

Л.В. Кирковский¹, С.Т. Акалович², Ю.В. Чалый², В.В. Кирковский³

Роль интерлейкина-8, дефензинов, фактора некроза опухоли и его рецепторов в процессе реализации воспалительной реакции

УЗ «9-я городская клиническая больница»¹

РНПЦ гематологии и трансфузиологии МЗ РБ²

Белорусский государственный медицинский университет³

Воспаление—это реакция организма, развивающаяся в ответ на внедрение инфицирующего агента, введение антигена или физическое повреждение тканей. Механизм течения воспалительного процесса сложен и многогранен. Еще И.И.Мечников в своей книге об иммунитете к инфекционным заболеваниям, которая была опубликована в 1901 году, впервые описал воспаление как защитную реакцию организма и показал роль фагоцитов в этом процессе [52]. И.И.Мечников придавал особое значение процессу активного диапедеза в месте инфекции, фагоцитозу и внутриклеточному уничтожению микроорганизмов ферментами, которые он называл «цитазы». К настоящему моменту наши познания в физиологии и патофизиологии воспаления существенно расширились. Согласно современным взглядам, патогенез воспаления, вызванного повреждением ткани, может быть представлен следующим образом. После повреждения тканей и сосудов происходит агрегация тромбоцитов и образование фибрина. Под действием тромбоцитов активируется каскад факторов свёртывания крови, образуется тромб и останавливается кровотечение. При этом в месте повреждения образуется комплекс матричных белков, состоящих из коллагена и фибронектина, к которым мигрируют фибробласты и лейкоциты [3,33].

Лейкоциты, в свою очередь, выделяют провоспалительные цитокины. Под их воздействием происходит активация клеток эндотелия и лейкоцитов, находящихся в кровяном русле. В начальной стадии в очаг повреждения проникают нейтрофилы, которые наряду с резидентными макрофагами ответственны за фагоцитоз микроорганизмов, высвобождение цитокинов и лизосомальных ферментов [14]. Таким образом, центральным звеном воспалительных заболеваний является миграция лейкоцитов из кровотока через эндотелий и базальную мембрану в пораженную ткань. В процессе выхода лейкоцитов из циркуляции в ткань, происходящего в течение нескольких минут, выделяют четыре этапа: 1) этап первичной адгезии и медленно «катящегося» лейкоцита по поверхности эндотелия («роллинг»); 2) активация и остановка; 3) прочная адгезия; и 4) диапедез (прохождения лейкоцита через эндотелий) [37]. Процесс экстравазации контролируется специализированными медиаторами иммунитета – хемотактическими цитокинами, или хемокинами. Они оказывают свое влияние на двух этапах. Во-первых, временно активируют интегрины на поверхности лейкоцитов, которые приводят к усиленной авидности клетки к эндотелиальным адгезивным молекулам, и тем самым облегчают переход лейкоцитов от быстрого к медленному «роллингу» и, в конечном счете, к прочной адгезии [24]. Во-вторых, создаваемые в ткани градиенты хемокинов позволяют фагоциту достигнуть участка воспаления и служить первой клеточно-опосредованной линией защиты организма хозяина от инфекции. На этой стадии

происходит высвобождение таких ростовых факторов, как трансформирующий фактор роста- α (ТФР- α) и тромбоцитарный фактор роста. Эти факторы ответственны за образование матричных белков и миграцию фибробластов к месту повреждения, определяя тем самым формирование грануляционной ткани. В зависимости от размеров образованного комплекса матричных белков и величины миграции фибробластов к месту повреждения зависит степень выраженности фиброзных изменений в месте повреждения.

Нарушение процесса выхода лейкоцитов из кровотока в повреждённую ткань, включая некорректную инициацию, чрезмерное накопление и активацию клеток воспаления, или неспособность достигнуть эффективного прекращения воспалительных явлений, может привести к состоянию хронического воспаления [37].

Таким образом, воспалительные и иммунные реакции являются результатом взаимодействия различных систем организма. Накопление лейкоцитов в тканях является ключевым этапом развития острых и хронических воспалительных заболеваний. Успехи молекулярной биологии последних лет показали, что механизмы селективного накопления лейкоцитов в тканях реализуются за счёт цитокинов, которые активируют экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелия посткапиллярных венул, и специфических хемоаттрактантов лейкоцитов – хемокинов.

Цитокины – группа низкомолекулярных белков, продуцируемых различными клетками организма, обладающих разнообразными регуляторными функциями. Наиболее активными продуцентами цитокинов являются активированные Т-лимфоциты и макрофаги. Цитокины можно условно подразделить на следующие группы: гемопоэтические факторы (колониестимулирующие факторы, интерлейкины (ИЛ-3 и ИЛ-7) и др.), регуляторы естественного иммунитета (интерферон- α (ИФН- α) и ИФН- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, фактор некроза опухолей- α (ФНО) и др.), регуляторы специфических иммунных реакций (например, ИЛ-2 и ИЛ-4, ТФР- β), регуляторы воспалительных реакций, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа (ИФН- γ ИЛ-5 и ИЛ-10 и др.). Деление на группы весьма условно, поскольку для всех цитокинов характерно так называемое плеотропное действие, т.е. они – полифункциональные молекулы, действующие более чем на одну клетку-мишень и стимулирующие у различных мишеней различные процессы (рост, дифференцировку, экспрессию определённых мембранных антигенов). Спектры биологических активностей цитокинов иммунной системы в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним цитокином. Совокупность цитокинов иммунной системы образует «каскад цитокинов». Антигенная стимуляция приводит к секреции цитокинов «первой волны» – ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6, которые индуцируют биосинтез центрального регуляторного цитокина ИЛ-2, а также ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИФН- γ и др. В свою очередь, цитокины «второй волны» влияют на биосинтез ранних цитокинов. Такой принцип действия позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и амплифицировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее число клеток [1]. Главной функцией хемокинов, позволившей выделить их в отдельное семейство низкомолекулярных белков, является обеспечение направленной миграции

