

## АКТУАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Морозов А.М.<sup>1</sup>, Сороковикова Т.В.<sup>1</sup>, Жуков С.В.<sup>1</sup>, Морозова А.Д.<sup>2</sup>, Рыжова Т.С.<sup>1</sup>,  
Муравлянцева М.М.<sup>1</sup>, Пичугова А.Н.<sup>1</sup>, Минакова Ю.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет Минздрава России», Тверь, e-mail: ammorozovv@gmail.com;

<sup>2</sup> ГБУЗ ГКБ № 7, Тверь

---

Воспаление является физиологической защитной реакцией организма, возникающей в ответ на повреждение различными биологическими, химическими и/или физическими раздражителями. Как патологический процесс воспаление является незаменимым патогенетическим компонентом многих острых и хронических заболеваний. Понимание механизмов развития воспаления необходимо для его своевременного выявления и контроля в рамках диагностики, лечения и профилактики соответствующих патологических состояний. В связи с этим в современной клинической практике широкое распространение получили так называемые маркеры воспаления. В качестве таких воспалительных биомаркеров в первую очередь выступают белки острой фазы, такие как С-реактивный белок, фибриноген; медиаторы воспаления, такие как цитокины, в том числе интерлейкины, а также рецепторы клеточной поверхности и клеточной адгезии, такие как селектины и интегрины. При этом незаменимыми маркерами воспаления по-прежнему остаются и клетки крови, которые активируются в острой фазе воспаления и непосредственно продуцируют и высвобождают ряд растворимых медиаторов, стимулирующих и регулирующих воспалительную реакцию. Однако все широко применяемые в современной клинической практике маркеры воспаления являются неспецифичными, они позволяют установить факт наличия воспаления, но не выявить его этиологию.

---

Ключевые слова: воспаление, маркеры воспаления, С-реактивный белок, фибриноген, цитокины, интерлейкины, селектины, интегрины, лейкоциты.

## CURRENT MARKERS OF INFLAMMATION IN CLINICAL PRACTICE

Morozov A.M.<sup>1</sup>, Sorokovikova T.V.<sup>1</sup>, Zhukov S.V.<sup>1</sup>, Morozova A.D.<sup>2</sup>, Ryzhova T.S.<sup>1</sup>,  
Muravlyantseva M.M.<sup>1</sup>, Pichugova A.N.<sup>1</sup>, Minakova Yu.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> FGBOU VO «Tver State Medical University Ministry of Health of Russia», Tver, e-mail: ammorozovv@gmail.com;

<sup>2</sup> GBUZ City Clinical Hospital №7, Tver

---

Inflammation is a physiological protective reaction of the body that occurs in response to damage by various biological, chemical and / or physical stimuli. As a general pathological process, inflammation is an indispensable pathogenetic component of many acute and chronic diseases. Understanding the mechanisms of inflammation development is essential for its timely detection and control, as well as diagnosis, treatment and prevention of relevant diseases. In this regard, the so-called inflammation markers are widely used in modern clinical practice. Primarily such inflammatory biomarkers are acute phase proteins such as C-reactive protein, fibrinogen, inflammatory mediators such as cytokines, including interleukins, and cell surface and cell adhesion receptors such as selectins and integrins. At the same time, blood cells remain indispensable markers of inflammation, which are activated in the acute phase of inflammation and directly produce and release a number of soluble mediators that stimulate and regulate the inflammatory response. However, all markers of inflammation widely used in modern clinical practice are non-specific; they make it possible to establish the presence of inflammation, but not to reveal its etiology.

---

Keywords: inflammation, inflammation markers, C-reactive protein, fibrinogen, cytokines, interleukins, selectins, integrins, leukocytes.

Воспаление служит физиологической защитной реакцией организма, возникающей в ответ на повреждение различными биологическими, химическими и/или физическими раздражителями. В связи с этим воспаление является незаменимым патогенетическим компонентом многих как острых, так и хронических заболеваний [1].

