланс цитокинов при гриппозной инфекции может приводить к патогенному действию вследствие некроза тканей и увеличения проницаемости сосудов [3]. Цитокиновые каскады, обусловленные синергичной активацией экспрессии генов цитокинов и плеiotропностью их действия, могут приводить к нарушениям защитных систем организма и усилению патогенеза [2].

Цель данного исследования: анализ биомаркеров воспаления с использо-

ванием обратной транскрипции с ПЦР в реальном времени и мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа хМАР на магнитных микросферах при гриппе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование 17 пациентов Инфекционной клинической больницы № 1 проводили в НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи в феврале—марте 2015 г. Пациентов обследовали после поступления в стационар на 1 — 2 сутки заболевания согласно правовым аспектам оказания медицинской помощи с получением от них информированного письменного согласия. Группу сравнения составили 10 практически здоровых волонтеров 25 — 55 лет без клинических и лабораторно подтвержденных признаков респираторных заболеваний.

Анализ носоглоточных смывов больных гриппом проводили посредством ОТ-ПЦР-РВ. Диагноз с идентификацией возбудителя ОРВИ (вирусов гриппа А и В) подтвержден посредством ОТ-ПЦР-РВ с использованием коммерческих наборов «Амплиценс® Influenza virus A/B-FL», «Амплиценс® Influenza virus A/H1-swine-FL» и «Амплиценс® Influenza virus A-тип-FL». Другие респираторные вирусы (РНК риновирусов, респираторно-синцитиального (РС) вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов, коронавирусов видов OC43, E229, NL63, HKUI, ДНК аденовирусов групп В, С и Е и бокавируса) определяли с использованием набора «ОРВИ-Амплиценс» («Амплиценс», Москва).

Количественное определение РНК IFN α , β , γ , λ в мононуклеарных клетках крови больных гриппом и здоровых доноров проводили посредством ОТ-ПЦР-РВ в соответствии с [16].

Концентрации 37 биомаркеров воспаления определяли в сыворотке крови с использованием набора «Bio-Plex Pro™ Human Inflammation Panel 1 37-plex» на анализаторе MAGPIX («BioRad», США).

Статистическое сравнение выборочных долей и количеств цитокинов проводили с использованием критерия Стьюдента и ПО «Biostat». Принят уровень значимости различий при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Идентификация возбудителей респираторных инфекций в носоглоточных смывах 10 больных методом ОТ-ПЦР-РВ показала наличие вируса гриппа А(H3N2) — у четырех, гриппа В — у шести больных. Среднетяжелое течение гриппа проходило с головной болью, ломотой, сухим кашлем вследствие трахеита, температурой 37,7°C. У 1 пациента грипп осложнился лакунарной ангиной. Необходимо отметить, что на начальных стадиях заболевания при среднетяжелом течении гриппа у обследуемых пациентов концентрации лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов оставались в пределах физиологической нормы [6].

Тест определения функциональной активности на культуре клеток фибробластов легких эмбриона человека, клетках почки зеленой мартышки Vero сывороточного и бессывороточного ведения [16] выявил сниженные показатели продукции IFN 1 и 2 типов у больных гриппом. Так, способность к продукции IFN 1 и 2 типов лейкоцитами крови больных гриппом составила 40 [15; 80] и 8 [3; 16] ед/мл; у практически здоровых людей в сезонный эпидемический период — 160 [120; 320] и 24 [12; 48] ед/мл соответственно.

Анализ экспрессии генов IFN 3 типов показал преимущества определения

РНК в мононуклеарных клетках крови по сравнению с сыворотками как по общему количеству положительных образцов, так и по количественным оценкам (табл. 1).

Для $IFN\alpha$ были показаны как отличия частот детекции РНК в лимфоцитах больных ($41,2\pm 12,3\%$) и здоровых людей ($26,7\pm 11,8\%$), так и концентрации мРНК в 1 мл крови. Концентрации белка $IFN\alpha 2$ также были достоверно выше. Содержание $IFN\beta$ в сыворотке крови больных гриппом и у здоровых не отличалось. Частота детекции РНК $IFN\gamma$ (50%) и белка (2,9 пг/мл) в крови у больных гриппом и у здоровых доноров (40% и 2,1 пг/мл, соответственно) были статистически сходными. Отмечена высокая частота (80 — 100%) и уровень экспрессии гена $IFN\lambda$ у больных и здоровых.

Необходимо отметить, что в соответствии с количественными оценками по данным ОТ-ПЦР-РВ и хMAP (табл. 1) содержание белков превышало количество молекул соответствующих мРНК в единице объема крови, что могло быть обусловлено как каскадным усилением при трансляции, так и большей стабильностью белков по сравнению с РНК.

