

ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 (Т330G) И ПОКАЗАТЕЛЬ ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ ГРИППЕ А(Н3N2)

Г.А. Чупрова, А.Н. Емельянова, А.С. Емельянов, Ю.А. Витковский
Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Interleukin-2 gene promoter polymorphism (T330G) and lymphocyte platelet adhesion in influenza A (H3N2)
G.A. Chuprova, A.N. Emel'yanova, A.S. Emel'yanov, Yu.A. Vitkovskii
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Резюме

Введение. Полиморфизм генов цитокинов является фактором предрасположенности либо резистентности к инфицированию, развитию заболевания и длительному, осложнённому течению гриппа.

Цель. Изучение функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных гриппом А(Н3N2) в зависимости от полиморфных вариантов промотора гена IL-2 (Т330G).

Материалы и методы. В исследование были включены больные гриппом. Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). С помощью световой микроскопии определяли показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) по методу Ю.А. Витковского и др. (1999).

Результаты. В ходе иммуногенетического исследования проведено изучение влияния полиморфизма промотора гена IL-2 (Т330G) на функцию лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных гриппом А(Н3N2). Установлено, что в группе больных гриппом встречается полиморфных вариантов IL-2 (Т330G) существенно отличалась от контрольной группы. У пациентов значительно превалировала мажорная аллель Т по сравнению с группой здоровых лиц с преобладанием гомозиготного генотипа Т/Т промотора гена IL-2 (Т330G) (в 2,2 раза) по сравнению с контрольной группой.

Выводы. Показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2) зависят от носительства генотипов полиморфизма промотора гена IL-2 (Т330G).

Ключевые слова: грипп, полиморфизм генов интерлейкина 2 (Т330G), IL-2, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия.

Введение

Среди всех инфекций только грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) вызывают массовые вспышки заболеваний, которые почти ежегодно принимают характер эпидемий, охватывая практически всю территорию планеты. Из-за высокой изменчивости антигенной структуры возбудителей эти ин-

Abstract

Introduction. Polymorphism of cytokine genes is a factor of susceptibility or resistance to infection, the development of the disease and a long, complicated course of influenza.

Objectives. Study of the lymphocyte-platelet adhesion function in patients with influenza A (H3N2) depending on polymorphic variants of the IL-2 gene promoter (T330G).

Materials and methods. The study included patients with influenza. Determination of SNP genes was carried out by PCR using standard kits of the Scientific and Production Company "Litekh" (Moscow). The examine of LPA was carried out by the method of Yuri Vitkovsky et al. (1999).

Results. During the immunogenetic study the effect of the polymorphism of the IL-2 gene promoter (T330G) on the function of lymphocyte-platelet adhesion in patients with influenza A(H3N2) was studied. It was found that in the group of patients with influenza the occurrence of polymorphic variants of IL-2 (T330G) significantly differed from the control group.

The major T allele significantly prevailed in patients compared with the group of healthy individuals with the predominance of the homozygous T/T genotype of the IL-2 gene promoter (T330G) (2.2 times) compared with the control group.

Conclusions. Indicators of the function of lymphocyte-platelet adhesion in influenza A(H3N2) depend on the carriage of genotypes of the IL-2 gene promoter polymorphism (T330G).

Key words: influenza, gene polymorphism of interleukin 2 (T330G), IL-2, lymphocyte-platelet adhesion.

фекции остаются практически неконтролируемыми [1 – 5].

В семействе *Orthomyxoviridae* вирус гриппа типа А имеет наибольшее эпидемическое значение, так как именно он способен изменять собственную антигенную структуру и биологические свойства, что влечет за собой появление новых штаммов, тем самым обуславливая высокую вос-

приимчивость населения ввиду несостоятельности популяционного иммунитета [4–6].

В патогенезе гриппа особая роль принадлежит взаимодействию факторов макроорганизма с вирусными белками. Рецепторы клеток человека, способствующие проникновению вируса, экспрессируются на эпителиальных клетках на всем протяжении дыхательных путей. Активная репликация вируса и его токсическое действие в эпителиальных клетках сопровождаются образованием большого количества токсинов, массивный выход которых приводит к гибели клеток и некрозу эпителия, инициируя разрушение естественного защитного барьера, что в конечном итоге может вызывать поражение микроциркуляторного русла, расстройство микроциркуляции и гемостаза и др. [7–9].