С древних времен и до наших дней внимание исследователей привлекали сложные и

разнообразные закономерности развития воспаления и их роль при различных заболеваниях. Согласно современным представлениям, воспаление – это сложная каскадная реакция с последовательным течением фаз альтерации, экссудации и пролиферации, в ходе которых происходят активация иммунной системы с миграцией клеточных эффекторов к очагу инфекции или повреждения, ограничение воспаления, его разрешение и восстановление гомеостаза тканей [2, 3].

В течении воспалительного процесса условно можно выделить острую и хроническую фазы. В острой фазе лейкоциты, прежде всего гранулоциты, мигрируют по хемотаксическому градиенту к месту повреждения. Этот процесс регулируется изменением концентрации провоспалительных медиаторов (цитокинов) и белками острой фазы и направлен на удаление воспалительного стимула и инициирование заживления. В зависимости от степени повреждения острая клеточная фаза завершается разрешением воспалительного процесса, который характеризуется нормализацией градиентов хемокинов и клиренсом апоптотических нейтрофилов макрофагами [4, 5]. Стойкое воспаление в результате длительного воздействия воспалительных раздражителей или недостаточности врожденного иммунитета может привести к хронизации процесса. При этом хронический воспалительный процесс характеризуется усилением воспалительной реакции за счет нарастания концентрации медиаторов воспаления, таких как цитокины, хемокины и простагландины, и усилением миграции лейкоцитов и тромбоцитов к очагу [3].

Понимание единых патогенетических механизмов, лежащих в основе такого патологического процесса, как воспаление, крайне необходимо для его своевременного выявления и контроля, а также диагностики, лечения и профилактики соответствующих заболеваний. В связи с этим в современной клинической практике широкое распространение получило использование так называемых маркеров воспаления, которые позволяют оценить системное воспаление с помощью различных биохимических или гематологических маркеров, измеряемых в обычных анализах крови, или в виде соотношений, полученных на основе этих измерений [5, 6].

Цель исследования: обзор актуальных маркеров воспаления, применяемых в современной клинической практике.

**Материал и методы исследования:** анализ современных российских и иностранных литературных источников в области медицины, содержащих информацию об актуальных маркерах воспаления, применяемых в современной клинической практике.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Воспаление начинается с развития острофазового ответа, который сопровождается нарастанием в плазме крови концентрации белков острой фазы (БОФ). Продукция данных

белков происходит в основном в печени и регулируется цитокинами. К белкам острой фазы воспаления относят С-реактивный белок (СРБ), амилоиды А и Р, церулоплазмин, гаптоглобин, альфа-1-кислый гликопротеин, альфа 2-макроглобулин, компоненты комплемента и белки свертывания крови, такие как факторы V и VIII, и фибриноген. Традиционно уровень белков острой фазы измеряют непосредственно в плазме или сыворотке крови и используют в клинической практике для оценки наличия, интенсивности и течения воспалительного процесса или заболевания [5].

Самый чувствительный и общепризнанный диагностически значимый маркер воспаления для острофазового ответа у человека – СРБ. Синтез печеночного СРБ регулируется провоспалительными цитокинами, включая IL-6, IL-1 и TNF- $\alpha$ , поэтому практически любое неспецифическое повреждение ткани, инфекционный процесс, воспаление или стресс сопровождаются повышением уровня циркулирующего в крови СРБ. С-реактивный белок принадлежит к семейству белков пентраксина и может опсонизировать микроорганизмы, такие как бактерии и грибы, за счет связывания с полисахаридами клеточной стенки, а также облегчает фагоцитоз [5, 7-10].

Рутинное определение уровня СРБ в биохимическом анализе крови является более надежным индикатором острого воспаления, чем оценка количества лейкоцитов в общем анализе крови, так как уровень СРБ коррелирует со степенью активности и выраженностью протекания патологического процесса. СРБ является хорошим предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии и сахарного диабета [5, 11].

