

УДК 616-092

## Роль рецепторов TNFRSF7 и TNFRSF9 в развитии системного воспаления у больных вирусной пневмонией

Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
672090, Чита, ул. Горького, 39а

**Актуальность.** Системный про- и противовоспалительный каскад реакций является одним из патофизиологических компонентов развития критического состояния различного генеза. Поиск биологических маркеров и патогенетических механизмов влияния на макроорганизм систем рецепторов, участвующих в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета, вследствие повреждения или инфекции, остается актуальным научным направлением.

**Цель исследования.** Оценить активность системы рецепторов TNFRSF7 и TNFRSF9, определив их плазменную концентрацию у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

**Материалы и методы.** Обследовали 85 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. Методом проточной цитофлуометрии определяли плазменную концентрацию молекул TNFRSF7 и TNFRSF9.

**Результаты.** Установили, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 плазменная концентрация рецепторов TNFRSF7 и TNFRSF9 увеличивалась в 1,8 и в 2,3 раза соответственно.

**Заключение.** Увеличение концентрации TNFRSF7 и TNFRSF9 у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1 свидетельствует о вовлечении в реализацию реакций врожденного и адаптивного иммунитета суперсемейства рецепторов TNF и ассоциировано с тяжестью состояния.

**Ключевые слова:** TNFRSF7; TNFRSF9; грипп А/Н1N1; пневмония.

**Для цитирования:** Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г. Роль рецепторов TNFRSF7 и TNFRSF9 в развитии системного воспаления у больных вирусной пневмонией. *Патогенез* 2021; 19(3): 50-54.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2021.03.50-54

**Для корреспонденции:** Малярчиков Андрей Викторович, e-mail: malyarchikov@bk.ru

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 10.08.2021.

## The role of TNFRSF7 and TNFRSF9 receptors in the development of systemic inflammation in patients with viral pneumonia

Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G.

Chita State Medical Academy,  
Gorkogo St. 39a, Chita 672090, Russian Federation

**Background.** Systemic pro- and anti-inflammatory cascades of reactions are pathophysiological components of various critical states. It remains relevant to search for biological markers and pathogenetic mechanisms of effects on the macro-organism of receptor systems involved in innate and adaptive immunity induced by damage or infection.

**Aim of the study.** To evaluate the activity of the TNFRSF7 and TNFRSF9 receptor systems by determining their plasma concentrations in pneumonia patients with influenza A (H1N1).

**Materials and methods.** 85 patients with pneumonia associated with influenza A (H1N1) were examined. Among them, 30 patients had severe pneumonia, and 55 patients had non-severe pneumonia. Plasma levels of TNFRSF7 and TNFRSF9 were measured by flow cytometry.

**Results.** In patients with severe pneumonia and underlying influenza A (H1N1), the plasma concentrations of TNFRSF7 and TNFRSF9 receptors increased 1.8-fold and 2.3-fold, respectively.

**Conclusion.** The significant increase in plasma TNFRSF7 and TNFRSF9 receptors in patients with pneumonia associated with influenza A (H1N1) indicates the involvement of the TNF receptor superfamily in innate and adaptive immunity reactions and is related with severity of the disease.

**Key words:** TNFRSF7; TNFRSF9; influenza A (H1N1); pneumonia.

**For citation:** Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G. [The role of TNFRSF7 and TNFRSF9 receptors in the development of systemic inflammation in patients with viral pneumonia]. *Patogenez [Pathogenesis]* 2021; 19(3): 50-54. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2021.03.50-54

**For correspondence:** Andrey V. Malyarchikov; e-mail: malyarchikov@bk.ru

**Funding.** The study was supported by the Chita State Medical Academy.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 10.08.2021.

## Введение

Современная медицина критических состояний активно развивается и достигла больших высот, благодаря фундаментальным достижениям патофизиологии, молекулярной биологии, молекулярной иммунологии. Известно, что одним из ведущих патофизиологических механизмов развития критического состояния является системное воспаление, в основе которого лежит каскад про- и противовоспалительных реакций, индуцирующих гиперцитокинемию, что, в конечном счете, приводит к органной дисфункции. Один из механизмов, приводящих к развитию органной дисфункции – это каскад генно-молекулярных взаимодействий систем врожденного и адаптивного иммунитета [1, 2], что экспериментально продемонстрировано на модели сепсиса [2]. При этом, используемые сегодня подходы в интенсивной терапии критических состояний позволяют пациентам с органной дисфункцией преодолеть период преобладания гиперовспалительных реакций с дальнейшим переходом в фазу компенсаторного противовоспалительного ответа и иммуносупрессию [3, 4]. На сегодняшний день идентифицированы различные молекулярные структуры, участвующие в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета и определена их функциональная роль.