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА) — это способность лимфоцитов (Т-хелперов, натуральных киллеров (НК-клетки)) с помощью адгезивных молекул образовывать коагрегаты с тромбоцитами, способствуя миграции лимфоцитов и их фиксации на поврежденной сосудистой стенке. Этот интегральный показатель отображает изменения как в системе гемостаза, так и в системе иммунитета, а также позволяет прогнозировать течение патологического процесса [9, 10]. Известно, что провоспалительные интерлейкины, главным образом IL-2, повышают способность лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования хелперно-индуцирующих клеток с интактными тромбоцитами и индуцирует ее у натуральных киллеров [10].

Известно, что полиморфизм *T330G* расположен в области промотора гена *IL-2*, изменения в которой влекут за собой изменение активности контролируемого гена [8, 11]. Теоретически можно предположить, что наличие нуклеотидной замены (SNP) может отразиться на скорости транскрипции и трансляции кодируемого белка IL-2, а соответственно — и оказать влияние на способность к лимфоцитарно-тромбоцитарному розеткообразованию.

Такие сдвиги могут сказываться на реализации воспалительного ответа, изменяя его интенсивность и продолжительность. В связи с этим важно проследить функцию лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в зависимости от полиморфных вариантов гена *IL-2 (T330G)* при гриппе.

Цель исследования — изучение функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных гриппом А(Н3N2) в зависимости от полиморфных вариантов промотора гена *IL-2 (T330G)*.

Материалы и методы

В исследование методом сплошной выборки были включены больные гриппом А(Н3N2) (70

человек) в возрасте от 15 до 82 лет (средний возраст $49,0 \pm 14,0$ лет) эпидемических сезонов 2016–2017 гг. и 2017–2018 гг.

Диагноз гриппа А(Н3N2) выставлен на основании эпидемиологических данных, острого начала типичного синдрома интоксикации и катарально-респираторного синдрома. Диагноз верифицирован путем обнаружения вируса в назофарингеальных мазках (мазок из носо- и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)). Критерии включения: давность заболевания не более 5 суток, наличие 1 или нескольких симптомов интоксикации (слабости, озноба, головной боли, ломоты в теле, тошноты, рвоты), наличие 1 или нескольких симптомов катарального воспаления дыхательных путей (кашля, боли в горле, насморка), повышение t° тела $\geq 37,4^\circ\text{C}$. Всем пациентам проводилось стандартное обследование, которое включало в себя сбор анамнеза заболевания, объективный осмотр пациента, анализ клинической картины в сопоставлении с данными лабораторно-инструментальных методов исследования (общие анализы крови и мочи, рентгенологическое исследование органов грудной клетки). Критериями среднетяжелого течения гриппа были: умеренно выраженные лихорадка, интоксикация и дыхательная недостаточность (ДН) не выше I степени.

Клинически и анамнестически у всех обследованных лиц были исключены любые иные инфекционные заболевания, обострение хронических воспалительных процессов, выраженная аутоиммунная патология, наличие тяжелой сопутствующей патологии, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания, наследственные и психические болезни, у женщин — беременность и ранний послеродовой период.

Контрольную группу составили 96 практически здоровых доноров с аналогичными исследуемой группе характеристиками по полу и возрасту, не имеющие хронических инфекционных заболеваний, аллергических и аутоиммунных реакций, острых вирусных и бактериальных инфекций.

Для переноса данных с исследуемой выборочной совокупности на генеральную, которой являются представители европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края (930 017 человек по данным Федеральной службы государственной статистики), при уровне надежности 80% и доверительной погрешности 5% минимальный размер необходимой выборки составляет 164 человека (в исследование включено 166 человек).

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) (1964, 2013 — поправки) и Правилами

ми клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266. Определение SNP-генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Амплификацию фрагментов гена *IL-2* проводили в термоциклере (модель «Бис»-М111, ООО «Бис-Н», Новосибирск). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации. Детекцию продукта амплификации проводили в 3% агарозном геле.

