

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-64-69>

АКТИВНОСТЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ 4-1BB/4-1BBL У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ПРИ ГРИППЕ А/Н1N1

МАЛЯРЧИКОВ А.В. *, ШАПОВАЛОВ К.Г.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

Резюме

Цель. Оценить активность сигнального пути 4-1BB/4-1BBL у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1.

Материалы и методы. Обследовали 85 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. Возраст пациентов составил 48 [36; 62] лет. Мужчины составляли 47,8%, а женщины – 52,2%. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ>30, сахарный диабет, ВИЧ, туберкулез, онкопатология. Группу контроля сформировали 15 здоровых доноров. Диагноз грипп А/Н1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»). Методом проточной цитофлуометрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1 Beckman Coulter

(США), определяли плазменную концентрацию 4-1BB.

Результаты. Установили, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 плазменная концентрация 4-1BB увеличивалась в 2,4 раза, у больных нетяжелой пневмонией – в 1,5 раза относительно контрольной группы, что ассоциировано с тяжестью состояния и уровнем летальности.

Заключение. Сигнальный путь 4-1BB/4-1BBL вовлечен в каскад реакций врожденного и адаптивного иммунитета у больных пневмониями при гриппе А/Н1N1, что ассоциировано с тяжестью заболевания и уровнем летальности.

Ключевые слова: 4-1BB; 4-1BBL, грипп А/Н1N1, пневмония, системное воспаление, полиорганная недостаточность.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для цитирования:

Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г. Активность сигнального пути 4-1BB/4-1BBL у больных тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 64-69. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-64-69>

*Корреспонденцию адресовать:

Малярчиков Андрей Викторович, 672000, Россия, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39А, E-mail: malyarchikov@bk.ru
© Малярчиков А.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

4-1BB/4-1BBL SIGNALING PATHWAY IN PATIENTS WITH INFLUENZA A (H1N1) VIRUS-ASSOCIATED PNEUMONIA

ANDREY V. MALYARCHIKOV *, KONSTANTIN G. SHAPOVALOV

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the activity of the 4-1BB/4-1BBL signaling pathway in patients with influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia.

Materials and Methods. Here we enrolled 85 patients (41 males and 44 females, median age 48 (36-62) years) with influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. Among the exclusion criteria were unstable hemodynamics, BMI > 30, diabetes mellitus, HIV, tuberculosis, and cancer. Control group consisted of 15 healthy donors. The diagnosis of influenza A / H1N1 was confirmed by a positive PCR test. Pneumonia was diagnosed according to the Federal Clinical Guidelines «Community-acquired pneumonia in adults». Severity of pneumonia was evaluated by using CURB-65 and SMART-COP scales as well as IDSA/ATS criteria. Plasma concentration of 4-1BB (CD137 or TNFRSF9, an induc-

ible costimulatory receptor expressed on activated T cells and antigen-presenting cells) was determined by flow cytometry.

Results. Patients with moderate and severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia had 1.5- and 2.4 fold-increased concentration of plasma 4-1BB as compared with the healthy controls.

Conclusion. The 4-1BB/4-1BBL signaling pathway, involved in multiple immune reactions, is associated with the severity of influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia.

Keywords: 4-1BB; 4-1BBL; influenza A (H1N1); pneumonia; systemic inflammation, multiple organ failure.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was financially supported by Chita State Medical Academy (Russian Federation).

◀ English

For citation:

Andrey V. Malyarchikov, Konstantin G. Shapovalov. 4-1BB/4-1BBL signaling pathway in patients with influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(1): 64-69. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-64-69>

**Corresponding author:

Dr. Andrey V. Malyarchikov, 39A, Gor'kogo Street, Chita 672090, Russian Federation, E-mail: malyarchikov@bk.ru
©Andrey V. Malyarchikov, et al.

