

Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев

Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 2. Эволюционные аспекты

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук, 620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

В статье обсуждаются теоретические и методологические подходы к описанию системного воспаления как общепатологического процесса. Указывается, что создание модели системного воспаления потребует интегрирования клинических и экспериментальных, молекулярных и популяционных исследований.

Ключевые слова: системное воспаление, моделирование, клеточный стресс, микроциркуляторные расстройства, нейроэндокринная дисфункция

E.Yu. Gusev, V.A. Chereshevnev

Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description of general pathological process model. Part 2. Evolution aspects

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of RAS, 106, Pervomayskaya str., Yekaterinburg, 620049, Russia

Theoretical and methodological approaches to description of systemic inflammation as general pathological process are discussed. It is shown, that there is a need of integration of wide range of types of researches to develop a model of systemic inflammation.

Key words: systemic inflammation, modeling, cellular stress, microcirculatory disorder, neuroendocrine disorders

Всем живым существам присущи три базовые функции: питание, размножение и сохранение (защита от повреждения). Последняя функция потребовала уже у прокариот наличия специализированных структур генома. Так, у представителей всех биологических царств, кроме вирусов, выявлено 368 близких по функции и происхождению консервативных белков клеточного стресса [54]: белки теплового шока (БТШ), АТФазы, синтетазы и оксидоредуктазы, факторы регенерации ДНК, протеинкиназы, регуляторы клеточного цикла, апоптоза и протекторы клеточной регенерации. Клеточный стресс индуцируется факторами угрозы повреждения макромолекул [54], включая действующие через паттерн-распознающие рецепторы (ГПР) некоторые молекулы DAMP (danger-associated molecular patterns), к которым относят отдельные продукты тканевого повреждения и типовые микробные антигены — PAMP (pathogen-associated molecular patterns) [2]. Кроме того, универсальными индукторами клеточного стресса являются критические изменения показателей гомеостаза: рН, осмотического дав-

ления, температуры, оксигенации, электролитного и энергетического баланса, системы прооксидант—антиоксидант [2, 35], микроповреждения мембран, в том числе митохондриальных, ряда макромолекул, включая секретруемые белки, разрывы хромосомной ДНК и др. [2, 25, 33]. Эти изменения активируют ряд транскрипционных факторов (ТФ), прежде всего, NF-κB, являющихся своеобразным коллектором для многих путей клеточной активации [88]. Необходимо учитывать, что эти пути не линейны, они вовлечены в сетевые взаимодействия [16, 87, 109], в том числе за счет NF-κB [88]. Сетевые структуры интегрируют различные каналы активации ТФ, как и результаты этой активации на уровне генома, транскриптома, протеома и метаболома, а различные регуляторные системы имеют параллельные каналы активационных и супрессорных влияний. Поэтому последствие активационного воздействия на клетку не может являться абсолютно предсказуемым событием, по крайней мере, *in vivo*.

В условиях действия факторов повреждения характер информационного обмена, как между клетками, так и органами, меняется, появляются новые регуляторные системы, прежде всего цитокиновая сеть, включающая у человека более 100 цитокинов и их рецепторов [18].

Для корреспонденции: Гусев Евгений Юрьевич, д-р мед. наук, доцент, зав. лаб. иммунологии воспаления, ФГБУН «ИИФ» УрО РАН. E-mail: e.gusev@iip.uran.ru

Способностью продуцировать и связывать тот или иной спектр цитокинов обладают, по-видимому, все активированные ядродержащие клетки млекопитающих, включая нейроны [100]. Цитокиновая сеть интегрирует активированные клетки в программы иммуногенеза и воспаления [117]. Отдельные составляющие цитокиновой сети при воспалении могут генерализоваться и при взаимодействии с нейроэндокринными факторами участвовать в развитии системной воспалительной реакции (СВР) [3, 124]. Формирование функциональных систем воспаления потребовало наличие сложных систем: регуляции, микроциркуляции, интеграции врождённого и адаптивного иммунитета. Все эти условия возникли у позвоночных, но их предвестники обнаруживаются и у беспозвоночных животных (БПЖ).

Эволюция механизмов воспаления у беспозвоночных

Все современные типы животных (более 30) сформировались в кембрийский период — примерно 490—550 млн лет назад. За это время исчезали и появлялись новые виды. Однако сохранялся принципиальный уровень организации этих групп, а также основы предковых генов, обусловивших появление новых систем в различных ветвях эволюционного дерева [19].

Современные губки среди основных типов БПЖ наиболее близки к предковым докембрийским животным. В отличие от них высокоорганизованные БПЖ (ВО-БПЖ), имеющие специализированные органные системы, сформировали две основные ветви: первичноротые, их основные типы — кольчатые черви, нематоды, членистоногие, моллюски; и вторичноротые — иглокожие и хордовые (ланцетники и оболочники). В конце кембрия появились первые морские позвоночные (третий подтип хордовых). Система адаптивного иммунитета сформировалась позднее, у первых челюстных рыб — 430—450 млн лет назад [7]. Примерно в это же время появились и первые наземные ВО-БПЖ (членистоногие и черви).

Губки, несмотря на отсутствие чёткой органной дифференциации, имеют весьма развитую систему врожденного иммунитета, а именно: большой репертуар БТШ и других стрессорных молекул [91]; предковые формы белков гистосовместимости, обеспечивающие отторжение аллотрансплантата [76]; большой репертуар ПРР и других рецепторов контактного взаимодействия, включая толл-подобные рецепторы (TLR), различные лектины, интегрин, рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов (с доменами С2 и V), в том числе интерлейкин (IL)-1-подобный рецептор [76, 126, 127]; дефенсины, другие катионные белки, опсонизирующие и антибиотикоподобные факторы [76, 105]. Относительно специализированными клетками врождённого иммунитета у губок являются подвижные амёбовидные фагоциты [76].

Рецепторный аппарат клеток губок ассоциирован с различными системами вторичных посредников, хорошо известными и у млекопитающих, включая митоген-активируемые протеинкиназы, аденилатциклазную и гуанилатциклазную системы, ГТФ-связывающие белки Ras (малые G-белки), систему протеинкиназы C, различные тирозинкиназы (включая Src-киназы), кальмодулин [53, 76, 127]. Губки имеют сложную систему семейств ТФ: Fox, Pax, Six, Sot, Fts, T-Vox и др. [57]. У ВО-БПЖ появились ключевые для развития клеточного стресса и продукции медиаторов воспаления семейства ТФ — NF-κB (отдельные формы есть и у губок), AP-1 и STAT [50, 89].

В отличие от губок, кишечнополостных и им подобных, ВО-БПЖ имеют сердечно-сосудистую (иглокожие, головоногие моллюски, членистоногие) или только сосудистую систему, у большинства видов незамкнутого типа, а у ланцетников, головоногих моллюсков (но есть прерывистость капилляров), большинства видов кольчатых червей и немертин — замкнутого [19]. Основу сосудов формирует базальная мембрана, как правило, не имеющая эндотелиальной выстилки. У головоногих моллюсков, кольчатых червей и оболочников на ламинарной поверхности мембраны могут фиксироваться уплощенные эндотелиоцит-подобные клетки и амёбоциты, не образующие сплошной эндотелиальной выстилки [19, 107]. Замкнутая система микроциркуляции ВО-БПЖ качественно отличается от системы микроциркуляции позвоночных и полностью не обеспечивает функцию тканевого питания и дыхания даже для их примитивных органов; воспалительная экссудативно-сосудистая реакция типичная для позвоночных у БПЖ практически невозможна.

Нервная система у ВО-БПЖ формируется нервными узелками, тяжами или трубками (у хордовых). Она связана с мышечной системой и органами чувств. Нейросекреторные клетки при стрессе выделяют в гемолимфу различные нейропептиды, включая опиаты, субстанцию P, а также АКТГ, катехоламины — преимущественно норадреналин и дофамин, но разветвлённой симпатической нервной системы типичной для позвоночных у БПЖ нет [26, 40, 56]. Клетки APUD-системы и их скопления выделяют эндокринные факторы: различные полипептиды, включая инсулиноподобные пептиды, тироксин и некоторые стероидные гормоны [21, 40, 51]. Другие органы (дыхания, выделения, пищеварения, жировые тела и др.) примитивны и выявляются в полном комплекте не у всех видов ВО-БПЖ, включая хордовых.

Гемолимфа содержит гемоциты, в том числе фагоцитирующие гранулоциты [7, 38, 85]. Белковые факторы гемолимфы представлены медьсодержащими переносчиками кислорода, реже — гемоглобином (у отдельных видов моллюсков и иглокожих есть эритроци-

ты), антипротеиназами (α_2 -макроглобулин и др.) [103], опсоинами [12, 85, 89] — С-реактивным белком (СРБ), С-лектинами, включая маннозосвязывающие лектины (МВЛ), лизоцимом, катионными белками и другими бактерицидными факторами [7, 84, 89]. Гемоциты могут генерировать различные гидролазы и свободные радикалы (СР), имея для этого НАДФ-оксидазу, а у некоторых видов и NO-синтазу, а также ферментативные антиоксиданты: каталазу, глутатионпероксидазу, супероксиддисмутазу [5, 7, 45, 95, 111]. Активированные гемоциты могут продуцировать тромбоксаны (ТХ) и простагландины (РG, включая РGE₂), но большинство видов ВО-БПЖ не производят лейкотриены (LT) [96].

