

УРОВЕНЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ ВОСПАЛЕНИЯ И РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-2 T330G В ЭКСПРЕССИИ ПЕПТИДОВ ПРИ САЛЬМОНЕЛЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Епифанцева Н.В.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия Минздрава России», Чита,
e-mail: en1608@yandex.ru

Среди бактериальных кишечных заболеваний сальмонеллёзная инфекция регистрируется наиболее часто. Широкому распространению сальмонеллёзной инфекции и наличию разнообразных клинических вариантов способствуют множественные внешние и внутренние факторы. Целью нашей работы являлось определение уровня регуляторных молекул воспаления у пациентов с сальмонеллёзной инфекцией и их зависимость от полиморфизма гена IL-2 T330G. В результате работы было проведено исследование 23 пациентов с диагнозом: сальмонеллёзная инфекция, гастроинтестинальная форма, средней степени тяжести. В качестве группы контроля отобрано 20 условно-здоровых добровольцев. Определение концентрации цитокинов, липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-СБ) проводилось методом твёрдофазного ИФА, с использованием набора реактивов ELISA (США) и Вектор-Бест (г. Новосибирск). Определение полиморфизма гена IL-2 T330G осуществлялось методом ПЦР с использованием праймеров ООО «Литех» (г. С-Петербург). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6,0, с определением статистической значимости различий при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$ с использованием критерия Манна–Уитни (U-тест). В ходе работы установлено повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-2, ФНО- α в 2 раза, противовоспалительного IL-10 в 5 раз и ЛПС-СБ. При этом отмечено влияние полиморфного гена IL-2 T330G на синтез провоспалительных IL-2 и IL-6 с наиболее высоким уровнем экспрессии данных пептидов среди носителей мажорного аллеля T генотипа -330TT гена IL-2. У носителей гипопродуктивного аллеля G регистрировалось достоверное снижение концентрации IL-2 и IL-6. Таким образом, для пациентов, на фоне острого течения сальмонеллёзной инфекции, характерно повышение регуляторных молекул воспаления с достоверным влиянием полиморфизма гена IL-2 T330G на индукцию экспрессии отдельных провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: сальмонеллёзная инфекция, цитокины, липополисахарид-связывающий белок, полиморфизм, ген.

THE LEVEL OF INFLAMMATORY REGULATORY MOLECULES AND THE ROLE OF T330G IL-2 GENE POLYMORPHISM IN PEPTIDE EXPRESSION IN SALMONELLOSIS INFECTION

Epifantseva N.V.

Chita State Medical Academy Ministry of Health of Russia, Chita, e-mail: en1608@yandex.ru

Among bacterial intestinal diseases, salmonella infection is the most frequently recorded. The wide distribution of Salmonella infection and the presence of a variety of clinical options contribute to multiple external and internal factors. The aim of our work was to determine the level of inflammatory regulatory molecules in patients with Salmonella infection and their dependence on the T330G IL-2 gene polymorphism. As a result of the work, a study was conducted on 23 patients with a diagnosis of salmonella infection, gastrointestinal form, of moderate severity. 20 conditionally healthy volunteers were selected as a control group. Determination of the concentration of cytokines, lipopolysaccharide-binding protein (LPS-BP) was carried out by solid-phase ELISA, using a set of ELISA reagents (USA) and Vector-Best (Novosibirsk). Determination of polymorphism of the IL-2 T330G gene was carried out by PCR using primers LLC "Litekh" (St. Petersburg). Statistical processing of the data obtained was carried out using electronic programs Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0, with the determination of the statistical significance of differences at the achieved significance level $p \leq 0.05$ using the Mann–Whitney test (U-test). In the course of the work, an increase in the level of pro-inflammatory cytokines IL-2, TNF- α by 2 times, anti-inflammatory IL-10 by 5 times and LPS-BP was established. At the same time, the influence of the polymorphic IL-2 gene T330G on the synthesis of pro-inflammatory IL-2 and IL-6 with the highest level of expression of these peptides among carriers of the major allele T of the -330TT genotype of the IL-2 gene was noted. In carriers of the hypoproductive allele G, a significant decrease in the concentration of IL-2 and IL-6 was recorded. Thus, patients with an acute course of Salmonella infection are characterized by an increase in

regulatory molecules of inflammation with a significant effect of *T330G* IL-2 gene polymorphism on the induction of the expression of certain pro-inflammatory cytokines.

