

Урунова Д. М.¹,
Ахмеджанова З. И.²,
Каримов Д. А.³

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней.

²Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

³Центрально-азиатский Университет, Ташкентский Государственный Стоматологический Институт, Ташкент, Узбекистан

CYTOKINE IMBALANCE IN HIV-INFECTED CHILDREN

Urunova D. M.^a,
Akhmedzhanova Z. I.^b,
Karimov D. A.^c

^aRepublican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases

^bInstitute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

^cCentral Asian University, Tashkent State Dental Institute

Резюме

Одной из причин несостоятельности иммунной системы в борьбе с ВИЧ является изменчивость вируса, а также индивидуальные особенности организма. При ВИЧ-инфекции наблюдается дисбаланс в выработке цитокинов, что приводит к нарушению иммунного ответа. Обладая разнообразными свойствами определенные цитокины могут как защищать от ВИЧ-инфекции, а другие способствовать развитию иммунодефицитного состояния. В тоже время вирус иммунодефицита может способствовать синтезу и продукцию цитокинов. Исследование проводилось в Республиканском центре по борьбе со СПИДом Республики Узбекистан и Институте иммунологии и геномики АН РУз. У всех обследованных диагноз был подтвержден клинически и лабораторно методом ИФА и иммуноблотинга. ВИЧ-инфицированные участники были в возрасте 9–18 лет. Были выделены 2 группы среди ВИЧ инфицированных детей: I группа – 9-14 лет и вторая группа 15-18 лет. Проведено исследование цитокинов IL-4, IL-18, TNF- α и INF- γ у ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 9–18 лет. Обнаружено, что среднее содержание IL-18, TNF- α , INF- γ было достоверно выше в группе ВИЧ-инфицированных детей. Выявленный дисбаланс цитокинов содействует поражению вирусом CD4+ клеток, приводя к прогрессированию иммуносупрессии и к последующему развитию оппортунистических инфекций. Установлено, что у ВИЧ-инфицированных детей достоверно повышение содержания IL-18, TNF- α , INF- γ . Обнаружено, что в старшей возрастной группе повышались IL-18, TNF- α , и снижался INF- γ . Повышенные уровни IL-18, TNF- α могут свидетельствовать о активном иммунном ответе на ВИЧ. Возникновение хронических воспалительных процессов, что указывает на прогрессирование заболевания и развития сопутствующих заболеваний. Изменение синтеза цитокинов, вызывает дисрегуляции иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных детей, что в свою очередь может привести к усилению вирусной репликации. Повышение IL-4, IL-18, TNF- α с повышением возраста детей и снижение INF- γ на фоне проводимой АРТ, показывает необходимость изучения возможных причин данных изменений персонально у каждого ребенка и дальнейшей коррекции лечения ВИЧ-инфицированных детей.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВИЧ-инфицированные дети, цитокины- IL-4, IL-18, TNF- α и INF- γ , CD4-лимфоциты, иммунодефицит.

Abstract

One of the reasons for the failure of the immune system in the fight against HIV is the variability of the virus, as well as the individual characteristics of the body. With HIV infection, there is an imbalance in the production of cytokines, which leads to a disruption of the immune response. Having a variety of properties, certain cytokines can protect against HIV infection, while others contribute to the development of an immunodeficiency state. At the same time, the immunodeficiency virus can promote the synthesis and production of cytokines. The study was conducted at the Republican AIDS Center of the Republic of Uzbekistan and the Institute of Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan. In all those examined, the diagnosis was confirmed clinically and laboratory by ELISA and immunoblotting. HIV-infected participants were aged 9–18 years. Two groups were identified among HIV-infected children: Group I – 9-14 years old and Group II – 15-18 years old

