

Н.Г. Плехова^{1,2}, И.Н. Ляпун¹, Л.М. Сомова¹, Г.Г. Компанец¹, И.Н. Смирнов²

РЕАКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХАНТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (Владивосток)

² Дальневосточный федеральный университет (Владивосток)

В статье представлены доказательства того, что восприимчивость моноцитарных клеток к хантавирусной инфекции возрастает при достижении ими последней стадии дифференцировки. В силу филогенетической однородности этих клеток, данные, полученные при исследовании их взаимодействия с хантавирусами, можно экстраполировать на клетки моноцитарного происхождения класса млекопитающих. Указано, что хантавирусы резистентны к воздействию моноцитов/макрофагов и способны к внутриклеточной репродукции в них, преодолевая, таким образом, биологический барьер, препятствующий распространению возбудителя из первичного очага инфекции и защищающий от заражения чувствительные клетки различных органов. В отношении нейтрофилов установлено, что хантавирус проявляет цитопатогенные свойства, на что указывает появление апоптотически измененных клеток и уменьшение периода жизнеспособности клеточной культуры.

Ключевые слова: моноциты, макрофаги, нейтрофилы, вирусные инфекции, метаболизм клеток

REACTIVITY OF CELLS INNATE IMMUNITY IN THE PATHOGENESIS OF HANTAVIRAL INFECTION

N.G. Plekhova^{1,2}, I.N. Lyapun², L.M. Somova², G.G. Kompanets², I.N. Smirnov¹

¹ Research Institute of Epidemiology and Microbiology SB RAMS, Vladivostok

² Far Eastern Federal University, Vladivostok

The paper presents evidence that the susceptibility of monocyte-derived cells to the Hantaviral infection increases when they reach the final stage of differentiation. In view of the phylogenetic homogeneity of these cells, the data obtained in the study of their interaction with Hantavirus can be extrapolated to monocytic cells of origin of mammals. It is indicated that Hantaviruses are resistant to the effects of monocytes/macrophages and are capable of intracellular replication in them, breaking thus the biological barrier preventing the spread of the pathogen from the primary site of infection and protects against infected sensitive cells of various organs. With respect of neutrophils revealed that hantavirus showing cytopathogenic properties, as indicated by the appearance of apoptotic cells and modified periods of reduced viability of the cell culture.

Key words: monocytes, macrophages, neutrophils, viral infection, ultrastructure, metabolism of cell

В защите организма от вирусных заболеваний принимают участие клеточные элементы врожденного иммунитета — моноциты/макрофаги и нейтрофилы, которые играют ключевую роль в развитии раннего противoinфекционного ответа. Имунная функция нейтрофилов при инфекционных заболеваниях ассоциируется с фагоцитозом, главным образом, и продукцией цитотоксических компонентов, в том числе нитроокисных и кислородных радикальных соединений [8]. Тогда как функциональные свойства клеток моноцитарного происхождения настолько многообразны, что их неполноценность, как следствие или причина патологического процесса, со временем неизбежно формирует системное поражение организма, сопровождающееся иммунологической недостаточностью. Они являются клетками-эффекторами и модуляторами различных воспалительных процессов, и вирулицидные свойства мононуклеарных фагоцитов относятся к важным элементам устойчивости организма при многих вирусных инфекциях [9]. Причем различные вирусы могут проникать как в нативные, так и в стимулированные макрофаги, и источником инфекции в организме могут становиться даже фагоциты, которые являются непермиссивной системой для вируса.

Присутствие в периферической крови достаточного количества нейтрофилов и моноцитов, а также их наличие во многих органах обуславливает вероятность этих клеток одними из первых взаимодействовать с вирусами. В настоящее время различными исследователями определено, что многие вирусы способны размножаться в моноцитах/макрофагах, в том числе возбудители геморрагических лихорадок, такие как вирусы Денге, Хунин, Хантаан [13]. При этом функциональное состояние клеток макрофагального ряда оказывает влияние на развитие резистентности организма [2, 10, 15]. Немаловажно, что при размножении в макрофагах различных вирусов, в частности, вирусов иммунодефицита человека, их цитопатическое воздействие на клетку морфологически не выявляется, но определяется снижение ее бактерицидного потенциала и синтезирующей активности. Это, в последующем, может выражаться в реализации потенциала макрофагов как инициаторов иммунного ответа организма [20]. В отношении нейтрофилов сообщалось об их способности взаимодействовать с вирусом иммунодефицита человека, вирусом гриппа и Эпштейн — Барра [4, 5].

