

ГУМОРАЛЬНОЕ ЗВЕНО И РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-10 G1082A В ИНДУКЦИИ СИНТЕЗА ЭФФЕКТОРНЫХ ПЕПТИДОВ ПРИ САЛЬМОНЕЛЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Епифанцева Н.В., Емельянова А.Н., Калинина Э.Н.

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

Данная работа направлена на определение уровня синтеза иммуноглобулинов и зависимость продукции эффекторных пептидов гуморального иммунитета от носительства полиморфных вариантов гена IL-10 G1082A. В исследовании приняли участие пациенты с диагнозом «сальмонеллёзная инфекция, гастроинтестинальный вариант». Для определения концентрации иммуноглобулинов, методом твёрдофазного иммуноферментного анализа, использовали сыворотку крови, а для анализа геномной ДНК с установлением полиморфизма гена IL-10 G1082A путём амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров - использовали цельную кровь. Статистическая обработка осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6,0, с использованием критерия Манна – Уитни. В результате проведённого исследования установлено повышение уровня иммуноглобулинов класса А, секреторного А, М и G. При этом у носителей рецессивного аллеля А отмечалась гиперпродукция иммуноглобулинов класса М и А, в сравнении с носителями гомозиготного варианта -1082GG, что нашло своё отражение в проявлении клинических симптомов. У пациентов с гаплотипом -1082GG заболевание, при равной длительности течения патологического процесса, имело более яркую клиническую картину с выраженным лихорадочно-интоксикационным синдромом и синдромом поражения пищеварительного тракта, вплоть до развития обезвоживания. Следовательно, для сальмонеллёзной инфекции (гастроинтестинальная форма) характерна высокая экспрессия иммуноглобулинов. Уровень синтеза эффекторных молекул гуморального иммунитета определяется носительством однонуклеотидных вариантов промоторной зоны G1082A гена IL-10, что оказывает влияние на выраженность клинической картины.

Ключевые слова: сальмонеллёзная инфекция, иммуноглобулины, гуморальный иммунитет полиморфизм, IL-10 G1082A.

HUMORAL LINK AND THE ROLE OF IL-10 G1082A GENE POLYMORPHISM IN INDUCTION OF EFFECTOR PEPTIDE SYNTHESIS IN SALMONELLA INFECTION

Epifantseva N.V., Emelyanova A.N., Kalinina E.N.

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

This work is aimed at determining the level of immunoglobulin synthesis and the dependence of the production of effector peptides of humoral immunity on the carriage of polymorphic variants of the IL-10 G1082A gene. The study involved patients diagnosed with salmonella infection, gastrointestinal variant. To determine the concentration of immunoglobulins, using the solid-phase enzyme immunoassay, blood serum was used, and for the analysis of genomic DNA with the establishment of the IL-10 G1082A gene polymorphism by amplification with two pairs of allele-specific primers, whole blood was used. Statistical processing was carried out using Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0 electronic programs using the Mann-Whitney criterion. The study revealed an increase in the level of immunoglobulins of class A, secretory A, M and G. At the same time, carriers of the recessive allele A showed hyperproduction of immunoglobulins of class M and A, compared to carriers of the homozygous variant -1082GG, which was reflected in the manifestation of clinical symptoms. In patients with the haplotype -1082GG, the disease, with an equal duration of the pathological process, had a more vivid clinical picture with severe feverish-intoxication syndrome and gastrointestinal tract damage syndrome, up to the development of dehydration. Consequently, salmonella infection, gastrointestinal form is characterized by high expression of immunoglobulins. The level of synthesis of effector molecules of humoral immunity is determined by the carriage of single-nucleotide variants of the promoter zone G1082A of the IL-10 gene, which affects the severity of the clinical picture.

Keywords: salmonella infection, immunoglobulins, humoral immunity polymorphism, IL-10 G1082A.