A study of the cytokines IL-4, IL-18, TNF- α and INF- γ was conducted in HIV-infected children aged 9–18 years. The identified imbalance of cytokines contributes to the damage of CD4⁺ cells by the virus, leading to the progression of immunosuppression and the subsequent development of opportunistic infections. It was found that in HIV-infected children there was a significant increase in the levels of IL-18, TNF- α , and IFN- γ . It was found that in the older age group IL-18 and TNF- α increased and IFN- γ decreased. Elevated levels of IL-18 and TNF- α may indicate an active immune response to HIV. The occurrence of chronic inflammatory processes indicates the progression of the disease and the development of concomitant diseases. Changes in cytokine synthesis cause dysregulation of the immune response in HIV-infected children, which in turn can lead to increased viral replication. An increase in IL-4, IL-18, TNF- α with increasing age of children and a decrease in IFN- γ during ART shows the need to study the possible causes of these changes individually for each child and further adjustment of treatment for HIV-infected children.

Key words: HIV infection, HIV-infected children, cytokines - IL-4, IL-18, TNF- α and INF- γ , CD4 lymphocytes, immunodeficiency.

1 Введение

Несмотря на многочисленные исследования, значительные усилия, предпринимаемые учеными всего мира ВИЧ-инфекция сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости. Благодаря использованию антиретровирусной терапии число людей, живущих с ВИЧ, ежегодно возрастает благодаря, снижению смертности и увеличению продолжительности жизни людей с положительным ВИЧ-статусом [1].

Одной из причин несостоятельности иммунной системы в борьбе с ВИЧ является изменчивость вируса, а также индивидуальные особенности организма [4]. При ВИЧ-инфекции наблюдается дисбаланс в выработке цитокинов, что приводит к нарушению иммунного ответа. Обладая разнообразными свойствами определенные цитокины могут как защищать от ВИЧ-инфекции, а другие способствовать развитию иммунодефицитного состояния. В тоже время вирус иммунодефицита может способствовать синтезу и продукцию цитокинов.

Интерфероны обеспечивает координацию пролиферации, дифференцировки и активации эффекторных клеток иммунитета. ИФН- γ один из незаменимых факторов дифференцировки В-лимфоцитов. В зависимости от клинических проявлений ВИЧ инфекции прослеживаются различные дефекты в системе интерферонов [6]. Известно, что IL-18 усиливает продукцию ИФН- γ и активирует НК-клетки, что важно для контроля вирусной инфекции. Повышенные уровни IL-18 могут быть связаны с более высокой вирусной нагрузкой и прогрессированием ВИЧ [3,4]. При ВИЧ-инфекции уровень ИФН- γ может быть повышен в ответ на хроническое воспаление, однако это также может привести к иммунному дисбалансу и повреждению тканей. Исследуются возможности использования ИФН- γ в качестве адъювантной терапии для улучшения иммунного ответа у пациентов с ВИЧ, особенно у тех, кто не отвечает на антиретровирусную терапию [18].

Известно, что ВИЧ-1 может индуцировать продукцию TNF- α , который в свою очередь способствует репликации латентного вируса. Кроме того, TNF- α , усиливает синтез и продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, усиливая экспрессию генома ВИЧ-1. Исследования показывают, что высокие уровни TNF- α могут быть связаны с прогрессированием ВИЧ-инфекции и снижением функции иммунной системы. Это может привести к более высокому риску развития оппортунистических инфекций и других заболеваний. Некоторые исследования рассматривают возможность использования антагонистов TNF- α для уменьшения воспаления и улучшения иммунного ответа у пациентов с ВИЧ. Однако результаты пока неоднозначны, и необходимы дополнительные исследования [19].

Цель нашего исследования изучить особенности изменения цитокинов у ВИЧ-инфицированных детей.

2 Материалы и методы

Для этого исследования было случайным образом выбрано 65 ВИЧ-инфицированных детей. Исследование проводилось в Республиканском

центре по борьбе со СПИДом Республики Узбекистан и Институте иммунологии и геномики АН РУз, г. Ташкент. У всех обследованных диагноз был подтвержден клинически и лабораторно методом ИФА и иммуноблотинга. ВИЧ-инфицированные (n=65) участники были в возрасте 9–18 лет. У всех обследованных или родителей было получено добровольно согласие на участие в данном исследовании. Были выделены 2 группы среди ВИЧ инфицированных детей: I группа – 9-14 лет и вторая группа 15-18 лет. Показатели цитокинов- IL-4, IL-18, TNF- α и INF- γ определялись методом иммуноферментного анализа («Вектор Бест», Российская Федерация). Все пациенты принимали антиретровирусную терапию (АРВТ).