Одними из таких структур являются мембранные белки, члены надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), TNFRSF7 (Tumor Necrosis Factor Receptor SuperFamily) (CD27) и TNFRSF9 (CD137). Сигнальные пути, реализуемые суперсемейством рецепторов TNF, активируют реакции как врожденного, так и адаптивного иммунитета, модулируя различные клеточные функции от продукции интерферонов 1-го типа до выживания антиген-активированных Т-клеток [5, 6].

TNFRSF7, лимфоцит-специфический член семейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNF-R) экспрессируется на большинстве Т-клеток периферической крови. Активация Т-клеток посредством связывания Т-клеточного рецептора (TCR) с молекулой CD3 и образованием комплекса TCR/CD3 вызывает высокую поверхностную экспрессию TNFRSF7 и высвобождение растворимой формы (sCD27) [6-8]. Лигандом TNFRSF7 является TNFSF7 (CD70) – цитокин, принадлежащий к семейству лигандов TNF. Это поверхностный антиген на активированных Т- и В-лимфоцитах. Он индуцирует пролиферацию костимулированных Т-клеток и способствует их активации. Кроме того, TNFSF7 играет роль в активации В-клеток, усилении цитотоксической функции NK-клеток (Natural Killer Cells) и синтеза иммуноглобулинов [7, 8].

TNFRSF9 представляет собой костимулирующую молекулу, играющую роль в экспансии, приобретении эффекторной функции, выживании и развитии памяти Т-клеток. Помимо экспрессии на активированных Т-клетках, TNFRSF9 также экспрессируется

на нескольких типах клеток гематопоэтического происхождения, а также на эндотелиальных и эпителиальных клетках [9, 10]. TNFSF9 – первичный лиганд TNFRSF9, экспрессируется преимущественно в профессиональных популяциях антигенпрезентирующих клеток (APC), В-клетках, макрофагах и других типах клеток и связывается с TNFRSF9, чтобы индуцировать передачу сигналов через факторы, ассоциированные с рецептором TNF 1 и 2 (TNF Receptor Associated Factor 1 and 2) TRAF1 и TRAF2 для активации ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B), митоген-активированной протеинкиназы р38 (p38 MAPK) и внеклеточной регулируемой киназы ERK [9-11].

Роль рецепторов TNFRSF7 и TNFRSF9 показана при различной патологии, сопровождающейся развитием системного воспаления [12] и при бактериальных инфекциях [13]. Кроме того, данные молекулярные структуры рассматриваются как точка приложения таргетной иммунотерапии различных видов онкопатологии [7, 10, 14]. Интерес представляет изучение роли системы суперсемейства рецептора TNF в развитии системного воспалительного ответа у пациентов в критическом состоянии, а также поиск возможных путей коррекции данного состояния.

**Цель исследования:** оценить активность системы рецепторов TNFRSF7 и TNFRSF9, определив их концентрацию в плазме крови у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

## Материалы и методы исследования

Обследовали 85 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов – с тяжёлой пневмонией, 55 – с нетяжёлой пневмонией. Пациенты находились на стационарном лечении в период подъема заболеваемости гриппом А/Н1N1 в 2019 году. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Возраст пациентов составил  $48 \pm 15$  лет. Мужчины составляли 47,8%, а женщины – 52,2%. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, сахарный диабет, ВИЧ, туберкулез, онкопатология. Группу контроля сформировали 15 здоровых доноров. Диагноз грипп А/Н1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжёлая»).

Забор венозной крови в объеме 5 мл осуществляли на 2-е сутки от момента госпитализации в стационар по общепринятой методике в вакутейнеры с анти-

коагулянтом, плазму получали центрифугированием при 3 тыс. об./мин.

Плазменную концентрацию молекул TNFRSF7 и TNFRSF9 определяли методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1 Beckman Coulter (США).

Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10. Оценка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Краскела-Уоллиса с применением поправки Бонферрони, а также критерий Манна-Уитни при попарном сравнении групп. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3).