различных клеток в организме. Однако за последние годы определена роль хемокинов во многих биологических процессах, таких как ангиогенез, гематопоез, органогенез, клеточная пролиферация, поляризация лимфоцитов, апоптоз, метастазирование опухоли [38,54]. Хемокины в зависимости от выполняемых функций при регуляции иммунного ответа и развитии воспалительной реакции могут быть разделены на два класса. Воспалительные хемокины продуцируются множеством клеток различных тканей и иммигрирующими лейкоцитами в ответ на бактериальные токсины, воспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ФНО и интерфероны. Основная функция воспалительных хемокинов – это накопление лейкоцитов для защиты организма хозяина при инфекции и воспалении. Второй класс хемокинов, так называемые гомеостатические хемокины, экспрессируются в определённых участках лимфоидной ткани и направляют движение лимфоцитов и дендритных клеток в иммунной системе. Такие хемокины контролируют перераспределение и рециркуляцию лимфоцитов в связи с их созреванием, дифференцировкой, активацией и правильным направленным движением во вторичных лимфоидных органах [14].

К настоящему моменту накоплены знания о структуре, активности, рецепторной селективности и экспрессии хемокинов человека, но информация об их роли в патологии в основном ограничена изучением местонахождения и распределения хемокинов в образцах поражённой ткани, и их концентрацией в плазме, экссудатах и других жидкостях организма. Необходимо помнить, что хемокины, подобно большинству цитокинов, действуют скорее местно, чем системно (за исключением генерализованных форм инфекции), и что их уровни в биологических жидкостях организма являются по большей части слабым отражением болезненного процесса, который следовало бы контролировать *in situ*. Определение роли хемокинов, однако, следует основывать на количественных данных и связывать с типом и прогрессией болезни, а также локализацией сайта воспаления [14].

Изучение роли цитокинов и других низкомолекулярных медиаторов воспаления в патогенезе опухолевых и воспалительных заболеваний, а также у хирургических больных после оперативного вмешательства, является одним из основных направлений исследования механизмов их развития, возможного раннего прогнозирования течения и исхода заболевания, и создания новых способов лечения. В настоящей работе мы подробно остановимся на одних из наиболее значимых медиаторов воспаления, которыми являются ФНО и его рецепторы, основной хемоаттрактант нейтрофилов ИЛ-8. В рамках настоящего обзора представляется также целесообразным описать свойства и роль в патофизиологии важнейших антимикробных пептидов организма человека – дефензинов. В течение последнего десятилетия представления о биологической роли этих молекул существенно расширились от эндогенных антибиотиков до мультифункциональных эффекторов иммунной системы, которые могут усиливать локальные и системные воспалительные реакции и участвовать в адаптивном иммунном ответе. Определение их концентрации в различных биологических средах может иметь важное значение, как в процессе лечения, так

и в ранней диагностике послеоперационных осложнений у хирургических больных.

По всей видимости, наибольшее практическое значение могло бы иметь изучение уровня и динамики концентрации такого провоспалительного цитокина как ФНО. Он является основным медиатором апоптоза, воспаления и иммунного ответа. Основными продуцентами ФНО являются моноциты и макрофаги, которые выделяют его в ответ на ЛПС, антигены различных микроорганизмов и другие факторы, активирующие клетки моноцитарного происхождения. Известно, что кроме эндотоксина ФНО можно индуцировать как грам-отрицательными, так и грам-положительными бактериями, грибами, микоплазмой, раковыми клетками, вирусами, цитокинами, митогенами, активаторами протеинкиназы С, и многими др. [65]. В свою очередь, ФНО стимулирует выделение каскада эндогенных медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, колониестимулирующих факторов, интерферонов и др.) из различных клеток. ФНО усиливает фагоцитарную активность и цитотоксичность полиморфноядерных лейкоцитов [16], оказывает прямое воздействие на дифференцировку Т-и В-клеток. Таким образом, по мнению большинства учёных, изучавших эту проблему, ФНО служит основным медиатором воспаления и важным регулятором иммунного ответа в ответ на инфекцию и развитие злокачественной опухоли. Как показали исследования последних десятилетий, ФНО является центральным патогенетическим фактором системных и местных воспалительных процессов, а также различных болезней, в которых активация макрофагов играет важную роль: септическом шоке и мультиорганной дисфункции при сепсисе и политравме [34,59,60,62].