Введение. Сальмонеллёзная инфекция - наиболее распространённое заболевание среди инфекционных диарей и является важнейшим зооантропонозным патогеном с

преимущественно пищевым путём передачи [1]. В последние годы отмечается тенденция к снижению заболеваемости сальмонеллёзом: в 2022 году данный уровень достиг 17,1 на 100 тыс. населения, в 2023 - 21,45 на 100 тыс. населения, при среднемноголетнем показателе 27,27 на 100 тыс. населения [2; 3]. На заболеваемость сальмонеллёзом оказывает влияние комплекс факторов, таких как нарушение технологий приготовления, хранения и транспортировки готовых пищевых продуктов и полуфабрикатов; смещение вектора пищевых привычек в сторону стрит-фуда; пренебрежение правилами личной гигиены. Всё это значительно повышает риск инфицирования патогенами с возникновением как единичных, разрозненных случаев, так и групповых вспышек. Клиническую же картину, вариант течения, тяжесть, длительность и исходы заболевания определяют особенности иммунологического ответа индивидуума, обусловленные уникальным генетическим кодом, в виде однонуклеотидного полиморфизма генов. В процессе развития инфекционного заболевания бактерии сталкиваются с различными механизмами защиты, и в первую очередь это местный иммунитет в виде секрета слюнных желёз, слизистой оболочки и т.д., являющийся первичным барьером на пути проникновения микроорганизмов. В дальнейшем активное участие в процессе принадлежит факторам врожденного и приобретенного иммунного ответа. Специфические иммуноглобулины класса А, М и G [4] обеспечивают быструю элиминацию сальмонелл и предотвращают развитие заболевания при повторном инфицировании. Если же рассматривать иммунопатогенез с позиции клеточного и гуморального иммунитета, то в случае сальмонеллёза больше интересует вопрос гуморального иммунного ответа и его зависимость от различных вариантов полиморфных генов.

Цель исследования. Определить уровень эффекторных пептидов и влияние полиморфизма гена IL-10 *G1082A* на индукцию синтеза иммуноглобулинов у пациентов с сальмонеллёзной инфекцией.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие пациенты с диагнозом «сальмонеллёзная инфекция, гастроинтестинальная форма, средней степени тяжести», находившиеся на стационарном лечении в Краевой клинической инфекционной больнице г. Читы. Всего обследовано 23 человека, средний возраст $28,3 \pm 11,6$ года, из них женщин 47,8% (11/23), мужчин 52,2% (12/23); во вторую группу вошли 20 условно здоровых добровольцев в возрасте $23,3 \pm 1,4$ года.

Критерии отбора:

- возраст 15–55 лет;
- отсутствие другой острой патологии на момент исследования и/или в течение последнего месяца;
- хронические заболевания вне периода обострения, вне стадии декомпенсации;

- отсутствие беременности, периода лактации;
- отсутствие иммунодефицитных состояний, включая ВИЧ-инфекцию.

Комплексное обследование больных включало детальный сбор жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза; физикальные и общеклинические (общий анализ крови, копрограмма) данные. Диагноз «сальмонеллёзная инфекция» у всех пациентов был подтвержден бактериологическим (посев кала на кишечную группу) и/или серологическим (РНГА с определением титра антител в парных сыворотках, с интервалом 10-14 дней и нарастанием титра антител в 4 и более раз) методами.

Определение концентрации иммуноглобулинов класса М, G, секреторного и общего иммуноглобулина А в сыворотке крови проводилось методом твёрдофазного ИФА, с использованием набора реактивов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Метод основан на твёрдофазном «сэндвич-варианте» иммуноферментного анализа. Специфическими реагентами набора являются: моноклональные антитела, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгат поликлональных антител с биотином и калибровочные образцы.

Определение полиморфизма гена IL-10 *G1082A* в цельной крови осуществлялось методом ПЦР с использованием праймеров ООО «Литех» (г. С.-Петербург). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров.

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). Результаты представлены как медиана (Me) с интерквартильным интервалом (25 и 75 перцентили). Оценка распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро - Уилкса W.

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000 ред.).

Результаты исследования и обсуждение. В процессе исследования установлено достоверное повышение концентрации всех групп иммуноглобулинов в сравнении с контрольной группой. Наиболее высокий уровень отмечался у секреторного IgA и составлял 26,34 [22,26-34.14] мг/мл, что в 8,7 раза превышало показатели контроля - 3,04 [2,409-3,58] мг/мл, $p \leq 0,01$. Концентрация общего IgA регистрировалась в пределах 5,19 [3,02-8,08] мг/мл, что также выше нормы в 2 раза, контроль - 2,355 [1,674-2,765] мг/мл, $p \leq 0,01$ (табл. 1).

