

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ

Д. М. Собчак¹, О. А. Сабурова¹, Е. А. Михайлова¹, А. М. Рюмин¹, Т. Ю. Бутина², Т. Ю. Борисова³,

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород;

²ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной»

Роспотребнадзора, г. Н. Новгород;

³ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД по Нижегородской области», г. Н. Новгород

Собчак Девора Михайловна – e-mail: sobchak_devora@mail.ru

Дата поступления
19.09.2020

Цель работы: оценить содержание иммунных показателей у больных с опоясывающим герпесом с различными клинико-лабораторными показателями с целью прогнозирования формирования постгерпетической невралгии. **Материалы и методы.** Показатели иммунного ответа изучались у 122 больных с опоясывающим герпесом. Содержание в крови медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ) определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства «Протеиновый контур», Санкт-Петербург. Проводилась оценка содержания клеточного иммунитета и хемилюминесценции нейтрофилов у больных с опоясывающим герпесом. **Результаты исследования.** Было установлено, что содержание ИНФ- α и ИНФ- γ , CD-16, CD-20 значительно выше у больных с отрицательными результатами индикации ДНК varicella zoster, по сравнению с пациентами с положительными ДНК varicella zoster. При первичном обследовании определялось значительно более низкое содержание ИЛ-6, ИНФ- γ , CD-8 у больных с формированием постгерпетической невралгии по сравнению с пациентами, у которых зарегистрировано неосложненное течение болезни. **Обсуждение.** Низкое содержание ИЛ-6, ИНФ- γ , CD-8 у больных с опоясывающим герпесом характеризует слабый иммунный ответ, длительную вирусемию и формирование постгерпетической невралгии. **Выводы.** Положительные результаты индикации ДНК varicella zoster в крови к 3–4 неделе болезни, низкий уровень ИЛ-6 и ИНФ- γ (менее 2-х норм), CD-8 являются показанием для назначения иммунокорректирующей терапии.

Ключевые слова: вирус опоясывающего герпеса, постгерпетическая невралгия, провоспалительные медиаторы, интерфероны, цитокины, интерлейкины, полимеразная цепная реакция.

IMMUNOLOGICAL CRITERIA FOR PREDICTING POST-HERPETIC NEURALGIA

D. M. Sobchak¹, O. A. Saburova¹, E. A. Mikhailova¹, A. M. Ryumin¹, T. Yu. Butina², T. Yu. Borisova³,

¹FSBEI HE «Privolzhsky Research Medical University», Nizhny Novgorod, Russian Federation;

²Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

³Medical and sanitary unit of the Ministry of Internal Affairs for the Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Sobchak Devora Mikhailovna – e-mail: sobchak_devora@mail.ru

The purpose of the study was to assess predictive value of blood levels of the key immune mediators in developing of post-herpetic neuralgias and efficacy of immunocorrective drugs in patients with shingles, who had different clinical and laboratory features. **Materials and methods.** Blood levels of interleukin-1 β , interleukin-6, interferon- α and interferon- γ were measured with the use of ELISA (test-systems made by Protein Contour Company Ltd., Sankt-Petersburg) in 122 patients with shingles. **Results.** We revealed higher levels of interferon- α and interferon- γ in varicella-zoster virus DNA-negative patients compared with patients with detectable viral DNA in blood. Serum levels of interleukin-6 and interferon- γ on admission to a hospital in patients, who developed post-herpetic neuralgias, were less higher, than in patients with uncomplicated course of disease. **Discussion.** Low levels of IL-6, INF- γ , and CD-8 in patients with herpes zoster characterize a weak immune response, long-term viremia, and the formation of PHN. **Conclusions.** Positive DNA of varicella-zoster virus by polymerase chain reaction of the blood on the 3rd–4th week of treatment, insufficient levels of interleukin-6 and interferon- γ (less than 2 times upper limit of norm) may be considered as indications for the immunocorrection.