Тем не менее, определение самого ФНО в крови, секретах или тканях, согласно мнениям ряда авторов, имеет ограниченную диагностическую ценность при септическом шоке. Так, в процессе его развития уровень ФНО в крови достигает пиковой концентрации через 1,5 часа, однако через 3,5-4 часа концентрация этого цитокина уже резко снижается за счёт связывания с тканями-мишенями [34, 60]. Вместе с тем, участие ФНО в патологии легко можно определить благодаря тому, что связывание ФНО со специфическими рецепторными белками, в основном рецептором ФНО p55, приводит к их отщеплению с поверхности и переходу в растворимую форму. Можно предположить, что растворимые рецепторы ФНО, которые циркулируют в крови не менее суток, могут являться надёжным маркером системных и локальных воспалительных реакций, опосредованных ФНО [60, 66].

Действие ФНО на клетки реализуется через рецепторы двух типов. Рецептор первого типа (p55, CD 120a) и рецептор второго типа (p75, CD 120b). Они экспрессируются на поверхности большинства клеток человека. Внутри клетки сигнал передаётся посредством сложной системы белков к факторам контролирующим транскрипцию: ядерному фактору κВ (NF-κВ) и c-Jun. Данный путь передачи сигнала регулирует рост, гибель клетки, канцерогенез и ответ на стрессовую реакцию [22,51]. По данным многих исследований рецептор p55 играет главную роль в передаче сигнала, а рецептор p75 не может преобразовывать сигнал самостоятельно и играет модулирующую роль [17,22,43,51,64]. Тем не менее, была высказана гипотеза о том, что оба рецептора

в зависимости от концентрации могут быть как агонистами, так и антагонистами [55]. Вероятно, роль p75 состоит в усилении сигнала p55 и увеличении адгезии лиганд-рецептор [17,43,64]. Vazzoni и соавт. [15] находят различия между рецепторами в том, что p55 усиливает апоптоз, а p75 увеличивает пролиферативную активность. Таким образом, только соотношение уровней экспрессии обоих рецепторов и концентрации ФНО определяют окончательный эффект комплекса лиганд-рецептор. Поэтому более важным при изучении интраабдоминального воспаления представляется определение уровня экспрессии и концентрации рецепторов ФНО-p55 и p75, а не только самого ФНО.

Биологическая активность ФНО зависит от того, какой из его рецепторов активируется. Уровни экспрессии p55 и p75 отличаются в зависимости от типа клетки и не регулируются самим лигандом [15,51,57]. Более высокая концентрация p75 характерна для моноцитов и лимфоцитов, тогда как p55-для эпителиальных клеток [19].

Первоначально синтезируемые в виде мембраносвязанных форм рецепторы p55 и p75 могут отщепляться с поверхности клеток в результате протеолиза, образуя растворимые молекулы, которые способны взаимодействовать с ФНО так же как и мембраносвязанные формы. Растворимые рецепторы ФНО постоянно высвобождаются в циркуляцию [57], и их уровни возрастают в ходе различных патологических состояний [31] и после стимуляции ФНО [44]. Функциональное значение комплекса растворимого рецептора и лиганда в плазме заключается в блокировании соответствующего биологического эффекта ФНО и конкуренции с нерастворимыми рецепторами на поверхности клеток [15,20,49,51,61].

Вариабельность концентрации рецепторов в крови здоровых людей детерминирована генетически и может вносить вклад в индивидуальные отличия тяжести оказываемых эффектов ФНО при патологии [8]. Кроме того, Aderka et al. [9] доказал, что растворимые рецепторы оказывают ингибиторный эффект на ФНО, даже на уровне концентрации, обнаруживаемой у здоровых людей. С другой стороны, существует предположение, что растворимые рецепторы могут стабилизировать и сохранять циркулирующий ФНО, функционируя, таким образом, как агонист ФНО [10]. Предполагают, что отщепление данных рецепторов в результате активации клеток представляет собой способ регуляции активности ФНО, однако роль и значение этого процесса *in vivo* до конца не ясны. Интерес к определению рецептора p55 в клинике, в том числе и при интраабдоминальном воспалении, значительно возрастает в связи с открытием группы доминантно наследуемых аутовоспалительных синдромов, названных TRAPS (TNFR-associated periodic syndrome). Они являются результатом различных мутаций гена p55 рецептора и, вследствие этого, нарушения процесса отщепления и снижения уровня растворимого p55 [50]. Характерные клинические признаки TRAPS включают повторяющиеся эпизоды лихорадки, боль в мышцах, сыпь, абдоминальная боль и конъюнктивит, которые, как считают, первоначально вызваны нарушением регуляции врождённого иммунитета у этих пациентов [40].

Таким образом, растворимые формы рецепторов ФНО, конкурируя с соответствующими рецепторами на поверхности клеток за связывание с

лигандом, играют роль антагонистов биологической функции ФНО. При различных патологических состояниях образование и высвобождение растворимых p55 и p75 может регулировать ответ организма и определять течение и исход заболевания. Установлена корреляция между концентрацией p55 рецептора ФНО в сыворотке и уровнем смертности у пациентов с сепсисом и доказанной бактериемией: все умершие пациенты входили в группу с высокой концентрацией p55 ($12,2 \pm 1,6$ нг/мл) в крови (норма 0,5-1,6 нг/мл) [27, 34,66].