Экспрессия ПРР у отдельных видов ВО-БПЖ достигает своего апогея и может во много раз превышать их разнообразие у человека. Например, у морских ежей (иглокожие) выявлено 222 гена TLR и 203 вида внутриклеточных рецепторов семейства NOD/NALP [42]. У ВО-БПЖ возникают и комплемент-подобные системы [79, 80, 89]. Так, у вторичноротых выявляются предковые факторы комплемента позвоночных: С3, рецепторы к продуктам его активации (СR), факторы альтернативного, а у асцидий (оболочники) дополнительно и лектинового путей активации. У различных групп ВО-БПЖ выявляются предковые формы ряда цитокинов: IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-16, IL-17, рецепторного ингибитора IL-1 (IL-1ra), фактора некроза опухоли (TNF), трансформирующего фактора роста бета (TGF β), фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), белки, гомологичные различным типам интерферонов (INF) [11, 49, 58, 62, 63, 89]. Некоторые из этих факторов имеют клеточные рецепторы и участвуют в палеоиммунных процессах. Однако их нельзя рассматривать как самостоятельную сетевую систему и напрямую ассоциировать с цитокинами высших позвоночных.

Функцию гемостаза могут выполнять гемоциты, которые при участии белковых факторов образуют агрегаты, одновременно выполняя свои антимикробные функции. С-лектины и другие опсоины могут формировать «рыхлые» тромбы. Эти процессы особенно хорошо изучены у многих видов членистоногих [61]. У ВО-БПЖ выявляются и предковые формы отдельных белковых факторов системы гемостаза, выполняющие различные функции — протеиназ, антипротеиназ, опсоинов и адгезинов [23, 61]. Так, отдельные домены фибриногена имеют древнее происхождение, а наиболее близкий по строению к фибриногену белок коагулоген/коагулин участвует в опсонизации грамотрицательных бактерий и агрегации гемоцитов. У хордовых обнаруживаются предковые формы ф. XIII, антитромбина III, общего предшественника ф. VIII и ф. Виллебранда. Однако большинство факторов системы гемостаза образовались у позвоночных в результате геной дупликации.

Как известно, БПЖ не имеют инвариабельных генов и системы адаптивного иммунитета, но уже у ВО-ПБЖ, в частности, у иглокожих, появляются RAG гены, близкие по структуре к генам рекомбиназ вирусов герпес-группы [24]. Предполагается, что эти структуры участвуют во врожденном противовирусном иммунитете.

У ВО-БПЖ отмечается формирование клеточных узелков, напоминающих гранулы у высших позвоночных, за счёт плотных контактов между различными типами гемоцитов, инкапсулирующих паразитов и инородные тела [38]. Также практически все типы ВО-БПЖ способны к острофазному ответу и другим классическим проявлениям СВР, а именно: повышению в гемолимфе количества фагоцитов, С3, лизоцима, СРБ, лектинов, дефенсинов, некоторых эндокринных факторов [12, 62, 78, 84, 85, 89]. Острофазный ответ инициируется травмой, но сильнее — действием РAMP, при этом ВО-БПЖ могут сохранять жизнеспособность при действии летальных для млекопитающих концентраций липополисахарида грамотрицательных бактерий (LPS) [78].

Таким образом, БПЖ имеют в целом высокий уровень врожденного иммунитета при отсутствии адаптивного иммунитета и несопоставимо более низкую организационную организацию в сравнении с позвоночными. Одновременно ВО-БПЖ имеют предковые органно-тканевые и генетические структуры для появления сложных систем позвоночных. Исходным условием для этого, как мы полагаем, стала качественно иная система микроциркуляции крови, возникшая одновременно с появлением первых позвоночных. В частности, роль микроциркуляции в формировании органной системы очевидна при сопоставлении строения жабр рыб с примитивными жабрами и жаберными щелями ВО-БПЖ [29].

Эволюция механизмов воспаления у позвоночных

Микроциркуляция. Наиболее близок к первым бесчелюстным позвоночным сохранившийся до наших времён таксон круглоротых рыб, объединяющих примерно 40 видов миног и миксин. У этих животных есть большинство органов, присущих позвоночным (включая передние отделы головного мозга), кроме иммунной системы [14]. Современные круглоротые имеют все отделы микроциркуляторной сети, включая сократимые прекапилляры, капилляры, посткапилляры, систему сфинктеров и анастомозов микрососудов, непрерывную и дифференцированную эндотелиальную выстилку, а также разветвленную симпатическую нервную систему, тканевые аналоги мозгового вещества надпочечников высших позвоночных, ренин-ангиотензиновую систему, NO-регуляцию, эндотелин I, большое число других паракринных регуляторов сосудистого тонуса [14, 97]. Сократитель-

ные микрососуды круглоротых, также как и у других позвоночных, реагируют на гипоксию и иные изменения гомеостаза [97]. Эволюция микроциркуляции шла по направлению формирования тканеспецифичных типов микрососудов, дальнейшей дифференциации эндотелиоцитов, увеличения плотности микроциркуляторной сети [6, 73]. Также отмечается усиление экссудативно-сосудистых реакций, требующих и развития системы лимфотока:

1) *круглоротые* имеют примитивные лимфатические сердца;

2) *челюстные* рыбы дополнительно имеют развитую систему лимфатических щелей и полостей;

3) у *земноводных* дополнительно появляются лимфатические сосуды;

4) *рептилии* имеют сосудистую сеть с фрагментарным гладкомышечным и клапанным компонентом;

5) *птицы* — полностью сформированную сосудистую сеть с наличием у многих, но не у всех видов, лимфатических узлов;

6) *млекопитающие* — более развитую сеть лимфатических сосудов и более совершенные лимфатические узлы [6, 14, 31, 52, 71, 108].

Можно выделить два этапа синхронного усложнения общей организации и сосудистой сети у позвоночных: появление примерно 300 млн лет назад первого класса высших позвоночных — рептилий; и далее появление теплокровных позвоночных — птиц и млекопитающих, а это связано не только с более развитой системой микроциркуляции, но и с иным качеством симпатической нервной регуляции. При этом живородящие млекопитающие имеют более сложную систему микроциркуляции, чем птицы — более поздние потомки рептилий.

Иммунные механизмы и воспаление. Круглоротые рыбы имеют кровь, включающую эритроциты и различные популяции лейкоцитов (гранулоциты, моноциты, лимфоцитоподобные клетки) и способны к острофазному ответу на травмы и инфекции [110]. Однако лимфоидные клетки не имеют Т-клеточного рецептора, не продуцируют иммуноглобулины (Ig), но у них есть экспрессия RAG генов, а также растворимые и рецепторные продукты двух варибельных генов лимфоидных клеток (VLR), не имеющих гомологов у челюстных позвоночных [37, 41]. Таким образом, круглоротые прошли только начальные этапы формирования механизмов адаптивного иммунитета.

Вероятно, в конце кембрия происходила массовая гибель большого числа видов позвоночных от инфекции. Следствием чего после решения проблемы питания возникла проблема сохранения новых органических систем от микробов и их токсинов, способных быстро распространяться по кровеносной системе. Эта проблема решалась формированием сложных программ воспаления и адаптивного иммунитета. Полностью реализовать эту

задачу смогли предки челюстных позвоночных. Это потребовало существенного усложнения генома, а преимущества проявили себя не сразу — по мере появления новых, более высокоорганизованных видов хрящевых, а затем и костистых рыб и их наземных потомков.

Костистые рыбы имеют лимфоидные органы, все основные популяции лейкоцитов и субпопуляции лимфоцитов: нормальные киллеры, $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоциты [121], близкие по функции к Т-хелперам (Th) и цитотоксическим Т-лимфоцитам млекопитающих, В-лимфоциты, секретирующие IgM и обладающие, как у земноводных и рептилий, фагоцитарной активностью [31]. Земноводные и рептилии дополнительно имеют класс антител вторичного иммунного ответа — IgY, близкий по функции к IgG млекопитающих, а в качестве секреторных антител используют IgM; птицы — IgM, IgY, IgA; млекопитающие — IgM, IgA, IgE и несколько подклассов IgG с выраженной функциональной дифференциацией [31]. В отличие от млекопитающих, провоспалительная роль Th у других классов позвоночных детально не изучена, но так или иначе связана с фагоцитами и продукцией цитокинов. Так, лимфоцитоподобные клетки миног способны секретировать ключевые для развития продуктивного воспаления цитокины — IL-17 и MIF, также их активированные клетки могут секретировать IL-1, IL-6 и хемокины двух подсемейств — CC и CXC (включая IL-8), а также присутший всем позвоночным цитокиноподобный DAMP — HMGB1 [37, 55, 86]. Костистые рыбы имеют широкий спектр CC и CXC хемокинов, TNF α , INF α , β , γ , некоторые ростовые факторы (но не CSF и IL-3), TGF β , MIF, IL-1 α / β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12, IL-18, IL-20, IL-24, но у них не выявлены цитокины Th2-ряда (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) и многие другие цитокины млекопитающих [122, 123]. У рептилий и птиц цитокиновая сеть более развита, чем у рыб, но менее чем у млекопитающих.