Key words: varicella-zoster virus, post-herpetic neuralgia, immune mediators, interferon, interleukin, polymerase chain reaction.

Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы человека, вызывая различные клинические формы инфекции [1–3].

В настоящее время выявлено более 100 представителей герпесвирусов. У человека выделено восемь серотипов: вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), вирус ветряной оспы – опоясывающего герпеса (ВВО-ОГ), или вирус герпеса человека 3-го типа (ВГЧ-3), ВГЧ 4-го типа – вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ). ВГЧ 5-го типа – цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6-го и 7-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-7) вызывают внезапную экзантему и синдром хронической усталости, ВГЧ-8 – саркому Капоши [4–6].

Известно, что вирусы герпеса являются внутриклеточными возбудителями и репродуцируются в ядре инфицированных клеток. Все неопухолевые вирусы вызывают достаточно быструю гибель пораженных клеток. Для опухолевых вирусов характерно длительное взаимодействие с клеткой макроорганизма. В результате резко изменяются биологические свойства клетки и возрастает ее способность к росту. Вирусы герпеса могут сорбироваться на липопротеинах клеточных рецепторов. Происходит синтез вирусного белка, который взаимодействует с ДНК вируса, что приводит к формированию новых вирусных частиц. Сформированный нуклеокапсид постепенно «выталкивается» из ядра клетки и из ее цитоплазмы. Происходит формирование поверхностной оболочки вируса с помощью мембранных компонентов ядра и цитоплазмы клетки макроорганизма. Это приводит к изменению внешнего вида клеток. В различных участках клетки формируются скопления вирусных частиц, что можно определить при световой микроскопии [4, 5].

В структуре вириона более 30 структурных гликопротеинов, семь из которых находятся на поверхности и вызывают образование вируснейтрализующих антител. ДНК вируса состоит из 80 генов (a, b, g). А-гены способствуют формированию фазы латенции и реактивации вирусов, активируют экспрессию группы b-генов. Продукты b-генов – это ДНК-полимераза, которая необходима для образования ДНК вириона. Другие b-белки активируют экспрессию генов клетки макроорганизма и иницируют работу g-генов. Мембранные гликопротеины играют важную роль в иммуногенезе герпеса, что способствует проникновению вируса в клетку [4, 6].

В процессе длительного сосуществования вирусов и макроорганизма герпесвирусы выработали различные молекулярные механизмы защиты от распознавания иммунными клетками. Вирусы могут кодировать гомологи цитокинов и хемокинов, которые влияют на формирование иммунного ответа [4, 5].

T-лимфоциты синтезируют медиаторы иммунного ответа, что приводит к активации клеточного и гуморального иммунитета. Ключевым медиатором иммунного ответа является интерлейкин-1 (ИЛ-1).

ИЛ-1 вырабатывают макрофаги и моноциты, клетки Лангерганса, клетки Купфера, эндотелиальные клетки, кератиноциты, фибробласты, микроглия, естественные киллеры, T-лимфоциты, нейтрофилы. Главными индукторами синтеза ИЛ-1 являются пептидогликаны, липополисахариды и эндотоксины. К дополнительным индукторам относятся цитокины, иммунные комплексы, продукты аутолиза, ФНО- α , интерферон- α и интерферон- γ , а также сам ИЛ-1 β [6–8].

ИЛ-1 β активирует выработку цитокинов, эндогенный интерферон, рост и дифференцировку T- и B-лимфоцитов и естественных киллеров. ИЛ-1 β способствует развитию воспалительной реакции, активизирует нервную и эндокринную систему, стимулирует костномозговое кроветворение, регенерацию поврежденных тканей. Совместно с интерфероном- α он усиливает противовирусную защиту на клеточном уровне. ИЛ-1 β увеличивает синтез ИЛ-6 и интерферонов [6, 7].

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) является важнейшим медиатором острой фазы воспаления, стимулирует пролиферацию и дифференцировку B- и T-клеток, лейкопоз. Секретируется макрофагами, фибробластами, клетками сосудистого эндотелия, T-клетками, глиальными клетками, эпителиальными и кератиноцитами кожи.