ФНО альфа рецепторы p-55 и p-75

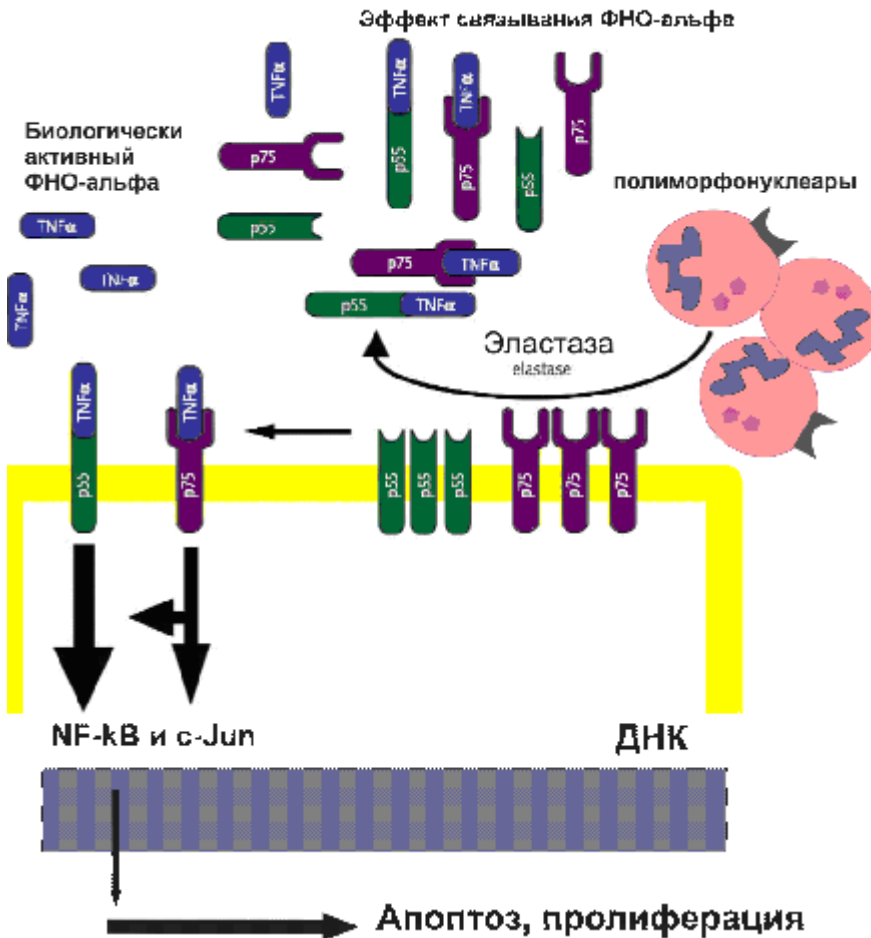


Рис. 1. Пути взаимодействия ФНО ? и его двух рецепторов: p55 и p75, на поверхности клетки и в растворенном виде

У больных с острым панкреатитом повышение концентрации растворимых рецепторов p55 и p75 определяется с первого дня заболевания, тогда как концентрация самого ФНО не изменяется [26]; понижение концентрации растворимых рецепторов положительно коррелирует с развитием полиорганной недостаточности и уровнем летальности [26, 42]. Следует отметить, что высокая концентрация p55 и p75 сочетается с развитием некроза поджелудочной железы [42].

Таким образом, совокупность клинических и экспериментальных данных показывает, что выявление растворимых форм рецепторов ФНО в крови и других биологических жидкостях организма больных может иметь важную диагностическую и прогностическую ценность, а также служит новым инструментом для получения информации о протекающих местных и системных воспалительных процессах.

Одним из важных провоспалительных цитокинов является интерлейкин-8, который, являясь основным хемотактическим фактором полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов, играет ведущую роль в их привлечении в очаг воспаления *in vivo* [12,56]. Его роль в хемотаксисе нейтрофилов иллюстрируется тем, что инъекция ИЛ-8 вызывает сильную воспалительную реакцию, сопровождающуюся массивной лейкоцитарной инфильтрацией [6,7,25]. Напротив, нейтрализация ИЛ-8 *in vivo* путем внутривенного введения антител против ИЛ-8 практически полностью подавляет воспаление и инфильтрацию в ответ на бактериальный эндотоксин, снижая выход лейкоцитов в ткань в ответ на ЛПС более чем на 90% [63]. Эти данные демонстрируют вклад ИЛ-8 в привлечение полиморфонуклеаров в очаг воспаления *in vivo* и позволяют считать, что любое нарушение активности ИЛ-8 приведет к тяжелым нарушениям функций нейтрофилов. В настоящее время ИЛ-8 рассматривается как центральный медиатор неспецифической защиты организма, связанной с нейтрофилами. Продукция его клетками различных типов очень быстро включается под действием как неспецифических факторов, таких как травма и гипоксия [53], так и бактериальных продуктов, например, липополисахарид (ЛПС), и воспалительных цитокинов, таких как ФНО и ИЛ-1 [4, 13]. Показано, что этот хемокин играет важную роль при различных воспалительных и инфекционных заболеваниях, например при псориазе [21], ревматоидном артрите [28,41], респираторном дистресс-синдроме [32], менингите [5], острых формах некротизирующего панкреатита [23,39]. Считается, что определение уровня ИЛ-8 более информативно, чем исследование уровня С-реактивного белка (СРБ), для прогнозирования тяжести болезни, так как пик его концентрации наступает раньше чем у СРБ [39].

