



ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С.Ш. Галимова¹, К.С. Мочалов¹, Н.И. Абдрахманова², А.Р. Коблев³, А.Д. Куфтерина¹,
К.Ш. Галимов³, Е.С. Бодрова³, Э.Ф. Галимова¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

² Республиканская клиническая инфекционная больница № 4, Уфа, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Cytokine profile of patients with severe hemorrhagic fever complicated with acute renal failure

S.Sh. Galimova¹, K.S. Mochalov¹, N.I. Abdrakhmanova², A.R. Koblev³, A.D. Kufterina¹, K.Sh. Galimov³, E.S. Bodrova³, E.F. Galimova¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²Republican Clinical Infectious Diseases Hospital № 4, Ufa, Russia

³First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Цель: определение цитокинового профиля в сыворотке крови у больных с тяжелым течением геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью

Материалы и методы. Обследуемые лица были разделены на контрольную группу – 46 человек (здоровые), группу пациентов со средней тяжестью заболевания – 35 человек и группу пациентов с заболеванием тяжелой степени, осложненной острой почечной недостаточностью, – 38 чел. У обследуемых отбиралась кровь на исследование цитокинов. Определение цитокинов осуществлялось методом иммуноферментного анализа с применением тест-наборов в соответствии с инструкцией производителей.

Результаты. У больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, как средней, так и тяжелой степени, отмечалось повышение интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-10 по сравнению с контрольной группой. Однако значения данных интерлейкинов были достоверно выше у пациентов с тяжелым течением геморрагической лихорадки, осложненной острой почечной недостаточностью по сравнению с группой пациентов со средней тяжестью. Значения IL-8, IFN- γ и SDF-1 α изменялись только у пациентов с тяжелым течением. При этом отмечалось усиление экспрессии IL-8 и снижение IFN- γ по сравнению с контрольной группой. У пациентов, только поступивших в стационар, а также пациентов средней степени тяжести IL-8 и IFN- γ статистически не менялись. Специфичным для пациентов с тяжелым течением заболевания также оказалось изменение хемокина SDF-1 α : его значения возрастали в сравнении с контрольной группой. У пациентов, только поступивших в стационар, а также в группе больных со средней степенью тяжести заболевания достоверных изменений SDF-1 α выявлено не было.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о диагностической ценности определения

Abstract

Objective: to determine the cytokine profile in blood serum in patients with severe hemorrhagic fever complicated by acute renal failure

Materials and methods. The examined persons were divided into a control group – 46 people (healthy), a group of patients with an average course of the disease – 35 people, and a group of patients with severe severity, complicated by acute renal failure – 38 people. Blood was taken from the subjects for the study of cytokines. The determination of cytokines was carried out by enzyme immunoassay using test kits in accordance with the manufacturer's instructions.

Results. In patients with hemorrhagic fever, both with moderate and severe, there was an increase in interleukins IL-1 β , IL-6, IL-10 compared with the control group. However, the values of these interleukins were significantly higher in patients with severe hemorrhagic fever complicated by acute renal failure compared with the group of patients with moderate severity. The values of IL-8, IFN- γ and SDF-1 α changed only in patients with severe course. At the same time, there was an increase in the expression of IL-8 and a decrease in IFN- γ compared with the control group. IL-8 and IFN- γ did not change statistically in patients who had just been admitted to the hospital, as well as in patients with an average degree of the disease. A change in the SDF-1 α chemokine also turned out to be specific for patients with a severe course of the disease: its values increased in comparison with the control group. No significant changes in SDF-1 α were detected in patients who had just been admitted to the hospital, as well as in the group of patients with moderate severity of the disease.

Conclusion. The results obtained indicate the diagnostic value of cytokine determination in severe hemorrhagic fever complicated by acute renal failure. Changes in the parameters of some cytokines, detected only in the profile of patients with severe severity, require further research to clarify their role in the pathogenesis of hemorrhagic fever, and also open up opportunities for considering them as biomarkers.