Для статистического анализа данных использовался статистический пакет MS Excel версии 2010. Значимые уровни считались при $P < 0,05$.

3 Результаты и обсуждение

Анализ содержания цитокинов в сыворотке крови у ВИЧ-инфицированных детей показал, что среднее содержание IL-4 в контрольной группе практически здоровых и в группе ВИЧ-инфицированных больных составило $1,16 \pm 0,29$ пг/мл и $1,69 \pm 0,18$ пг/мл соответственно ($p = 0,127$). Содержание IL-4 несколько выше у ВИЧ-инфицированных детей, в сравнение с практически здоровыми, но статистически значимых различий между группами не обнаружено. IL-4 способствует иммунологическому отклонению дифференцировки CD4⁺ Т-лимфоцитов в сторону Th-2, активации В-клеточного звена иммунитета [1, 7]. Ингибируя экспрессию корцепторов для ВИЧ на поверхности Т - лимфоцитов, может усиливать репликацию ВИЧ в пораженных клетках и в то же время снижает возможность внедрения вируса. Увеличение уровня IL-4 может способствовать изменению степени прогрессирования заболевания. Выявлено, что в результате индукции IL-4 изменяется миграционная активность лейкоцитов, которая нарастает по мере прогрессирования заболевания [7].

Обнаружено, что среднее содержание IL-18 было достоверно выше в группе ВИЧ-инфицированных детей, так в контрольной группе практически здоровых его содержание составило $165,25 \pm 23,72$ пг/мл, а в группе ВИЧ-инфицированных - $294,05 \pm 22,17$ пг/мл ($p = 0,0001$). IL-18 участвует в регуляции воспалительных процессов, которые могут быть как полезными, так и вредными при ВИЧ-инфекции. Известно, что IL-18 являясь провоспалительным цитокином, он широко экспрессируется во многих клетках и/или тканях млекопитающих, включая печень, жировую ткань, скелетные мышцы, поджелудочную железу, головной мозг и эндотелий и наиболее известен своей ролью в воспалительных процессах. [5].

IL-18 сдвигает баланс цитокинов в пользу клеточного иммунитета, стимулируя продукцию IFN γ , TNF α , GM-CSF, IL2 и некоторых других; стимулирует продукцию молекул адгезии, участвующих в механизмах клеточной миграции, что имеет значение как при формировании иммунного ответа, так и в патогенезе

некоторых заболеваний [8]. Зыков М.В. с соавт. обнаружил, что высокие концентрации ИЛ-18 снижают сократительную способность миокарда левого желудочка [2]. Обнаружение ИЛ-18 в моче, отражает высокую активность нефротического синдрома НС и может быть использовано для прогнозирования терапевтического ответа на глюкокортикостероиды [3].

Статистически достоверное повышение ИЛ-18 в группе ВИЧ-инфицированных детей показывает, что повышение ИЛ-18 не является случайным и могут быть использованы для более усиленного обследования данных детей и прогнозирования возникновения изменений со стороны других систем организма и предотвращения возможных осложнений.

Анализ результатов исследования IFN- γ обнаружил, что содержание IFN- γ в контрольной группе практически здоровых и ВИЧ-инфицированных детей основной группе больных составило $12,07 \pm 3,23$ пг/мл и $56,26 \pm 4,41$ пг/мл соответственно ($p=0,0001$). Известно, что снижение стимулированной продукции Th1-лимфоцитами IFN- γ ассоциируется с повышением экспрессии ВИЧ. Установлено, что на разных стадиях заболевания происходит изменение уровня цитокина ИФН- γ , отражающего функциональную активность Т-хелперов 1 типа и являющегося регулятором иммунного воспаления, основным активатором НК-клеток и макрофагов [13,19, 18]. Выявлено, что на начальной и бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции средняя концентрация IFN- γ была наиболее высокой и менялась по мере прогрессирования заболевания. Минимальное содержание отмечено в завершающую стадию ВИЧ-инфекции и СПИД (ЗВ-4) [15]. Исследование TNF- α выявило, что среднее содержание TNF- α в контрольной группе практически здоровых составило $10,00 \pm 1,11$ пг/мл, а в группе ВИЧ –инфицированных детей $19,36 \pm 0,93$ пг/мл ($p=0,0001$). Наиболее однозначно с быстрой прогрессией заболевания ассоциирован высокий уровень циркулирующего TNF- α [14].