В современной вирусологии к хантавирусам относят этиологические агенты двух тяжелых заболеваний человека: геморрагическая лихорадка

с почечным синдромом (ГЛПС) и хантавирусный легочный синдром (ХЛС). Хантавирусы являются серологически родственными членами семейства Bunyaviridae. Это вирусы с отрицательным геномом РНК, разделенной на три сегмента В, С и М, которые соответствуют вирусной транскриптазе, гликопротеинам и белкам нуклеокапсида. Первой стадией инфицирования является адгезия вирусных частиц к специфическим рецепторам на клеточной поверхности и для проникновения в клетки-мишени хантавирус использует гликопротеины — интегрины, состоящие из различных комбинаций α и β -цепей [7], наличие которых также отмечается на поверхности моноцитов/макрофагов [6].

Цель исследования — дать морфофункциональную характеристику нейтрофилов и моноцитов/макрофагов при их взаимодействии с хантавирусом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью сравнительного изучения способности моноцитов/макрофагов адсорбировать на своей поверхности хантавирусы мы применяли первичные культуры невосприимчивых для *геморрагической лихорадки с почечным синдромом* животных — взрослых мышей и морских свинок. Так, мы использовали первичную культуру моноцитов крови, которую предварительно до заражения вирусами инкубировали в течение 18 ч и 6 с, и популяцию перитонеальных клеток, которая включала в себя преимущественно макрофаги. По данным литературы [14], предварительная инкубация в течение 3 с соответствует окончанию периода созревания моноцитов в резидентные макрофаги, которое происходит в результате адгезии этих клеток к поверхности. Таким образом, из разнородной популяции клеток перитонеального экссудата мы получали равноценные по функциональным свойствам резидентные макрофаги, которые впоследствии заражали хантавирусом.

Первичная культура перитонеальных макрофагов беспородных белых мышей была получена по методу Simonet с соавт. [12]. Использованная нами концентрация клеточной суспензии составляла 4×10^6 кл./мл в среде 199 с добавлением 5% эмбриональной телячьей сыворотки (НПО «Вектор», пос. Кольцово). Для адгезии взвесь клеток оставляли в CO_2 инкубаторе, через 40 мин монослой отмывали дважды от неадгезированных клеток. Полученный монослой макрофагов инкубировали в течение 2 с при 37°C в атмосфере с присутствием 5% CO_2 . Также использовали популяцию моноцитов крови морских свинок, полученную методом градиентной плотности, доводили до концентрации 4×10^6 кл./мл и для достижения различной степени дифференцировки инкубировали в течение 18 ч и 6 с. Первичную культуру нейтрофилов животных получали, вызывая внутрибрюшинное воспаление, путем введения стерильного 1% мясопеконного бульона (5 мл). Через 18 ч клетки извлекались и концентрацию доводили до 4×10^6 кл./мл.

Для заражения клеток использовали культуральный штамм № 60343 вируса Хантаан, выделенным на клетках Vero-6 из суспензии легких дикой

полевой мыши. К монослою клеток добавляли культуральную жидкость, содержащую не менее 10^{-2} ТКИД/50 вируса в объеме 0,2 мл, что составляло примерно 5 инфекционных единиц на клетку. Время контакта клеток с вирусосодержащей жидкостью составило 60 мин, после чего монослой дважды отмывался средой 199 для удаления внеклеточных вирусных частиц, и инкубация продолжалась.