Мультиплексный иммунофлуоресцентный анализ на магнитных микросферах 37 белков воспаления показал (табл. 2) повышенное содержание 7 белков в крови больных гриппом по сравнению с показателями у здоровых добровольцев, к которым относятся 4 белка семейства TNF, такие как APRIL/TNFSF13 ($P<0,05$), BAFF/TNFSF13B ($P<0,001$), их растворимые рецепторы sTNF-R1/sTNF-R2 ($P<0,05$), а также цитокины $IFN\alpha 2$ ($P<0,05$), IL10 ($P<0,001$), белок остеопонтин ($P<0,001$). Концентрации двух маркеров: комплекса гликопротеина 130 с растворимым рецептором IL-6 gp130/sIL-6R β и матриксной металлопротеиназы MMP-1 у больных гриппом были пониженными ($P<0,05$) по сравнению с контролем.

Для оценки сбалансированности и направленности иммунного ответа определяли коэффициенты поляризации (КП) [1] как соотношение концентраций IL10 и $IFN\gamma$ в сыворотках крови больных гриппом и здоровых доноров, которые составили 0,53 и 0,07, соответственно. Данные свидетельствуют о Th1 поляризации в результате эндогенной презентации антигенов при инфекции вирусами гриппа А и В в начале заболевания с последующей индукцией преимущественно клеточного иммунного ответа.

В эпидемический сезон 2014 — 2015 гг. в Москве зарегистрирована одно-временная циркуляция штаммов вирусов гриппа А(Н3N2) и В. Вирус гриппа В проявлял высокую активность в течение всего эпидемического сезона в отличие от его появления в весеннее время в предыдущие годы [4].

Таблица 1. Количественные оценки РНК и белков IFN 1, 2, 3 типов

Типы	РНК IFN (ОТ-ПЦР-РВ) (в лимфоцитах, Ct)				IFN (хMAP) (в сыворотке, пг/мл)				
	$IFN\alpha$	$IFN\beta$	$IFN\gamma$	$IFN\lambda$	$IFN\alpha 2$	$IFN\beta$	$IFN\gamma$	$IFN\lambda 1$ (IL29)	$IFN\lambda 2$ (IL28A)
Больные гриппом	Ct=34,75 ^a	—	—	Ct=23,7	12,1	79	2,9	5,9	6,3
Копии в 1 мл крови	$1,14 \times 10^2$ [*]	0	0	$2,4 \times 10^5$	$3,61 \times 10^8$	$2,46 \times 10^9$	$7,96 \times 10^7$	$1,78 \times 10^8$	$1,89 \times 10^8$
Здоровые доноры	Ct=36,8	Ct=29,1	—	Ct=20,2	3,8	79	2,1	3,2	5,6
Копии в 1 мл крови	$2,8 \times 10^1$ [*]	$5,73 \times 10^3$ ^{**}	0	$2,74 \times 10^6$	$1,25 \times 10^8$	$2,46 \times 10^9$	$6,54 \times 10^7$	$9,64 \times 10^7$	$1,75 \times 10^8$

Примечание. ^a Средние значения пороговых циклов (Ct) флуоресценции для образцов крови, положительных в ОТ-ПЦР-РВ; * $P<0,05$; ** $P<0,001$.

Таблица 2. Результаты определения концентраций (пг/мл) биомаркеров воспаления в сыворотке крови больных гриппом и здоровых доноров методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа xMAP с использованием магнитных микросфер