Таким образом, приведенные выше данные исследований, указывают на то, что изменение содержания ИЛ-8, наряду с другими показателями, также может являться важным прогностическим фактором течения патологического процесса в организме человека.

Одним из важнейших составляющих сложного механизма врожденного иммунитета эукариотических организмов, является синтез микробицидных веществ, действующих как эндогенные антибиотики и дезинфицирующие агенты [2]. В гранулах нейтрофилов и макрофагов содержатся различные агенты, проявляющие антимикробные свойства. Среди них такие белки, как фактор, повышающий бактерицидность и проницаемость, серпроцидины, лизоцим, лактоферрин и такие пептиды, как бактеницины, протегрины, индолицидин и дефензины [18,45].

Повреждение кожи или эпителиального барьера

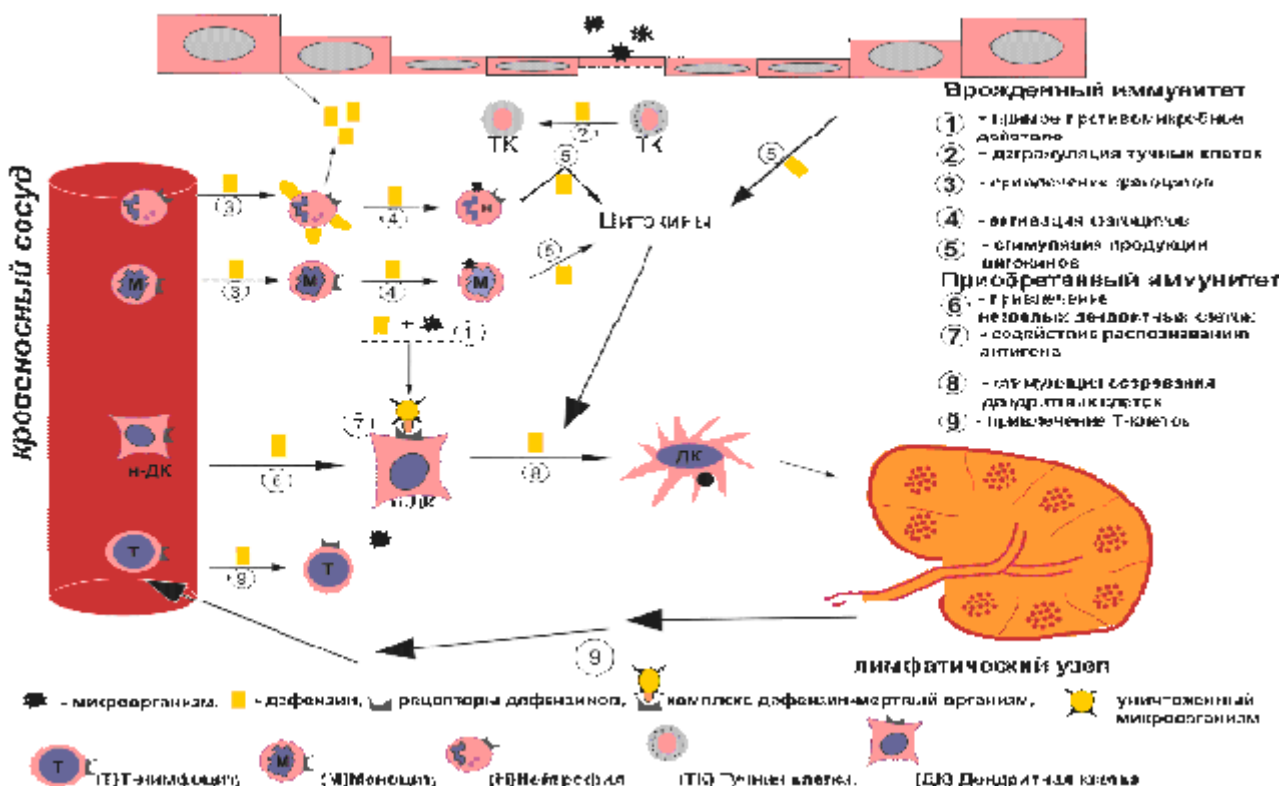


Рис 2. Схематическая иллюстрация основных механизмов, с помощью которых дефензины усиливают врожденный и приобретенный антибактериальный иммунитет организма.

Дефензины млекопитающих-небольшие катионные пептиды с молекулярной массой 3-4 кДа, включают в себя генетически различные а и b подсемейства и совсем недавно открытую циклическую Q-форму, экспрессируются конститутивно или индуцибельно в процессе воспаления [30,46]. У человека а-дефензины (human neutrophil peptides, HNP), составляющие около 5% общего клеточного белка, локализованы в азурофильных гранулах нейтрофилов или секретируются клетками Панета, в то время как b-дефензины конститутивно экспрессируются эпителиальными клетками трахеи и бронхов, кожи и почек, продукция их может усиливаться в ответ на инфекционные и воспалительные стимулы [30,46]. Дефензины обладают широким спектром антимикробной активности, вызывая гибель микроорганизмов (грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, простейших, оболочечных вирусов) вследствие нарушения целостности их мембран [35,36,46-48].