Иммуноглобулины класса А относятся к первичным факторам защиты слизистой оболочки, а экспрессия IgA преимущественно индуцируется в Пейеровых бляшках. Вдоль желез эпителия сосредоточены В-лимфоциты, продуцирующие IgA, в процессе миграции через эпителиальную клетку IgA приобретают секреторный компонент и становятся секреторными IgA. Данные иммуноглобулины играют важную роль в защите слизистых оболочек от сальмонелл, в частности опсонирова микроорганизмы и препятствуя их прикреплению к эпителию и размножению, что обеспечивает первичную защиту от инвазии патогена, путём его разрушения [4-6]. А так как у всех пациентов сальмонеллёзная инфекция протекала в гастроинтестинальной форме по гастроэнтеритическому или энтеритическому варианту, то такой высокий защитный уровень иммуноглобулинов класса А обоснован и имеет благоприятный прогностический признак на течение и исход заболевания. Низкие показатели IgA способствуют беспрепятственной инвазии возбудителя в энтероциты, длительной циркуляции, стойкому повреждению слизистой и медленной репарации, что в свою очередь может стать ведущим фактором риска развития патологии ЖКТ даже спустя 1-5 лет [7; 8].

У всех пациентов, учитывая, что заболевание имело не осложнённое течение, протекало только с вовлечением в процесс тонкого кишечника и имело среднетяжёлое течение, показатели IgM не превышали 1,5 нормы: 4,75 [2,73-6,81] мг/мл: 3,069 [2,504-3,91] мг/мл соответственно, а IgG фиксировался в пределах 46,57 [33,77-61,23] мг/мл, что в 2,8 раза выше группы контроля, где показатели определялись в границах 16,482 [12,785-22,175] мг/мл, $p \leq 0,01$ (табл. 1). Это связано с тем, что в ответ на проникновение сальмонеллы в организм В-лимфоциты секретируют молекулы моментального реагирования – IgM, которые первично блокируют патоген, останавливая процессы воспаления. В дальнейшем В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки и активно синтезируют IgG. IgG являются ключевым моментом в гуморальном звене иммунитета [9], обеспечивая длительную и стойкую защиту от патогена. Следовательно, IgG определяются в более высокой концентрации, позволяя еще длительное время диагностировать сальмонеллёз как перенесенное заболевание в анамнезе. Это имеет значение у определённой группы пациентов, где перенесённый сальмонеллёз может являться триггером иной патологии пищеварительной системы. Например, перенесённый сальмонеллез как причина формирования синдрома раздражённого кишечника или рака толстой кишки у лиц пожилого возраста [8]. Клиническая картина сальмонеллёза у обследованных пациентов имела классический сценарий. Острое начало заболевания с выраженным лихорадочно-интоксикационным синдромом (лихорадка 37,0-39,5 °С, слабость, головная боль, отсутствие аппетита) и синдромом поражения ЖКТ. Первые часы с момента заболевания характеризовались тошнотой, рвотой, отрыжкой. К концу первых суток наблюдалось ухудшение состояния за счет присоединения энтерита (жидкий

стул коричнево-зелёного цвета со слизью, зловонный, метеоризм, схваткообразные боли в мезогастральной области). В 26% случаев (6/23) заболевание протекало с развитием эксикоза. Среди всех заболевших в 87% случаях имел место алиментарный путь инфицирования, после употребления мяса кур и яиц, реже молочных продуктов; в 17% инфицирование произошло при контакте с больным сальмонеллёзом.

Таблица 1

Уровень иммуноглобулинов у пациентов с сальмонеллёзной инфекцией

	IgM, мг/мл	IgG, мг/мл	IgA, мг/мл	sIgA, мг/мл
Сальмонеллёзная инфекция (n=23)	4,75 [2,73-6,81] p≤0,01	46,57 [33,77-61,23] p≤0,01	5,19 [3,02-8,08] p≤0,01	26,34 [22,26-34,14] p≤0,01
Контроль (n=20)	3,069 [2,504-3,91]	16,482 [12,785-22,175]	2,355 [1,674-2,765]	3,04 [2,409-3,58]