Фибриноген – это белок острой фазы, принимающий участие в образовании кровяного сгустка; тем самым он обеспечивает связь между воспалением и коагуляцией. Молекула фибриногена представляет собой гомодимерный гликопротеин, состоящий из полипептидных цепей 2A $\alpha$ , 2B $\beta$  и 2 $\gamma$ , связанных дисульфидными мостиками. Рецепторы фибриногена были идентифицированы на моноцитах/макрофагах, нейтрофилах, тромбоцитах и НК-клетках. Связывание фибриногена активирует сигнальные пути, усиливающие высвобождение провоспалительных цитокинов. При превращении фибриногена в фибрин отщепляются пептиды, которые усиливают вазодилатацию и служат хемоаттрактантами, позволяющими фибриногену действовать в качестве мостиковой молекулы между лейкоцитами и эндотелиальными клетками, способствуя миграции лейкоцитов к очагу воспаления. Обнаружение в сыворотке крови наряду с С-реактивным белком повышенного уровня фибриногена также используется в качестве предиктора сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертонии и сахарного диабета [12].

При тяжелых воспалительных процессах отмечается вероятность развития ДВС-синдрома, на фоне данного состояния концентрация фибриногена плазмы снижается, и

образуются продукты деградации фибрина, такие как D-димер. Для интерпретации показателей фибриногена как маркера воспаления необходимо оценивать его уровень в совокупности с общим анализом крови и уровнем других белков острой фазы [5].

Одними из широко применяемых маркеров воспаления являются цитокины, которые действуют как молекулярные мессенджеры в координации взаимодействия между различными типами клеток, участвующими в усилении, регуляции и контроле воспалительного процесса. Данные эндогенные полипептидные медиаторы воспаления в основном секретируются фагоцитирующими клетками, NK-клетками, антигенпрезентирующими клетками и лимфоцитами. Цитокины совместно с хемокинами способствуют миграции эффекторных клеток к очагу воспаления путем хемотаксиса, модуляции функции иммунных клеток, стимуляции пролиферации и дифференцировки в очаге воспаления. Наиболее известными цитокинами являются IL-6, IL-1, IL-2, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ) и трансформирующий фактор роста-бета (TGF)- $\beta$  [5].

Контроль уровня цитокинов в периферической крови нашел свое применение в современной клинической практике. Так, большое внимание уделяется изучению роли провоспалительных цитокинов в механизме развития иммуновоспалительных реакций у пациентов с острым коронарным синдромом. IL-6, который стимулирует продукцию в печени белков острой фазы, таких как СРБ и фибриноген, модулирует клеточную адгезию и способствует коагуляции тромбоцитов, в настоящее время определен как предиктор инфаркта миокарда и может быть индикатором нестабильности атеросклеротической бляшки [5, 13].

Такие цитокины, как IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, IL-33 и фактор некроза опухоли, участвуют в развитии острого и хронического воспаления при ревматоидном артрите (РА). Одним из ключевых локальных медиаторов РА является IL-1, который синтезируется макрофагами, синовиоцитами, хондроцитами и остеокластами. При РА наблюдается значительное нарастание концентрации IL-1 в синовиальной жидкости и сыворотке крови, которое коррелирует с активностью заболевания [14, 15].

При таком заболевании, как синдром раздраженного кишечника (СРК), отмечается цитокиновый дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными факторами: повышение концентрации ведущих медиаторов воспаления (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) и снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 [16].

При тяжелой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, часто возникает опасное для жизни состояние – «цитокиновый шторм». Данное явление характеризуется высвобождением провоспалительных цитокинов: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, IL-8 – и может привести к полиорганной недостаточности и летальному исходу. Кроме этого, SARS-

СоV-2 вызывает массовую гибель клеток, тем самым увеличивая клеточный дебрис. В связи с этим активируются инфламмосомы и многобелковый полимеразный комплекс, которые вызывают «эйкозаноидный шторм» – всплеск провоспалительных биоактивных липидных медиаторов, таких как простагландины и лейкотриены, обеспечивающих активное местное воспаление [17-19].