У млекопитающих иммунный ответ наиболее дифференцирован в зависимости от антигенной стимуляции и состояния организма за счет наличия большого числа классов и подклассов антител и субпопуляций Th, секретирующих различный спектр цитокинов [4, 18, 64, 65, 72, 74]. При этом в очаге воспаления происходит кооперация различных субпопуляций макрофагов (M ϕ) и других фагоцитов, с одной стороны, и Th, — с другой. Так, классическая активация M ϕ 1-го типа (M1) связана с Th1 (INF γ ; TNF α / β , IL-2 и др.); M1 активно секретируют TNF α ; эффективны против внутриклеточных паразитов за счёт протеиназ и CP, через IL-12 и IL-18 способствуют генерации и активации Th1. При гиперактивации M1 и гиперфункции регуляторных Т-клеток Th3/Treg (TGF β , IL-10) M1 могут трансформироваться в M ϕ -супрессоры (IL-10, TNF α) [18, 65, 72].

Провоспалительные Мф на фоне внеклеточной инфекции могут также активироваться IgG-иммунными комплексами; они экспрессируют значительное количество Fc-рецепторов к агрегированным IgG (FcγR) и различные типы CR, а также связанные с клеточным стрессом TLR4 и другие ПРР [65, 72]. Эти Мф не являются классическими M1; они способны секретировать как типично провоспалительные (IL-1β, TNFα, IL-6, LTB₄), так и супрессорные (IL-10, IL-1ra, PGE₂) медиаторы. В очаге воспаления эти Мф могут взаимодействовать с нейтрофилами и Th17 (IL-17; TNFα, IL-22, INFγ и др.), а при супрессорной трансформации — с Treg [18, 22, 64]. При супрессии фагоцитов может отмечаться выраженная экссудативно-сосудистая реакция за счёт PGE₂ и других механизмов. При внеклеточной инфекции Th22 участвуют в регенерации и склерозировании покровных тканей (IL-22; TNFα, ростовые факторы и др.) [18]. Провоспалительные Мф, нейтрофилы, Th1 и Th17 вовлекаются в развитие аутоиммунного воспаления и отторжение аллотрансплантата [4, 18].

Альтернативная активация Мф 2-го типа (M2) связана с Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 и др.) и близких им по функции, а в некоторых случаях и происхождению, Th5 (IL-5), Th6 (IL-6), Th9 (IL-9) [18, 65, 72]. В свою очередь, выделяют несколько подтипов M2 (a,b,c,d), включая супрессорные Мф (IL-10) [65]. В целом, M2 обладают умеренной воспалительной активностью, по-разному продуцируют IL-1β, IL-6, IL-10, TGFβ, IL-1ra, ростовые факторы, PGE₂, как правило [18, 65, 72], слабо экспрессируют FcγR, CR и TLR, но сильно — не индуцирующие клеточный стресс ПРР (С-лектины, рецепторы-«мусорщики», рецепторы к компонентам экстраклеточного матрикса); обмен аргинина больше направлен не на образование NO, а на продукцию компонентов коллагена (пролин, оксипролин). M2 имеют большое значение для регенерации и склерозирования тканей при хронизации воспаления. Кроме того, при метазойной инфекции и некоторых вариантах аллергического процесса M2, IgE и Th2 участвуют в образовании эозинофильных инфильтратов (Th2 — через IL-5, IL-13) и активации тучных клеток (IL-4, IL-13) [18, 77].

Повреждённые эпителий, эндотелий посткапилляров и клетки соединительной ткани через IL-33 активируют генерацию Th2 и продукцию у них IL-4, IL-5 и IL-13, кроме того, IL-33 сам способствует дегрануляции тучных клеток и базофилов, а также миграции нейтрофилов в очаг воспаления [18, 74].

Приоритетную роль в обеспечении антителиогенеза во вторичных лимфоидных органах играют фолликулярные Th (Tfh), которые в значительных количествах продуцируют IL-21, а также IL-6 и различные цитокины Th1 и Th2 ряда [17, 30, 82]. Между тем, Th2 играют ключевую роль при ориентации гуморального иммунного ответа в направлении IgE-продукции [116].

В моделях *in vitro* генерация Th1 и Th2 носит конкурентный характер, но *in vivo* возможна и синергия между ними [104]; это касается и цитокинов — их разделение на провоспалительные и противовоспалительные до определенной степени условно [18, 93].

В целом, развитие классического воспаления, зависит от состава клеточного инфильтрата (прежде всего, фагоцитов и Т-клеток). В свою очередь, это определяет стадии и варианты процесса: гнойное или экссудативно-деструктивное воспаление (ЭДВ) (основные эффекторы — нейтрофилы, комплемент и IgG) и различные виды продуктивного воспаления (все типы фагоцитов и лимфоцитов). В отдельных случаях происходит экстраполяция различных вариантов воспаления, например, при послойном формировании стенки хронического абсцесса.

Особенности воспалительного процесса у позвоночных. В настоящее время исследованы инфекционно-воспалительные процессы у рыб [52, 96, 115], земноводных [70, 98], рептилий [39, 47, 71, 112], птиц [39, 59, 66, 71, 108] и млекопитающих [4, 12, 18, 71, 94]. Данные этих исследований можно сопоставить в ряду: рыбы — земноводные — рептилии — птицы — млекопитающие:

1. Лейкоциты крови: преобладание мононуклеаров (до 90—99% у рыб) сменяется преобладанием гранулоцитов у млекопитающих; снижается общий уровень лейкоцитов крови, но возрастает значение вторичных лимфоидных органов и процессов рециркуляции лимфоцитов.

2. Последовательно возрастает чувствительность к повреждению внутренних органов и снижается скорость регенерации покровных тканей: у рыб высокая регенерация вне зависимости от температуры, у земноводных и рептилий она зависит от температуры, у млекопитающих — меньше чем у других классов. Начиная с рептилий, при тяжёлых повреждениях возникает необходимость в склерозировании тканей; у млекопитающих интенсивность рубцовых замещений максимальна.

3. У рыб и земноводных в очаге воспаления преобладают продуктивные процессы и менее выражены экссудативно-сосудистые. Начиная с земноводных, продуктивное воспаление может дифференцироваться по характеру доминирующего состава клеточного инфильтрата: мононуклеары, эозинофилы, смешанный тип — из мононуклеаров и гетерофилов (нейтрофилов у млекопитающих). У рептилий и, особенно, птиц встречаются варианты ЭДВ в виде творожистого воспаления; для млекопитающих характерно развитие ЭДВ с образованием жидкого гноя. Для гетерофилов рептилий и птиц характерно отсутствие миелопероксидазы (хотя этот фермент обнаруживается у рыб) и низкая способность продуцировать СР. У млекопитающих высокие концентрации СР во внеклеточной среде, инактивируя элины и другие тканевые антипротеиназы, открывают дорогу тканевому расплавлению в условиях массовой дегрануляции нейтрофилов. Вероятная причина феномена

— недостаточная возможность у птиц и рептилий ограничить очаг ЭДВ за счёт процессов экссудативно-сосудистого комплекса (ЭСК).

4. Системные инфекции проявляются у рыб и земноводных микробной колонизацией внутренних органов, некрозами, повреждениями сосудов, кровоизлияниями. У рептилий — множественными гранулёмами во внутренних органах, а при внеклеточных инфекциях — с примесью гетерофилов, поражениями сердца, центральной нервной системы (ЦНС), нарушениями дыхания, координации движения, судорогами. У птиц генерализованная инфекция также проявляется вторичной микробной колонизацией, часто поражается эндокард и миокард, отмечаются фибринозные отложения в тканях; основные причины смерти — тромбоэмболии в жизненно важных органах и септический эндокардит. Между тем, у птиц, так же как у млекопитающих, может отмечаться дистресс-реакция ЦНС, лихорадка и выраженный острофазный ответ, а в некоторых случаях и развитие сосудистого шока при травмах и инфекциях. В то же время, у млекопитающих вторичная колонизация внутренних органов не является атрибутивным условием летального исхода при инфекции; напротив, микроциркуляторные расстройства являются доминирующим патогенетическим фактором критических состояний.

Часто системные инфекции у животных всех классов позвоночных, несмотря на различия патогенеза, определяют как «септический процесс». Мы же в очередной раз ставим вопрос — что есть сепсис?

У млекопитающих системные и локальные воспалительные процессы изучены лучше. Во многих случаях определены и межвидовые различия этих процессов. Однако эти различия менее принципиальны в сравнении с различиями между млекопитающими и другими классами позвоночных. В частности, при моделировании экспериментального септического шока грызуны, кошки и собаки более устойчивы к действию LPS, в сравнении с приматами, кроликами и овцами [34]. Овцы и телята в сравнении с приматами, собаками и крысами, отвечают отёком лёгких на более низкие дозы LPS, по-видимому, вследствие более высокого содержания стромальных макрофагов в микрососудах альвеол [10]. В целом, эксперименты на различных видах млекопитающих дают представление о конкретных компонентах септического процесса, но они не могут по-настоящему имитировать сложность и внутреннюю неоднородность клинического сепсиса [34].