цитокинов при тяжелом течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложнённой острой почечной недостаточностью. Изменения показателей некоторых цитокинов, выявляемые только в профиле больных с тяжёлым течением, требуют дальнейших исследований по уточнению их роли в патогенезе геморрагической лихорадки, а также открывают возможности для рассмотрения их в качестве биомаркеров.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, цитокины, острая почечная недостаточность.

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное инфекционное заболевание природно-очагового характера. ГЛПС вызывается РНК-содержащим ортохантавирусом (семейство *Hantaviridae*, отряд *Orthohantavirus*) [1]. Ежегодно во всем мире заболевает до 200 000 человек. ГЛПС занимает верхние позиции в перечне самых распространенных природно-очаговых заболеваний человека в Российской Федерации. Высокая заболеваемость характерна для Дальнего Востока, а также для некоторых регионов европейской части России и характеризуется периодическими подъёмами. Наибольшую долю всей заболеваемости ГЛПС в России составляет Приволжский федеральный округ (ПФО), в первую очередь – Республика Башкортостан. Хантавирусы попадают в организм главным образом при вдыхании, а заражение обычно сопровождается вирусемией, что позволяет предположить, что циркуляция является вероятным путем системного распространения вируса. Тяжелое течение ГЛПС сопровождается осложнениями, такими как кровотечение, острая почечная недостаточность, абдоминальный отек, панкреатит, отек легких и неврологические симптомокомплексы [1, 2]. Летальность при ГЛПС в Российской Федерации составляет 1 – 10% в зависимости от регионов РФ.

Острая почечная недостаточность (ОПН) при ГЛПС является одним из основных грозных осложнений данной нозологии и определяется внезапной потерей выделительной функции почек. ОПН – это синдром внезапной потери выделительной функции почек, сопровождающийся олигурией, повышением сывороточного креатинина на $\geq 26,5$ мкмоль/л. Синдром ОПН развивается в течение первых 48 ч от начала основного заболевания [1, 3]. Повреждение почек связано с иммунопатологическими механизмами, вызывающими характерное ухудшение функции эндотелиальных клеток и нарушение барьерных функций сосудистой сети. Для диагностики ОПН исследуют уровни сывороточного креатинина и наличие диуреза продолжительностью ≤ 7 дней. Несмотря на про-

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, cytokines, acute renal failure.

гресс в заместительной почечной терапии, ОПН по-прежнему ассоциируется с неблагоприятными исходами течения заболевания [3–5]. Развитие ОПН при ГЛПС связано с потерей клеточного контакта в эндотелии, что приводит к повышению проницаемости клубочков. В целом, патогенез ГЛПС обусловлен вирусными, иммунными и генетическими факторами [6–9]. Вместе с тем, иммунопатогенетические механизмы ГЛПС с ОПН еще не раскрыты. Не разработаны также и тест-системы для прогноза течения ГЛПС.

Перспективными маркерами прогноза и течения ГЛПС являются цитокины. Исследования, проведенные за последние годы, позволили сформировать представление о цитокинах как важных медиаторах иммунного реагирования [10–12]. При нормальном функционировании цитокины выполняют сигнальную функцию. Широкий спектр цитокинов принимает участие в процессах гуморального иммунитета, опосредуя течение локальных клеточных процессов, характерных для различных патологических состояний [13], в том числе и при заболеваниях почек [14]. Существует также агрессивная активация иммунной системы, которая может привести к «цитокиновому шторму» с развитием осложнений. Патофизиологический механизм активации цитокинов тесно связан с передачей сигналов ядерного фактора- κ B (NF- κ B) [15]. Гиперцитокинемия коррелирует с тяжестью заболевания ГЛПС с повреждением почек [16]. Цитокины инициируют и патологическую активность отдельных звеньев системы иммунитета при различных заболеваниях [17].

Уровень цитокинов при ГЛПС исследовался в ряде работ, в том числе в разные периоды заболевания и с разной тяжестью [18–20], однако оценка широкого цитокинового спектра при тяжелом течении ГЛПС с почечной недостаточностью специально не проводилась.