Keywords: salmonella infection, cytokines, lipopolysaccharide-binding protein, polymorphism, gene.

Острые кишечные инфекции являются одной из основных проблем инфекционной заболеваемости. Ежегодно в мире регистрируется более миллиарда случаев заболеваемости острыми кишечными инфекциями, как вирусной, так и бактериальной природы. Среди бактериальных агентов преимущественно встречаются эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, кампилобактерии [1]. При этом уровень патологии, связанной с сальмонеллой, относительно высокий во всех странах и на всех континентах. Этому способствуют такие факторы, как внутривидовое разнообразие, глобализация, туризм, нарушение правил хранения и реализации продуктов питания, меняющиеся стереотипы пищевого поведения населения, интенсивный рост международного товарообмена [2]. Но, несмотря на неоспоримые внешние факторы, формирующие эпидемиологический процесс, нельзя не учитывать внутренние факторы, связанные с иммунологической реактивностью организма, определяющие течение и исходы заболевания. К таким факторам относятся регуляторные молекулы воспаления, полиморфизм генов цитокинов.

Цель исследования: определить уровень регуляторных молекул воспаления, установить наличие ассоциации между полиморфизмом гена IL-2 *T330G* и экспрессией данных пептидов у пациентов с сальмонеллёзной инфекцией.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 23 пациента, из них женщин 47,8% (11/23), мужчин 52,2% (12/23), средний возраст $28,3 \pm 11,6$, с диагнозом: сальмонеллёзная инфекция и 20 условно-здоровых добровольца (средний возраст $23,3 \pm 1,4$). Критерии отбора для включения в исследуемые группы: информированное согласие больных, возраст 15 – 55 лет; отсутствие другой острой патологии на момент исследования и в течение месяца, предшествующего данному заболеванию; отсутствие беременности, периода лактации; отсутствие иммунодефицитных состояний, включая ВИЧ-инфекцию. Критерии исключения из исследования: наличие хронического заболевания в стадии обострения, злоупотребление алкоголем. Определение концентрации провоспалительных цитокинов IL-2, IL-1 β , IL-6, ФНО- α , противовоспалительного IL-10 и липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-СБ) проводилось методом твёрдофазного ИФА, с использованием набора реактивов ELISA (США) и Вектор-Бест (г. Новосибирск). Определение полиморфизма гена IL-2 *T330G* осуществлялось методом ПЦР с использованием праймеров ООО «Литех» (г. С-Петербург). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6,0, с определением статистической значимости различий при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$ с использованием критерия

Манна–Уитни (U-тест). При расчете корреляционных связей использовали коэффициент Спирмена, $r = -1+1$ ($r=0-0,3$ – слабая связь, $r= 0,3-0,7$ – связь средней силы, $r= 0,7-1$ – сильная связь; «+» – прямая связь, «-» – обратная связь). Оценка распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилкса W.

Результаты исследования и обсуждение. В период проведения исследования все пациенты находились на стационарном лечении в Краевой клинической инфекционной больнице с диагнозом: Сальмонеллёзная инфекция. Заболевание протекало в гастроинтестинальной форме по гастроэнтеритическому и энтеритическому варианту. При проведении комплексного обследования: путём бактериологического исследования испражнений в 21,7% (5/23) случаев была выделена *Sallmonella enteritidis*, в 4,3% (1/23) случаев *Sallmonella typhimurium* и *Sallmonella sp. C*; в 69,6% (16/23) заболевание установлено при 2-кратном исследовании сыворотки крови методом РПГА при увеличении титра АТ в 4 раза и более. У всех пациентов сальмонеллёзная инфекция регистрировалась в среднетяжёлой форме с умеренно выраженным лихорадочно-интоксикационным синдромом и поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в 26,1% (6/23) отмечались явления обезвоживания 1-й степени. Заболевание характеризовалось острым началом с ознобом, повышением температуры до $38,6\pm 0,7^{\circ}\text{C}$, тошнотой, рвотой, болью в мезогастральной области, метеоризмом, в дальнейшем, в течение суток, присоединением характерного зловонного жидкого стула коричнево-зелёного цвета со слизью. В отдельных случаях, отмечалось развитие эксикоза: жажда, сухость во рту, сухость слизистых оболочек, снижение диуреза. В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз до $11,6\pm 4,6\times 10^9/\text{л}$, нейтрофилёз до 74% и СОЭ до 10 мм/ч; в копрограмме лейкоциты, стеаторея ++, креаторея ++, слизь +. На фоне проводимой терапии, лихорадка до $37,9\pm 0,8^{\circ}\text{C}$, интоксикация сохранялись в течение 3 – 4 дней, тошнота и рвота купировались в первые 2 дня, а вот диарея сохранялась в среднем до 4 дней с частотой от 4 - 6 до 15 - 20 раз в сутки и сопровождалась метеоризмом, схваткообразными болями в мезогастральной области. Синдром эксикоза был устранён уже в первые сутки с момента госпитализации. В среднем заболевание протекало 10 ± 3 дней, и все пациенты были выписаны из стационара с выздоровлением.