Определение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА), относящегося к функциональным тестам оценки иммунокомпетентных клеток, проводили по методу, предложенному Ю.А. Витковским и др. (1999). Свежую гепаринизированную кровь обследуемых больных наслаивали на градиент урографинфикола (плотность 1,077) и выделяли лимфоциты. Собирали интерфазное кольцо, содержащее клетки и кровяные пластинки, однократно промывали фосфатно-солевым буфером (рН 7,4). Надосадочную жидкость сливали, осадок микроскопировали в камере Горяева. Подсчет лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов производили на 100 клеток.

Статистическая обработка осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA 10.0 с определением статистической значимости различий при $p < 0,05$. При нормальном распределении признака использовали параметрические методы статистики. Результаты представлены как медиана (Me) с интерквартильным интервалом (25 и 75 перцентили). Для сравнения частот аллелей и генотипов по качественному бинарному признаку применяли критерий χ^2 . Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов ге-

нов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель отношения шансов (OR) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI).

Результаты и обсуждение

В ходе исследования обнаружены все искомые мутации *IL-2 (T330G)* в гомо- и гетерозиготном состоянии в соответствии с законом Харди – Вайнберга ($p > 0,05$).

Выявлено, что в группе больных гриппом встречаемость полиморфных вариантов *IL-2 (T330G)* существенно отличалась от контрольной группы. У них в 1,4 раза реже выявлялась минорная аллель *G* с частотой 0,386, тогда как среди здоровых она составила 0,547 ($\chi^2 = 8,43$; $p = 0,004$). У пациентов значительно превалировала мажорная аллель *T* с частотой 0,614 по сравнению с группой здоровых лиц – 0,453 ($\chi^2 = 3,84$; $p = 0,02$). В группе больных значительно чаще регистрировался гомозиготный генотип *T/T* (42,9%) промотора гена *IL-2 (T330G)* (в 2,2 раза) по сравнению с контрольной группой. Распределение генотипов среди здоровых резидентов оказалось следующим: *T/T* – 19,8%, *T/G* – 51,0%, *G/G* – 29,2% ($\chi^2 = 10,37$; $p = 0,006$) (табл. 1).

Исходя из полученных данных о распределении частот, шанс развития гриппа А(Н3N2) возрастает у лиц-носителей мажорной аллели *T* (OR = 1,92 [CI95%: 1,23 – 2,99]) ($p = 0,004$) и гомозиготного генотипа *T/T* (OR = 3,04 [CI95%: 1,52 – 6,06]) промотора гена *IL-2 (T330G)* ($p = 0,006$) (см. табл. 1).

Поскольку *IL-2* оказывает стимулирующее влияние на спонтанное образование лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов, мы проследили функцию ЛТА у больных гриппом А(Н3N2) в целой группе и в зависимости от генотипов промоторного региона *T330G* гена *IL-2* на 3-й день заболевания (табл. 2).

Таблица 1

Встречаемость SNP *IL-2 (T330G)* у здоровых лиц и больных гриппом А(Н3N2)

Группа	Алель	Частота аллели, P	χ^2 ; p	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2 ; p
Больные гриппом А(Н3N2) (n = 70)	<i>T</i>	0,614	8,43 p = 0,004	<i>T/T</i>	42,9	10,37 p = 0,006
	<i>G</i>	0,386		<i>T/G</i>	37,1	
				<i>G/G</i>	20,0	
Контрольная группа (n = 96)	<i>T</i>	0,453		<i>T/T</i>	19,8	
	<i>G</i>	0,547		<i>T/G</i>	51,0	
				<i>G/G</i>	29,2	

p – значимость различий по сравнению со здоровыми.