Цель исследования – определение цитокинового профиля в сыворотке крови у больных с тяжёлым течением геморрагической лихорадки

с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование включены 73 пациента, проходившие лечение в стационаре на базе Республиканской клинической инфекционной больницы (г. Уфа). Средний возраст пациентов составил $37,4 \pm 3,1$ лет. Исследование проводилось в период с 2018 по 2021 г. Среди исследуемых пациентов мужчины составили 48 человек (65,8%), женщины – 25 (34,2%). Клинический диагноз ГЛПС у пациентов был выставлен на основании клиники и подтвержден серологически в парных сыворотках.

Были выделены пациенты с клинически и серологически подтвержденным диагнозом ГЛПС средней (35 человек) и тяжелой степенью заболевания, осложненной ОПН (38 человек). Инфицированные ГЛПС пациенты до поступления в инфекционную больницу не принимали противовирусные препараты. В исследование была также включена контрольная группа (46 человек, средний возраст $32,5 \pm 4,3$). Забор сыворотки крови у пациентов проводили на момент поступления в стационар. Повторный забор крови проводили в олиго- и/или анурический периоды развития заболевания.

В сыворотке крови больных определяли фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерферон гамма (IFN- γ) и интерлейкины IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-11, IL-13, IL-17, IL-18 с применением тест-систем фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия). Также определяли хемокин SDF-1 α с применением тест-набора фирмы «BCM Diagnostics» (США). Исследование проводили в соответствии с инструкциями производителей. Все участники исследования подписали форму информированного согласия. Полученные образцы сывороток крови были заморожены и хранились при -70°C до процедуры исследования.

Статистический анализ проводили с использованием программы «Statistica for Windows». Методом описательной статистики высчитывали средние арифметические значения (M) и стандартные ошибки средних (m). Для проверки нормальности распределения применяли критерий Шапиро – Уилка. Поскольку распределение соответствовало нормальному, то применяли t-критерий Стьюдента для сравнения групп. Статистическая значимость была установлена на уровне $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Действие хантавируса способствует, прежде всего, повреждению клеток почек, в том числе клеток подоцитов, эндотелиальных, мезангиальных, тубулярных эпителиальных клеток, с поражением

клубочковой фильтрации, что находит выражение и в клинических проявлениях. В таблице 1 отражены основные клинические симптомы пациентов с острой почечной недостаточностью.

Таблица 1

Клиническая характеристика ГЛПС тяжелой степени тяжести в олиго-/анурический период (n=38)

Симптомы	Число пациентов с данными симптомами	
	Абсолютное значение	%
Олиго-/анурия	38	100
Боли в поясничной области	38	100
Боль в животе	27	71
Слабость	38	100
Лихорадка	38	100
Протеинурия в моче	36	94,7
Микрогематурия	34	89,5
Макрогематурия	23	60,5
Повышение уровня сывороточного креатинина	38	100

У всех пациентов отмечались такие клинические проявления, как олиго-/анурия, боли в поясничной области, слабость, лихорадка, повышение уровня сывороточного креатинина. В большинстве случаев наблюдалась протеинурия и микрогематурия.

Исследование сыворотки больных ГЛПС выявило сдвиги в широком спектре цитокинов. В то же время для цитокинов IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-11, IL-13, IL-17, IL-18, TNF- α не было установлено достоверных изменений. В профиле цитокинов, для которых были выявлены статистически значимые изменения, представлены IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN- γ , IL-8, SDF-1 α . Данные изменения существенно отличались в зависимости от периода и степени тяжести ГЛПС (табл. 2).

У пациентов, только поступивших в стационар, отмечалось достоверное увеличение IL-1 β , IL-6, IL-10: IL-1 β увеличивался в 3,5 раза, IL-6 в 2,6 раза, IL-10 в 2,2 раза в сравнении с контрольной группой. Наиболее выраженные изменения были характерны для группы с тяжелым течением ГЛПС, осложненной ОПН. Помимо повышения концентрации данных цитокинов, у этих пациентов также отмечалось увеличение IL-8 и хемокина SDF-1 α .