Также особенностью высокоорганизованных животных является наличие у них тканей, чувствительных к факторам клеточного стресса, в частности нейтронов ЦНС [67, 92] и инсулинопродуцентов [83]. Возможно, в этом же заключается одна из причин развития диффузного склероза внутренних органов при ряде заболеваний, ассоциированных с хроническим системным воспалением (СВ) [1, 113].

В целом, у млекопитающих более существенную роль в воспалительном процессе и развитии критических осложнений играют механизмы ЭСК, поэтому остановимся на их становлении у позвоночных.

Эволюция отдельных составляющих экссудативно-сосудистого комплекса у позвоночных

Поскольку мы уже рассматривали систему микроциркуляции здесь и ранее [3], далее остановимся на системах комплемента, гемостаза, кининогенеза и тучных клетках как APUD-системе ЭСК.

Система комплемента — одна из немногих систем врождённого иммунитета, получившая существенное развитие у позвоночных [79, 80]. Степень гомологии факторов С-комплемента у круглоротых и млекопитающих относительно невелика, порядка 30-50%. При этом круглоротые имеют альтернативный и лектиновый (PAMP + MBL + MASP_{1,2} → C2C4 → C3) пути активации [79, 80, 110]. Факторы лектинового пути (MASP_{1,2}) способны катализировать образование фибриновых сгустков при воспалении, дублируя эффекты тромбина, ф. Ха и ф. XIIIa [36].

Челюстные рыбы имеют более совершенную систему комплемента [79, 80]: сформировавшийся мембраноатакующий комплекс (C5-C9), анафилаксыны (C3a, C4a, C5a), более разнообразный репертуар CR на фагоцитах и мастоцитах, классический путь активации через факторы C1q,r,s. При этом C1q функционирует первоначально только как опсонин, затем при участии C1r и C1s стал взаимодействовать с C2C4, а активироваться IgM (классический путь) и СРБ. При этом альтернативный путь у рыб играет не меньшую роль, чем C2C4-зависимые пути, он может эффективно функционировать и при низкой температуре. У костистых рыб также появилось значительное число ингибиторов комплемента, предотвращающих его агрессию в отношении собственных клеток.

У млекопитающих отмечается более тесная интеграция комплемента в ЭСК [4, 27, 94, 125]: возрастает репертуар комплементсвязывающих рецепторов на эндотелиоцитах, тромбоцитах и мастоцитах; анафилаксыны (C3a и C5a) образуются в жидкой фазе в результате действия на C3 и C5 сериновых протеиназ фагоцитов, анионов гипохлорной кислоты, калликрейна, плазмина, тромбина, Ха, XIa, и опосредованного действия фактора Хагемана (XIIa) через активацию C1q. В очаге гнойного воспаления у млекопитающих для активации нейтрофилов играет роль симбиоз комплемента и IgG, соответственно, CR и FcγRIII [4, 94]. Несомненно, участие внутрисосудистой активации комплемента при развитии шоковых состояний у млекопитающих. При этом анафилаксыны не могут без вовлечения системы гемостаза вызвать трансформацию эндотелия, но в эксперименте быстрое накопление в крови C5a может активировать депониру-

ванные в микрососудах альвеол нейтрофилы с развитием отёка легких [119]. При некоторых иммунокомплексных заболеваниях развивается хронический вариант СВ [1].

Система гемостаза и кининогенеза. Система гемостаза появилась у первых позвоночных и изначально выполняла две взаимосвязанные функции — остановку кровотечения и развитие воспаления [23, 48]. Уже клуглоротые рыбы имеют ф. XIII и факторы внутреннего пути свёртывания крови в несколько упрощенном виде (в частности, отсутствует звено усиления — ф. VIII + ф. IX) [61]. Челюстные рыбы имеют уже 10 основных факторов этого пути: пять протеаз — протромбин, ф. X, ф. IX, ф. VII, протеин C и их кофакторы — тканевой фактор (TF), ф. V, ф. VIII, тромбомодулин, протеин S, а также антитромбин III и сложную систему активации пламиногена, включая урокиназу и тканевой активатор пламиногена, α_2 -антиплазмин [23, 48, 61]. Активность факторов гемостаза и тромбообразования возрастает в ряду рыбы < амфибии < рептилии < птицы < млекопитающие. В частности, у птиц, в сравнении с млекопитающими, существенно меньше в плазме крови запускающих факторов: V, VII, а при повреждении и растворимой формы TF, отсутствует и внутрисосудистый путь активации через XIIIa [23, 61].

Для формирования ЭСК необходима взаимная активация системы гемостаза и эндотелиоцитов. У круглоротых и хрящевых рыб эндотелий, по-видимому, может активироваться продуктами деградации фибрина. Однако у костистых рыб на эндотелиоцитах, мастоцитах и тромбоцит-подобных клетках появляется конститутивный рецептор к тромбину — протеиназами активируемый рецептор 1 (PAR₁) [28]. Этот рецептор активируется частичным протеинолизом: выражено — тромбином, а также плазином, ф. Ха, ф. VIIIa и металлопротеиназами тромбоцитов у млекопитающих. У млекопитающих действие на PAR₁ может инициировать сокращение актиновых микрофиламентов цитоскелета, изменение формы эндотелиоцитов и образование зазоров между ними [13]. Этот процесс протекает преимущественно в области посткапилляров и лежит в основе экссудативной реакции [3, 4].

Рыбы и земноводные имеют в крови кининоген [23]. Он расщепляется протеиназами при индукции воспаления с образованием брадикинина. У рептилий на фоне более высокоорганизованной системы микроциркуляции появляется калликреин-кининовая система — калликреиноген и высокомолекулярные кининогены (ВМК), дающие более широкий спектр кининов [23, 99, 101]. Одновременно у рептилий появляется ф. Хагемана (XII) в качестве растворимой формы ПРР — распознаёт LPS, коллаген и некоторые другие продукты тканевого распада, полифосфаты, инородную поверхность [23, 61, 101]. Он наряду с некоторыми другими сериновыми протеиназами катализирует образование калликреина [4, 23, 99].

Внутренний путь активации системы гемостаза сформировался у млекопитающих с появлением ф. XI, который активируется XIIIa при участии ВМК [23, 99, 101]. Одновременно XIIIa и плазмин взаимно активируют друг друга. Наличие ф. XIIIa не является атрибутивным условием тромбообразования и кининогенеза, поскольку у птиц и морских млекопитающих его ген редуцирован [23]. Вероятно, ф. Хагемана повышает степень избыточности механизмов, связывающих процессы гемостаза, тромболиза и кининогенеза при воспалении.

Тромбоциты как кровяные пластинки являются отличительным признаком млекопитающих [102]. У других классов позвоночных, наряду с ядросодержащими эритроцитами, имеются и ядросодержащие тромбоциты (ЯСТ). Обычно это яйцеобразные клетки размером 6—8 мкм, с небольшим ядром, в количестве 20—60 тыс./мкл крови. У рыб при гипоксии ЯСТ могут насыщаться гемоглобином. Активируются ЯСК эндогенными и экзогенными DAMP, действующими на ПРР, включая TLR. При активации ЯСТ могут образовывать двухмерные столбики и фиксироваться в таком виде на оголённой базальной мембране при повреждении сосудов, но трёхмерные структуры, характерные для тромбоцитарных тромбов, не образуют [102]. У ЯСТ плотность α IIb/ β 3 и α 2/ β 1 интегринов на порядок ниже в сравнении с тромбоцитами млекопитающих, у них также отсутствует ключевой коллаген-распознающий рецептор — GP VI суперсемейства иммуноглобулинов и ряд других рецепторных структур [102]. ЯСК птиц активируются тромбином и коллагеном, но скорость активации и агрегации у них существенно ниже, чем у тромбоцитов. Они также не способны агрегироваться в ответ на воздействие адреналина и медиаторов обратной связи — серотонина, ТХА₂ и АДФ.

Тромбоциты являются не только факторами гемостаза, но и фагоцитами — вероятно, они произошли от гранулоцитарных гемоцитов [81, 102]. Так, тромбоциты млекопитающих конститутивно экспрессируют большой набор рецепторов, участвующих в фагоцитозе, а именно: ПРР — TLR (1, 2, 4, 6, 9), CD36, рецепторы к формилпептидам, СРБ, C1q и C3bi комплемента, IgG (Fc γ RII) и IgE (Fc ϵ RI) [81, 114]. При фагоцитозе микробов тромбоциты образуют агрегаты [81, 130].

Тромбоциты имеют рибосомы и определённое количество мРНК, но основное количество секретируемых ими факторов выделяется из депо [81, 114, 130]. Так, тромбоциты содержат лизосомы с большим набором гидролаз (λ -гранулы), имеют НАДФ-оксидазу, продуцируют СР (но не NO, которая их дезактивирует) [32].