### Результаты исследования

При анализе значений концентрации молекулы TNFRSF7 установили, что у больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация TNFRSF7 увеличивалась в 1,8 раза ( $p = 0,008$ ) по сравнению с контрольной группой, у больных нетяжёлой пневмонией – в 1,5 раза ( $p = 0,01$ ). При этом у больных тяжёлой пневмонией концентрация TNFRSF7 была выше на 20% относительно больных нетяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 ( $p = 0,03$ ) (табл. 1).

При количественном определении молекулы TNFRSF9 выявили, что у больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация TNFRSF9 увеличивалась в 2,3 раза ( $p = 0,003$ ) по сравнению с контрольной группой, у больных нетяжёлой пневмонией – в 1,6 раза ( $p = 0,02$ ). При этом у больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация TNFRSF9 была выше на 33% относительно больных нетяжёлой пневмонией ( $p = 0,01$ ) (табл. 1).

### Обсуждение

Системный про- и противовоспалительный каскад реакций является одним из патофизиологических ком-

понентов развития критического состояния различного генеза [15]. На сегодняшний день раскрыты различные механизмы влияния на макроорганизм активации систем рецепторов, участвующих в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета, вследствие повреждения или инфекции [3, 16], в том числе с участием TNFRSF, известными представителями которой являются рецепторы TNFRSF7 и TNFRSF9 [17]. Активируя сигнальные пути факторов транскрипции семейства NF- $\kappa$ B и киназ MAP, TNFRSF7 усиливает клеточную пролиферацию, при этом активация TNFRSF7 приводит к привлечению фактора-2, ассоциированного с рецептором TNF (TRAF2) и NF- $\kappa$ B-индуцирующей киназы (NIK). Это препятствует конститутивной деградации NIK в цитоплазме, являющейся центральным сигнальным компонентом неканонического пути NF- $\kappa$ B, которая запускается клеточными ингибиторами апоптоза 1 и 2 (cIAP1; cIAP2) и убиквитинлигазой в сотрудничестве с факторами, ассоциированными с рецептором TNF – 2 и 3 (TRAF2 и TRAF3) [7, 12, 14]. Как следствие, происходит активация неканонического пути NF- $\kappa$ B. В отличие от быстрой и временной активации канонического пути NF- $\kappa$ B, активация неканонического пути NF- $\kappa$ B медленная и стойкая. Кроме того, TNFRSF7-ассоциированные TRAF2 и NIK стимулируют активацию классического пути NF- $\kappa$ B, все это приводит к генерации и длительному поддержанию Т-клеточного иммунного ответа [12].

Лигандом TNFRSF7 является TNFSF7 (CD70). Мембранный TNFSF7 интенсивно стимулирует TNFRSF7-ассоциированные сигнальные пути. Экспрессия TNFSF7 строго регулируется и происходит на активированных Т-клетках, В-клетках, стимулированных антигеном и Toll-подобными рецепторами, зрелых дендритных клетках, НК-клетках, а также на дендритных и эпителиальных клетках мозгового вещества тимуса [18]. Кроме того, проапоптотический белок SIVA-1 связывается с рецептором TNFRSF7 и, как полагают, играет важную роль в апоптозе, индуцированном этим рецептором [19]. При этом, SIVA-1 имеет решающее значение для индукции апоптоза, вызванного инфицированием вирусом гриппа А, и участвует в репликации вируса [19].

Таблица 1

Концентрации TNFRSF7 и TNFRSF9 у больных пневмониями при гриппе А/Н1N1 (данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3))

Показатель	Тяжёлая пневмония (n = 30)	Нетяжёлая пневмония (n = 55)	Контроль (n = 15)
TNFRSF7 пг/мл	49698 (29509; 70691) $p = 0,008$ $p_1 = 0,03$	39941 (27235; 50661) $p = 0,01$	27124 (21611; 31800)
TNFRSF9 пг/мл	38,2 (20,0; 91,7) $p = 0,003$ $p_1 = 0,01$	25,4 (17,1; 42,6) $p = 0,02$	16,2 (6,1; 25,9)

Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению с контролем;  $p_1$  – статистическая значимость различий между группой пациентов с нетяжёлой пневмонией и группой пациентов с тяжёлой пневмонией.

Мы зафиксировали статистически значимое увеличение концентрации TNFRSF7 в плазме крови у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, ассоциированное с тяжестью заболевания. Такая динамика наблюдается при различных заболеваниях, сопровождающихся развитием воспалительного ответа [12, 18]. Что на наш взгляд, с одной стороны, отражает вклад в процесс системного воспалительного ответа адаптивных иммунных реакций, с другой стороны, связывание с лигандом стимулирует сигнальные пути, реализуемые TNFRSF7, что активирует неканонический путь ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B и приводит к стойкой экспрессии провоспалительных цитокинов, способствуя поддержанию системного воспалительного ответа.