На фоне роста уровня цитокинов обращает на себя внимание снижение IFN- γ . Если у пациентов, только поступивших в стационар, а также у пациентов со средним течением заболевания IFN- γ статистически значимо не менялся, то у группы больных с тяжелым течением ГЛПС отмечалось снижение IFN- γ в 1,8 раза по сравнению

Таблица 2

Уровни цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , SDF-1 α в сыворотке крови у пациентов с ГЛПС

Значение интерлейкина (пг/мл)	Пациенты в день поступления пациента в стационар (n = 73)	Пациенты с ГЛПС средней степени тяжести (n = 35)	Пациенты ГЛПС с тяжелой степенью заболевания с ОПН (n = 38)	Контрольная группа (n = 46)
IL-1 β	253,2 \pm 8,6*	184,5 \pm 12,1*	398,1 \pm 8,2**,**	70,2 \pm 9,0
IL-6	3,9 \pm 0,2*	3,5 \pm 1,3*	18,9 \pm 0,5**,**	1,5 \pm 0,1
IL-8	22,4 \pm 2,8	23,7 \pm 2,4	89,4 \pm 5,3**,**	18,3 \pm 2,3
IL-10	107,4 \pm 9,6*	107,1 \pm 4,1*	190,4 \pm 16,6**,**	48,3 \pm 5,4
IFN- γ	130,2 \pm 14,5	121,2 \pm 19,4	78,2 \pm 12,4**,**	140,1 \pm 18,3
SDF-1 α	2730,5 \pm 190,3	2657,1 \pm 131,2	5790,4 \pm 230,6**,**	2635,1 \pm 158,3

* – статистически значимые результаты при сравнении с данными контрольной группы при $p < 0,05$;

** – статистически значимые результаты при сравнении групп пациентов с ГЛПС средней и тяжелой степени тяжести при $p < 0,05$.

с контролем. Помимо исследуемых цитокинов, был проанализирован хемокин SDF-1 α . У пациентов, только поступивших в стационар, а также в группе со средней тяжестью болезни достоверных изменений SDF-1 α выявлено не было. Однако в группе с тяжелым течением ГЛПС было установлено увеличение SDF-1 α в 2,2 раза в сравнении с контрольной группой. Характер выявленных изменений концентрации цитокинов у пациентов с ГЛПС тяжелой степени позволяет предположить, что при действии хантавируса на почечный эпителий главным образом активируется экспрессия провоспалительных цитокинов, а также противовоспалительного цитокина IL-10. При этом уровни IL-1 β , IL-6, IL-10 возрастали также и у пациентов со средней тяжестью заболевания. Однако количественные параметры этих цитокинов в группе тяжелобольных пациентов были многократно выше (рис.).

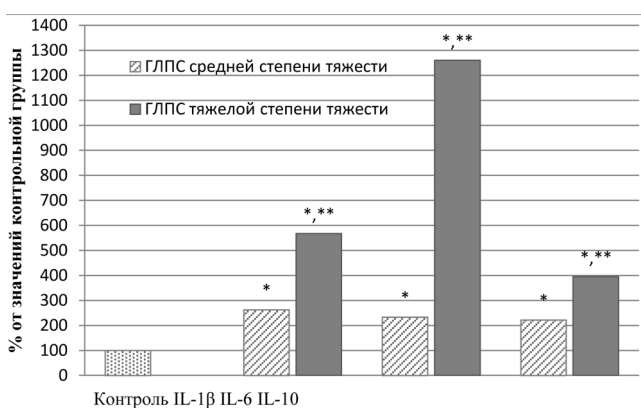


Рис. Уровни IL-1 β , IL-6, IL-10 в группах пациентов со средним и тяжелым течением заболевания в сравнении с контрольной группой: * – статистически значимые результаты при сравнении с данными контрольной группы при $p < 0,05$; ** – статистически значимые результаты при сравнении групп пациентов с ГЛПС средней и тяжелой степени тяжести при $p < 0,05$