Наши исследования показали, что уровень TNF- α в основной группе в 2 раза выше, чем в контрольной группе. Это может указывать на активизацию воспалительных процессов или другие патофизиологические изменения у обследованных ВИЧ-инфицированных детей

Для выяснения особенностей изменения изученных цитокинов в зависимости от возраста был проведен анализ результатов в разных возрастных группах детей. Было выявлено, что в 1 группе младших детей (9-14 лет) среднее значение ИЛ -4 составило $1,603 \pm 0,616$ пг/мл. В 2 группе старших детей (15-18 лет) среднее значение ИЛ-4 составило $1,717 \pm 0,22$ пг/мл. Средние значения в обеих группах близки друг к другу, однако уровень ИЛ -4 немного выше в старшей группе (от 15 до 18 лет). Разница между средними значениями в двух группах не является статистически значимой ($p=0,8622$).

Результаты исследования ИЛ-18 выявили, что в 1 группе детей среднее значение ИЛ -18 составило $265,23 \pm 73,486$ пг/мл. В группе детей от 15 до 18 лет среднее значение ИЛ-18 составило $311,552 \pm 27,509$ пг/мл. Но, разница между средними значениями в двух группах не является статистически значимой ($p=0,5571$). Исследования показывают, что ИЛ-18 может оказывать как

положительное, так и отрицательное влияние на течение ВИЧ-инфекции у детей. Повышенные уровни IL-18 могут свидетельствовать о активной вирусной инфекции и воспалении. Некоторые исследования предполагают, что IL-18 может способствовать репликации ВИЧ в определенных клетках, таких как макрофаги [11].

В группе детей от 9 до 14 лет среднее значение ИНФ-γ составило $68,575 \pm 10,641$ пг/мл. В группе детей от 15 до 18 лет среднее значение ИНФ-γ составило $52,291 \pm 5,047$ пг/мл. Средний уровень ИНФ-γ выше в младшей группе по сравнению со старшей группой. Разница между средними значениями в двух группах не является статистически значимой ($p=0,1717$). Исследования показывают, что уровень IFN-γ имеет важное значение для контроля ВИЧ-инфекции у детей. Уровень IFN-γ коррелирует с активностью вируса и состоянием иммунной системы. Повышенные уровни IFN-γ могут свидетельствовать о попытках организма контролировать инфекцию. У детей с ВИЧ высокий уровень IFN-γ ассоциируется с меньшей частотой оппортунистических инфекций, что указывает на его защитную роль [18]. Полученные результаты показывают, что с повышением возраста снижается уровень IFN-γ, что способствует ослаблению контроля над инфекцией.

В группе детей от 9 до 14 лет среднее значение TNF-α составило $11,26 \pm 1,4$ пг/мл. В группе детей от 15 до 18 лет среднее значение TNF-α составило $20,183 \pm 0,99$ пг/мл. Средний уровень TNF-α значительно выше в старшей группе по сравнению с младшей группой ($p=0,000002$). Некоторые исследования показывают, что высокие уровни TNF-α коррелируют с повышенной вирусной нагрузкой и более тяжелым течением инфекции у детей. Повышенные уровни TNF-α могут быть связаны с увеличением частоты оппортунистических инфекций, таких как пневмоцистная пневмония и туберкулез. У детей с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией наблюдается дисбаланс в продукции TNF-α, что может способствовать иммунной недостаточности и восприимчивости к инфекциям [17]. Достоверное повышение уровня ФНО-α в более старшей возрастной группе указывает на повышение воспалительных процессов в организме ВИЧ-инфицированных детей, несмотря на проводимую АРВТ терапию, и необходимость более пристального изучения возможных причин данных изменений и пересмотра лечения ВИЧ-инфицированного ребенка.