При нарушении целостности кожи или эпителиального барьера, микроорганизмы проникающие в организм хозяина стимулируют высвобождение нейтрофилами а-дефензинов и эпителиальными клетками b-дефензинов. Дефензины активируют врожденный иммунитет как минимум пятью путями. Для усиления адаптивного антимикробного иммунитета, дефензины потенциально усиливают накопление незрелых дендритных клеток (iDC) в очагах попадания инфекции. После уничтожения микроорганизма, дефензины могут формировать комплекс с убитым микроорганизмом для облегчения его поглощения дендритными клетками. Кроме того, дефензины способны напрямую или опосредованно усиливать переход дендритных клеток из незрелых в зрелые формы, а также

усиливать адаптивную антимикробную иммунную реакцию, облегчая накопление эффекторных Т-клеток в очаге инфекции [30].

В процессе изучения свойств α -дефензинов, было продемонстрировано, что они также обладают рядом других важных биологических свойств. Данные последних лет показали, что реакция адгезии полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов к сосудистому эндотелию с последующей инфильтрацией ткани и выделением из них бактерицидных и токсических субстанций является мощным деструктивным процессом при многих заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной природы. Нейтрофилы составляют большую часть циркулирующих лейкоцитов крови. Их способность к миграции эволюционно предназначена для антибактериальной защиты организма. Тем не менее, при таких патологических состояниях как синдром ишемии/реперфузии, воспаление аутоиммунной природы, острый респираторный дистресс-синдром и др., она приводит к тяжелым тканевым повреждениям под действием биологически активных продуктов, выделяемых нейтрофилами в очаге инфильтрации.

Системная активация и дегрануляция нейтрофилов в кровеносном русле является важнейшим элементом реакций системного воспаления, септического шока и мультиорганной дисфункции, резко ухудшает течение и прогноз этих заболеваний. Уровень α -дефензинов, особенно при гнойно-септических осложнениях после хирургических вмешательств, может быть надёжным маркером активации нейтрофилов. Необходимо отметить, что эти пептиды способны сорбироваться на белках и клетках и таким образом дольше сохраняться в тканях после гибели короткоживущих нейтрофилов в очаге инфильтрации, а также дольше обнаруживаться в плазме крови после острой «нейтрофильной катастрофы» в сосудистом русле [11,58]. Также важно отметить, что дефензины могут ингибировать фибринолиз [29], что может иметь значение в патогенезе несостоятельности швов анастомозов.

Таким образом, изучение роли цитокинов и эндогенных микробицидов в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний, а также особенностей течения воспалительной реакции в брюшной полости у хирургических больных после оперативного вмешательства чрезвычайно важно для понимания механизмов развития патологических состояний. Можно предположить, что исследование закономерностей секреции медиаторов воспаления позволит найти новые маркеры для диагностики и прогнозирования течения заболевания, а также совершенствовать способы лечения больных с данной патологией.

Литература

1. Белки иммунной системы / под ред. В. Т. Иванова. М., 1997. 138 с.
2. Кокряков, В. Н. Биология антибиотиков животного происхождения. СПб.: Наука, 1999. 162 с.
3. Раны и раневая инфекция: рук. для врачей / под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченка. М.: Медицина, 1990. 592 с
4. Симбирцев, А. С. Интерлейкин-8 и другие хемокины // Иммунология. 1999. № 4. С. 9 – 14.

5. Содержание некоторых цитокинов в крови и ликворе детей с генерализованными формами менингококковой инфекции / А. П. Кудин, Н. Н. Нашкевич, С. Т. Коледа, А. А. Астапов // Мед. новости. 2001. № 10. С. 66 – 68.
6. A novel, NH₂-terminal sequence-characterized human monokine possessing neutrophil chemotactic, skin-reactive, and granulocytosis – promoting activity / Van Damme J, Van Beeumen J, Opdenakker G, e.a. // J.Exp.Med. 1988. Vol. 67. P. 1364 – 1376.
7. Acute inflammatory effects of a monocyte-derived neutrophil-activated peptide in rabbit skin / Foster S, Aked D, Schreder J, e.a. // Immunology. 1989. Vol. 67. P. 181 – 183.
8. Aderka, D., Engelmann, H., Shemer-Avni, Y., Hornik, V., Galil, A., Sarov, B. and Wallach, D. Variation in serum levels of the soluble TNF receptors among healthy individuals. *Lymphokine Cytokine Res.*, 11: 157 – 159, 1992.
9. Aderka, D., Engelmann, H., Hornik, V., Skornick, Y., Levo, Y., Wallach, D., and Kushtai, G. Increased serum levels of soluble receptors for tumor necrosis factor in cancer patients. *Cancer Res.*, 51: 5602 – 5607, 1991.
10. Aderka, D. 1996. The potential biological and clinical significance of the soluble tumor necrosis factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 7:231 – 240.
11. An enzyme immunoassay for human defensins / A. V. Panyutich, N. N. Voitenok, R. I. Lehrer, T. Ganz // *J. Immunol. Methods.* 1991. V. 141. P. 149 – 155.
12. Baggiolini, M, Devald, B, Moser, B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines: CXC and CC chemokines. *Adv. Immunol.* 1994.55:97-179.
13. Baggiolini, M., Dewald, B. and Moser, B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines – CXC and CC chemokines // *Adv. Immunol.* 1994. Vol. 55. P. 97.
14. Baggiolini, M. Chemokines and leukocyte traffic // *Nature.* 1998. Vol. 392. P. 565 – 568.
15. Bazzoni, F, Beutler, B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996; 334: 1717-25.
16. Beutler, B., Grau, G.E. (1993) *Crit. Care. Med.*, 21: 623.
17. Bigda, J, Beletsky, I, Brakebusch, C, Varfolomeev, Y, Engelmann, H, Bigda, J et al. Dual role of the p75 tumor necrosis factor (TNF) receptor in TNF cytotoxicity. *J Exp Med* 1994; 180: 445-60.
18. Boman, H.G. Gene-encoded peptide antibiotics and the concept of innate immunity: an update review // *Scand. J. Immunol.* 1998. V. 48. P. 15 – 25.
19. Brockhaus, M, Schoenfeld, HJ, Schlaeger, Hunziker, W, Lesslauer, W, Loetscher, H. Identification of two types of tumor necrosis factor receptors on human cell lines by monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 3127-31.
20. Burger, RA, Darcy, KM, DiSaia, PJ, Monk, BJ, Grosen, EA, Gatanaga, T. Association between serum levels of soluble tumor necrosis factor receptors/CA 125 and disease progression in patients with epithelial ovarian malignancy. *Cancer* 2004; 101:106-15.
21. Cellular localisation of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor-alpha in psoriasis / B.J. Nickoloff, G.D. Karabin, C.E.M. Griffiths e.a. // *Am. J. Pathol.* 1991. Vol. 138. P. 129 – 140.
22. Chen, G, Goeddel, DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science* 2002; 296:1634-35.