Так, если IL-1 β возрастал лишь в 2,6 раза у больных со средней степенью тяжести, то при тяжелой степени заболевания он был выше в 5,7 раза в сравнении с контролем. Кроме того, IL-6 возрастал в 5,4 раза интенсивнее в группе пациентов с тяжелым течением, а IL-10 – в 1,7 раза. Повышение уровней IL-10 и IL-1 β при ГЛПС отмечалось и в других исследованиях, в которых были также установлены более высокие значения данных цитокинов при тяжелом течении заболевания [20]. Таким образом, избыточная активация данных цитокинов может являться диагностическим маркером тяжелого течения ГЛПС.

Обсуждение

Проведенные исследования позволили выявить характерные особенности в изменении цитокинового профиля при ГЛПС, осложненной ОПН. Среди изученных цитокинов особого внимания заслуживает TNF- α . Избыточная продукция TNF- α может привести к повышению проницаемости моноцитарного эндотелиальных клеток без видимого цитопатического эффекта [20], поэтому отсутствие значимых изменений в уровнях TNF- α оценивается как благоприятный фактор. В других работах отмечалось увеличение TNF- α при тяжелом течении ГЛПС в период разгара, однако далее наблюдалось его снижение и достоверное падение ниже контрольных значений в период поздней реконвалесценции [19].

Специфичным для пациентов с тяжелым течением заболевания оказалось изменение хемокина SDF-1 α : его значения возрастали в сравнении с контрольной группой. Высокие показатели SDF-1 α можно интерпретировать неоднозначно, поскольку этому цитокину принадлежит важная роль в клеточной регуляции при восстановлении эндотелия и поддержании сосудистого гомеостаза [21]. Основным патогенетическим механизмом при ОПН являются ишемия и расстройство функ-

ции почек. Гипоксия в ишемизированных участках почек способствует повышению SDF-1 α . SDF-1 α непосредственно участвует в регуляции миграции и пролиферации предшественников гладкомышечных клеток, играющих важную роль в росте и созревании капилляров и артериол [22]. Возможно, прирост SDF-1 α указывает на раннее расстройство функции почек с последующим медленным ухудшением и развитием стойкой почечной дисфункции. С этой точки зрения SDF-1 α может выступать как прогностический фактор развития острой почечной недостаточности при ГЛПС [23].

На фоне общего повышения показателей цитокинов при тяжелом течении ГЛПС выделяются пониженные показатели IFN- γ . Возможно, высокая вирусная нагрузка подавляет секрецию интерферонов и способна ингибировать индукцию IFN- γ . Низкие показатели IFN- γ являются маркером прогноза тяжести течения ГЛПС, поскольку существует связь между нагрузкой на РНК хантавируса и тяжестью течения заболевания. Низкий уровень IFN- γ при ГЛПС был выявлен и другими авторами, которыми он рассматривается как признак угнетения интерфероногенеза и неблагоприятный фактор заболевания [20].

Заключение

Установлена повышенная экспрессия IL-1 β , IL-6, IL-10 при тяжелом течении ГЛПС с ОПН по сравнению с группой со средней степенью тяжести, а изменение уровней IL-8, IFN- γ и SDF-1 α оказалось характерным только для группы пациентов с тяжелым течением. Цитокины IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN- γ , IL-8 являются медиаторами, вызывающими лихорадку, септический шок и выработку белков острой фазы. TNF- α , IFN- γ и IL-6 являются цитокинами, ответственными за повышенную проницаемость эндотелиальных клеток почек с нарушением их функций. Профили цитокинов могут указывать на деградацию внеклеточного матрикса, повышенную пролиферацию мононуклеарных лейкоцитов и трансэндотелиальную миграцию при нарушении функции почек при ГЛПС. Полученные результаты свидетельствуют о диагностической ценности определения уровня цитокинов при тяжелом течении ГЛПС, осложнённой острой почечной недостаточностью. Изменение уровня отдельных цитокинов у больных с тяжелым течением заболевания требует дальнейших исследований по уточнению их роли в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом, а также возможности их рассмотрения в качестве биомаркеров развития ОПН.