Интерфероны – это белки, сходные по своим структурным элементам и выделяемые клетками организма человека в ответ на вторжение вируса. Интерфероны индуцируют синтез клеточных белков, которые блокируют репликацию вируса.

Интерфероны подразделяют на группы в зависимости от типа клеток, в которых они образуются: α , β и γ [7–9].

Интерферон действует в нескольких направлениях. В ответ на воздействие интерферона клетки вырабатывают большое количество протеинкиназы R. Этот фермент фосфорилирует фактор инициации трансляции eIF-2, синтез рибонуклеазы L, которая расщепляет клеточные РНК и уровень белкового синтеза. Поэтому интерферон-зависимое подавление трансляции является губительным как для вируса, так и для клетки-хозяина. Кроме того, интерфероны способны активировать сотни генов, играющих роль в защите клетки от вирусов. Интерферон также ограничивает распространение вируса путем активации белка p53, что приводит к активации апоптоза клеток [9–11].

Интерферон активирует синтез молекул HLA I и II клеток, что обеспечивает эффективную презентацию вирусных антигенов цитотоксическим T-лимфоцитам, натуральным киллерам, T-хелперам, которые синтезируют медиаторы иммунного ответа.

Синтез провоспалительных медиаторов может характеризовать различные особенности взаимодействия возбудителя и организма человека. Поэтому мы можем оценивать содержание медиаторов иммунного ответа у больных с герпетической инфекцией с целью прогнозирования течения болезни и эффективности противовирусной и иммунокорректирующей терапии [10, 11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: оценить содержание медиаторов иммунного ответа у больных с опоясывающим герпесом (ОГ) с различными клинико-лабораторными показателями с целью прогнозирования формирования постгерпетической невралгии (ПГН).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводилась оценка содержания провоспалительных цитокинов у 122 больных с опоясывающим герпесом (*varicella zoster*) (62 женщины, 60 мужчин) в возрасте от 35 до 80 лет. Старшую возрастную группу (более 60 лет) составили 87 пациентов, младшую возрастную группу (менее 60 лет) – 35 больных. Тяжелая форма болезни отмечена у 20 больных, среднетяжелая форма болезни – у 102 пациентов. Постгерпетическая невралгия (ПГН) была зарегистрирована у 28 пациентов.

Диагноз опоясывающего герпеса устанавливали на основании клинико-анамнестических данных (односторонние высыпания везикулярного характера по ходу нервных окончаний, болевой синдром), индикации ДНК *varicella zoster*.

Определение ДНК ВОГ методом полимеразной цепной реакции проводилось на базе ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной».

Оценка содержания в крови провоспалительных медиаторов проводилась методом ИФА с использованием моноклональных антител (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Определены показатели ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ у здоровых доноров, которые соответствовали 59,2 \pm 5,3 Пг/мл; 53,4 \pm 4,5, Пг/мл; 48,9 \pm 3,2 Пг/мл; 58,5 \pm 3,6 Пг/мл.

Изучалась фагоцитарная активность у больных опоясывающим герпесом с помощью люминолзависимой люминесценции (в модификации Allen R Маянского А.Н.). Определялся уровень спонтанной хемилюминесценции (СХЛ) и индуцированной хемилюминесценции (ИХЛ). Регистрация хемилюминесценции проводилась в жидкостно-сцинтилляционном счетчике «Бета-2» (Москва, «Медаппаратура»). Определялись показатели СХЛ и ИХЛ у здоровых доноров, которые соответствовали 45,4 \pm 3,3*10³ имп/мин, 215,7 \pm 11,4*10³ имп/мин.

Содержание в крови субпопуляций иммунных клеток (CD-4, CD-8, CD-16, CD-20) определялось с помощью моноклональных антител методом иммунофлюоресценции. Определен уровень CD-4, CD-8, CD-16, CD-20 у здоровых доноров (60 человек), средние показатели соответствовали 1,083 \pm 0,014*10⁹/л, 1,032 \pm 0,016*10⁹/л, 0,516 \pm 0,034*10⁹/л, 0,422 \pm 0,023*10⁹/л.