Предметные стекла с адгезированными на них клетками высушивали на воздухе и фиксировали в течение 30 сек, по собственной модификации, в холодном 96° этаноле. Это позволило сохранить вирусный антиген на плазматической мембране клеток. Затем применяли стандартную постановку непрямого метода флуоресцирующих антител (нМФА). Интенсивность специфического свечения оценивали в условных единицах. Для определения вирусного антигена обработку монослоя зараженных клеток, проводили с использованием гомологичной иммуно-асцитической жидкости к штамму штамму ПМ-Т79-95 хантавируса (ХВ), в разведении 1:64 и объеме 5-20 мкл. В качестве флуоресцирующей сыворотки для выявления антигена вируса использовали Zenon Labeling Kit Alexa Fluor 546 против иммуноглобулина мыши IgG1 (Sigma).

Для выявления апоптотически измененных клеток применяли метод окрашивания клеточного осадка красителем Hoechst 333258 (Sigma, USA). Препараты исследовали в системе конфокального лазерного микроскопа LSM510META при возбуждении 546 нм для выявления вирусного антигена и 405 нм для определения апоптотически измененных клеток.

Проводили биохимические исследования клеток, зараженных ХВ. Определение активности АМФ (аденозин моно-5'-нуклеотидазы) проводили путем добавления к монослою клеток 20 мкл субстрата для АМФ (4 мг АТФ на 1 мл трис-HCl-буфера pH = 7,8, содержавшего 87 мг NaCl, 70 мг MgCl_2 на 6 H_2O). Выявление активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) проводили по методу Лойда в собственной модификации [1].

Определение активности миелопероксидазы (МПО) проводили путем добавления к монослою клеток 100 мкл раствора (4 мг o-phenylenediamine, ICN, на 10 мл фосфатно-цитратного буфера pH = 5,0 с добавлением 500 мкл 0,33% перекиси водорода). Выявление активности катионных белков (КБ) проводили путем добавления к монослою клеток 50 мкл раствора зеленого прочного (1 мг прочного зеленого на 1 мл метанолового трис-буфера pH = 8,0–8,2).

Количество продуктов реакции определяли по поглощению раствора на спектрофотометре «Labsystem Multiscan RC» (Финляндия) при соответствующих для определяемых субстратов длинах волн. Результаты спектрофотометрического исследования выражали в виде индекса стимуляции (Т), который вычислялся как отношение разности между средними показателями оптической плотности растворов, содержащих продукты реакции зараженных ХВ и ВКЭ нейтрофилов и интактных клеток, к среднему показателю оптической плотности раствора для интактных клеток, в процентах.

Для изучения ультраструктуры клеток использовали метод сканирующей и трансмиссионной микроскопии. Для исследования методом сканирующей микроскопии клетки на покровных стеклах подвергали специальной обработке и изображения образцов получали на электронном микроскопе Ultra 55 с ускоряющим напряжением 800 В — 1 кВ. Обработку материала для электронной микроскопии производили согласно традиционным методам и просматривали в просвечивающем электронном микроскопе JEM-100S (JEOL, Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью метода флюоресцирующих антител, при внесении в первичную культуру макрофагов хантавируса, определена цитоплазматическая локализация специфического антигена. При этом помимо наружной цитоплазматической мембраны антиген выявлялся в перинуклеарном пространстве цитоплазмы макрофагов. Необходимо отметить изменение количества антигенсодержащих клеток в зависимости от сроков инкубации: повышение их числа через 15 мин и 4 ч инкубации и снижение через 2 и 3 ч. Процент таких клеток составил $53,5 \pm 4,6 \%$, $49,0 \pm 2,8$ и $36,0 \pm 7,07$; $24,0 \pm 1,8 \%$ соответственно.

При титровании вирусосодержащей жидкости до заражения клеток и в последующие периоды инкубации нами было установлено снижение титра ТКИД 50/0,2 мл в опытных пробах на 2,0 lg через 15, 30 и 60 мин контакта. Это свидетельствовало об активной адсорбции вируса на поверхности макрофагов уже после 15 минут контакта.