Литература

1. Liem, T. Bui-Mansfield Imaging of Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome: A Potential Bioterrorism Agent of Mili-

tary Significance / T. Liem, D. Cressler // *Military Medicine*. — 2011 — Vol. 176, N 11. — P. 1327-1334. — DOI:10.7202/MILMED-D-11-00048.

2. Jiang, H. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture / H. Jiang [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol*. — 2016. — Vol. 3, N 6. — P. 1. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00001.

3. Kellum, J.A. Acute kidney injury / J.A. Kellum [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. — 2021. — Vol. 7. DOI: 10.1038/s41572-021-00284-z

4. Meijers, B. Intestinal microbiome and fitness in kidney disease / B. Meijers, P. Evenepoel, H. J. Anders // *Nature Reviews Nephrology*. — 2019. — Vol. 15. — P. 531–545.

5. Lee, S.A. Distant organ dysfunction in acute kidney injury: a review / S.A. Lee, M Cozzi, E.L. Bush, H. Rabb // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2018. — Vol. 72. — P. 846–856. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.03.028

6. Гилязова, И.Р. Ассоциация полиморфного варианта RS1127327 гена-мишени микрорнк-146a ссdc6 с пониженным риском развития тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациентов из волгоуральского региона России / И.Р. Гилязова [и др.] // *Якутский медицинский журнал*. — 2022. — № 2 (78). — С. 5–8. — <http://ymj.mednauka.com/files/YMJ-2022-2.pdf>

7. Анисимова, Т.А. Динамика иммунологических и лабораторных показателей у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом при различных формах тяжести / Т.А. Анисимова, Л.М. Карзакова // *Современные проблемы науки и образования*. — 2012. — № 4. — <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6857>

8. Grigoriev D.N. Local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury / D.N. Grigoriev [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. — 2008. — Vol. 19. — P. 547-558. DOI: 10.1681/ASN.2007040469.

9. Ma, H. The long noncoding RNA NEAT1 exerts antihantaviral effects by acting as positive feedback for RIG-I signaling / H. Ma [et al.] // *Journal of Virology*. — 2017. — Vol. 91. — № 9. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02250-16>.

10. Ouyang, W. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation / W. Ouyang, J.K. Kolls, Y. Zheng // *Immunity*. — 2008. — Vol. 28, N 4. — P. 454-467. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.03.004.

11. Tominaga, K. IL-12 synergizes with IL-18 or IL-1beta for IFN-gamma production from human T cells / K. Tominaga // *Int Immunol*. — 2000. — Vol. 12, N. 2. — P. 151-160. DOI: 10.1093/intimm/12.2.151.

12. Schooling, C.M. Interleukin-18 and COVID-19 / C.M. Schooling, M. Li, S.L. Au Yeung // *Epidemiol Infect*. — 2021. — Vol. 150. — e14. DOI: 10.1017/S0950268821002636.

13. Галимова, Э.Ф. Дисбаланс хемокинов и ростовых факторов в патогенезе мужского бесплодия / Э.Ф. Галимова [и др.] // *Российский иммунологический журнал*. — 2017. — Т. 11, № 2 (20). — С. 273–275. — <https://rusimmun.ru/jour/article/view/652/540>

14. Su, H. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update / H. Su, C.T. Lei, C. Zhang // *Front Immunol*. — 2017. — Vol. 8. — P. 405. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00405.

15. Chen, Q.Z. HTNV-induced upregulation of miR-146a in HUVECs promotes viral infection by modulating pro-inflammatory cytokine release / Q.Z. Chen [et al.] // *W. Biochem Biophys Res Commun*. — 2017. — Vol. 493, N 1. — P.807-813.

16. Raftery, M.J. Replication in the Mononuclear Phagocyte System (MPS) as a Determinant of Hantavirus Pathogenicity / M.J. Raftery [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol*. — 2020. — Vol. 10. — P. 281. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00281.