Введение

Важным компонентом развития критического состояния является системное воспаление, патофизиологическим механизмом которого выступает каскад про- и противовоспалительных реакций, индуцирующих гиперцитокинемию, что, в конечном счете, приводит к органной дисфункции. Один из механизмов, приводящих к развитию органной дисфункции, – это каскад молекулярно-генетических взаимодействий систем врожденного и адаптивного иммунитета [1, 2]. При этом используемые сегодня подходы в интенсивной терапии критических состояний позволяют пациентам с органной дисфункцией преодолеть фазу преобладания гипервоспалительных реакций с дальнейшим переходом в компенсаторный противовоспалительный ответ и иммуносупрессию [3, 4]. На сегодняшний день идентифицированы различные молекулярные структуры и сигнальные пути, реализующие реакции врожденного и адаптивного иммунитета. Одним из таких сигнальных путей является путь 4-1BB/4-1BBL.

Сигнальная молекула 4-1BB (CD137) представляет собой костимулирующий фактор, играющий роль в приобретении эффекторной

функции, выживании и развитии памяти Т-клеток. Помимо экспрессии на активированных Т-клетках, 4-1BB также экспрессируется на нескольких типах клеток гемопоэтического происхождения, а также на эндотелиальных и эпителиальных клетках. Экспрессия 4-1BB в большинстве случаев индуцируется активацией, исключение составляют дендритные клетки и регуляторные Foxp3⁺ Т-клетки, которые конститутивно экспрессируют этот антиген [5, 6, 7]. 4-1BBL – лиганд 4-1BB экспрессируется преимущественно на активированных антигенпрезентирующих клетках (АПК) – В-клетках, макрофагах и дендритных клетках. Лигирование 4-1BB либо агонистическим антителом, либо растворимой молекулой 4-1BBL, либо 4-1BBL, экспрессируемым на клетках фибробластов, может костимулировать как CD4, так и CD8 Т-клетки [7]. Связывание 4-1BB с 4-1BBL индуцирует сигналинг, вовлекая факторы, ассоциированные с рецептором TNF (TNF receptor associated factor 1,2,3) TRAF – адаптерные белки, инициирующие построение сигнасомы 4-1BB (CD137) для передачи сигналов в клетку [8]. Кроме того, в образовании сигнасомы 4-1BB вовлечено большое количество факто-

ров, включая убиквитинлигазы, протеазы, киназы и модулирующие белки. Работая скоординированным образом, сигналы в конечном итоге будут способствовать 4-1BB - опосредованной пролиферации и выживанию Т-клеток, наделяя Т-клетки более сильными эффекторными функциями [8]. Показана роль фактора 4-1BB при различной патологии – при вирусных инфекциях [9], экспериментальном сепсисе [10], кроме того, данная молекулярная структура является иммунным чек-пойнтом – точкой приложения таргетной терапии при онкопатологии [6]. Интерес представляет изучение роли сигнального пути 4-1BB/4-1BBL в развитии системного воспалительного ответа у пациентов в критическом состоянии, а также поиск возможных путей коррекции данного состояния.

Цель исследования

Оценить вклад сигнального пути 4-1BB/4-1BBL в развитие системного воспаления у больных пневмониями при гриппе А/Н1N1.

Материалы и методы

Обследовали 85 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. У 16 пациентов с тяжелой пневмонией наступил летальный исход. Пациенты находились на стационарном лечении в период подъема заболеваемости гриппом А/Н1N1 в 2019 году. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №84 от 1.03.2017). Возраст пациентов составил 48 [36; 62] лет. Мужчины составляли 47,8%, а женщины – 52,2%. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ>30, сахарный диабет, ВИЧ, туберкулез, онкопатология. Группу контроля сформировали 15 здоровых доноров. Диагноз грипп А/Н1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»).

Методом проточной цитофлуометрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1 Beckman Coulter (США), определяли плазменную концентрацию молекулы 4-1BB. Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3). Оценка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Краскела-Уоллиса, а также критерий Манна-Уитни при попарном сравнении групп, с применением поправки Бонферрони при оценке значения p .