Для статистической обработки материала использовался пакет программы Statistica v. 6.0 с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка содержания провоспалительных медиаторов проводилась у больных с различными клинико- лабора-

ТАБЛИЦА 1.

Содержание провоспалительных цитокинов у больных с опоясывающим герпесом с различными сопутствующими заболеваниями (данные первичного обследования в Пг/мл)

Показатели	Количество больных	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИНФ- α	ИНФ- γ
Сахарный диабет	30	114,3 \pm 10,4	116,4 \pm 11,3	116,3 \pm 10,2	109,3 \pm 9,7
Отсутствие сахарного диабета	40	127,7 \pm 10,3, $p=0,201$	125,5 \pm 10,2, $p=0,134$	104,4 \pm 6,6, $p=0,113$	118,4 \pm 10,6, $p=0,205$
Онкологические заболевания	36	103,2 \pm 7,5	115,4 \pm 9,3	116,7 \pm 8,3	72,8 \pm 5,4
Отсутствие онкологических заболеваний	40	114,8 \pm 9,4, $p=0,316$	107,4 \pm 8,6, $p=0,172$	104,6 \pm 9,5, $p=0,308$	159,2 \pm 12,3, $p=0,015^*$
Контрольная группа	60	59,2 \pm 4,3	53,4 \pm 4,5	48,9 \pm 3,2	58,5 \pm 3,6

ТАБЛИЦА 2.

Содержание провоспалительных цитокинов у больных опоясывающим герпесом с различными лабораторными показателями (данные первичного обследования в Пг/мл)

Показатели	Количество больных	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИНФ- α	ИНФ- γ
ДНК-ВОГ положительная	50	116,4 \pm 10,5	102,3 \pm 9,3	68,2 \pm 4,8	72,5 \pm 6,8
ДНК-ВОГ отрицательная	72	124,5 \pm 9,3, $p=0,165$	118,2 \pm 10,6, $p=0,214$	135,8 \pm 11,9, $p=0,013^*$	156,4 \pm 12,7, $p=0,015^*$
Воспалительная реакция крови	60	139,6 \pm 11,2	147,4 \pm 10,2	129,6 \pm 11,3	114,6 \pm 9,7
Отсутствие воспалительной реакции крови	62	62,4 \pm 4,6, $p=0,014^*$	61,5 \pm 4,7, $p=0,015^*$	112,8 \pm 8,5, $p=0,102$	105,2 \pm 8,3, $p=0,118$
Контрольная группа	60	59,2 \pm 4,3	53,4 \pm 4,5	48,9 \pm 3,2	58,5 \pm 3,6

торными показателями. Было установлено, что у больных сотягощенным преморбидным фоном, онкологическими заболеваниями содержание ИНФ- γ существенно ниже, по сравнению с пациентами, у которых эти заболевания отсутствуют (таблица 1).

Содержание медиаторов иммунного ответа определялось у больных с различными результатами индикации ДНК varicella zoster (ВОГ).

Было установлено, что показатели ИНФ- α , ИНФ- γ значительно выше у больных с отрицательными результатами индикации ДНК varicella zoster, по сравнению с пациентами с положительными ДНК вируса (таблица 2). Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6 незначительно отличались у больных с разными результатами индикации ДНК varicella zoster (таблица 2).

Другим направлением работы было изучение содержания показателей клеточного иммунитета (CD-4, CD-8, CD-16, CD-20) у больных с положительными и отрицательными результатами индикации ДНК varicella zoster.

Было установлено, что у больных с положительными результатами индикации ДНК varicella zoster отмечено значительное снижение содержания CD-8 по сравнению с пациентами, у которых отсутствовала ДНК вируса. Показатели CD-4, CD-16, CD-20 изменялись незначительно (таблица 3).