При сравнении динамики накопления специфического антигена в первичных культурах резидентных макрофагов, полученных от мышей и морских свинок, выявлено статистически недостоверное различие в количестве антигенсодержащих клеток. Результаты этого исследования указывают на способность ХВ в одинаковой степени заражать популяцию макрофагов, независимо от их принадлежности к различным видам животных.

Интерес представляют полученные нами данные о динамике накопления специфического антигена в популяции моноцитов крови животных в зависимости от времени предварительной, до заражения вирусом, инкубации клеток. В случае заражения моноцитов без предварительной инкубации отмечался низкий процент антигенсодержащих клеток, тогда как после предварительной инкубации моноцитов в течение 18 ч количество подобных клеток возрастало, а после 6 с достигало максимальных цифр. Так, через 15 мин после заражения хантавирусом процент антигенсодержащих клеток в популяции моноцитов без предварительной инкубации составлял $2 \pm 0,6 \%$, при инкубации монослоя клеток в течение 18 ч до инфицирования — $35 \pm 1,7 \%$ и при инкубации в течение 6 с — $52,3 \pm 3,2 \%$.

Таким образом, полученные нами данные выявили, что восприимчивость моноцитарных клеток к хантавирусной инфекции возрастает при достижении ими последней стадии дифференцировки.

Подобные результаты были получены другими исследователями [9] при заражении ХВ перевиваемой линии клеток — ТНР-1, являющейся предшественником моноцитов, и моноцитов/макрофагов первичной культуры. В последнем случае цитокин- и хемокинпродуцирующая активность клеток после их инфицирования хантавирусом была выше. По мнению авторов, эти данные указывает на повышенную способность более зрелых клеток к реакции в ответ на введение инфекта, что позволяет применять первичную культуру моноцитов/макрофагов как модель для изучения хантавирусной инфекции.

Специфическое свечение цитоплазмы нейтрофилов, преимущественно диффузного характера, выявлялось после 1 ч контакта с ХВ. Через 2 ч инкубации определялось внутриклеточное свечение в виде глыбок, и его интенсивность достигала $42,6 \pm 5,6$ усл. ед., максимальные показатели составили $234,56 \pm 15,7$ усл. ед. после 4 ч инкубации, затем они кратковременно снижались (5 ч) и вновь нарастали, в динамике наблюдения до 24 ч, оставаясь значительно выше уровня контроля. В дальнейшем, к 2 с наблюдения количество антигенпозитивных нейтрофилов было минимальным вследствие деградации культуры клеток.

Исследование методом сканирующей электронной микроскопии показало, что после 15 мин контакта с ХВ обнаруживается стимуляция нейтрофилов. Это проявлялось появлением многочисленных округлой формы складок на поверхности клеток, которые свидетельствовали об их специфической активации, также в этот период на поверхности нейтрофилов определялись вирусные частицы. Через 45 мин специфическая стимуляция клеток была более выражена, складчатость поверхности нейтрофилов увеличивалась, а также усиливалась адгезия клеток к поверхности, что приводило к их уплощению и появлению ветвящихся псевдоподий. С течением времени определялись нейтрофилы с наличием на поверхности экзоцитированных компонентов, количество клеток со сглаженной поверхностью увеличивалось, помимо этого появлялись уплощенные клетки, где обнаруживалось большое количество вирусных частиц. После 6 ч контакта с ХВ все нейтрофилы округлялись, в результате появления многочисленных выемок их поверхность приобретала пенистый вид, между клетками обнаруживались фибриллоподобные псевдоподии. После 18 — 24 ч инфицирования ХВ, общее количество клеток падало вследствие их деградации, оставшиеся нейтрофилы были округленной формы без псевдоподий.