Развитие сальмонеллёза, тяжесть и длительность инфекционного процесса зависят от множества управляемых и неуправляемых факторов: патоген вступает во взаимодействие с такими тремя факторами защиты, как микробиота кишечника, эпителиальный слой кишечника и иммунная система [3,4]. Попадая в тонкий кишечник, под влиянием первичных факторов защиты грамотрицательные бактерии погибают, способствуя высвобождению и накоплению липополисахарида (ЛПС). ЛПС стимулирует TOLR-4 и запускает каскад иммунных реакций, стартуя с образования комплекса ЛПС+ЛПС-СБ, что является сигналом для индукции и

экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов [5,6]. Немаловажное значение иммунопатогенеза в развитии и течении инфекционного процесса при сальмонеллёзной инфекции послужило поводом для определения уровня воспалительных пептидов. В результате, у пациентов с сальмонеллёзной инфекцией, средней степени тяжести отмечалось повышение уровня ЛПС-СБ до 4423 [4221-6078] мг/мл, IL-2 – до 13,44 [12,19-15]пг/мл, ФНО- α –до 1,79 [0,99-2,93]пг/мл и IL-10 –до 5,17 [0-10,1]пг/мл ($p \leq 0,01$). Уровень IL-1 β и IL-6 не превышал показателей нормы, $p \geq 0,05$ в сравнении с группой контроля (табл. 1).

Таблица 1

Цитокиновый профиль и уровень ЛПС-СБ у пациентов с сальмонеллёзной инфекцией

| | ЛПС-СБ, мг/мл | IL-2 пг/мл | IL-10 пг/мл | IL-1 β пг/мл | IL-6 пг/мл | ФНО- α пг/мл |
|---------------------------------------|---|---|--|--|---|---|
| Сальмонеллёзная инфекция (n=23) | 4423 [4221- 6078] $p \leq 0,01$ Uэмп=91 | 13,44 [12,19-15] $p \leq 0,01$ Uэмп=60 | 5,17 [0-10,1] $p \leq 0,01$ Uэмп=92 | 0 [0-1,13] $p \geq 0,05$ Uэмп=167 | 1,34 [0-5,38] $p \geq 0,05$ Uэмп=157 | 1,79 [0,99- 2,93] $p \leq 0,01$ Uэмп=58 |
| Контроль (n=20) | 4177 [3880- 4868] | 7,959 [3,979- 8,561] | 0 [0-0] | 1,046 [0,409- 1,613] | 0,178 [0-1,511] | 0 [0-0,382] |

Примечание: p – уровень статистической значимости в сравнении с группой контроля, (непараметрический метод Манна-Уитни - U – критерий; медиана, интерквартильный интервал между 25 и 75 процентилями).

Выявленные изменения являются закономерными, отображая стадии иммунопатогенеза. В процессе жизнедеятельности сальмонелл накапливаются патогены, архитипом которых является ЛПС (эндотоксин), активизирующие моноцитарно-макрофагальную систему и инициирующие сложный каскад прямой и обратной индукции, репрессии транскрипционных факторов и аутокринных регуляторов [7,8]. Сальмонеллы, попадая в макроорганизм, стимулируют CD4+клетки, первичноиндуцируя экспрессию IL-2. IL-2, являясь плеiotропным цитокином, взаимодействует непосредственно или косвенно различными популяциями клеток, определяя продукцию иммунорегуляторных пептидов [9,10]. Под влиянием IL-2 стимулируется пролиферация Т-, В- и НК-клеток, синтез интерлейкинов, в том числе ФНО- α , IL-6, IL-10 и самого себя. При сальмонеллёзной инфекции отмечено повышение уровня ЛПС-СБ, IL-2, ФНО- α , что характерно для реализации

эффекторных механизмов защиты с целью быстрой элиминации антигена и IL-10, отвечающего за регуляторный эффект и формирование гуморального иммунитета.