Фактор TNFRSF9 функционирует как костимулирующий рецептор, он экспрессируется на поверхности активированных Т- и В-клеток, NK-клеток, моноцитов и фолликулярных дендритных клеток. TNFRSF9 задействован в активации моноцитов посредством индукции синтеза IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и ингибирования синтеза IL-10. Лигандом рецептора выступает TNFSF9, связывание с которым индуцируют передачу сигналов через TRAF1 и TRAF2 для активации NF- $\kappa$ B, АКТ, p38 MAPK и пути ERK [10]. Эти сигнальные пути индуцируют экспрессию генов выживания, кодирующих сурвивин, известный как BIRC5 (Vaculoviral Inhibitor of Apoptosis Repeat-Containing 5) и ряд других антиапоптотических белков Bcl-2, Bcl-XL и Bfl-1; кроме того, сигнальный каскад TNFRSF9/TNFSF9 снижает экспрессию проапоптотического фактора Vim [10, 11].

Нами выявлено статистически значимое увеличение плазменной концентрации TNFRSF9 у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, ассоциированное с тяжестью заболевания. Что, вероятно, связано с вовлечением рецепторной системы TNFRSF9/TNFSF9 в динамический иммунологический каскад и свидетельствует о системном воспалительном ответе, что соответствует литературным данным [13]. С другой стороны, сигнальные пути, реализуемые через TNFRSF9/TNFSF9, приводят к экспрессии ряда антиапоптотических факторов (BIRC5, Bcl-2, Bcl-XL, Bfl-1), что во многом отражает вовлечение в процесс системного воспаления защитных механизмов, способствующих переходу от синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) к компенсаторному противовоспалительному синдрому (CARS) у данной категории пациентов.

### Заключение

Рецепторы TNFRSF7 и TNFRSF9 активно вовлечены в реализацию реакций врожденного и адаптивного иммунитета у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1. При этом их активность ассоциирована с тяжестью заболевания, что с одной стороны дает возможность рассматривать данные молекулы в качестве потенциальных биомаркеров, с другой стороны, участие

TNFRSF7 и TNFRSF9 в патогенезе критических состояний у этой категории пациентов в перспективе позволяет рассматривать эти структуры в качестве мишени для таргетной терапии, наряду с успешно применяемыми сегодня антицитокиновыми препаратами, ингибиторами янус-киназ и цитокиновых рецепторов.

Коррекция иммунных реакций, реализуемых при участии рецепторов TNFRSF7 и TNFRSF9, посредством применения агонистических и антагонистических моноклональных антител, вероятно, одна из научных перспектив, направленных на разработку новых методов лечения пациентов в критических состояниях.