Для обеспечения контроля адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам во время стадии экссудации необходимы такие молекулы, как селектины и интегрины [20]. Селектины представляют собой углеводные лиганды, экспрессируемые на клеточной поверхности различных клеток: лейкоцитов (L-селектин), эндотелиальных клеток (P-селектин, E-селектин) и тромбоцитов (P-селектин). Селектины и их лиганды активируются при многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях и, следовательно, могут служить маркерами при их диагностике: например, при псориазе, воспалительных заболеваниях кишечника, ревматоидном артрите, системной красной волчанке. Селектины способны опосредовать взаимодействия между лейкоцитами, тромбоцитами и эндотелиальными клетками, в том числе и при опухолевом процессе. Лиганды селектина являются медиаторами адгезии опухолевых клеток и обеспечивают экстравазацию дочерних клеток опухоли, что является прогностически неблагоприятным признаком [21].

Интегрины представляют собой клеточные рецепторы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом и передающие межклеточные сигналы, тем самым запуская механизмы миграции лейкоцитов по сосудистому руслу к местам повреждения и воспаления. Активация интегринов происходит двумя путями: опосредованно селектином или цитокинами/хемокинами. При полной активации интегрины способствуют адгезии иммунных клеток к рецепторам сосудистого эндотелия с последующей миграцией клеток из крови в окружающие ткани [22].

Экспрессия селектинов и интегринов на клетках изменяется при разрешении острой фазы воспалительного ответа или при переходе в хроническое воспаление. Их лиганды могут быть количественно определены с использованием таких методов, как иммуногистохимическое исследование, проточная цитометрия, микроскопия. Растворимые формы селектинов присутствуют в сыворотке и могут быть оценены с помощью иммуноферментного анализа [5].

Система комплемента представляет собой сложную сеть белков, участвующих в остром воспалительном ответе и влияющих на высвобождение медиаторов воспаления, хемотаксис, а также увеличивающих сосудистую проницаемость и фагоцитоз за счет опсонизации микроорганизмов. Система комплемента играет ключевую роль в системе врожденного иммунитета, непосредственно уничтожая бактерии с помощью атакующего комплекса

порообразующих мембран (МАС), а также способствует развитию воспалительной реакции через производство анафилатоксинов. Активации комплемента способствует комплекс антиген-антитело, запускающий каскад реакцией активации системы комплемента. При аутоиммунных заболеваниях наблюдается образование иммунных комплексов, которое приводит к повреждению тканей организма и активации комплемента. Определение белков системы комплемента используется в качестве маркера воспаления, но более широкое применение данный метод нашел в фармакологии [5, 23].

Кроме того, признаки воспаления можно обнаружить при интерпретации общего анализа крови, который является рутинным анализом в медицинской практике и входит в клинический минимум. В острой фазе воспаления тромбоциты и гранулоциты, такие как базофилы, тучные клетки, нейтрофилы и эозинофилы, активируются, продуцируют и высвобождают ряд провоспалительных медиаторов, которые стимулируют и регулируют воспалительную реакцию. Нейтрофилы являются первичными клеточными медиаторами в воспалительной реакции. Данный вид клеток принимает активное участие в фагоцитозе, уничтожая чужеродные инородные частицы [24]. Измерение некоторых продуктов нейтрофилов, особенно миелопероксидазы, может быть использовано для оценки тяжести воспаления. При развитии острого воспаления наблюдаются нейтрофилез и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, при котором увеличивается количество незрелых клеток. Также в ряде случаев можно наблюдать специфические морфологические изменения нейтрофилов, такие как «токсическая зернистость», повышение вакуолизации и усиление цитоплазматической базофилии [5].

Базофилы содержат цитоплазматические гранулы, которые служат резервуаром для провоспалительных медиаторов, составляющих 0–1%. Однако определение базофилов в периферической крови с помощью автоматических дифференциальных инструментов является сложной задачей: было установлено, что автоматические инструменты имеют тенденцию занижать количество базофилов. Базопения не имеет диагностического значения [25].

Эозинофилы – клетки, принимающие участие в воспалительных реакциях, ассоциированных с реакциями гиперчувствительности и паразитарной инвазией, особенно глистной. Однако при воспалении не всегда может наблюдаться эозинофилия. Важную роль в диагностике эозинофильного воспаления играет определение уровня эозинофильного катионного белка в периферической крови или мокроте [5].

Лимфоцитоз является признаком как острого, так и хронического воспаления, бактериальной или паразитарной этиологии [26].