Активируют тромбоциты различные факторы: эндогенные DAMP (особенно коллаген) и микробные PAMP, иммунные комплексы, АДФ, ТХА₂, гистамин, серотонин, катехоламины, анафилаксины — С3a и С5a, тромбоцитактивирующий фактор, тромбин, СР,

цитокины (IL-1, IL-6, TNF α), IL-8 и другие хемокины через рецепторы — CCR(1-5), CXCR(1, 2, 4) [4, 9, 32, 81, 106, 114, 130]. При активации происходит дегрануляция тромбоцитов: вначале плотные тельца — δ -гранулы (серотонин, кальций, АДФ) и α -гранулы (>100 белков, включая P-селектин и интегрины) и в последнюю очередь — λ -гранулы (протеиназы, гликозидазы, катионные белки). Среди секретируемых белков можно выделить:

- факторы гемостаза: фибриноген, TF, ВМК, ф. V, ф. VII, ф. XI, ф. XIII, протеин S, плазминоген, α 2-антиплазмин, ингибитор активаторов плазминогена 1 (PAI-1), урокиназу (u-PA), тромбоцитарный ингибитор TF (TFPI);
- антипротеиназы: α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулин, C1-ингибитор;
- цитокины: TNF α , IL-1 β , IL-6, TGF α и TGF β , HMGB1;
- хемокины — CXCL: 1 (GRO- α), 2 (MIP-2), 4 (TF4), 5 (ENA-78), 6 (LIX), 7 (β -TG, NAP-2), 8 (IL-8), 12 (SDF-1 α);
- хемокины — CCL: 2 (MCP-1), 3 (MIP-1 α), 5 (RANTES), 7 (MCP-3), 17 (TARC);
- растворимую и рецепторную формы CD40L (представитель семейства TNF, активирует эндотелициты и другие CD40⁺ клетки);
- ростовые факторы: PDGF(a,b,c), EGF, VEGF(a,c), IGF-1, HGF, FGF-2, CTGF, BMP(2,4,6), ангиопоэтин-1 и др.;
- молекулы адгезии: фибронектин, витронектин, остеоонектин, тромбоспондин, ламинин, ф. Виллебранда;
- бактерицидный катионный белок β -лизин [4, 9, 32, 81, 106, 114, 130].

Цитокины тромбоцитов действуют локально; при диссеминированном внутрисосудистом свёртывании (ДВС) возможно накопление в крови TGF β , TF4 и, по-видимому, некоторых других хемокинов.

За обратимую кальцийзависимую агрегацию тромбоцитов отвечают P-селектины, а за необратимую — преимущественно β 1 и β 3-интегрины [114, 130]. Активированные тромбоциты могут фиксироваться не только на базальной мембране, но и на эндотелиоцитах, и агрегироваться с лейкоцитами [131].

Основные функции тромбоцитов при воспалении [4, 9, 81, 114, 130]:

- 1) участие в начальных этапах формирования очага воспаления — ЭСК, миграции (через хемокины) и преактивации мигрирующих лейкоцитов;
- 2) фиксация, фагоцитоз и частичное уничтожение микробов, проникших в сосудистую систему, с окончательной утилизацией тромбоцитарных агрегатов макрофагами сосудов;
- 3) выделение в системный кровоток опсонинных, бактерицидных агентов и факторов гемостаза;

4) формирование посредством микротромбообразования барьерной функции ЭСК при развитии ЭДВ;

5) участие в процессах тканевой регенерации и репарации;

6) при СВ — развитие ДВС [43, 90, 128], но и усиление противовоспалительной резистентности за счёт поддержания высокого уровня в крови TGF β [60].

Тучные клетки (ТК) как компонент APUD-системы ЭСК обнаруживаются уже у круглоротых рыб и распространяются, как и у других позвоночных, преимущественно около микрососудов кожи и слизистых оболочек [20]. Гранулы ТК у рыб преимущественно содержат лизоцим, серотонин, гепарин, гликозидазы, бактерицидные пептиды, нуклеозидазы, фосфатазы и отдельные сериновые протеиназы, способствующие изменению межклеточного вещества и миграции клеток из сосудов. Между тем, гранулированные гемоциты, содержащие гистамин и гепарин, обнаруживаются и у некоторых ВО-БПЖ (отдельных видов асцидий и членистоногих) [20]. Уже у костистых рыб ТК секретируют при активации индикаторные для них ферменты — химазы и триптазу, опосредующие широкий спектр протеолитических и регуляторных эффектов, в том числе действие триптазы через PAR₂ на эндотелиоциты, некоторые типы клеток эпителия (в частности, кишечника) и аутокринно на ТК, но большая концентрация триптазы деактивирует PAR₂ [20, 120]. У млекопитающих этот рецептор также преимущественно связан с этими типами клеток, отсутствует на тромбоцитах, но в определённых количествах конститутивно экспрессируется и на многих других клетках, включая нейроны [120].

У некоторых костистых рыб отряда окунеобразных ТК продуцируют гистамин; у них обнаруживается и пептидный активатор дегрануляции ТК — гистамин-релизинг-фактор (ГРФ) (продуцируется эндотелиоцитами, макрофагами, лейкоцитами), а также 3 типа гистаминсвязывающих рецепторов (HR) [75]. Высокие концентрации экзогенного гистамина смертельны для этих рыб. Причина смерти связана со спазмом жаберных сосудов (действие через HR-2) [75]. Для земноводных наличие гистамина в ТК не характерно, но они выделяют ГРФ как компонент кожного яда [15]. Несомненно, гистамин как фактор эксудативных реакций проявляет себя у рептилий, птиц и максимально у млекопитающих [8, 75].

Активируются ТК эндогенными DAMP и PAMP через PRR (включая рецептор к LPS — TLR4), тромбином, анафилаксинами комплемента, гипоксией, изменениями pH, механическими воздействиями, цитокинами, эйкозаноидами, ГРФ [4, 8, 69, 118]. У млекопитающих появляется и наиболее мощный антигенспецифичный фактор активации ТК — IgE и высокоаффинный рецептор Fc ϵ RI, связывающий мономерные IgE на поверхности ТК [4, 8, 118]. Этот механизм опосредует повышенную чувствительность

немедленного типа (ПЧНТ) и её системную составляющую — анафилактический шок.

У млекопитающих ТК интегрируются в цитокиновую сеть, реагируя на цитокины: IL-2-6, IL-9-11, IL-33, SCF, TNF α и секретируя цитокины при активации: IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-33, TGF β , TNF α и GM-CSF, т.е. преимущественно относящихся к Th2-ряду [44, 46, 68, 129]. В очаге воспаления ТК могут активно взаимодействовать с эозинофилами и Th2 при развитии замедленной фазы ПЧНТ [8, 46, 69]. При системных процессах роль ТК в развитии феномена гиперцитокинемии не определяющая. Однако быстрое повышение уровня TNF α в крови может быть связано с его мобилизацией из депо в ТК [8, 69]. Кроме того, ТК являются ключевыми продуцентами цистеиниловых лейкотриенов (LTC $_4$, LTD $_4$, LTE $_4$), которые инициируют бронхоспазм и экссудативно-сосудистую реакцию в очаге воспаления [8, 118].

Таким образом, у позвоночных развитие отдельных составляющих ЭСК происходило постепенно и достигло максимальной эффективности у млекопитающих. С одной стороны, это оптимизировало развитие местных проявлений воспалительного процесса, но с другой, — млекопитающие столкнулись с проблемой микроциркуляторных расстройств при системном действии повреждающих факторов.

Заключение

Все беспозвоночные животные имеют, в той или иной степени развития, клеточно-гуморальную систему врождённого иммунитета. Они способны изолировать паразитов и инородные тела с помощью фагоцитов и других клеток по типу гранулематозной реакции позвоночных. У многих высокоорганизованных беспозвоночных при инфекции и повреждении отмечается ряд характерных признаков СВР: повышение в гемолимфе СРБ и других острофазных белков, фагоцитов и стресс-индуцируемых эндокринных факторов. Однако весь комплекс атрибутивных патофизиологических механизмов воспаления имеется только у позвоночных в связи с появлением у них развитой системы микроциркуляции. Все составляющие экссудативно-сосудистого комплекса у позвоночных последовательно прогрессировали от рыб до млекопитающих одновременно с развитием цитокиновой сети и системы адаптивного иммунитета при снижении интенсивности регенеративных процессов и, начиная с рептилий, увеличения роли заместительного склерозирования. Летальная, системная инфекция выявляется у всех позвоночных. О наличии СВ как общепатологического процесса, связанного с микроциркуляторными расстройствами, можно утверждать только в отношении млекопитающих. Также возможны отдельные проявления СВ и у птиц, но они не очевидны у

рептилий. Возможность развития СВ как целостного процесса у млекопитающих связана с высоким уровнем реакции экссудативно-сосудистого комплекса на действие растворимых факторов повреждения и наличием жизненно важных органов высокочувствительных к микроциркуляторным расстройствам.