Цитокины		Грипп		Контроль		P
		Me	min+max	Me	min+max	P<
Th1						
Семейство IFN	IFN α 2	12,1	6+73	3,8	2,5+11,7	0,05
	IFN β	79	48+113	79	55+105	0,2
	IFN γ	2,9	1,3+6,1	2,1	1,3+4,8	0,2
	IL29/IFN λ 1	5,9	3,2+19,6	3,2	0,9+9	0,1
	IL28A/IFN λ 2	6,3	3,1+10,8	5,6	3,7+28,8	0,7
Семейство TNF	APRIL/ TNFSF13	3333	416+7367	491	291+2860	0,05
	BAFF/ TNFSF13B	11 680	4888+16770	3242	2896+4781	0,001
Рецептор TNF	sTNF-R1	1390	647+2505	787	390+1405	0,05
Рецептор TNF	sTNF-R2	8272	3774+12350	2710	1092+6040	0,0001
	LIGHT / TNFSF14	<0,65		<0,65		1
	TWEAK / TNFSF12	1006	617+2469	1784	586+2423	0,1
	sCD30 / TNFRSF8	277	217+1149	156	82+514	0,1
Семейство IL12	IL12(p40)	6,4	2,3+20,9	4,3	0,6+26,3	0,7
	IL12(p70)	0,12	0,03+0,4	0,08	0,03+1,2	0,1
	IL27(p28)	<0,45		<0,45		1
	IL35-Treg	44	22+77	39	26+62	0,2
	Индуктор IL12	Остеопонтин	17 860	8210+40170	5562	2181+8423
	IL2	0,5	0,1+0,8	0,4	0,2+0,9	0,4
	IL32	0,8	0,1+30,1	0,4	0,1+15,4	0,4
	IL34	<7,14		<7,14		1
	Пентраксин-3	808	127+2634	433	134+1265	0,1
	Хитиназа-подобный белок 3	7718	3125+11220	7822	3018+15100	0,5
Th2						
Семейство IL10	IL10-Treg	1,65	0,1+2,84	0,06	0,01+1,6	0,001
	IL19	1,3	0,3+5	0,5	0,3+3,2	0,1
	IL20	9,2	5,2+16,4	8,6	5,2+25,2	0,6
	IL22	2,2	0,5+3,5	0,8	0,02+4,4	0,2
	IL26	45,1	32+138	16,8	10,4+164	0,2
Индуктор Th2	TSLP	34	12+60	22	14+44	0,1
Хемокин	IL8	9,2	1,1+19,6	10,9	5+53,8	0,2
Индукторы Th17						
Семейство IL6	IL6Ra	6815	3543+9367	7343	3863+13250	0,3
Рецептор IL6	gp130/sIL-6R β	49 270	34 060+55 220	66710	27 830+89 030	0,05
	IL11	0,02		0,02		1
MMP						
	MMP-1	264	21+944	1471	79+3644	0,005
	MMP-2	2443	953+6941	3560	1952+5911	0,2
	MMP-3	2442	619+6982	2118	1006+7637	0,2
Белки воспаления						
	Остеокальцин	810	383+1809	627	251+1422	0,2
	sCD163	1252	396+2167	1214	511+2635	0,5

При инфекции вирусами гриппа А и В качественные и количественные отличия РНК IFN 3 типов в лимфоцитах крови больных гриппом (табл. 1 и 2) и в клетках слизистой носоглотки [7] в первые 2 дня заболевания свидетельствуют о дифференциальной индукции их экспрессии на входных воротах инфекции, которая обеспечивает врожденную неспецифическую резистентность с провоспалительными цитокинами Th1 пути с последующим преиму-

шественно клеточным иммунным ответом. Активация экспрессии гена $IFN\alpha$ на уровне транскрипции и трансляции в мононуклеарных клетках крови (табл. 1) при отсутствии РНК в смывах [7] сопровождалась синхронной ранней индукцией транскрипции РНК $IFN\beta$ и $IFN\gamma$ в клетках слизистых оболочек при полном отсутствии в клетках крови [7].

Повышенные концентрации только 7 из 37 анализируемых биомаркеров воспаления коррелировали с элиминацией вируса без последующих аллергических или аутоиммунных осложнений у больных гриппом. Из 7 биомаркеров с повышенной концентрацией у больных гриппом 6 относятся к Th1 пути (табл. 2). Для семейства TNF характерно не только увеличение продукции собственно цитокинов APRIL и BAFF, способных к взаимодействию между собой [20], но и двух растворимых рецепторов sTNF-R1 и sTNF-R2. Активация цитокинов семейства TNF приводит к индукции преимущественно клеточного иммунного ответа Th1 типа, вызывает повышение проницаемости капилляров, а при избытках — повреждение эндотелия сосудов и возникновение тромбов [5, 9]. Из двух белков семейства TNF с достоверно повышенными концентрациями у больных гриппом APRIL при связывании с рецепторами способен индуцировать апоптоз. Таким образом, необходимость связывания APRIL с BAFF и со специфическими рецепторами обуславливает односторонненность и синхронность их регуляции [12, 20] у больных гриппом (табл. 2). Статистически значимый рост концентрации полифункционального сиалопротейна остеопонтина, как известно, обеспечивает индукцию цитокинов семейства IL-12 и раннюю активацию лимфоцитов по Th1 пути [14].

Увеличение концентрации регуляторного противовоспалительного цитокина IL10 свидетельствует о своевременной регуляции воспаления и может служить прогностическим маркером для больных гриппом. Достоверных изменений экспрессии генов других цитокинов Th2 пути не обнаружено.

Уменьшение концентрации комплекса гликопротеина 130 и растворимого рецептора IL6 gp130/sIL-6R β , необходимого для активации IL6 индуцируемого каскада провоспалительных и противовоспалительных реакций наряду с активацией Th17 иммунного ответа также свидетельствует о Th1 поляризации врожденного и адаптивного иммунитета в результате эндогенной презентации внутриклеточных антигенов вируса гриппа в комплексе с МНСI. Оценки КП=0,53 при гриппе позволяют количественно оценить преимущественно Th1 клеточный иммунный ответ.