### Список литературы

1. Crimi E., Cirri S., Benincasa G., Napoli C. Epigenetics Mechanisms in Multiorgan Dysfunction Syndrome. *Anesth. Analg.* 2019; 129(5): 1422-1432. DOI: 10.1213/ANE.00000000000004331
2. Bomsztyk K., Mar D., An D., Sharifan R., Mikula M., Gharib S.A., Altmeier W.A., Liles W.C., Denisenko O. Experimental acute lung injury induces multi-organ epigenetic modifications in key angiogenic genes implicated in sepsis-associated endothelial dysfunction. *Crit. Care.* 2015; 19(1): 225. DOI: 10.1186/s13054-015-0943-4
3. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология.* 2012; 14(1-2): 9-20.
4. Рубцов М.С., Шукевич Д.Л. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология.* 2019; 4: 20-30. DOI: 10.17116/anaesthesiology201904120
5. Ward-Kavanagh L.K., Lin W.W., Šedý J.R., Ware C.F. The TNF Receptor Superfamily in Co-stimulating and Co-inhibitory Responses. *Immunity.* 2016; 44(5): 1005-1019. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.019
6. Harald W. Therapeutic targeting of CD70 and CD27. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2016; 20(8): 959-973. DOI: 10.1517/14728222.2016.1158812
7. van de Ven K., Borst J. Targeting the T-cell co-stimulatory CD27/CD70 pathway in cancer immunotherapy: rationale and potential. *Immunotherapy.* 2015; 7(6): 655-667. DOI: 10.2217/imt.15.32
8. Grant E.J., Nüssing S., Sant S., Clemens E.B., Kedzierska K. The role of CD27 in anti-viral T-cell immunity. *Curr. Opin. Virol.* 2017; 22: 77-88. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.12.001
9. Croft M., Duan W., Choi H., Eun S.Y., Madireddi S., Mehta A. TNF superfamily in inflammatory disease: translating basic insights. *Trends Immunol.* 2012; 33(3): 144-152. DOI: 10.1016/j.it.2011.10.004
10. Etxeberria I., Glez-Vaz J., Teijeira A., Melero I. New emerging targets in cancer immunotherapy: CD137/4-1BB costimulatory axis. *ESMO Open.* 2020; 4(Suppl 3): e000733. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000733
11. Sanchez-Paulete A.R., Labiano S., Rodriguez-Ruiz M.E., Azpilikueta A., Etxeberria I., Bolaños E., Lang V., Rodriguez M., Aznar M.A., Jure-Kunkel M., Melero I. Deciphering CD137 (4-1BB) signaling in T-cell costimulation for translation into successful cancer immunotherapy. *Eur. J. Immunol.* 2016; 46(3): 513-522. DOI: 10.1002/eji.201445388
12. Feresiadou A., Nilsson K., Ingelsson M., Press R., Kmezc I., Nygren I., Svenningsson A., Niemelä V., Gordh T., Cunningham J., Kultima K., Larsson A., Burman J. Measurement of sCD27 in the cerebrospinal fluid identifies patients with neuroinflammatory disease. *J. Neuroimmunol.* 2019; 332: 31-36. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.015
13. Nguyen Q.-T., Ju S.-A., Park S.-M., Lee S.-C., Yagita H., Lee I.H., Kim B.-S. Blockade of CD137 signaling counteracts polymicrobial sepsis induced by cecal ligation and puncture. *Infect. Immun.* 2009; 77(9): 3932-3938. DOI: 10.1128/IAI.00407-09
14. Starzer A.M., Berghoff A.S. New emerging targets in cancer immunotherapy: CD27 (TNFRSF7). *ESMO Open.* 2020; 4(Suppl 3): e000629. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000629
15. Романова Е.Н., Серебрякова О.М., Говорин А.В., Филев А.П. Полиорганная дисфункция у больных гриппом H1N1/09, осложненным пневмонией. *Забайкальский медицинский вестник.* 2017; 1: 107-116.