23. Chen, C-C, Wang, S-S, Lee, F-W, Chang, F-Y, Lee, S-D. Proinflammatory cytokines in the early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:213 – 218.
24. Constantin, G, Majeed, M, Giagulli, C, Piccio, L, Kim, JY, Butcher, EC, Laudanna, C. Chemokines trigger immediate beta2 integrin affinity and mobility changes: Differential regulation and roles in lymphocyte arrest under flow. *Immunity* 2000; 13; 759-769.
25. Craylyocyte chemotactic protein/ interleukin 8 induces plasma leakage and neutrophil accumulation in rabbit skin / Rampart M, Van Damme J, Zonnekeyn L, e.a.// *Am.J.Phatol.* 1989. Vol. 135. P. 21 – 25.
26. de Beaux, AC, Goldie, AS, Ross, JA, Carter, DC, Fearon, KCH. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996;83:349 – 353.
27. Deloron, P. et al. (1994) *Eur. Cytokine Netw.*, 5: 331.
28. Detection of IL-8 biological activity in sinovial fluids from patients with rheumathoid arthritis and production of interleukin-8 mRNA by isolated synovial cells / F.M. Brennan, C.O.C. Zachariae, D. Chantry e.a. // *Eur. J. Immunol.* 1990. Vol. 20. P. 2141 – 2144.
29. Defensin modulates tissue-type plasminogen activator and plasminogen binding to fibrin and endothelial cells / A.A.R. Higazi, T. Ganz, K. Kariko, D.B. Cines // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 17650 – 17655.
30. De Yang, Arya Biragyn, David M. Hoover, Jacek Lubkowski, and Joost J. Oppenheim. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins and eosinophil-derived in host defense. *Annu. Rev. Immunol.* 2004. 22:181 – 215.
31. Diez-Ruiz, A., G.P. Tilz, R. Zangerle, G. Baier-Bitterlich, H. Wachter, and D. Fuchs. 1995. Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur. J. Haematol.* 54:1 – 8.
32. Elevated levels of NAP-1 / interleukin-8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality / E.J. Miller, A.B. Cohen, S. Nagao e.a. // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. Vol. 146. P. 427 – 432.
33. Eming, SA, Krieg, T, Davidson, JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms // *J Invest Dermatol.* 2007. Vol. 127. P. 514 – 25..
34. Froon, A.H.M. et al. (1994) *Crit. Care. Med.*, 22: 803.
35. Gabay, J.E., Almeida, R.P. Antibiotic peptides and serine protease homologs in human polymorphonuclear leukocytes: defensins and azurocidin // *Curr. Opin. Immunol.* 1993. V. 5. P. 97 – 102.
36. Ganz, T. Enhanced: defensins and host defence // *Science.* 1999. V. 286. P. 420 – 421.
37. Garton, KJ, Gough, PJ, Raines, EW. Emerging roles for ectodomain shedding in the regulation of inflammatory responses. *J Leukoc Biol* 2006; 79; 1105-1116.
38. Gerard, C, Rollins, BJ. Chemokines and disease. *Nat Immunol* 2001; 2; 108-115.
39. Gross, V, Andreesen, R, Leser, H-G, Ceska, M, Liehl, E, Lausen, M, Farthmann, EH, Scholmrich, J. Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 1992;22:200 – 203.