С помощью электронной микроскопии установлено, что после адсорбции на поверхности фагоцита ХВ проникает в клетку путем слияния его оболочки с плазмалеммой, не нарушая ее. В дальнейшем, наблюдались патологические изменения в макрофагах. К ним относились: образование микрофиламентов, микротрубочек, виропластов; дислокализация клеточных органелл в перинуклеарное пространство цитоплазмы; вакуолизация ее периферической части; гипертрофия шероховатого и гладкого эндоплазматического ретикулама

и образование многослойных миелоноподобных структур. Выход ХВ из макрофагов осуществлялся путем почкования на поверхности фагоцита. Таким образом, ХВ, как и все вирусы, содержащие суперкапсид, осуществлял вход и выход из клетки-мишени, не разрушая ее плазмалеммы, что и определяет их способность к длительной репродукции в макрофагах без цитопатического эффекта.

В нейтрофилах, после 15 мин контакта с ХВ, обнаружено изменение плазмалеммы, характерное для стимуляции клеток в ответ на внедрение инфекта. Это выражалось в появлении многочисленных псевдоподий округлой формы с электронноплотным содержанием. С течением времени в $35 \pm 3,1\%$ клеток выявлялись морфологические признаки, характерные для апоптоза (2 ч). Клетки округлялись, количество псевдоподий резко сокращалось, уменьшалась площадь цитоплазмы, обнаруживался кариорексис.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о цитопатогенном воздействии ХВ на нейтрофилы. В отношении макрофагов, установлено, что при отсутствии выраженных деструктивных изменений эти клетки могут выступать в роли длительного источника вируса и принимать определенное участие в процессе его диссеминации в организме.

Фермент аденозин моно-5'-нуклеотидаза (АМФ) является основным компонентом пуринового катаболизма, играющего важную роль в восприятии клетками внешних сигналов. Он локализуется на наружной мембране клеток и является регулятором уровня циклического аденозинмонофосфата. Нами установлено повышение активности АМФ в нейтрофилах после заражения ХВ в течение всего периода наблюдения, что указывало на выраженную стимуляцию клеток. Показатели активности этого фермента составили от $1,5 \pm 0,51$ до $51,2 \pm 1,3\%$ относительно контроля, который принят за 0. Определено, что на фоне увеличения числа антигенно-положительных макрофагов выявлялось понижение активности 5'-нуклеотидазы. Минимальные показатели активности этого фермента наблюдались через 30 мин после заражения ($-46,7 \pm 2,7\%$), несколько повышались через 7 ч ($-16,7 \pm 1,6$) и вновь снижались до конца срока наблюдения ($-40,8 \pm 2,7\%$).

АТФаза клеточных мембран ответственна за расщепление аденозинтрифосфата, т.е. гидролизует богатые энергией фосфатные связи с освобождением энергии. При изучении активности этого фермента в нейтрофилах и макрофагах, зараженных ХВ, выявлено, что динамика изменения активности АТФазы совпадала с таковой для 5'-нуклеотидазы. При этом на протяжении всего срока наблюдения значения активности АТФазы не достигали контрольных, и наименьшая активность фермента отмечалась через 30 мин после заражения ($-24,14 \pm 1,7\%$ для нейтрофилов и $-15,4 \pm 1,6\%$ для макрофагов).

Характерной особенностью метаболизма фагоцитирующих клеток — нейтрофилов и макрофагов — является их способность под влиянием различных факторов мгновенно генерировать кислородные радикалы. В образовании реактивных

продуктов кислорода при переносе водорода от субстрата, подвергающегося окислению — «донора водорода», на другой субстрат — «акцептор водорода» принимают участие ферменты — дегидрогеназы. При заражении хантавирусами нейтрофилов и макрофагов, динамика показателей активности лактатдегидрогеназы носила волнообразный характер. Индекс стимуляции достигал минимального значения через 45 мин и 4 ч после заражения и составил $-8,8 \pm 0,65\%$. Максимального значения индекс стимуляции для лактатдегидрогеназы достиг через 5 ч и составил $19,56 \pm 0,45\%$.