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН к.б.н. Ю.А. Журавлёвой и к.б.н. Н.В. Зотовой за помощь в подготовке статьи к печати

Список литературы

1. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Журавлёва Ю.А. и др. Варианты развития хронического системного воспаления // Мед. иммунол. — 2009. — Т. 11, №2-3. — С. 131-140.
2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: предпосылки несиндромального подхода // Пат. физиол. и экспер. терапия. — 2012.
3. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса // Пат. физиол. и экспер. терапия. — 2012. — №4. — С. 3-14.
4. Молекулярные механизмы воспаления: Учебное пособие / Под ред. акад. РАН Черешнева В.А. — Екатеринбург: УрО РАН, 2010.
5. Abele D., Puntarulo S. Formation of reactive species and induction of antioxidant defense systems in polar and temperate marine invertebrates and fish // Comp. Biochem. Physiol. — 2004. — Vol. 138. — P. 405-415.
6. Aird W.C. Endothelial cell heterogeneity // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31, №4. — P. 221-230.
7. Bayne C.J. Origins and evolutionary relationships between the innate and adaptive arms of immune systems // Integr. Comp. Biol. — 2003. — Vol. 43, №2. — P. 293-299.
8. Beghdadi W., Madjene L.C., Benhamou M. Mast cells as cellular sensors in inflammation and immunity // Front. Immunol. — 2011. — Vol. 2. — P. 37-52.
9. Bendinelli P., Matteucci E., Dogliotti G. et al. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF // J. Cell Physiol. — 2010. — Vol. 225, №3. — P. 757-766.
10. Berczi I., Bertok L., Bereznai T. Comparative studies on the toxicity of Escherichia coli lipopolysaccharide endotoxin in various animal species // Can. J. Microbiol. — 1966. — Vol. 12, №5. — P. 1070-1071.
11. Beschina A., Bilejb M., Torreelea E., De Baetseliera P. On the existence of cytokines in invertebrates // Cell. Mol. Life Sci. — 2001. — Vol. 58. — P. 801-814.
12. Black S., Kushner I., Samols D. C-reactive protein // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279, №47. — P. 48487-48490.
13. Bogatcheva N.V., Garcia J.G.N., Verin A.D. Molecular mechanisms of thrombin-induced endothelial cell permeability // Biochemistry (Moscow). — 2002. — Vol. 67, №1. — P. 75-84.
14. Cecon S., Minnich B., Lametschwandner A. Vascularization of the brains of the Atlantic and Pacific hagfishes, Myxine glutinosa and Eptatretus stouti: a scanning electron microscope study of vascular corrosion casts // J. Morphol. — 2002. — Vol. 253, №1. — P. 51-63.
15. Chen T., Reid C.N., Walker B. et al. Kassinakinin S: a novel histamine-releasing heptadecapeptide from frog (Kassina senegalensis) skin secretion // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2005. — Vol. 337, №2. — P. 474-480.

16. **Christensen C., Thakar J., Albert R.** Systems-level insights into cellular regulation: inferring, analysing, and modelling intracellular networks // *IET Syst. Biol.* — 2007. — Vol. 1, №2. — P. 61-77.
17. **Chtanova T., Tangye S.G., Newton R.** et al. T follicular helper cells express a distinctive transcriptional profile, reflecting their role as non-Th1/Th2 effector cells that provide help for B cells // *J. Immunol.* — 2004. — Vol. 173. — P. 68-78.
18. Cytokines and chemokines in infectious diseases handbook / Kotb M. (Ed.), Calandra T. (Ed.). — Humana Press, 2010.
19. **Clarkson E.N.K.** Invertebrate Palaeontology & Evolution. — Wiley-Blackwell, 1998.
20. **Crivellato E., Ribatti D.** The mast cell: an evolutionary perspective // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* — 2010. — Vol. 85, №2. — P. 347-360.
21. **Dinan L., Lafont R.** Effects and applications of arthropod steroid hormones (ecdysteroids) in mammals // *J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 191, №1. — P. 1-8.
22. **Dong C.** TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol. 8, №5. — P. 337-348. *Nat Rev Immunol.* — 2008. — Vol. 8, №. 5. — P. 337-348.
23. **Doolittle R.F.** Coagulation in vertebrates with a focus on evolution and inflammation // *J. Inn. Immun.* — 2010. — Vol. 3. — P. 9-16.
24. **Dreyfus D.H.** RAG-1 (Recombination Activating Gene-1) protein is closely related to herpes virus recombinases: Implications for the origins of the acquired immune system // *J. Immunol.* — 2012. — Vol. 188. — P. 105-120.
25. **Du Rose J.B., Tam A.B., Niwa M.** Intrinsic capacities of molecular sensors of the unfolded protein response to sense alternate forms of endoplasmic reticulum stress // *Mol. Biol. Cell.* — 2006. — Vol. 17, №7. — P. 3095-3107.
26. **Dubois M.P.** Immunocytochemistry of polypeptide hormones: a review // *Acta Histochem. Suppl.* — 1980. — Vol. 22. — P. 141-177.
27. **Ehrnthaller C., Ignatius A., Gebhard F., Huber-Lang M.** New insights of an old defense system: structure, function and clinical relevance of the complement system // *Mol. Med.* — 2011. — Vol. 17, №3-4. — P. 317-329.
28. **Ellersdottir E., Berthold P.R., Bouzaffour M.** et al. Developmental role of zebrafish protease-activated receptor 1 (PAR1) in the cardio-vascular system // *PLoS ONE.* — 2012. — Vol. 7. — e42131.
29. **Evans D.H., Piermarini P.M., Choe K.P.** The multifunctional fish gill: dominant site of gas exchange, osmoregulation, acid-base regulation, and excretion of nitrogenous waste // *Physiol. Rev.* — 2005. — Vol. 85. — P. 97-177.
30. **Fazilleau N., Mark L., McHeyzer-Williams L.J.** et al. Follicular helper T cells: lineage and location // *Immunity.* — 2009. — Vol. 30, №3. — P. 324-335.
31. **Flajnik M.F., Miller K.M., Du Pasquier L.** Evolution of the immune system / Paul W.E., ed. — Fundamental immunology. 5th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003. — P. 519-570.
32. **Forde R.C., Fitzgerald D.J.** Reactive oxygen species and platelet activation in reperfusion injury // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95. — P. 787-789.
33. **Fritz G., Kaina B.** Late activation of stress kinases (SAPK/JNK) by genotoxins requires the DNA repair proteins DNA-PKcs and CSB // *Mol. Biol. Cell.* — 2006. — Vol. 17, №2. — P. 851-861.
34. **Garrido A.G., de Figueiredo L.F.P., e Silva M.R.** Experimental models of sepsis and septic shock: an overview // *Acta Cir. Bras.* — 2004. — Vol. 19, №2. — P. 82-88.
35. **Gasser B., Saloheimo M., Rinas U.** et al. Protein folding and conformational stress in microbial cells producing recombinant proteins: a host comparative overview // *Microb. Cell Fact.* — 2008. — Vol. 7, №11 — DOI: 10.1186.
36. **Gulla K.C., Gupta K., Krarup A.** et al. Activation of mannan-binding lectin-associated serine proteases leads to generation of a fibrin clot // *Immunology.* — 2010. — Vol. 129, №4. — P. 482-495.
37. **Guo P., Hirano M., Herrin B.R.** et al. Dual nature of the adaptive immune system in lampreys // *Nature.* — 2009. — Vol. 459, №11. — P. 796-801.
38. **Gupta A.P., Han S.S.** Arthropodimmunesystem. III. Septate junctions in the hemocytic capsule of the german cockroach, *Blattella germanica* // *Tissue Cell.* — 1988. — Vol. 20, №4. — P. 629-634.
39. **Harmon B.G.** Avian heterophils in inflammation and disease resistance // *Poultry Science.* — 1998. — Vol. 77. — P. 972-977.
40. **Hartenstein V.** The neuroendocrine system of invertebrates: a developmental and evolutionary perspective // *J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 190. — P. 555-570.
41. **Herrin B.R., Cooper M.D.** Alternative adaptive immunity in jawless vertebrates // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 185, №3. — P. 1367-1374.
42. **Hibino T., Loza-Coll M., Messier C.** et al. The immune gene repertoire encoded in the purple sea urchin genome // *Dev. Biol.* — 2006. — Vol. 300, №1. — P. 349-365.
43. **Hong K.H., Kim H.K., Kim J.E.** et al. Prognostic value of immature platelet fraction and plasma thrombopoietin in disseminated intravascular coagulation // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* — 2009. — Vol. 20, №6. — P. 409-414.
44. **Hsu C.-L., Neilsen C.V., Bryce P.J.** IL-33 is produced by mast cells and regulates IgE dependent inflammation // *PLoS ONE.* — 2010. — Vol. 5, №8. — e11944.
45. **Hughes A.L.** Protein phylogenies provide evidence of a radical discontinuity between arthropod and vertebrate immune systems // *Immunogenetics.* — 1998. — Vol. 47, №4. — P. 283-296.
46. **Hultner L., Kolsch S., Stassen M.** et al. In activated mast cells, IL-1 up-regulates the production of several Th2-related cytokines including IL-9 // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 164. — P. 5556-5563.
47. **Jacobson E.R.** Book Review: Infectious diseases and pathology of reptiles, Color atlas and text. — CRC Press, Boca Raton, 2007.
48. **Jiang Y., Doolittle R.F.** The evolution of vertebrate blood coagulation as viewed from a comparison of puffer fish and sea squirt genomes // *PNAS.* — 2003. — Vol. 100, №13. — P. 7527-7532.
49. **Kaiser P., Rothwell L., Avery S., Balu S.** Evolution of the interleukins // *Dev. Comp. Immunol.* — 2004. — Vol. 28, №5. — P. 375-394.
50. **Kockel L., Homsy J.G., Bohmann D.** Drosophila AP-1: lessons from an invertebrate // *Oncogene.* — 2001. — Vol. 20. — P. 2347-2364.
51. **Kohler H.R., Kloas W., Schirling M.** et al. Sex steroid receptor evolution and signalling in aquatic invertebrates // *Ecotoxicology.* — 2007. — Vol. 16, №1. — P. 131-143.
52. **Koppang E.O., Fischer U., Satoh M., Jirillo E.** Inflammation in fish as seen from a morphological point of view with special reference to the vascular compartment // *Curr. Pharm. Des.* — 2007. — Vol. 13, №36. — P. 3649-3655.
53. **Kruse M., Gamulin V., Cetkovic H., Pancer Z.** et al. Molecular evolution of the metazoan protein kinase C multigene family // *J. Mol. Evol.* — 1996. — Vol. 43, №4. — P. 374-383.
54. **Kultz D.** Evolution of the cellular stress proteome: from monophyletic origin to ubiquitous function // *J. Exp. Biol.* — 2003. — Vol. 206. — P. 3119-3124.
55. **Kuroda N., Uinuk-ool T.S., Sato A.** et al. Identification of chemokines and a chemokine receptor in cichlid fish, shark, and lamprey // *Immunogenetics.* — 2003. — Vol. 54. — P. 884-895.