Моноциты и макрофаги, принимая участие в фагоцитозе, играют важную роль в удалении некротизированных клеток или чужеродных агентов. Таким образом, повышение количества этих клеток может свидетельствовать о воспалении или некрозе ткани. При этом моноцитоз может возникать как при остром, так и при хроническом воспалении [5].

Хотя эритроциты и не являются основными участниками воспаления, но изменение их количества также может свидетельствовать о воспалительном процессе в организме. Иммуноопосредованные механизмы воспаления могут сопровождаться разрушением красных кровяных клеток, что приводит к анемии. При хроническом воспалении наблюдается развитие норморегенераторной «анемии хронических заболеваний»: происходит ограничение доступа железа, снижается потенциал окисления, а также ограничивается рост железозависимых бактерий. Также считается, что воспалительные цитокины, такие как IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , снижают высвобождение эритропоэтина почками и усиливают эритрофагоцитоз макрофагами [27, 28].

### **Заключение**

Воспаление является патологическим процессом, направленным на защиту организма при воздействии различных повреждающих факторов, в том числе лежащих в основе многих заболеваний. В качестве маркеров воспаления в первую очередь выступают белки острой фазы, такие как С-реактивный белок, фибриноген; медиаторы воспаления, такие как цитокины; а также рецепторы клеточной поверхности и клеточной адгезии, такие как селектины и интегрины. При этом незаменимыми биомаркерами воспаления по-прежнему остаются и клетки крови, которые активируются в острой фазе воспаления и непосредственно продуцируют и высвобождают ряд растворимых медиаторов, стимулирующих и регулирующих воспалительную реакцию. В связи с этим понимание механизмов развития воспаления крайне необходимо для его своевременно выявления и контроля, а также диагностики, лечения и профилактики соответствующих заболеваний.

Однако все широко применяемые в современной клинической практике маркеры воспаления являются неспецифичными, они позволяют установить факт наличия воспаления, но не выявить его этиологию.

### **Список литературы**

1. Arulselvan P., Fard M.T., Tan W.S., Gothai S., Fakurazi S., Norhaizan M.E., Kumar, S.S. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016. P. 5276130. DOI: 10.1155/2016/5276130.

2. Pan Y., Wang T., Zhao Z., Wei W., Yang X., Wang X., Xin W. Novel Insights into the Emerging Role of Neat1 and Its Effects Downstream in the Regulation of Inflammation. *Journal of inflammation research*. 2022. no. 15. P. 557–571. DOI: 10.2147/JIR.S338162.
3. Alshibani N. Resolvins as a Treatment Modality in Experimental Periodontitis: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Cureus*. 2022. vol. 14, no. 1. P. e21095. DOI: 10.7759/cureus.21095.
4. Jordan P.M., van Goethem E., Müller A.M., Hemmer K., Gavioli V., Baillif V., Burmeister Y., Krömmelbein N., Dubourdeau M., Seilheimer B., Werz, O. The Natural Combination Medicine Traumeel (Tr14) Improves Resolution of Inflammation by Promoting the Biosynthesis of Specialized Pro-Resolving Mediators. *Pharmaceuticals*. 2021. vol. 14. no. 11. P. 1123. DOI: 10.3390/ph14111123.
5. Germolec D.R., Shipkowski K.A., Frawley R.P., Evans E. Markers of Inflammation. *Methods in molecular biology*. 2018. no. 1803. P. 57–79. DOI: 10.1007/978-1-4939-8549-4\_5.
6. Serhan C.N., Levy B.D. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *The Journal of clinical investigation*. 2018. vol. 128. no. 7. P. 2657–2669. DOI: 10.1172/JCI97943.
7. Herwald H., Egesten A. C-Reactive Protein: More than a Biomarker. *Journal of innate immunity*. 2021. vol. 13. no. 5. P. 257–258. DOI: 10.1159/000519091.
8. Sproston N.R., Ashworth J. J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in immunology*. 2018. no. 9. P. 754. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00754.
9. Шишкин Н.В., Морозов А.М. О маркерах воспаления, актуальных в условиях хирургического стационара // *Московский хирургический журнал*. 2020. № 1 (71). С. 70-77. DOI: 10.17238/issn2072-3180.2020.1.70-77.
10. Мохов Е.М., Морозов А.М. О возможности применения с-реактивного белка и прокальцитонина как актуальных и доступных маркеров воспаления в хирургии // *Московский хирургический журнал*. 2018. № 2 (60). С. 24-29. DOI: 10.17238/issn2072-3180.2018.2.24-29.
11. Yao Z., Zhang, Y., Wu H. Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. *Inflamm. Res*. 2019. vol. 68. P. 815–823. DOI: 10.1007/s00011-019-01269.
12. Kattula S., Byrnes J.R., Wolberg A.S. Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2017. vol. 37. no. 3. P. e13–e21. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.308564.
13. Шамсиддинова А.С., Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н. Маркеры иммунного воспаления при остром коронарном синдроме // *Евразийский кардиологический журнал*. 2019. № 1. С. 223-224.