Таблица 2

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных гриппом А(Н3N2) в зависимости от генотипа полиморфизма промотора гена *IL-2* (*T330G*), (медиана [25-й; 75-й перцентили])

Наблюдаемые группы	Абсолютное содержание лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия		
		Показатель ЛТА		Степень ЛТА
		Относительный, %	Абсолютный, $\times 10^9/\text{л}$	
Генотип <i>T/T</i>				
Контрольная группа (n = 19)	1,69 [1,59;2,06]	15,0 [14,2;15,9]	0,23 [0,21;0,38]	3,1 [2,4;3,6]
Больные гриппом (n = 30)	2,8 [2,78;3,86] $p_1 < 0,001$	24,8 [22,1;27,9] $p_1 < 0,001$	0,78 [0,57;1,09] $p_1 < 0,001$	3,7 [3,0;4,4] $p_1 < 0,05$
Генотип <i>T/G</i>				
Контрольная группа (n = 49)	1,86 [1,67;2,19]	14,5 [11,9;14,8]	0,28 [0,19;0,28]	3,3 [2,5;3,8]
Больные гриппом (n = 26)	3,0 [2,71;3,62] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	19,8 [17,9;26,1] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	0,63 [0,42;0,87] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	4,1 [3,5;4,2] $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Генотип <i>G/G</i>				
Контрольная группа (n = 28)	1,79 [1,61;2,26]	14,1 [10,8;14,8]	0,25 [0,18;0,33]	3,2 [2,2;3,6]
Больные гриппом (n = 14)	3,2 [2,51;3,79] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	18,8 [17,3;23,1] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	0,61 [0,39;0,83] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	3,9 [3,3;4,1] $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

p_1 — статистическая значимость различий с контролем; p_2 — статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготами *T/T*; p_3 — статистическая значимость различий по сравнению с гетерозиготами *T/G*.

Установлено, что среди больных гриппом А(Н3N2) повышается ЛТА, о чем свидетельствуют относительные и абсолютные показатели функции. Так, абсолютное число лимфоцитов, способных образовывать агрегаты с тромбоцитами, составило $0,67 [0,46; 0,93] \times 10^9/\text{л}$, тогда как у здоровых людей оно находилось на уровне $0,25 [0,18; 0,34] \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$).

Установлено, что у пациентов-носителей генотипа *T/T* гена *IL-2* (*T330G*) на фоне повышенного количества лимфоцитов абсолютный показатель ЛТА достигал $0,78 [0,57 - 1,09] \times 10^9/\text{л}$ ($p_1 < 0,001$) против $0,23 [0,21 - 0,38] \times 10^9/\text{л}$ у здоровых лиц ($p_1 < 0,001$) (см. табл. 2). При этом степень ЛТА также превышала контрольные показатели и составила $3,7 [3,0 - 4,4]$, тогда как у здоровых она находилась на уровне $3,1 [2,4 - 3,6]$ ($p_1 < 0,05$).

В группе больных гриппом А(Н3N2) у обладателей генотипа *G/G* гена *IL-2* (*T330G*) абсолютный показатель ЛТА оказался наименьшим — $0,61 [0,39 - 0,83] \times 10^9/\text{л}$ (см. табл. 2).

Таким образом, показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2) зависят от носительства генотипов полиморфизма промотора гена *IL-2* (*T330G*).

Наивысшая способность лимфоцитов вступать в контакт с кровяными пластинками выявляется у носителей генотипа *T/T* указанного полиморфизма.

Как могут объяснить сведения о полиморфизме промоторного региона гена *IL-2* (*T330G*) и его влиянии на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию индивидуальную иммунологическую реактивность при гриппе А(Н3N2)?

Известно, что особую роль в дизрегуляции иммунной системы при инфекционном процессе играют нарушения межклеточной кооперации, реализацию и стабилизацию которой регулирует цитокин-рецепторная сеть, отвечающая за активацию противоинфекционной защиты клетками макроорганизма [8, 10, 11]. При этом аллельные варианты генов цитокинов определяют генетическую детерминированность дисбаланса продукции цитокинов [8, 14].

Столкновение вируса и макрофага заканчивается стимуляцией последнего, в результате чего секретируются провоспалительные цитокины: *IL-1 β* активирован Т-хелперы 1-го клона, который в ответ на антигенную и цитокиновую стимуляцию продуцирует *IL-2*. Продукция *IL-2* сопровождается активацией лимфоцитов, несущих маркеры

CD4+, среди которых находятся Т-хелперы 2-го клона. Активированные Т-лимфоциты вступают в контакт с тромбоцитами на поверхности поврежденного эндотелия и усиливают свою миграцию в ткани, где развивается воспалительный процесс и осуществляется иммунный ответ [8, 14].