17. Галимов, Ш.Н. Цитокиновый спектр сыворотки крови и спермоплазмы при идиопатическом бесплодии / Ш.Н.

Галимов, Э.Ф. Галимова, В.Н. Павлов // Пермский медицинский журнал. — 2012. — Т. 29, № 6. — С. 58–63.

18. Карзакова, Л.М. Особенности продукции цитокинов в различные периоды геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Л.М. Карзакова [и др.] // Acta Medica Eurasica. — 2016. — № 3. — С. 22–28.

19. Мартыненко, А.Ю. Динамика цитокинов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.Ю. Мартыненко, Г.С. Томила, Г.Г. Обухова // Дальневосточный медицинский журнал. — 2015. — № 4. — С. 47–50.

20. Ускова, Ю.Г. Динамика иммунологических показателей у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом различной степени тяжести / Ю.Г. Ускова, В.Ф. Павелкина // Практическая медицина. — 2016. — № 3 (95). — С. 99–103. — https://elibrary.ru/download/elibrary_26153225_39628426.pdf

21. Cui, L. Stromal-derived factor-1 and its CXCR4 receptor in adult neurogenesis after cerebral ischemia / L. Cui // Restor Neurol Neurosci. — 2013. — Vol. 31. — P. 239-251. DOI: 10.3233/RNN-120271

22. Cheng, Xi The role of SDF-1/CXCR4/CXCR7 in the regeneration of neurons after cerebral ischemia / Xi. Cheng [et al.] // Front Neurosci. — 2017. — 11. — P. 590. DOI: 10.3389/fnins.2017.00590

23. Yuang, X. The stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α)/cysteine-X-cysteine chemokine receptor 4 (CXCR4) axis: a possible prognostic indicator of acute ischemic stroke / X. Yuang // J Int Med. — 2019. — Vol. 47, N 5. — P. 1897-1907. DOI: 10.1177/0300060519827173.

References

1. Liem T, Cressler D. Bui-Mansfield Imaging of Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome: A Potential Bioterrorism Agent of Military Significance. Military Medicine. 2011; 176 (11):1327-1334. DOI:10.7205/MILMED-D-11-00048.

2. Jiang H, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. Front Cell Infect Microbiol. 2016; 3 (6):1. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00001.

3. Kellum JA, et al. Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primers. 2021; Vol.7. DOI: 10.1038/s41572-021-00284-z

4. Meijers B, Evenepoel P, Anders HJ. Intestinal microbiome and fitness in kidney disease. Nature Reviews Nephrology. 2019; 15:531–545.

5. Lee SA, Cozzi M, Bush EL, Rabb H. Distant organ dysfunction in acute kidney injury: a review. American Journal of Kidney Diseases. 2018; 72: 846–856. DOI: 10.1053/ajkd.2018.03.028

6. Gilyazova IR, et al. Association of polymorphic variant RS1127327 of the target gene microRNA-146a ccdc6 with a reduced risk of developing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in patients from the Volga-Ural region of Russia. Yakutskij medicinskij zhurnal. 2022; 2 (78):5-8. (In Russ.) <http://ymj.mednauka.com/files/YMJ-2022-2.pdf>

7. Anisimova TA, Karzakova LM. Dynamics of immunological and laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome in various forms of severity // Sovremennye problemy nauki i obrazovani-

ya. 2012; 4. (In Russ.) <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6857>

8. Grigoriev DN, et al. Local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. J Am Soc Nephrol. 2008; 19:547-558. DOI: 10.1681/ASN.2007040469.

9. Ma H, et al. The long noncoding RNA NEAT1 exerts antihantaviral effects by acting as positive feedback for RIG-I signaling. Journal of Virology. 2017; 91 (9). DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02250-16>.

10. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. Immunity. 2008; 28 (4): 454-467. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.03.004.

11. Tominaga K, et al. IL-12 synergizes with IL-18 or IL-1 β for IFN- γ production from human T cells. Int Immunol. 2000; 12 (2):151-160. DOI: 10.1093/intimm/12.2.151.