16. Таубэ А.А., Казаков А.С., Дармостукова М.А., Вельц Н.Ю., Шубникова Е.В., Аляутдин Р.Н. Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020; 8(3): 160-162. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162
17. So T., Ishii N. The TNF-TNFR Family of Co-signal Molecules. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1189: 53-84. DOI: 10.1007/978-981-32-9717-3\_3
18. Oshikawa Y., Makino T., Nakayama M., Sawamura S., Makino K., Kajihara I., Aoi J., Masuguchi S., Fukushima S., Ihn H. Increased CD27 expression in the skins and sera of patients with systemic sclerosis. *Intractable Rare Dis. Res.* 2020; 9(2): 99-103. DOI: 10.5582/irdr.2020.03017
19. Shiozaki T., Iwai A., Kawaoka Y., Takada A., Kida H., Miyazaki T. Requirement for Siva-1 for replication of influenza A virus through apoptosis induction. *J. Gen. Virol.* 2011; 92(Pt 2): 315-325. DOI: 10.1099/vir.0.028316-0
9. Croft M., Duan W., Choi H., Eun S.Y., Madireddi S., Mehta A. TNF superfamily in inflammatory disease: translating basic insights. *Trends Immunol.* 2012; 33(3): 144-152. DOI: 10.1016/j.it.2011.10.004
10. Etxeberria I., Glez-Vaz J., Teijeira Á., Melero I. New emerging targets in cancer immunotherapy: CD137/4-1BB costimulatory axis. *ESMO Open.* 2020; 4(Suppl 3): e000733. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000733
11. Sanchez-Paulete A.R., Labiano S., Rodriguez-Ruiz M.E., Azpillueta A., Etxeberria I., Bolaños E., Lang V., Rodriguez M., Aznar M.A., Jure-Kunkel M., Melero I. Deciphering CD137 (4-1BB) signaling in T-cell costimulation for translation into successful cancer immunotherapy. *Eur. J. Immunol.* 2016; 46(3): 513-522. DOI: 10.1002/eji.201445388
12. Feresiadou A., Nilsson K., Ingelsson M., Press R., Kmezcic I., Nygren I., Svenningsson A., Niemelä V., Gordh T., Cunningham J., Kultima K., Larsson A., Burman J. Measurement of sCD27 in the cerebrospinal fluid identifies patients with neuroinflammatory disease. *J. Neuroimmunol.* 2019; 332: 31-36. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.015
13. Nguyen Q.-T., Ju S.-A., Park S.-M., Lee S.-C., Yagita H., Lee I.H., Kim B.-S. Blockade of CD137 signaling counteracts polymicrobial sepsis induced by cecal ligation and puncture. *Infect. Immun.* 2009; 77(9): 3932-3938. DOI: 10.1128/IAI.00407-09
14. Starzer A.M., Berghoff A.S. New emerging targets in cancer immunotherapy: CD27 (TNFRSF7). *ESMO Open.* 2020; 4(Suppl 3): e000629. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000629
15. Romanova E.N., Serebryakova O.M., Govorin A.V., Filev A.P. Multiple organ dysfunction in patients with influenza h1n1/09 complicated by pneumonia. *Zabaykal'skii meditsinskii vestnik [Transbaikalian Medical Bulletin]*. 2017; 1: 107-116. (in Russian)
16. Taube A.A., Kazakov A.S., Darmostukova M.A., Vel'ts N.Yu., Shubnikova Ye.V., Alyautdin R.N. [Safety of Remdesivir and Tocilizumab in COVID-19 Treatment]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii [Safety and Risk of Pharmacotherapy]*. 2020; 8(3): 160-162. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162. (in Russian)
17. So T., Ishii N. The TNF-TNFR Family of Co-signal Molecules. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1189: 53-84. DOI: 10.1007/978-981-32-9717-3\_3
18. Oshikawa Y., Makino T., Nakayama M., Sawamura S., Makino K., Kajihara I., Aoi J., Masuguchi S., Fukushima S., Ihn H. Increased CD27 expression in the skins and sera of patients with systemic sclerosis. *Intractable Rare Dis. Res.* 2020; 9(2): 99-103. DOI: 10.5582/irdr.2020.03017
19. Shiozaki T., Iwai A., Kawaoka Y., Takada A., Kida H., Miyazaki T. Requirement for Siva-1 for replication of influenza A virus through apoptosis induction. *J. Gen. Virol.* 2011; 92(Pt 2): 315-325. DOI: 10.1099/vir.0.028316-0

## References

1. Crimi E., Cirri S., Benincasa G., Napoli C. Epigenetics Mechanisms in Multiorgan Dysfunction Syndrome. *Anesth. Analg.* 2019; 129(5): 1422-1432. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004331
2. Bomsztyk K., Mar D., An D., Sharifian R., Mikula M., Gharib S.A., Altemeier W.A., Liles W.C., Denisenko O. Experimental acute lung injury induces multi-organ epigenetic modifications in key angiogenic genes implicated in sepsis-associated endothelial dysfunction. *Crit. Care.* 2015; 19(1): 225. DOI: 10.1186/s13054-015-0943-4
3. Chereshev V.A., Gusev E. Yu. [Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation]. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2012; 14(1-2): 9-20. (in Russian)
4. Rubtsov M.S., Shukevich D.L. [Modern extracorporeal methods for critical conditions caused by systemic inflammatory response (review)]. *Anesteziologiya i reanimatologiya [Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology]*. 2019; 4: 20-30. DOI: 10.17116/anaesthesiology201904120 (in Russian)
5. Ward-Kavanagh L.K., Lin W.W., Šedý J.R., Ware C.F. The TNF Receptor Superfamily in Co-stimulating and Co-inhibitory Responses. *Immunity.* 2016; 44(5): 1005-1019. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.019
6. Harald W. Therapeutic targeting of CD70 and CD27. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2016; 20(8): 959-973. DOI: 10.1517/14728222.2016.1158812
7. van de Ven K., Borst J. Targeting the T-cell co-stimulatory CD27/CD70 pathway in cancer immunotherapy: rationale and potential. *Immunotherapy.* 2015; 7(6): 655-667. DOI: 10.2217/imt.15.32
8. Grant E.J., Nüssing S., Sant S., Clemens E.B., Kedzierska K. The role of CD27 in anti-viral T-cell immunity. *Curr. Opin. Virol.* 2017; 22: 77-88. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.12.001

## Сведения об авторах:

**Малярчиков Андрей Викторович** — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой симуляционно-тренингового обучения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X>

**Шаповалов Константин Геннадьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>