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

В современной литературе всё больше работ о влиянии полиморфизма генов на индукцию и экспрессию молекул воспаления как врождённого, так и адаптивного иммунитета. Ассоциации возникают в результате того, что различные аллели генов цитокинов различаются по своей иммунной активности или ответной реакции, приводя к последующему влиянию на развитие иммунных эффекторных функций [10]. В природных популяциях генетические изменения в локусах генов цитокинов могут лежать в основе важных различий между индивидуумами, по их иммунным реакциям или устойчивости к патогенам [11]. Опираясь на имеющиеся данные о локализации полиморфного участка *G1082A* гена *IL-10* в промоторной зоне и его влиянии на индукцию гуморального иммунитета [12; 13], авторы оценивали влияние полиморфизма гена *IL-10 G1082A* на продукцию иммуноглобулинов. Для этого все пациенты распределены в 3 группы, согласно полиморфному варианту: *-1082GG*, *-1082 GA* и *-1082 AA*, где аллель *G* заведомо является доминантным, а аллель *A* рецессивным. Но имеются ли преимущества носительства доминантного аллеля и насколько значимы данные полиморфизмы в формировании гуморального ответа? Как видно из таблицы 2, в когорте поступивших на стационарное лечение пациентов преобладали носители генотипа *-1082GG*, составляя 60,9% (14/23) от общего числа обследуемых, на долю варианта *-1082 AA* пришлось всего 13% (3/23). При этом, несмотря на доминанту аллеля *G*, носители рецессивного аллеля *A* отличались гиперпродукцией IgM и общего IgA. В группах гомозиготного варианта *A/A* и гетерозиготного варианта *G/A* синтез IgM был в пределах 4,97 [2,71-7,32] и 5,22 [3,08-7,32]

мг/мл, что достоверно выше, чем у доминантного генотипа *G/G*, где концентрация IgM регистрировалась в рамках 4,62 [2,73-6,81] мг/мл, $p \leq 0,05$. Экспрессия общего IgA у носителей аллеля *A* повышалась до 5,64 [3,6-8,9] мг/мл (*-1082 AA*) и до 7,44 [3,86-9,46] (*-1082 GA*) мг/мл в сравнении с 5,186 [3,02-8,08] мг/мл группы *-1082GG*, $p \leq 0,05$. В то же время показатели IgG и секреторного IgA во всех исследуемых группах регистрировались в примерно равных высоких концентрациях ($p \geq 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Уровень иммуноглобулинов у пациентов с сальмонеллёзной инфекцией, носителей полиморфного гена IL-10 *G1082A*

Генотип	<i>-1082GG</i> <i>n=14</i>	<i>-1082 GA</i> <i>n=6</i>	<i>-1082 AA</i> <i>n=3</i>
Иммуноглобулины			
IgM, мг/мл	4,62 [2,73-6,81]	5,22 [3,08-7,32] $p \leq 0,05$	4,97 [2,71-7,32] $p \leq 0,05$
IgG, мг/мл	46,57 [33,77-61,23]	55,52 [37,65-66] $p \geq 0,05$	53,42 [33,52-63,17] $p \geq 0,05$
IgA, мг/мл	5,186 [3,02-8,08]	7,44 [3,86-9,46] $p \leq 0,05$	5,64 [3,6-8,9] $p \leq 0,05$
sIgA, мг/мл	26,34 [22,26-34,14]	26,46 [23,05-35,25] $p \geq 0,05$	26,22 [21,84-34,88] $p \geq 0,05$

Примечание: p - уровень достоверности в сравнении с генотипом *-1082GG* IL-10, (непараметрический метод Манна - Уитни - U -критерий; медиана, интерквартильный интервал между 25 и 75 перцентилями).