14. Зиядуллаев Ш.Х., Ташкенбаева Э.Н., Киреев В.В. Иммунологические маркеры системного воспаления при ревматоидном артрите // Вестник экстренной медицины. 2020. № 13(5). С. 102-111.
15. Ахвердянов Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е. Взаимосвязь между иммунологическими и традиционными маркерами воспаления у пациентов с ревматоидным артритом // Вятский медицинский вестник. 2018. № 4 (60). С. 4-7.
16. Бабаева А.Р., Осадчук М.А., Видикер Р.В., Калинина Е.В. Маркеры системного воспаления в патогенезе и оптимизации фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 3 (139). С. 48-55.
17. Panigrahy D., Gilligan M. M., Huang S., Gartung A., Cortés-Puch I., Sime P.J., Phipps R.P., Serhan C. N., Hammock, B. D. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? *Cancer metastasis reviews*. 2020. vol. 39 (2). P. 337–340. DOI: 10.1007/s10555-020-09889-4.
18. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J.J. Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020. vol. 395. no. 10229. P. 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
19. Gartung A., Yang J., Sukhatme V.P., Bielenberg D.R., Fernandes D., Chang J., Schmidt B.A., Hwang S.H., Zurakowski D., Huang S., Kieran M.W., Hammock B.D., Panigrahy D. Suppression of chemotherapy-induced cytokine/lipid mediator surge and ovarian cancer by a dual COX-2/sEH inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019. vol. 116. no. 5. P. 1698–1703. DOI: 10.1073/pnas.1803999116.
20. Angiari S. Selectin-mediated leukocyte trafficking during the development of autoimmune disease. *Autoimmunity reviews*. 2015. vol. 14. no. 11. P.984–995. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.06.006.
21. Borsig L. Selectins in cancer immunity. *Glycobiology*. 2018. vol. 28. no. 9. P. 648–655. DOI: 10.1093/glycob/cwx105.
22. Rahman S.R., Roper J.A., Grove J.I., Aithal G.P., Pun K.T., Bennett A.J. Integrins as a drug target in liver fibrosis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2022. vol. 42. no. 3. P. 507–521. DOI: 10.1111/liv.15157.
23. Koelman D., Brouwer M. C., van de Beek D. Targeting the complement system in bacterial meningitis. *Brain: a journal of neurology*. 2019. vol. 142. no. 11. P. 3325–3337.
24. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *Journal of Leukocyte Biology*. 2020. vol. 108. no. 1. P. 377–396. DOI: 10.1002/JLB.4MIR0220-574RR.

25. Iype J., Fux, M. Basophils Orchestrating Eosinophils' Chemotaxis and Function in Allergic Inflammation. *Cells*. 2021. vol. 10. no. 4. P. 895. DOI: 10.3390/cells10040895.
26. Everds N.E., Snyder P.W., Bailey K.L. Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment. *Toxicol Pathol*. 2013. vol. 41. P. 560–614.
27. Hardang I.M., Lilleholt K., Hagve T.A. Anemia of chronic disease. *Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2017. vol. 137. no. 17. DOI: 10.4045/tidsskr.16.1128.
28. Murphy K. Weaver C. *Janeway's Immunobiology*. New York: Garland Science. 2017. P. 927.