Другим направлением работы была оценка содержания клинично-лабораторных данных и показателей медиаторов иммунного ответа у больных с разными вариантами течения опоясывающего герпеса.

В процессе наблюдения больные были разделены на две группы: первая – с наличием постгерпетической невралгии (28 человек), вторая – с ее отсутствием (94 человек).

Содержание провоспалительных медиаторов изучалось у больных с осложненным (постгерпетическая невралгия) и неосложненным течением varicella zoster при первичном обследовании и в процессе динамического наблюдения.

Было установлено, что при первичном обследовании определялось значительно более низкое содержание ИЛ-6 и ИНФ- γ у больных с формированием постгерпетической невралгии по сравнению с пациентами, у которых зарегистрировано неосложненное течение болезни (таблица 4). У пациентов с постгерпетической невралгией уровень ИЛ-6 и ИНФ- γ был в 1,5–2 раза ниже по сравнению с неосложненными формами varicella zoster. Различия содержания ИЛ-1 β и ИНФ- α у больных с формированием постгерпетической невралгии и неосложненным течением было незначительным.

Показатели функциональной активности нейтрофилов изучались у больных с опоясывающим герпесом с формированием постгерпетической невралгии. Определялся уровень СХЛ и ИХЛ при осложненных и неосложненных формах опоясывающего герпеса. Было установлено, что показатели ИХЛ были существенно ниже у больных с формированием ПГН. Уровень СХЛ изменялся незначительно (таблица 4).

ТАБЛИЦА 3.

Оценка содержания CD-4, CD-8, CD-16, CD-20 у больных с положительными и отрицательными результатами индикации varicella zoster (10^9 /л)

Активность репликации varicella zoster	Количество больных	CD-4	CD-8	CD-16	CD-20
Отсутствие ДНК varicella zoster	72	0,978 \pm 0,042	0,825 \pm 0,024	0,413 \pm 0,035	0,423 \pm 0,012
ДНК varicella zoster	50	0,721 \pm 0,023, p=0,318	0,417 \pm 0,035, p=0,016*	0,345 \pm 0,027, p=0,125	0,376 \pm 0,032, p=0,217
Нормальные показатели	60	1,08 \pm 0,01	1,03 \pm 0,02	0,52 \pm 0,03	0,42 \pm 0,02

ТАБЛИЦА 4.

Содержание провоспалительных цитокинов с развитием постгерпетической невралгии (данные первичного обследования в Пг/мл, 10^3 имп/мл)

Показатели	Количество больных	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИНФ- α	ИНФ- γ	СХЛ	ИХЛ
ПГН	28	73,6 \pm 4,2	62,5 \pm 3,3	104,8 \pm 6,3	68,4 \pm 5,3	77,5 \pm 4,2	243,4 \pm 10,2
Отсутствие ПГН	94	107,4 \pm 10,1 p=0,172	138,2 \pm 7,3 p=0,021*	118,4 \pm 8,4 p=0,207	151,2 \pm 11,6 p=0,015*	83,7 \pm 6,4 p=0,214	352,6 \pm 23,5 p=0,018*
Контрольная группа	60	59,2 \pm 4,3	53,4 \pm 4,5	48,9 \pm 3,2	58,5 \pm 3,6	45,4 \pm 3,3	215,7 \pm 11,4

ТАБЛИЦА 5

Оценка содержания CD-4, CD-8, CD-16, CD-20 у больных с опоясывающим герпесом при формировании постгерпетической невралгии (10^9 /л)

Осложнение	Количество больных	CD-4	CD-8	CD-16	CD-20
Отсутствие ПГН	94	0,612 \pm 0,032	0,725 \pm 0,024	0,403 \pm 0,025	0,413 \pm 0,032
Наличие ПГН	28	0,556 \pm 0,021 p=0,225	0,509 \pm 0,013 p=0,218	0,117 \pm 0,016 p=0,025*	0,205 \pm 0,051 p=0,021*
Нормальные показатели	60	1,08 \pm 0,01	1,03 \pm 0,02	0,52 \pm 0,03	0,42 \pm 0,02

ОБСУЖДЕНИЕ

В предыдущих наших исследованиях было показано, что не выявлено значительных различий содержания провоспалительных медиаторов в зависимости от пола, возраста, тяжести течения болезни.