Уменьшение концентрации только 1 из 3 исследованных матриксных металлопротеиназ — MMP-1, обеспечивающих регуляцию цитокиновой сети посредством протеолитического гидролиза мембранных рецепторов [19], вероятно, обусловлено завершением Th1 поляризации врожденной резистентности в первые часы после заражения вирусом гриппа и индукцией вирусспецифического преимущественно клеточного иммунитета на стадии начала инфекционного заболевания.

Многочисленное преобладание количества молекул белков по сравнению с мРНК более чем в 10^6 раз, вероятно, обусловлено регуляцией на стадии трансляции и обеспечивает быстрое каскадное усиление биологической активности цитокиновой сети, необходимое для подавления острой инфекции и элиминации вируса гриппа в течение нескольких суток.

На ранней стадии заболевания гриппом в клетках крови больных показана активация экспрессии гена $IFN\alpha$ на стадии транскрипции и трансляции наряду с индукцией цитокинов семейства TNF (APRIL и BAFF) и соответствующих рецепторов (sTNF-R1 и sTNF-R2), а также активатора Т-лимфоцитов

— остеопонтина. Th1 поляризация врожденного иммунитета также обеспечивается пониженными по сравнению с контрольной группой концентрациями растворимого рецептора IL6 gp130/sIL-6R β , необходимого для индукции Th17 ответа, и металлопротеазы ММР-1, ответственной за протеолиз рецепторов цитокинов. Своевременная регуляция цитокинов, опосредуемая IL10, обеспечивала восстановление пациентов без осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головачева Е.Г., Афанасьева В.С., Афанасьева О.И., Осидак Л.В., Образцова Е.В., Королева Е.Г. Тип иммунного ответа как фактор тяжелого и осложненного течения гриппа. Молекулярная диагностика. 2017, 1: 248-249.
2. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях. Цитокины и воспаление. 2004, 3 (1): 3-6.
3. Иванов В.В., Шпилов М.В. Провоспалительные цитокины и их значение при гриппе рН1N1. Медич. вестник Северного Кавказа. 2012, 4: 70-72.
4. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г., Кириллова Е.С., Трушакова С.В. и др. Особенности эпидемического сезона 2014/2015 гг. по гриппу в разных регионах России. Инфекционные болезни. 2015, 4: 59-67.
5. Недоспасов С.А. Фактор некроза опухолей и лимфотоксин: молекулярная генетика, регуляция продукции и физиологическая роль. Генетика. 2003, 39 (2): 207-214.
6. Новая популярная медицинская энциклопедия. Под ред. В.И.Покровского. М., Энциклопедия, 2004.
7. Оспельникова Т.П., Морозова О.В., Андреева С.А., Исаева Е.И., Колодяжная Л.В., Ершов Ф.И. Цитокины при гриппе. Молекулярная диагностика. 2017, 1: 232-233.
8. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Д.К.Львова. М., Медицинское информационное агентство, 2013.
9. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление. 2002, 1: 9-17.
10. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов. Медицинская иммунология. 2001, 3 (4): 499-514.
11. Biron C.A. Yet another role for natural killer cells: cytotoxicity in immune regulation and viral persistence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2012, 109 (6): 1814-1815.
12. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. J. Pathol. 2008, 214 (2): 149-160.
13. Julkunen I., Pirhonen J., Ronni T. et al. Molecular pathogenesis of influenza A virus infection and virus-induced regulation of cytokine gene expression. Cytokine Growth Factor Rev. 2001, 12 (2-3): 171-180.
14. Lund S.A., Giachelli C.M., Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. J. Cell Commun Signal. 2009, 3 (3-4): 311-322.
15. Medzhitov R. Innate immunity: quo vadis? Nat. Immunol. 2010, 11 (7): 551-553.
16. Ospelnikova T.P., Morozova O.V., Isaeva E.I. et al. Respiratory viruses and proinflammatory cytokines imbalance in adults and children with bronchial asthma. J. Infectious Diseases and Preventive Medicine. 2016, 4 (2): 1000138. DOI: 10.4172/2329-8731.1000138.
17. Seth R.B., Sun L., Chen Z.J. Antiviral innate immunity pathways. Cell. Research. 2006, 16: 141-147.
18. Trinchieri G. Type interferon: friend or foe? J. Exp. Med. 2010, 207: 2053-2063.
19. Van Lint P., Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. J. Leukoc Biol. 2007, 82 (6): 1375-1381.
20. Wu Y., Bressette D., Carrell J.A. et al. Tumor necrosis factor (TNF) receptor superfamily member TAC1 is a high affinity receptor for TNF family members APRIL and BLyS. J. Biol. Chem. 2000, 275 (45): 35478-35485.

Поступила 25.11.17

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