4 Выводы

Выявленный дисбаланс цитокинов содействует поражению вирусом CD4+ клеток, приводя к прогрессированию иммуносупрессии и к последующему развитию оппортунистических инфекций. Установлено, что у ВИЧ-инфицированных детей достоверно повышение содержания IL-18, TNF-α, ИНФ-γ. Обнаружено, что в старшей возрастной группе повышались IL-18, TNF-α, и снижался IFN-γ. Повышенные уровни IL-18, TNF-α могут свидетельствовать о активном иммунном ответе на ВИЧ. Возникновение хронических воспалительных процессов, что указывает на прогрессирование заболевания и развития сопутствующих заболеваний. Изменение синтеза

177 цитокинов, смек иммунной системы, вызывает дизрегуляции иммунного
178 ответа у ВИЧ-инфицированных детей, что в свою очередь может привести к
179 усилению вирусной репликации. Повышение IL-4 IL-18, TNF- α с повышением
180 возраста детей и снижение IFN- γ на фоне проводимой АРТ, показывает
181 необходимость изучения возможных причин данных изменений персонально
182 у каждого ребенка и дальнейшей коррекции лечения ВИЧ-инфицированных
183 детей.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Урунова Дилбар Махмудовна, к.м.н., заведующая лаборатории эпидемиологии и инфекционных заболеваний Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, 100133, Узбекистан, Ташкент, ул.Заковат, 2
Т. 90 9253802

E-mail: d.urunova@yandex.com

Urunova Dilbar Makhmudovna, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Epidemiology and Infectious Diseases of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases
100133, Uzbekistan, Tashkent, Zakovat St., 2

Блок 2. Информация об авторах

Ахмеджанова Зульфия Исмаиловна доктор медицинских наук, в.н.с лаборатории физиологии иммунитета
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
100060, Узбекистан, г. Ташкент, ул Я. Гулямова 74

Akhmedjanova Zulfiya Ismailovna

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Immunoregulation
ID: C20140901160953

mail: doc.zulfiya@gmail.com

Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

100060, Uzbekistan, Tashkent, YA Gulamova 74

Каримов ДониёрАлишер угли Ассистент кафедры предметов терапевтического направления #1, Ташкентский Государственный Стоматологический Институт

ул. Миллий Бог, 264, Ташкент, 111221, Узбекистан

Узбекистан, Ташкент, ул. Махтумкули, 103,

Karimov Doniyor Alisher o'gli

Assistant of the first department of therapeutic subjects, Tashkent State Dental Institute

E-mail: d.karimov@centralasian.uz

Central Asian University: 264, Milliy bog St, Tashkent, 111221, Uzbekistan

Tashkent State Dental Institute: 103, Mahtumkuli St, Tashkent, Uzbekistan

Блок 3. Метаданные статьи

ДИСБАЛАНС ЦИТОКИНОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ
CYTOKINE IMBALANCE IN HIV-INFECTED CHILDREN

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

Дисбаланс цитокинов у ВИЧ-инфицированных детей.

Cytokine imbalance in HIV-infected children.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВИЧ-инфицированные дети, цитокины-IL-4, IL-18, TNF- α и INF- γ , CD4-лимфоциты, иммунодефицит.

Key words: HIV infection, HIV-infected children, cytokines - IL-4, IL-18, TNF- α and INF- γ , CD4 lymphocytes, immunodeficiency.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 0.