Миелопероксидаза (МПО) — это гемопротейн, присутствующий в азурофильных гранулах нейтрофилов, выходящий при активации клетки в фаголизосому. Нами выявлено, что при заражении нейтрофилов ХВ, показатели активности МПО имели высокие значения на протяжении всего срока наблюдения. Так, в начальные сроки после заражения (45 мин, 2 ч) выявлялся максимальный индекс стимуляции $100 \pm 2,3\%$, затем отмечалось его снижение до $25,6 \pm 0,2\%$ (4 ч) и вновь увеличение к 9 ч, когда индекс стимуляции составил $58,4 \pm 0,65\%$.

Итак, в нейтрофилах и макрофагах, зараженных хантавирусом, нами обнаружено волнообразное изменение активности исследованных ферментов. При этом бактерицидная активность фагоцитов повышалась параллельно с нарастанием внутриклеточного содержания вирусного антигена. Установленное нами постепенное повышение и последующее понижение показателей активности компонентов кислородзависимой системы к концу срока наблюдения объясняется активацией плазматической мембраны клеток в ответ на проникновение ХВ, что коррелировало с активностью эктоферментов плазматической мембраны (5'-нуклеотидазы и АТФ-азы). Это становится понятным, так как известно, что фермент, окисляющий НАДФ-оксидазу, находится в плазматической мембране и мембранных фагосомах, образующихся из ее инвагинатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патологические процессы, развивающиеся в клетках под влиянием вирусов, принципиально отличаются от всех других форм ее патологии. Некоторый период времени инфицированные вирусом клетки могут оставаться жизнеспособными как при проявлении цитопатических изменений, так и без них. Внутриклеточные изменения тесно связаны с метаболизмом и изучение ферментативного профиля инфицированных вирусом клеток позволяет дифференцировать характер взаимоотношений клетка-вирус. При исследовании патогенеза хантавирусных инфекций к важному и на настоящий момент нерешенному вопросу относится определение мест кодирования главных детерминант вирусов в начальный период заболевания. Это включает: 1) выявление локализации рецепторов, используемых этими вирусами для адгезии на поверхность клеток; 2) обнаружение типа клеток, поддерживающих первичное размножение вирусов; 3) раскрытие механизмов тропизма хантавирусов к

различным тканям. В свете решения этих вопросов значение клеток системы врожденного иммунитета в патогенезе хантавирусных инфекций приобретает особый смысл, который усиливается фактом повсеместного распространения этих клеток в организме человека. Причем ХВ относятся к той группе вирусов, которая резистентна к действию фагоцитов и способна к внутриклеточной репродукции в них, преодолевая, таким образом, биологический барьер, препятствующий распространению возбудителя из первичного очага инфекции и защищающий от заражения чувствительные клетки различных органов. Необходимо также учитывать, что источником инфекции в организме могут стать и те макрофаги, которые являются непермиссивной системой для ХВ, потому что с адсорбированным на мембране вирусом эти фагоциты могут быть источником его дальнейшего распространения.

Полученные в настоящей работе результаты указывают на то, что при невосприимчивости к вирусным инфекциям организма в целом (например, взрослых мышей к возбудителю геморрагической лихорадки с почечным синдромом [3]), к этим инфекциям могут быть чувствительны его отдельные клеточные компоненты, а именно, — макрофаги. Это определяет макрофаги в качестве мишеней для ХВ, особенно в случае их размножения. С позиции имеющейся концепции противовирусного иммунитета [11], на начальном этапе заболевания инфицированные вирусами моноциты/макрофаги способны инициировать иммунный ответ организма, даже в случае, если вирусы в них не размножаются. Что же касается нейтрофилов, то в отношении этих клеток ХВ проявляет цитопатогенные свойства, на что указывает появление апоптотически измененных клеток и уменьшение периода жизнеспособности клеточной культуры.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (государственный контракт № 16.740.11.0182).

ЛИТЕРАТУРА

1. Плехова Н.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И. Изменение метаболической активности макрофагов под влиянием вируса клещевого энцефалита // Биохимия. — 2007. — Т. 72, Вып. 2. — С. 236 — 246.
2. Скрипченко А.А. Вирус Марбург и мононуклеарные фагоциты: изучение взаимодействия // Терапевт. архив. — 1997. — № 3. — С. 214 — 217.