IL-1 и IL-6 относятся к группе провоспалительных цитокинов, активно участвующих в острофазовых проявлениях общей и местной воспалительной реакции. Например, синтез IL-1 является стартовым моментом в антибактериальной защите[11]. Именно они ответственны за лихорадочно-интоксикационный синдром: пирогенная реакция, нарушение сна, аппетита. Местное действие основано на повышение проницаемости сосудов, привлечении в очаг макрофагов, моноцитов, лейкоцитов с дальнейшей стабилизацией, ограничением очага воспаления. При этом, гиперпродукция цитокинов приводит к развитию системной воспалительной реакции, вовлечению отдаленных органов, что может служить причиной ряда патологических состояний, в частности, септического шока и полиорганной недостаточности [12]. У пациентов, с данным вариантом течения сальмонеллёзной инфекции, не зафиксировано значительного всплеска IL-1 β и IL-6 в результате того, что заболевание протекало в нетяжёлой форме с умеренно выраженной симптоматикой и благоприятным исходом.

Но, необходимо учитывать, что при инфицировании одним и тем же патогеном, клиническая картина заболевания и исходы могут значительно различаться. Так, сальмонеллёзная инфекция в гастроинтестинальной форме может иметь течение от лёгкого до тяжёлого с вариабельностью исходов и возможными осложнениями, что определяется балансом между цитокинами, стимулирующими иммунный ответ и контролируется полиморфизмом генов цитокинов[13]. Отсюда, любые генетические варианты, влияющие на баланс цитокинов и формирующийся, в результате, иммунный профиль индивидуума, возможно являются основным фактором в течении сальмонеллёза. Учитывая, что IL-2 является основополагающим в развитии инфекционного процесса, то мутации локусов данного гена могут играть ведущую роль в онтогенезе заболевания. Исходя из этого, в продолжение исследования было определено наличие ассоциации между полиморфизмом гена IL-2 *T330G* и уровнем продукции ЛПС-СБ, IL-2, IL-6, ФНО- α , IL-1 β и IL-10 среди больных сальмонеллёзной инфекцией. Все пациенты, согласно генотипу, подразделены на 3 подгруппы: первую подгруппу составили носители мажорного аллеля *T* в варианте *-330TT*, вторая подгруппа – носители генотипа *-330TG* и в третью подгруппу вошли обладатели гипопродуктивного аллеля *G* вариант *-330GG*. Среди носителей минорного аллеля *G* отмечена достоверно более низкая концентрация плейотропных цитокинов: IL-2, IL-6. Уровень IL-2 во 2 подгруппе фиксировался в пределах 13,44 [12,19-15,0] пг/мл, в 3 подгруппе – в пределах 11,87 [11,25-12,19] пг/мл, а это достоверно ниже показателей 14,01 [12,5-15,31] пг/мл группы

носителей дубля гиперпродуктивного аллеля *T*. Концентрация ИЛ-6 у больных с генотипом -330*TG* составляла 1,35 [0-4,17]пг/мл, с генотипом -330*GG*–1,97 [0-4,3]пг/мл в сравнении с носителями генотипа -330*TT* 1,97 [0,54-4,66]пг/мл, $p \leq 0,05$. Остальные показатели не отличались от группы сравнения, $p \geq 0,05$ (таб. 2).