56. **Lacoste A., Malham S.K., Cueff A.** et al. Evidence for a form of adrenergic response to stress in the mollusk // *J. Exp. Biol.* — 2001. — Vol. 204. — P. 1247-1255.
57. **Larroux C., Luke G.N., Koopman P.** et al. Genesis and expansion of metazoan transcription factor gene classes // *Mol. Biol. Evol.* — 2008. — Vol. 25, №5. — P. 980-996.
58. **Legac E., Vaugier G.L., Bousquet F.** et al. Primitive cytokines and cytokine receptors in invertebrates: the sea star *Asterias rubens* as a model of study // *Scand. J. Immunol.* — 1996. — Vol. 44, №4. — P. 375-380.
59. **Lemon M.J., Pack L.A., Forzan M.J.** Valvular endocarditis and septic thrombosis associated with a radial fracture in a red-tailed hawk (*Buteo jamaicensis*) // *Can. Vet. J.* — 2012. — Vol. 53, №1. — P. 79-82.
60. **Leveen P., Larsson J., Ehinger M.** et al. Induced disruption of the transforming growth factor beta type II receptor gene in mice causes a lethal inflammatory disorder that is transplantable // *Blood.* — 2002. — Vol. 100, №2. — P. 560-568.
61. **Loof T.G., Schmidt O., Herwald H., Theopold U.** Coagulation systems of invertebrates and vertebrates and their roles in innate immunity: the same side of two coins? // *J. Innate Immun.* — 2011. — Vol. 3, №1. — P. 34-40.
62. **Malagoli D., Sacchi S., Ottaviani E.** Lectins and cytokines in celomantic invertebrates: two tales with the same end // *ISJ.* — 2010. — Vol. 7. — P. 1-10.
63. **Malagoli D.** Cytokine network in invertebrates: the very next phase of comparative immunology // *ISJ.* — 2010. — Vol. 7. — P. 146-148.
64. **Maloy K.J., Powry F.** Regulatory T cells in the control of immune pathology // *Nat. Immunol.* — 2001. — Vol. 2. — P. 1061-1066.
65. **Mantovani A., Sica A., Sozzani S.** et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization // *Trends Immunol.* — 2004. — Vol. 12. — P. 677-686.
66. **Marais M., Maloney S.K., Gray D.A.** The development of endotoxin tolerance, and the role of hypothalamo-pituitary-adrenal function and glucocorticoids in Pekin ducks // *J. Exp. Biol.* — 2011. — Vol. 214. — P. 3378 — 3385.
67. **Martin L.J.** Neuronal cell death in nervous system development, disease, and injury (Review) // *Int. J. Mol. Med.* — 2001. — Vol. 7, №5. — P. 455-478.
68. **Masuda A., Yoshikai Y., Aiba K., Matsuguchi T.** Th2 cytokine production from mast cells is directly induced by lipopolysaccharide and distinctly regulated by c-Jun N-terminal kinase and p38 pathways // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 169. — P. 3801-3810.
69. **McIlwain B., Timpa J., Kurundkar A.R.** et al. Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of pre-formed stores in the intestine // *Lab. Invest.* — 2010. — Vol. 90, №1. — P. 128-139.
70. **Mikaelian I., Ouellet M., Pauli B.** et al. Ichthyophonus-like infection in wild amphibians from Quebec, Canada // *Dis. Aquat. Org.* — 2000. — Vol. 40. — P. 195-201.
71. **Montali R.J.** Comparative pathology of inflammation in the higher vertebrates (reptiles, birds and mammals) // *J. Comp. Pathol.* — 1988. — Vol. 99, №1. — P. 1-26.
72. **Mosser D.M.** The many faces of macrophage activation // *J. Leukoc. Biol.* — 2003. — Vol. 73, №2. — P. 209-212.
73. **Mottin S., Montcel B., de Chatellus H.G., Ramstein S.** Functional white-laser imaging to study brain oxygen uncoupling/recoupling in songbirds // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2011. — Vol. 31, №2. — P. 393-400.
74. **Moulin D., Dorze O., Talbot-Ayer D.** et al. Interleukin (IL)-33 induces the release of pro-inflammatory mediators by mast cells // *Cytokine.* — 2007. — Vol. 40, №3. — P. 216-225.
75. **Muleto I., Sepulcre P.M., Meseguer J.** et al. Histamine is stored in mast cells of most evolutionarily advanced fish and regulates the fish inflammatory response // *PNAS* — 2007. — Vol. 104, №49 — P. 19434-19439.
76. **Muller W., Muller I.M.** Origin of the metazoan immune system: identification of the molecules and their functions in sponges // *Integr. Comp. Biol.* — 2003. — Vol. 43, №2. — P. 281-292.
77. **Nair M.G., Guild K.J., Artis D.** Novel effector molecules in type 2 inflammation: Lessons drawn from helminth infection and allergy // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 177, №3. — P. 1393-1399.
78. **Ng P.M.L., Jin Z., Tan S.S.H.** et al. The C-reactive protein: a predominant LPS-binding acute phase protein responsive to *Pseudomonas* infection // *J. Endotoxin Res.* — 2004. — Vol. 10, №3. — P. 163-173.
79. **Nonaka M., Miyazawa S.** Evolution of the initiating enzymes of the complement system // *Genome Biol.* — 2002. — Vol. 3, №1. — P. 1-5.
80. **Nonaka M., Yoshizaki F.** Evolution of the complement system // *Mol. Immunol.* — 2004. — Vol. 40, №12. — P. 897-902.
81. **Nurden A.T.** Platelets, inflammation and tissue regeneration // *Thromb. Haemost.* — 2011. — Vol. 105, №1. — P. 13-33.
82. **Nurieva R.I., Chung Y., Hwang D.** et al. Generation of T follicular helper cells is mediated by interleukin-21 but independent of T helper 1, 2, or 17 cell lineages // *Immunity.* — 2008. — Vol. 29, №1. — P. 138-149.
83. **Olejnicka B.T., Andersson A., Tyrberg B.** et al. Beta-cells, oxidative stress, lysosomal stability, and apoptotic/necrotic cell death // *Antioxid Redox Signal.* — 1999. — Vol. 3. — P. 305-315.
84. **Otero-Gonzalez A.J., Magalhaes B.S., Garcia-Villarino M.** et al. Antimicrobial peptides from marine invertebrates as a new frontier for microbial infection control // *FASEB J.* — 2010. — Vol. 24, №5. — P. 1320-1334.
85. **Ottaviani E., Franchini A., Malagoli D.** Inflammatory response in molluscs: Cross-taxa and evolutionary considerations // *Curr. Pharm. Des.* — 2010. — Vol. 16. — P. 4160-4165.
86. **Pang Y., Xiao R., Liu X., Li Q.** Identification and characterization of the lamprey High-Mobility Group Box 1 gene // *PLoS ONE.* — 2012. — Vol. 7, №4. — e35755.
87. **Papin J.A., Hunter T., Palsson B.O., Subramaniam S.** Reconstruction of cellular signalling networks and analysis of their properties // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2005. — Vol. 6. — P. 99-111.
88. **Perkins N.D.** Integrating cell-signalling pathways with NF- κ B and IKK function // *Mol. Cell Biol.* — 2007. — Vol. 8. — P. 49-62.
89. **Philipp E.E.R., Kraemer L., Melzner F.** et al. Massively parallel RNA sequencing identifies a complex immune gene repertoire in the lophotrochozoan *Mytilus edulis* // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, №3. — e33091.
90. **Pierrakos C., Vincent J.-L.** Sepsis biomarkers: a review // *Crit. Care.* — 2010. — Vol. 14. — P. 15.
91. **Pozzolini M., Valisano L., Cerrano C.** et al. Influence of rocky substrata on three-dimensional sponge cells model development // *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* — 2010. — Vol. 46, №2. — P. 140-147.
92. **Qin L., Wu X., Block M.L.** et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration // *Glia.* — 2007. — Vol. 55, №5. — P. 453-462.
93. **Radtke S., Wuller S., Yang X.** et al. Cross-regulation of cytokine signalling: pro-inflammatory cytokines restrict IL-6 signalling through receptor internalisation and degradation // *J. Cell Sci.* — 2010. — Vol. 123, №6. — P. 947-959.
94. **Rock K.L., Kono H.** The inflammatory response to cell death // *Annu. Rev. Pathol.* — 2008. — Vol. 3. — P. 99-126.
95. **Rosa C.E., Bianchini A., Monserrat J.M.** Antioxidant responses of *Laonereis acuta* (Polychaeta) after exposure to hydrogen peroxide // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2008. — Vol. 41, №2. — P. 117-121.
96. **Rowle A.F.** The evolution of inflammatory mediators // *Mediators Inflamm.* — 1996. — Vol. 5. — P. 3-13.