Сведения об авторах

Плехова Наталья Геннадьевна — заведующая лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии ФБГУ «НИИЭМ» СО РАМН, ведущий научный сотрудник междисциплинарной лаборатории электронной микроскопии и обработки изображений Института физики и информационных технологий ДВФУ, доктор биологических наук (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1; тел. раб.: 4232 442 434, факс: 4232 441 147; e-mail: pl_nat@hotmail.com)

Ляпун Ирина Николаевна — целевой аспирант второго года обучения лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии ФБГУ «НИИЭМ» СО РАМН

Сомова Лариса Михайловна — директор ФБГУ «НИИЭМ» СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Компанец Галина Геннадьевна — ведущий научный сотрудник лаборатории геморрагической лихорадки с почечным синдромом ФБГУ «НИИЭМ» СО РАМН

Смирнов Илья Николаевич — целевой аспирант третьего года обучения Междисциплинарная лаборатория электронной микроскопии и обработки изображений ДВФУ

3. Смородинцев А.А. Основы противовирусного иммунитета. — М.: Медицина, 1975. — 86 с.

4. Elbim C., Monceaux V., Mueller Y.M., Lewis M.G. et al. Early divergence in neutrophil apoptosis between pathogenic and nonpathogenic simian immunodeficiency virus infections of nonhuman primates // J. Immunol. — 2008. — Vol. 181, N 12. — P. 8613 — 8623.

5. Engelich G., White M., Hartshorn K.L. Role of the respiratory burst in co-operative reduction in neutrophil survival by influenza A virus and Escherichia coli // J. Med. Microbiol. — 2002. — Vol. 51, N 6. — P. 484 — 490.

6. Helmy K.Y., Katschke K.J. Jr., Gorgani N.N., Kljavin N.M. et al. CRIg: A macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens // Cell. — 2006. — Vol. 124. — P. 915 — 927.

7. Jin M., Park J., Lee S., Park B. et al. Hantaan virus enters cells by clathrin-dependent receptor-mediated endocytosis // Virology. — 2002. — Vol. 294, N 1. — P. 60 — 99.

8. Kennedy A.D., DeLeo F.R. Neutrophil apoptosis and the resolution of infection // Immunol. Res. — 2009. — Vol. 43, N 1. — P. 25 — 61.

9. Markotić A., Hensley L., Daddario K., Spik K. et al. Pathogenic hantaviruses elicit different immunoreactions in THP-1 cells and primary monocytes and induce differentiation of human monocytes to dendritic-like cells // Coll. Antropol. — 2007. — Vol. 31, N 4. — P. 1159 — 1167.

10. Mogensen S.C. Macrophages and natural resistance to virus infection. In: The Reticuloendothelial System: A Comprehensive Treatise. — London, 1988. — 10 p.

11. Schrier R.D., McCutchan J.A., Wiley C.A. Mechanisms of immune activation of human immunodeficiency virus in monocytes/macrophages // J. Virol. — 1993. — Vol. 67, N 10. — P. 5713 — 5720.

12. Simonet M., Fauchere J.L., Berche P. Role of virulence-associated plasmid in the uptake and killing of Yersinia pseudotuberculosis by resident macrophages // Ann. Inst. Pasteur/Microbiol. — 1985. — Vol. 136. — P. 283 — 294.

13. Temonen M., Lankinen H., Vapalahti O. Effect of Interferon- α and cell differentiation on Puumala virus infection in human monocyte/macrophages // Virol. — 1994. — Vol. 206. — P. 8 — 15.

14. Waldo S.W., Li Y., Buono C., Zhao B. et al. Heterogeneity of human macrophages in culture and in atherosclerotic plaques // Am. J. Pathol. — 2008. — Vol. 172, N 4. — P. 1112 — 1126.

15. Wu L., Morahan P.S. Macrophages and other nonspecific defenses: role in modulating resistance against herpes simplex virus // Curr. Top. Microbiol. — 1992. — Vol. 179. — P. 89 — 110.