Таблица 2

Концентрация ЛПС-СБ и цитокинов в зависимости от полиморфизма гена ИЛ-2 Т330G

| Показатели | <i>TT</i> 330 n=8 | <i>TG</i> 330 n=10 | <i>GG</i> 330 n=5 |
|----------------------|-----------------------|---|---|
| ЛПС-СБ,мг/мл | 5533 [4594-6108] | 5351 [4221-6078] $p \geq 0,05$ Uэмп=29 | 5836 [5356-7051] $p \geq 0,05$ Uэмп=19 |
| ИЛ-2,пг/мл | 14,01 [12,5-15,31] | 13,44 [12,19-15] $p \leq 0,05$ Uэмп=20 | 11,87 [11,25-12,19] $p \leq 0,05$ Uэмп=1 |
| ИЛ-10,пг/мл | 6,9 [0,69-10,25] | 5,17 [0-9,8] $p \geq 0,05$ Uэмп=25,5 | 7,59 [0,69-10,25] $p \geq 0,05$ Uэмп=12 |
| ИЛ-1 β ,пг/мл | 0 [0-1,6] | 0 [0-1,13] $p \leq 0,05$ Uэмп=20 | 0 [0-1,6] $p \geq 0,05$ Uэмп=15,5 |
| ИЛ-6,пг/мл | 1,97 [0,54-4,66] | 1,35 [0-4,17] $p \leq 0,05$ Uэмп=17 | 1,97 [0-4,3] $p \leq 0,05$ Uэмп=7 |
| ФНО- α ,пг/мл | 1,95 [1,3-2,93] | 1,79 [0,81-2,76] $p \geq 0,05$ Uэмп=25 | 1,95 [1,3-2,93] $p \geq 0,05$ Uэмп=17 |

Примечание: p - уровень достоверности в сравнении с группой пациентов, носителей полиморфного гена ИЛ-2 -330*TT*, (непараметрический метод Манна-Уитни - U – критерий; медиана, интерквартильный интервал между 25 и 75 процентилями).

Более низкий уровень ИЛ-2 среди носителей гипопродуктивного аллеля *G* обусловлен тем, что данная мутация (*-330 TG*) расположена в промоторной зоне гена ИЛ-2 и участвует в индукции и экспрессии интерлейкина 2, определяя его концентрацию [14]. В научной литературе имеются данные, что ИЛ-2 является адьювантом цитокинов и при гиперпродуктивном варианте способен утяжелять течение заболевания, тогда как дефицитные по ИЛ-2 клетки более эффективны в разрешении воспалительного процесса и раннем формировании иммунитета [10,15]. Таким образом, полиморфизм гена ИЛ-2 *-T330G* задействован в индукции экспрессии непосредственно ИЛ-2 и опосредовано ИЛ-6. Низкая продукция ИЛ-6 в клинической картине может проявляться, в первую очередь, слабо выраженными общеинфекционными симптомами, что, несомненно, облегчает состояние больного в остром периоде, но может неблагоприятно отражаться в исходе, приводя к затяжному течению, хронизации процесса и формированию бактерионосительства. Дело в том, что ИЛ-6—это провоспалительный цитокин, который можно отнести к группе цитокинов гуморального неспецифического иммунитета. В результате стимуляции ИЛ-2 Т-лимфоциты, макрофаги и моноциты продуцируют ИЛ-6, который оказывает множественное влияние на клетки иммунной защиты. Например, ИЛ-6 усиливает созревание и дифференцировку В-лимфоцитов и индуцирует выработку иммуноглобулинов, необходимых для завершения инфекционного процесса и формирования иммунитета. При полиморфизме гена ИЛ-2 в локусе *-T330G* между лимфокинами ИЛ-2 и ИЛ-6 установлена прямая зависимость средней силы. У носителей генотипа *-330 TT* и *-330 TG* корреляционная связь определялась в пределах 0,3, при варианте *-330 GG* корреляция составляла 0,5. То есть, уровень продукции ИЛ-6 зависит от концентрации ИЛ-2, чем выше показатели ИЛ-2, тем выше экспрессия ИЛ-6 (таб 3).

Таблица 3

Корреляция между ИЛ-2 и ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α в зависимости от полиморфизма гена ИЛ-2 *-T330G*

| цитокнины генотипы | ИЛ-2 | ИЛ-6 |
|--------------------------------|-----------------------|-------|
| генотип- <i>330 TT</i> n=8 | 14,01 [12,5-15,31] | 0,31 |
| генотип- <i>330 TG</i> n=10 | 13,44 [12,19-15] | 0,336 |
| генотип- <i>330 GG</i> n=5 | 1,97 [0-4,3] | 0,5 |

Следовательно, у пациентов с сальмонеллёзной инфекцией, гастроинтестинальной формой, среднетяжёлым течением, заболевание протекает с закономерно высокой экспрессией ЛПС-СБ, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. При этом, синтез отдельных молекул воспаления напрямую зависит от полиморфизма гена IL-2 T330G, что с высокой степенью вероятности может определять течение и исход заболевания.