Таким образом, у обладателей рецессивного аллеля *A* зарегистрирована сверхнормативная индукция отдельных групп иммуноглобулинов, что, вероятнее всего, возможно рассматривать как преимущественный фактор. Учитывая, что IgM являются «спринтерами» иммунного ответа и отвечают за быструю нейтрализацию бактерий, то, несомненно, их высокая концентрация способствует более быстрому блокированию инфекционного процесса, что в связке с гиперпродукцией IgA способствует более легкому течению заболевания, ослабляя клинические проявления. Именно молекулы IgA обеспечивают местную защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, блокируя адсорбцию сальмонелл к энтероцитам, в результате чего инвазия бактерий становится затруднительной, предотвращается дальнейший каскад воспалительных реакций. Таким образом, несмотря на достоверно высокие показатели гуморального иммунного ответа у пациентов с гастроинтестинальным вариантом сальмонеллёзной инфекции, носители рецессивного аллеля *A*, очевидно, находятся в более преимущественном положении за счет

повышенного уровня синтеза таких иммуноглобулинов, как IgM и IgA. Следовательно, данная группа обладает меньшими рисками развития наиболее тяжелого сценария сальмонеллёзной инфекции, что подтверждается проведённой сравнительной характеристикой клинической картины течения сальмонеллёза. Несмотря на то, что у пациентов с полиморфным вариантом гена *IL-10 G1082A* не выявлено различий по длительности заболевания, во всех группах заболевание протекало в пределах 10 дней, у носителей генотипа *-1082GG* отмечался более выраженный лихорадочно-интоксикационный синдром. В среднем температурная кривая фиксировалась в границах $39\pm 0,8$ °C. Гастроэнтеритический синдром имел классическое течение и проявлялся тошнотой, рвотой, диареей со зловонным запахом, метеоризмом и болями в мезогастральной области. Обращает на себя внимание тот факт, что у обладателей доминантного аллеля *G* диарея имела большую частоту, до 10-20 раз в сутки, с дальнейшим развитием обезвоживания. Эксикиоз регистрировался среди носителей аллеля *G* в 30% (6/20). В копрограмме присутствуют объективные признаки воспалительного процесса в виде большого количества лейкоцитов и нарушения процессов пристеночного пищеварения (табл. 3).

Таблица 3

Клиническая картина гастроинтестинального варианта сальмонеллёза с учётом полиморфизма гена *IL-10 G1082A*

Генотип	<i>-1082 GG</i> <i>n=14</i>	<i>-1082 GA</i> <i>n=6</i>	<i>-1082 AA</i> <i>n=3</i>
Симптомы			
К/д	10,2±3,2	10,2±3,2	10,1±3,7
Температура, °C	39±0,8	37,9±0,8	37,8±0,8
Тошнота/рвота	10/3	4/1	3/3
Диарея	более 10 раз в 8 случаях (55%), из них у 4 до 20 раз (27%)	до 10 раз в 3 случаях	менее 10 раз
Метеоризм	+++	+++	+++
Боли в мезогастрии	+++	+++	+++
Эксикиоз	4 случая	2 случая	0
О/а крови	14,5×10 ⁹ , п/я 5%, с/я 81%, л 14%, СОЭ 8 мм/ч	15,3×10 ⁹ , п/я 1%, с/я 70%, л 29%, СОЭ 13,2 мм/ч	16,29×10 ⁹ , п/я 1%, с/я 81%, л 18%, СОЭ 8 мм/ч

Копрограмма	лейкоциты до 15-18 в п/з в 13 случаях, из них в 5 сплошь; нейтральный жир в 7 случаях 2+/4+; крахмал в 6 случаях 2+/3+; слизь в 2 случаях +/2+	лейкоциты до 15-18 в п/з в 4 случаях, в 1 сплошь; нейтральный жир в 2 случаях +/2+; крахмал в 1 случае 2+; слизь в 1 случае, 2+	лейкоциты ед, нейтральный жир 2+/3+ в 3 случаях; крахмал в 2 случаях +; слизь в 1 случае +
-------------	--	---	--

В литературе освещено много научных трудов, связанных с изучением полиморфизма гена IL-10 в различных локусах, влиянием вариантов полиморфного гена на индукцию и экспрессию цитокинов, но практически отсутствуют данные о влиянии данного полиморфизма на эффекторные молекулы гуморального звена иммунитета.

Дело в том, что одиночные нуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism, SNP) с локацией в промоторной зоне *G1082A* гена IL-10 оказывают разнонаправленное влияние на индукцию противовоспалительного цитокина *IL-10*, который влияет на пролиферацию В-клеток, стимулируя продукцию иммуноглобулинов. Например, при СКВ продукция иммуноглобулинов В-лимфоцитами в значительной степени зависит от *IL-10*. Доказана спонтанная продукция *in vitro* IgM, IgG и IgA мононуклеарными клетками периферической крови от больных СКВ, при стимуляции рекомбинантным *IL (rIL)-10* [14; 15]. Занимаясь изучением данного вопроса, авторы могут с уверенностью утверждать, что носительство полиморфных вариантов гена IL-10 *G1082A* оказывает непосредственное влияние на экспрессию иммуноглобулинов, определяя степень выраженности гуморального звена иммунопатогенеза и, как следствие, выраженность клинической симптоматики и риск развития осложнений.