16.09.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Глобальный доклад: доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДа[Электронный ресурс] / Организация Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу(ЮНЭЙДС). —2012.—RL:	Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic [Electronic resource] / United Nations Organization on HIV/AIDS (UNAIDS).—2012.—RL: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_en.pdf	http://www.unaids.org/en/media/unaids/
2	Зыков М.В. , Кашталап В.В., Быкова И. С., Хрячкова О. Н., Калаева В.В., Шафранская К. С. , Каретникова В. Н., Барбараш О. Л.1 Клиническое и прогностическое значение сывороточного интерлейкина-18 у больных инфарктом	Zykov M.V. , Kashtalap V.V., Bykova I.S., Khryachkova O.N., Kalaeva V.V., Shafranskaya K.S., Karetnikova V.N., Barbarash O.L.1 Clinical and prognostic significance of serum interleukin -18 in patients with myocardial infarction with st segment elevation. Russian Journal of Cardiology No. 11 (127) 2015, p. 70-74	https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-70-74

	миокарда с подъёмом сегмента st. Российский кардиологический журнал № 11 (127) 2015, с. 70-74		
3	Лындин А.А., Длин В.В., Малиновская В.В., Ружицкая Е.А., Шаповалова Т.Г., Гусева Т.С., Паршина О.В., Бояджан М.Б., Юдин М.Ю., Клиническая нефрология, 2011, с.31-35	Lyndin A.A., Dlin V.V., Malinovskaya V.V., Ruzhitskaya E.A., Shapovalova T.G., Guseva T.S., Parshina O.V., Boyadzhan M.B., Yudin M.Yu., Clinical Nephrology, 2011, pp. 31-35	https://nephrologyjournal.ru/ru/archive/edition/7045
4	Покровский, В. И. ВИЧ-инфекция и СПИД / В. И. Покровский. -М.: Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2010. — 192 с.	Pokrovsky, V. I. HIV infection and AIDS / V. I. Pokrovsky. -M.: Publishing group "GEOTAR-Media", 2010. - 192 p.	
5	Рашидова М.А., Даренская М.А., Колесникова Л.И. РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-22, ФНО-А) В ГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ // Современные проблемы науки и образования. — 2022. — № 6-2.	Rashidova M.A., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I. ROLE OF SOME CYTOKINES (IL-1, IL-6, IL-18, IL-22, TNF-A) IN THE GENESIS OF OBESITY // Modern problems of science and education. — 2022. — No. 6-2.	DOI 10.17513/spno.32339

6	Скляр Л.Ф. , Бениова С.Н., Маркелова Е.В., Боровская Н.А., Елисеева В.С., ВИЧ-инфекция: иммуногенез, диагностика, лечение и профилактика Учебное пособие. 2017, с.96.	Sklyar L.F. , Beniova S.N., Markelova E.V., Borovskaya N.A., Eliseeva V.S., HIV infection: immunogenesis, diagnosis, treatment and prevention Textbook. 2017, p.96.	https://science-education.ru/ru/article/view?id=32339
7	Сотниченко С.А. Особенности продукции цитокинов при ВИЧ-инфекции. Успехи современного естествознания. – 2006. – № 5 – С. 13-15	Sotnichenko S.A. Features of cytokine production during HIV infection. Advances of modern natural science. – 2006. – No. 5 – P. 13-15	https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=10310
8	Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. ИНТЕРЛЕЙКИН*18 И ЕГО РОЛЬ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ Медицинская Иммунология.2005, Т. 7, № 4, стр 355-364	Yakushenko E.V., Lopatnikova Yu.A., Sennikov S.V. INTERLEUKIN*18 AND ITS ROLE IN THE IMMUNE RESPONSE Medical Immunology.2005, Vol. 7, No. 4, pp. 355-364	https://doi.org/10.15789/1563-0625-2005-4-355-364
9	Iannello A, Samarani S, Debbeche O, Tremblay C, Toma E, Boulassel M, et al.	Iannello A, Samarani S, Debbeche O, Tremblay C, Toma E, Boulassel M, et al.	https://www.researchgate.net/publication/26717062