12. Schooling CM, Li M, Au Yeung SL. Interleukin-18 and COVID-19. Epidemiol Infect. 2021; 150:e14. DOI: 10.1017/S0950268821002636.

13. Galimova EF, et al. Imbalance of chemokines and growth factors in the pathogenesis of male infertility. Rossijskij Immunologicheskij Zhurnal. 2017; 11 (20): 273-275. (In Russ.) <https://rusimmun.ru/jour/article/view/652/540>

14. Su H, Lei CT, Zhang C, Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. Front Immunol. 2017; 8:405. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00405.

15. Chen QZ, et al. HTNV-induced upregulation of miR-146a in HUVECs promotes viral infection by modulating pro-inflammatory cytokine release. W. Biochem Biophys Res Commun. 2017; 493 (1): 807-813.

16. Raftery MJ, et al. Replication in the Mononuclear Phagocyte System (MPS) as a Determinant of Hantavirus Pathogenicity. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 281. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00281.

17. Galimov ShN, Galimova EF, Pavlov VN. Cytokine spectrum of blood serum and sperm plasma in idiopathic infertility. Permskij medicinskij zhurnal. 2012; 29(6): 58-63. (In Russ.)

18. Karzakova LM, et al. Features of the production of cytokines in different periods of hemorrhagic fever with renal syndrome. Acta Medica Eurasica. — 2016; 3: 22-28. (In Russ.)

19. Martynenko AYU, Tomilka GS, Obukhova GG. Dynamics of cytokines in hemorrhagic fever with renal syndrome. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2015; 4: 47-50. (In Russ.)

20. Ustokova YuG, Pavelkina VF. Dynamics of immunological parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome of varying severity. Prakticheskaya medicina. 2016; 3 (95):99-103. https://elibrary.ru/download/elibrary_26153225_39628426.pdf

21. Cui L, et al. Stromal-derived factor-1 and its CXCR4 receptor in adult neurogenesis after cerebral ischemia. Restor Neurol Neurosci. 2013; 31: 239-251. (In Russ.) DOI: 10.3233/RNN-120271

22. Cheng Xi, et al. The role of SDF-1/CXCR4/CXCR7 in the regeneration of neurons after cerebral ischemia Front Neurosci. 2017;11:590. DOI: 10.3389/fnins.2017.00590

23. Yuang X, et al. The stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α)/cysteine-X-cysteine chemokine receptor 4 (CXCR4) axis: a possible prognostic indicator of acute ischemic stroke. J Int Med. 2019; 7 (5): 1897-1907. DOI: 10.1177/0300060519827173.

Авторский коллектив:

Галимова Саида Шамилевна — ассистент кафедры терапии и сестринского дела с уходом за больными Башкирского государственного медицинского университета; тел.: +7-917-361-36-82, e-mail: saida9319@mail.ru

Мочалов Константин Сергеевич — заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, доцент кафедры фундаментальной и прикладной микробиологии Башкирского государственного медицинского университета, к.б.н.; тел. +7-987-613-42-71, e-mail: ksmochalov@yandex.ru

Абдрахманова Нурия Искандаровна — заведующая инфекционным отделением № 3, врач-инфекционист Республиканской клинической инфекционной больницы № 4; тел.: +7-905-351-97-35, e-mail: nuria.abdrahmanova@mail.ru

Коблев Астемир Русланович — студент 3-го курса Института клинической медицины им. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-953-085-61-54, e-mail:koblev.85@mail.ru

Куфтерина Александра Дмитриевна — студентка 6-го курса лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета; тел.: +7-965-645-02-68, e-mail: sasha.kufterina@yandex.ru

Галимов Камиль Шамилович — соискатель кафедры патологической физиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-985-733-14-88, e-mail: kamil9819@mail.ru

Богрова Елизавета Сергеевна — ординатор первого года обучения кафедры общей терапии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-916-043-16-41, e-mail: ebodrova.9919@mail.ru

Галимова Эльмира Фанисовна — профессор кафедры патологической физиологии Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-917-468-94-08, e-mail: efgalimova@mail.ru