40. Hull, K.M., E. Drewe, I. Aksentijevich, H.K. Singh, K. Wong, E.M. McDermott, J. Dean, R.J. Powell, and D.L. Kastner. 2002. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*. 81:349 – 368.
41. Interleukin-8 in inflammatory rheumatic diseases: Synovial fluid levels, relation to rheumatoid factors, production by mononuclear cells, and effects of gold sodium thiomalate and methotrexate / M. Seitz, B. Dewald, M. Ceska e.a. // *Rheum. Int.* 1992. Vol. 12. P. 159 – 164.
42. Kaufmann, P, Tilz, GP, Lueger, A, Demel, U. Elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFRp60) reflect severity of acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 1997;23:841 – 848.
43. Kost, ER, Herzog, TJ, Adler, LM, Williams, S, Mutch, DG. The role of tumor necrosis factor receptors in tumor necrosis factor- α -mediated cytotoxicity of ovarian cancer cell lines. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 145-53.
44. Lantz, M., S. Malik, M.L. Slevin, and I. Olsson. 1990. Infusion of tumor necrosis factor (TNF) causes an increase in circulating TNF-binding protein in humans. *Cytokine*. 2:402 – 406.
45. Lehrer, R.I., Ganz, T. Endogenous vertebrate antibiotics. Defensins, protegrins, and other cysteine-rich antimicrobial peptides // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1996. V. 797. P. 228 – 239.
46. Lehrer, I.R., Ganz, T. Antimicrobial peptides in mammalian and insect host defence // *Curr. Opin. Immunol.* 1999. V. 11. P. 23 – 27.
47. Lehrer, R.I., Ganz, T. Antimicrobial peptides of vertebrates // *Cur. Opin. Immunol.* 1998. V. 10. P. 41 – 44.
48. Lehrer, R.I., Lichtenstein, A.K., Ganz, T. Defensins: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells // *Annu. Rev. Immunol.* 1993. V. 11. P. 105 – 128.
49. Maymon, E, Ghezzi, F, Edwin, SS, Mazor, M, Yoon, BH, Gomez, R et al. The tumor necrosis factor α and its soluble receptor profile in term and preterm partuition. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1142-8.
50. McDermott, M.F., I. Aksentijevich, J. Galon, E.M. McDermott, B.W. Ogunkolade, M. Centola, E. Mansfield, M. Gadina, L. Karenko, T. Pettersson, et al. 1999. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 97:133 – 144.
51. Medvedev, AE, Espevik, T, Ranges, G, Sundan, A. Distinct roles of two tumor necrosis factor (TNF) receptors in modulating TNF and lymphotoxin α effects. *J Biol Chem* 1996; 271: 9778-84.
52. Metchnikoff, E. *L'immunité dans les maladies infectieuses*. Paris: Masson, 1901.
53. Mukaida, N. (2000) Interleukin-8: an expanding universe beyond neutrophil chemotaxis and activation. *Int. J. Hematol.* Vol. 72. P. 391 – 402.
54. Murakami, T, Cardones, AR, Hwang, ST. Chemokine receptors and melanoma metastasis. *J Dermatol Sci* 2004; 36; 71-78.
55. Olsson, I, Gatanaga, T, Gullberg, U, Lantz, M, Granger, GA. Tumor necrosis factor (TNF) binding proteins (soluble TNF receptor forms) with possible roles in inflammation and malignancy. *Eur Cytokine Netw* 1993; 4:169-80.

56. Oppenheim, JJ, Zachariae, COC, Mukaida, M, Matsushima, K. Properties of the novel proinflammatory supergene "intercrine,, cytokine family. *Ann.Rev.Immunol.* 1991.9:617-48.
57. Pinckard, J.K., K.C. Sheehan, C.D. Arthur and R.D. Schreiber. 1997. Constitutive shedding of both p55 and p75 murine TNF receptors in vivo. *J. Immunol.* 158:3869 – 3873.
58. Plasma defensin concentrations are elevated in patients with septicemia or bacterial meningitis / A. V. Panyutich, E. A. Panyutich, V. A. Krapivin e. a. // *J. Lab. Clin. Med.* 1993. V. 122. P. 202 – 207.
59. Reinhart, K., Karzai, W. (2001) *Crit. Care. Med.*, 29: 121.
60. Redl, H. et al. (1995) *Infection and Immunity*, 63: 12.
61. Sancho-Tello, M, Marcinkiewicz, JL, Justice, WM, Kimler, BF, Terranova, PF, Hunter, VJ. Reduction of tumor necrosis factor- α bioactivity by a human ovarian epithelial cancer cell line in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1470-7.
62. Strieter, R.M. et al. (1993) *Crit. Care. Med.*, 21: 447.
63. Systemic neutralization of interleukin-8 markedly reduces neutrophilic pleocytosis during experimental lipopolysaccharide-induced meningitis / Dumont, R.A., Car, B.D., Voitenok, N.N., e.a. // *Infect. Immun.* 2000. Vol. 68. P. 5756.
64. Tartaglia, AT, Pennica, D, Goeddel, DV. Ligand passing: the 75kDa tumor necrosis factor (TNF) receptor recruits TNF for signaling by the 55-kDa TNF receptor. *J Biol Chem* 1993; 268: 18542-8.
65. Tracey, K.J. et al. (1989) *Lancet*, 1.
66. Van der Poll, T. et al. (1993) *J. Infect. Dis.*, 168: 955.