У пациентов с гриппом А(Н3N2) на 3-й день заболевания повышение абсолютного числа лимфоцитов сопровождается увеличением ЛТА, наибольшие параметры которой наблюдаются у обладателей варианта *T/T* полиморфизма промотора гена *IL-2* (*T330G*).

Ранее в наших работах полученные результаты такой динамики параметров лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии были объяснены концентрацией цитокинов у обладателей различных SNP [8]. В тех случаях, если пациенты являются носителями полиморфизмов, при которых продуцируется больше *IL-2*, показатели ЛТА максимальные, и напротив, когда иммунокомпетентные клетки выделяют больше противовоспалительных цитокинов, способность лимфоцитов адгезировать на своей поверхности кровяные пластинки снижается. При этом розеткообразующая способность лимфоцитов и тромбоцитов значительно выше, чем в контроле, что связано с преобладающими эффектами иммунного *IL-2* при гриппе [8].

Результаты настоящего исследования согласуются с данными, полученными Ю.А. Витковским, А.В. Солповым и др. [10, 15] при описании феномена лейкоцитарно-тромбоцитарной адгезии, когда впервые в эксперименте было установлено, что *IL-2* повышает способность хелперно-индуцирующих клеток к розеткообразованию с интактными тромбоцитами и индуцирует ее у натуральных киллеров (CD16+). При этом антитела против *IL-2* препятствуют стимулирующему влиянию *IL-2* на формирование лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов.

Выводы

1. Показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2) зависят от носительства генотипов промоторного региона *T330G* гена *IL-2*.

2. Наивысшая розеткообразующая способность лимфоцитов выявляется у носителей генотипа *T/T*.

Литература

- Gordon A, Reingold A. The Burden of Influenza: a Complex Problem. *Curr. Epidemiol. Rep.* 2018; 5(1): 1-9. DOI: 10.1007/s40471-018-0136-1.
- Kong W, Wang F, Dong B et al. Novel reassortant influenza viruses between pandemic (H1N1) 2009 and other influenza viruses pose a risk to public health. *Microb. Pathog.* 2015; 89: 62-72. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.09.002.
- Petrova V, Reingold A. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018; 16(1): 47-60. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.118.

4. Брико, Н.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в 2015–2016 и 2016–2017 гг. / Н.И. Брико [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2017. — №4. — С. 4–13.

5. Смирнов, В.С. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (характеристика, патогенез, профилактика и лечение) / В.С. Смирнов, С.В. Петленко. — СПб.: Гиппократ, 2019. — 248 с.

6. Сорокин, Е.В. Моноклональные антитела к гемагглютинирующему вирусу гриппа А/Н7N3 (Orthomyxoviridae: Alphainfluenzavirus: Influenza A virus) / Е.В. Сорокин [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2021. — Т. 66, № 3. — С. 189–197. — DOI: 10.36233/0507-4088-45.

7. Болевич, С.Б. Комплексный механизм развития COVID-19 / С.Б. Болевич, С.С. Болевич // Сеченовский вестник. — 2020. — Т. 11, № 2. — С. 50–61. — DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61.

8. Говорин, А.В. Клинические и патогенетические закономерности гриппа H1N1/09 / А.В. Говорин [и др.]. — Новосибирск: Наука, 2015. — 303 с.

9. Емельянова, А.Н. Оценка эффективности противовирусной терапии гриппа А(H1N1) в эпидемические сезоны 2017–2018 и 2018–2019 гг. / А.Н. Емельянова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2020. — Т. 83, № 3. — С. 23–27. — DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-3-23-27.

10. Солпова, О.А. Участие TCR αβ- и γδ- Т лимфоцитов, Р-селектина в формировании клеточно-тромбоцитарных коагрегатов / О.А. Солпова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. — 2016. — № 2. — С. 71–79.

11. Чурина, Е.Г. Функциональный полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при туберкулезе легких / Е.Г. Чурина [и др.] // Медицинская иммунология. — 2019. — Т. 21, № 1. — С. 149–156. — DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-149-156.