Согласно проведенным исследованиям, было установлено, что содержание ИНФ- γ значительно ниже у больных с онкологическими заболеваниями по сравнению с пациентами, у которых эти заболевания отсутствуют, это характеризует слабый иммунный ответ у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Было показано, что содержание ИНФ- α , ИНФ- γ , CD-16, CD-20 значительно выше у больных с отрицательными результатами ДНК *varicella zoster*, по сравнению с пациентами с положительными ДНК вируса, что подтверждает более сильный клеточный и гуморальный ответ у больных с отсутствием вирусемии.

Проводилось изучение содержания клинико-лабораторных данных и провоспалительных цитокинов у больных с разными вариантами течения опоясывающего герпеса.

Было установлено, что у больных с положительными результатами индикации ДНК *varicella zoster* отмечено значительное снижение содержания CD-8, по сравнению с пациентами, у которых отсутствовала ДНК вируса. Это подтверждает формирование адекватного иммунного ответа, активацию Т-клеточных механизмов, что приводит к элиминации вируса.

Показано, что при первичном обследовании определялся низкий уровень ИЛ-6, ИНФ- γ , ИХЛ, CD-8 у больных с формированием постгерпетической невралгии, по сравнению с пациентами с неосложненными формами, что подтверждает формирование слабого неадекватного иммунного ответа.

ВЫВОДЫ

1. Повышение содержания ИНФ- α , ИНФ- γ , CD-16, CD-20 характеризует формирование адекватного ответа на инфекцию.

2. Факторами, способствующими формированию постгерпетической невралгии является незначительное повышение иммунных показателей ИЛ-6 и ИНФ- γ (менее 2-х норм), CD-8, CD-16, CD-20. Эти данные могут быть показанием для назначения иммунокорректирующей терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kashyap S., Shanker V. Zoster ophthalmicus with dissemination in a six year old immunocompetent child. *Indian J. Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 382.
2. Kawai K., Gebremeskel B.G., Acosta C.J. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014; 4(6): e004833.
3. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation – viral strategies and host response. *J Microbiol* 2013; 5: 227-266.
4. Wakim L.M., Woodward A., Bevan M.J. Memory T-cell persisting within the brain after local infection show functional to their tissue of residence. *Proc. Nat. Acad. Sci USA* 2010; 107: 17872-17879.
5. Okunuki Y., Sakai J., Kezuka T., Goto H. A case of herpes zoster uveitis with severe hyphema. *BMC Ophthalmology* 2014; 14: 74.
6. Paludan S.R., Horan K.A. Recognition of herpesviruses by the innate immune system. *Nat.Rev. Immunol* 2011; 11(2): 143-154.
7. Papaloukas O., Giannouli G., Papaevangelou V. Successes and challenges in varicella vaccine. *Ther Adv Vaccines* 2014; 2(2): 39-55.
8. Singh P., Karmacharya S., Rizyal A., Rijal A.P. HZO with retrobulbar neuritis. *Nepal J Ophthalmol* 2016; 8(15): 78-81.
9. Baykara O., Tomekce Taskiran N.B., Soyuyigit S., Buyru N. IL-1 β polymorphism in COPD patients in Turkish population. *Tuberk Toraks* 2017. 65(2): 90-96.
10. Nielsen O.H., Ainsworth M.A. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *New Engl. J. Med.* 2013; 369: 754-762.
11. Winsauer C., Kruglov A.A., Chashchina A.A., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Cellular sources of pathogenic and protective TNF and experimental strategies based on utilization of TNF humanized mice, *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014; 25: 115-123.