Заключение. Сальмонеллёзная инфекция, гастроинтестинальная форма, сопровождается высокой экспрессией всех групп иммуноглобулинов, что определяет ограничение и локализацию инфекционного процесса. У больных сальмонеллёзной инфекцией уровень экспрессии эффекторных молекул гуморального иммунитета определяется носительством SNP промоторной зоны *G1082A* гена IL-10. Выраженность клинической картины взаимосвязана с вариантом полиморфизма гена IL-10 *G1082A*.

Список литературы

1. Wei X., Long L., You L., Wang M., Wang D., Liu C., Li S., Wang J. Serotype distribution, trend of multidrug resistance and prevalence of β -lactamase resistance genes in human *Salmonella* isolates from clinical specimens in Guizhou, China // PLoS ONE. 2023. Vol. 18. Is. 4. P. e0282254. DOI: 10.1371/journal.pone.0282254.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с.
4. Соловьева А.С. Антибактериальный иммунитет // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. № 58. С. 115-120.
5. Jia M., Liberatore R.A., Guo Y, Kong X-P., Bieniasz P.D., Wu X. VSV-Displayed HIV-1 Envelope Identifies Broadly Neutralizing Antibodies Class-Switched to IgG and IgA // Cell Host & Microbe. 2020. Vol. 27. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315598/> (дата обращения: 18.07.2024) DOI: 10.1016/j.chom.2020.03.024.
6. Saito S., Sano K., Suzuki T., Aina A., Taga Y., Ueno T., Tabata K., Saito K., Wada Y., Ohara Y., Takeyama H., Odagiri T., Kageyama T. IgA tetramerization improves target breadth but not peak potency of functionality of anti-influenza virus broadly neutralizing antibody // PLoS Pathog. 2019. Vol. 15. Is. 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1007427> (дата обращения: 18.07.2024). DOI: 10.1371/journal.ppat.1007427.
7. Григорович М.С. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и особенности исходов при острых кишечных инфекциях // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 3. С. 56-59.
8. Neal J.R., Barker L., Spiller R.C. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six follow up study // Gut. 2002. Vol. 51. Is. 3. P. 410-413. DOI: 10.1136/gut.51.3.410.
9. Чучалин А.Г. Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G // Пульмонология. 2017. Т. 27. № 3. С. 311–319. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-311-319.
10. Smith A.J.P., Humphries S.E. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality // Cytokine & Growth Factor Reviews 2009. Vol. 20. P. 43–59. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2008.11.006.
11. Turner A.K., Begon M., Jackson J.A., Bradley J.E., Paterson S. Genetic Diversity in Cytokines Associated with Immune Variation and Resistance to Multiple Pathogens in a Natural Rodent Population. // PLoS Genet. 2011. Vol. 7. Is. 10. [Электронный ресурс]. URL:

<https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1002343> (дата обращения : 15.06.2024) DOI: 10.1371/journal.pgen.1002343.

12. Емельянова А.Н., Витковский Ю.А. Полиморфизм генов цитокинов ИЛ-2 (Т330G), ИЛ10 (С819Т) и ИЛ10 (G1082А) при хроническом вирусном гепатите С // Молекулярная медицина. 2013. № 3. С. 41-44.

13. Бодиенкова Г.М., Титова Ж.В. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (обзор) // Успехи современного естествознания. 2015. № 1. С. 616-620.

14. Гурина О.П., Варламова О.Н., Мухитова Л.Ф. Интерлейкин-10. Биологическая роль и клиническое значение // Университетский терапевтический вестник. 2020. Т. 2. № 4. С. 66-74.

15. Saxena A., Khosraviani S., Noel S., Mohan D., Donner T., Hamad A. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. Cytokine. 2015. Vol. 74. Is. 1. P. 27-34. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.10.031.