12. Бавыкин, А.С. Клеточный и молекулярный уровень стратегии COVID-19 по индукции иммунодефицита. Возможные терапевтические решения / А.С. Бавыкин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2021. — Т. 98, № 4. — С. 450–467. — DOI: 10.36233/0372-9311-119.

13. Свиридова, С.П. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете / С.П. Свиридова [и др.] // Исследования и практика в медицине. — 2018. — Т. 5, № 3. — С. 40–52. — DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4.

14. Пузырева, Л.В. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее / Л.В. Пузырева, А.Д. Сафонов // Инфекция и иммунитет. — 2016. — Т. 6, № 2. — С. 103–108. — DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108.

15. Solpov A., Vitkovsky Y., Shenkman B., Brill G., Koltakov A., Bank I., Farzam N., Savion N., Varon D. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors *Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 95(5): 815-821.

References

- Gordon A, Reingold A. The Burden of Influenza: a Complex Problem. *Curr. Epidemiol. Rep.* 2018; 5(1): 1-9. DOI: 10.1007/s40471-018-0136-1.
- Kong W, Wang F, Dong B et al. Novel reassortant influenza viruses between pandemic (H1N1) 2009 and other influenza viruses pose a risk to public health. *Microb. Pathog.* 2015; 89: 62-72. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.09.002.
- Petrova V, Reingold A. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018; 16(1): 47-60. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.118.

4. Briko NI. Clinical and epidemiological characteristics of influenza in 2015-2016 and 2016-2017. *Epidemiologia i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2017; 4: 4-13. (In Russ.)
5. Smirnov VS. Influenza and acute respiratory viral infections (characteristics, pathogenesis, prevention and treatment). St. Petersburg: Gippokrat, 2019. — 248 p. (In Russ.)
6. Sorokin EV. Monoclonal antibodies to hemagglutinin of the influenza A / H7N3 virus (Orthomyxoviridae: Alphainfluenzavirus: Influenza A virus). *Voprosy virusologii*. 2021; 66(3): 189-197. DOI: 10.36233/0507-4088-45 (In Russ.)
7. Bolevich SB. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov medical journal*. 2020; 11(2): 50-61. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61 (In Russ.)
8. Govorin AV. clinical and pathogenetic characteristics of influenza H1N1/09. Novosibirsk: Nauka, 2015. — 303 p. (In Russ.)
9. Emelyanova AN. Expert anti-therapy flua (H1N1) in the season 2017-2018 and 2018-2019 gg. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2020; 83(3): 23-27. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-3-23-27 (In Russ.)
10. Solpova OA. Participation of TCR $\alpha\beta$ - and $\gamma\delta$ - T lymphocytes, P- selectin expression in formation of cell-platelet coagregates. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2016; 2: 71-79 (In Russ.)
11. Churina EG. Functional polymorphism of the pro-inflammatory cytokine genes in pulmonary tuberculosis. *Medical Immunology (Russia)*. 2019; 21(1): 149-156. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-149-156 (In Russ.)
12. Bavykin AS. Cell and molecular level of strategy of COVID-19 to induce immunodeficiency. Possible therapeutic solutions. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021; 98(4): 450-467. DOI: 10.36233/0372-9311-119 (In Russ.)
13. Sviridova SP. The role of platelets in inflammation and immunity. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018; 5(3): 40-52. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4. (In Russ.)
14. Puzyryova L.V., Safonov A.D. Cytokines genetic polymorphism: the past and the future. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2016; 6(2): 103-108. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108 (In Russ.)
15. Solpov A., Vitkovsky Y., Shenkman B., Brill G., Koltakov A., Bank I., Farzam N., Savion N., Varon D. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors *Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 95(5): 815-821.

Авторский коллектив:

Чупрова Галина Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной медицинской академии; тел.: +7-914-507-46-22, e-mail: Garden.89.89@mail.ru

Емельянова Альвина Николаевна — заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., доцент; тел.: +7-914-494-80-37, e-mail: alvina1963@yandex.ru

Емельянов Артур Сергеевич — ассистент кафедры нормальной физиологии Читинской государственной медицинской академии; тел.: +7-964-466-39-62, e-mail: artur1926@yandex.ru

Витковский Юрий Антонович — заведующий кафедрой нормальной физиологии Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор; e-mail: Garden.89.89@mail.ru