Выводы

Для сальмонеллёзной инфекции, гастроинтестинальной формы, средней степени тяжести, в разгар заболевания характерно повышение концентрации ЛПС-СБ, IL-2, ФНО- α , IL-10. При этом, для носителей минорного аллеля G полиморфизма T330G в промоторной зоне гена IL-2 характерна гипопродукция IL-2 и IL-6, в отличие от носителей гомозиготного варианта -330TT, с прямой корреляционной связью средней силы.

Список литературы

1. Байдакова Е.В., Унгурияну Т.Н., Гордиенко Т.А., Щеглова А.А., Гудков А.Б. Характеристика и особенности вспышек острых кишечных инфекций с водным путём передачи возбудителя на современном этапе (обзор) // Вятский медицинский вестник. 2023. Т. 78, № 2. С. 89-94. DOI: 10.24412/2220-7880-2023-2-89-94.
2. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Н.С., Липнягова С.В., Калинина Ю.С., Левицкий С.В., Гулик В.В. Сальмонеллез у взрослых: клинико-эпидемиологические особенности, оптимизация терапии // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 4. С. 98-102. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-98-102.
3. Jacob, S., Jacob, D.G., Luminos, L.M. Intestinal Microbiota as a Host Defense Mechanism to Infectious Threats // Front Microbiol. 2019. Vol. 9. 3328. DOI: 10.3389/fmicb.2018.03328.
4. Wiertsema, S.P., van Berghenhenegouwen, J., Garssen, J., Knippels, L.M.J. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies // Nutrients. 2021. Vol. 13. Is. 3. 886. DOI: 10.3390/nu13030886.
5. Железникова Г.Ф., Волохова О.А., Тихомирова О.В., Бехтерева М.К. Цитокины в патогенезе сальмонеллезной инфекции // Журнал инфектологии. 2009. Т. 1. № 4. С. 10-22. DOI: 10.22625/2072-6732-2009-1-4-10-22.
6. Oft, M. Immune regulation and cytotoxic T cell activation of IL-10 agonists - Preclinical and clinical experience // Semin Immunol. 2019. Vol. 44. 101325. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101325.
7. Baillie, J.K., Arner, E., Daub, C., De Hoon, M., Itoh, M., Kawaji, H., Lassmann, T., Carninci P., Forrest, A-R.R., Hayashizaki, Y., Consortium, F., Faulkner, G.J., Wells, C.A., Rehli, M., Pavli,

- P., Summers, K.M., Hume, D.A. Analysis of the human monocyte-derived macrophage transcriptome and response to lipopolysaccharide provides new insights into genetic aetiology of inflammatory bowel disease. // *PLoS Genet.* 2017. Vol. 13. Is. 3. P. e1006641. DOI:10.1371/journal.pgen.1006641.
8. Kondo, T., Kawai, T., Akira, S. Dissecting negative regulation of Toll-like receptor signaling. // *Trends Immunol.* 2012. Vol. 33. Is. 9. P. 449–458. DOI: 10.1016/j.it.2012.05.002.
9. Abbas A.K., Trotta E., Simeonov D.R., Marson A., Bluestone J.A. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects // *Science Immunology.* 2018. Vol. 3. Is. 25. P. eaat1482. DOI:10.1126/sciimmunol.aat1482.
10. Сташкевич Д.С., Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учеб. пособие. Челябинск: Цицеро, 2016. 82 с.
11. Копачевская К.А., Молочный В.П. Динамика содержания неоптерина и некоторых цитокинов в крови детей раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями // *Дальневосточный медицинский журнал.* 2016. № 4. С. 42-46.
12. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе // *Сибирский медицинский журнал.* 2008. № 8. С.5-8.
13. Allen, J.E, Maizels, R.M. Diversity and dialogue in immunity to helminths // *Nat. Rev. Immunol.* 2011. Vol. 11. Is. 6. P. 375–388. DOI: 10.1038/nri2992.
14. Емельянова А.Н., Емельянов А.С., Витковский Ю.А. Генетический полиморфизм промотора гена IL-2 (T330G) и его влияние на содержание интерлейкина 2 в крови больных рожей // *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник.* 2014. №2. С.1-5.
15. McKinstry K.K., Alam F., Flores-Malavet V., Nagy M.Z., Sell S., Cooper A.M., Swain S.L., Strutt T.M. Memory CD4 T cell-derived IL-2 synergizes with viral infection to exacerbate lung inflammation // *PLoS Pathog.* 2019. Vol. 15. Is.8. P. e1007989. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007989.