97. **Russell M.J., Ryan A.** Effects of hypoxia on vertebrate blood vessels // *J. Exp. Zool.* — 2008. — Vol. 309A, №2. — P. 55-63.
98. **Sailasuta A., Satetasis J., Chutmongkonkul M.** Pathological study of blood parasites in rice field frogs, *Hoplobatrachus rugulosus* // *Vet. Med. Int.* — 2011. — ID 850568.
99. **Sainz I.M., Pixley R.A., Colman R.W.** Fifty years of research on the plasma kallikrein-kinin system: From protein structure and function to cell biology and in-vivo pathophysiology // *Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 98. — P. 77-83.
100. **Schluter D., Deckert M., Hof H., Frei K.** Toxoplasma gondii infection of neurons induces neuronal cytokine and chemokine production, but Gamma interferon- and Tumor necrosis factor-stimulated neurons fail to inhibit the invasion and growth of *T. gondii* // *Infect. Immun.* — 2001. — Vol. 69, №12. — P. 7889-7893.
101. **Schmaier A.H., McCrae K.R.** The plasma kallikrein-kinin system: its evolution from contact activation // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5, №12. — P. 2323-2329.
102. **Schmaier A.A.** The evolution of platelet responses to collagen under conditions of hemodynamic flow. — Publicly accessible Penn Dissertations, 2010.
103. **Schoofs L., Salzet M.** Trypsin and chymotrypsin inhibitors in insects and gut leeches // *Curr. Pharm. Des.* — 2002. — Vol. 8. — P. 125-133.
104. **Schuler B.T., Qin Z., Ibe S.** T helper cell type 1-associated and cytotoxic T lymphocyte-mediated tumor immunity is impaired in interleukin 4-deficient mice // *J. Exp. Med.* — 1999. — Vol. 189, №5. — P. 803-810.
105. **Semple F., Dorin J.R.** β -defensins: multifunctional modulators of infection, inflammation and more? // *J. Innate. Immun.* — 2012. — Vol. 4, №4. — P. 337-348.
106. **Seno T., Inoue N., Gao D.** et al. Involvement of NADH/NADPH oxidase in human platelet ROS production // *Thromb. Res.* — 2001. — Vol. 103. — P. 399-409.
107. **Shigei T., Tsuru H., Ishikawa N., Yoshioka K.** Absence of endothelium in invertebrate blood vessels: significance of endothelium and sympathetic nerve/medial smooth muscle in the vertebrate vascular system // *Jpn. J. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 87. — P. 253-260.
108. **Shivaprasad H.L.** Pathology of birds — an overview // Presented at C.L. Davis Foundation Conference on Gross Morbid Anatomy of Animals. — AFIP, Washington, 2002.
109. **Simpson J.C., Joggerst B., Laketa V.** et al. Genome-wide RNAi screening identifies human proteins with a regulatory function in the early secretory pathway // *Nat. Cell Biol.* — 2012. — Vol. 14. — P. 764-774.
110. **Smith L.C., Clow L.A., Terwilliger D.P.** The ancestral complement system in sea urchins // *Imm. Rev.* — 2001. — Vol. 180. — P. 16-34.
111. **Sohal R.S., Amold L., Orr W.C.** Effect of age on superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase, inorganic peroxidase, TBA-reactive material, GSH/GSSG, NADPH/NADP⁺ and NADH/NAD⁺ in *Drosophila melanogaster* // *Mech. Ageing Dev.* — 1990. — Vol. 56, №3. — P. 223-235.
112. **Soldati G., Lu Z.H., Vaughan L.** et al. Detection of Mycobacteria and Chlamydiae in granulomatous inflammation of reptiles: a retrospective study // *Vet. Pathol.* — 2004. — Vol. 41. — P. 388-397.
113. **Solomatina L.V., Gusev E.Y., Zhuravleva J.A.** Systemic inflammation as a risk factor of chronic renal allograft dysfunction // *Inflamm. Res.* — 2011. — Vol. 60, №1. — P. 287.
114. **Steinhubl S.R.** Platelets as mediators of inflammation // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* — 2007. — Vol. 21, №1. — P. 115-121.
115. **Sudheesh P.S., Al-Ghabshi A., Al-Mazrooei N., Al-Habshi S.** Comparative pathogenomics of bacteria causing infectious diseases in fish // *Int. J. Evol. Biol.* — 2012. — ID 457264.
116. **Tangye S.G., Avery D.T., Bryant V.L., Ma C.S.** Follicular CD4⁺ T helper cells induce human B cells to undergo Ig isotype switching and differentiation to Ig-secreting cells through the production of IL-21 // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178, №95. — P. 4051-4061.
117. **The Cytokine Network / Fran Balkwill (Editor).** — USA: Oxford University Press, 2000.
118. **Theoharides T.C., Alysandratos K.D., Angelidou A.** et al. Mast cells and inflammation // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2012. — Vol. 1822, №1. — P. 21-33.
119. **Till G.O., Morganroth M.L., Kunkel R., Ward P.A.** Activation of C5 by cobra venom factor is required in neutrophil-mediated lung injury in the rat // *Am. J. Pathol.* — 1987. — Vol. 129, №1. — P. 44-53.
120. **Trivedi N.N., Caughey G.H.** Mast cell peptidases: chameleons of innate immunity and host defense // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2010. — Vol. 42, №3. — P. 257-267.
121. **Toda H., Saito Y., Koike T.** et al. Conservation of characteristics and functions of CD4 positive lymphocytes in a teleost fish // *Dev. Comp. Immunol.* — 2011. — Vol. 35, №6. — P. 650-660.
122. **Tort L., Balasch J.C., Mackenzie S.** Fish immune system. A crossroads between innate and adaptive responses // *Immunologia.* — 2003. — Vol. 22, №3. — P. 277-286.
123. **Tsukamoto K., Kawamura T., Takeuchi T.** et al. Molecular innate immunity in teleost fish: review and future perspectives // *Fisheries for Global Welfare and Environment, 5th World Fisheries Congress.* — 2008. — P. 263-276.
124. **Turnbull A.V., Rivier C.L.** Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action // *Physiol. Rev.* — 1999. — Vol. 79, №1. — P. 1-71.
125. **Vogt W.** Complement activation by myeloperoxidase products released from stimulated human polymorphonuclear leukocytes // *Immunobiology.* — 1996. — Vol. 195, №3. — P. 334-346.
126. **Wiens M., Korzhev M., Perovic-Ottstadt S.** et al. Toll-like receptors are part of the innate immune defense system of sponges // *Mol. Biol. Evol.* — 2007. — Vol. 24, №3. — P. 792-804.
127. **Wimmer W., Perovic S., Kruse M.** et al. Origin of the integrin-mediated signal transduction. Functional studies with cell cultures from the sponge *Suberites domuncula* // *Eur. J. Biochem.* — 1999. — Vol. 260, №1. — P. 156-165.
128. **Yaguchi A., Lobo F.L.M., Vincent J.-L., Pradier O.** Platelet function in sepsis. // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 2 — P. 2096-2102.
129. **Yanagida M., Fukamachi H., Ohgami K.** et al. Effects of T-helper 2-type cytokines, interleukin-3 (IL-3), IL-4, IL-5, and IL-6 on the survival of cultured human mast cells // *Blood.* — 1995. — Vol. 86. — P. 3705-3714.
130. **Yeama M.R.** Platelets in defense against bacterial pathogens // *Cell Mol. Life Sci.* — 2010. — Vol. 67, №4. — P. 525-544.
131. **Zarbock A., Polanowska-Grabowska R.K., Ley K.** Platelet-neutrophil-interactions: Linking hemostasis and inflammation // *Blood Rev.* — 2007. — Vol. 21. — P. 99-111.

Поступила 12.10.12

Сведения об авторах:

Черешнев Валерий Александрович, д-р мед. наук, проф., академик РАН, академик РАМН, директор ФГБУН «ИИФ» УРО РАН