	Role of interleukin-18 in the development and pathogenesis of AIDS. AIDS Rev. 2008 Nov 30;11:115–25.	Role of interleukin-18 in the development and pathogenesis of AIDS. AIDS Rev. 2008 Nov 30;11:115–25.	
10	Kak G, Raza M, Tiwari BK. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases. Biomol Concepts. 2018;9(1):64–79	Kak G, Raza M, Tiwari BK. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases. Biomol Concepts. 2018;9(1):64–79	https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0007
11	Kedzierska K, Crowe SM. Cytokines and HIV-1: Interactions and clinical implications. Antivir Chem Chemother. 2001;12(3):133–50.	Kedzierska K, Crowe SM. Cytokines and HIV-1: Interactions and clinical implications. Antivir Chem Chemother. 2001;12(3):133–50.	https://doi.org/10.1177/095632020101200301
12	Kuhn L, Coutoudis A, Moodley D, Mngqundaniso N, Trabattoni D, Shearer GM, et al. Interferon-gamma and interleukin-10 production among HIV-1-infected and uninfected infants of HIV-1-infected mothers. Pediatr Res. 2001;50(3):412–6.	Kuhn L, Coutoudis A, Moodley D, Mngqundaniso N, Trabattoni D, Shearer GM, et al. Interferon-gamma and interleukin-10 production among HIV-1-infected and uninfected infants of HIV-1-infected mothers. Pediatr Res. 2001;50(3):412–6.	https://doi.org/10.1203/00006450-200109000-00018

13	Roff SR, Noon-Song EN, Yamamoto JK. The significance of interferon- γ in HIV-1 pathogenesis, therapy, and prophylaxis. Front Immunol. 2013;4(DEC):1–11.	Roff SR, Noon-Song EN, Yamamoto JK. The significance of interferon- γ in HIV-1 pathogenesis, therapy, and prophylaxis. Front Immunol. 2013;4(DEC):1–11.	http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2013.00498
14	Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1).	Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1).	http://dx.doi.org/10.1038/s41392-023-01471-y
15	Szymańska B, Jurkowska K, Knysz B, Piwowar A. Differences in Expression of Selected Interleukins in HIV-Infected Subjects Undergoing Antiretroviral Therapy. Viruses. 2022 May;14(5).	Szymańska B, Jurkowska K, Knysz B, Piwowar A. Differences in Expression of Selected Interleukins in HIV-Infected Subjects Undergoing Antiretroviral Therapy. Viruses. 2022 May;14(5).	https://www.mdpi.com/1999-4915/14/5/997/htm
16	Thudium RF, Ringheim H, Ronit A, Hoel H, Benfield T, Mocroft A, et al. Independent Associations of Tumor	Thudium RF, Ringheim H, Ronit A, Hoel H, Benfield T, Mocroft A, et al. Independent Associations of Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-1	http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.668113

	Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-1 Beta With Radiographic Emphysema in People Living With HIV. Front Immunol. 2021;12(April):8–15.	Beta With Radiographic Emphysema in People Living With HIV. Front Immunol. 2021;12(April):8–15.	
17	Vaidya SA, Korner C, Sirignano MN, Amero M, Bazner S, Rychert J, et al. Tumor necrosis factor α is associated with viral control and early disease progression in patients with HIV type 1 infection. J Infect Dis [Internet]. 2014;210(7):1042–6.	Vaidya SA, Korner C, Sirignano MN, Amero M, Bazner S, Rychert J, et al. Tumor necrosis factor α is associated with viral control and early disease progression in patients with HIV type 1 infection. J Infect Dis [Internet]. 2014;210(7):1042–6.	https://doi.org/10.1093/infdis/jiu206
18	Wang Z, Shang H, Jiang Y. Chemokines and chemokine receptors: Accomplices for human immunodeficiency virus infection and latency. Front Immunol[Internet]. 2017;8(OCT):1–12.	Wang Z, Shang H, Jiang Y. Chemokines and chemokine receptors: Accomplices for human immunodeficiency virus infection and latency. Front Immunol[Internet]. 2017;8(OCT):1–12.	https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01274

19	Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease. Int J Mol Sci. 2019;20(3).	Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease. Int J Mol Sci. 2019;20(3).	https://dx.doi.org/10.3390/ijms20030649
----	--	--	---