Результаты

При количественном определении 4-1BB выявили, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация 4-1BB увеличивалась в 2,4 раза ($p = 0,003$) по сравнению с контрольной группой (**таблица 1**). Установили, что у больных нетяжелой пневмонией концентрация 4-1BB увеличивалась в 1,5 раза ($p = 0,02$) по сравнению с контрольной группой, при этом у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация 4-1BB на 38% больше относительно больных нетяжелой пневмонией ($p = 0,008$) (**таблица 1**).

Кроме того, нами установлено, что у больных тяжелой пневмонией с наступившим летальным исходом концентрация 4-1BB в 1,4 раза ($p = 0,01$) больше по сравнению с больными тяжелой пневмонией, у которых летальный исход не наступил, и в 3,2 раза ($p = 0,001$) относительно контрольной группы (**таблица 2**).

Обсуждение

Критические состояния различного генеза могут сопровождаться развитием системного воспаления, ведущим из патофизиологических компонентов которого является про- и противовоспалительный каскад молекулярно-генетических взаимодействий систем врожденного и адаптивного иммунитета [11]. В настоящее время раскрыты различные механизмы генно-молекулярных взаимодействий и установлены сигнальные пути, участвующие в реализации иммунного ответа вследствие инфекции или повреждения [3, 12]. Одним из таких

Показатель Indicator	Тяжелая пневмония Severe pneumonia (n = 30)	Нетяжелая пневмония Non-severe pneumonia (n = 55)	Контроль Healthy volunteers (n = 15)
Медиана и межквартильный интервал Median and interquartile range			
4-1BB пг/мл pg/mL	37,9 (21,0; 89,7) p=0,003 p ₁ =0,008	23,5 (16,1; 41,8) p=0,02	15,7 (7,1; 26,2)

p – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми

p₁ – статистическая значимость различий между группой пациентов с нетяжелой пневмонией и группой пациентов с тяжелой пневмонией

p – statistical significance of differences compared with healthy volunteers

p₁ – statistical significance of differences between the patients with severe and non-severe pneumonia

Таблица 1.

Концентрация 4-1BB у больных пневмониями при гриппе A/H1N1

Table 1.

4-1BB concentration in patients with influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia

Показатель Indicator	Тяжелая пневмония (летальный исход) Severe pneumonia with fatal outcome (n = 16)	Тяжелая пневмония без летального исхода Severe pneumonia without fatal outcome (n = 14)	Контроль Healthy volunteers (n = 15)
Медиана и межквартильный интервал Median and interquartile range			
4-1BB пг/мл pg/mL	51,2 (28,0; 93,5) p=0,001 p ₁ =0,01	35,4 (19,1; 87,4)	15,7 (7,1; 26,2)

p – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми

p₁ – статистическая значимость различий между группой больных тяжелой пневмонией фоне гриппа A/H1N1 у которых летальный исход не наступил

p – statistical significance of differences compared with healthy volunteers

p₁ – statistical significance of differences between the patients with and without fatal outcome

Таблица 2.

Концентрация 4-1BB у больных пневмониями при гриппе A/H1N1 с наступившим летальным исходом в 10-дневный период

Table 2.

4-1BB concentration in patients with pneumonia with fatal influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia

сигнальных путей является путь 4-1BB/4-1BBL [13]. Экспрессия костимулирующего рецептора 4-1BB индуцируется на поверхности активированных Т- и В-клеток, НК-клеток, моноцитов и дендритных клеток. Кроме того, было обнаружено, что 4-1BB экспрессируется не только в иммунных, но и в сосудистых клетках. 4-1BB – положительные кровеносные сосуды были идентифицированы при атеросклеротических поражениях, опухолях и васкулитах, в сосудистых клетках экспрессия 4-1BB зависит от активации [14].

4-1BBL, лиганд 4-1BB, представляет собой мембранный гликопротеин типа II, который экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках, таких как моноциты, макрофаги, дендритные клетки и активированные В-клетки [15]. В качестве лигандов 4-1BB также могут выступать фибронектин, витронектин, ламинин, коллаген VI и галектин-9, однако последствия связывания с этими структурами еще полностью не изучены [8]. После активации

лигандом или агонистическими моноклональными антителами (mAb) 4-1BB посредством связывания с факторами, ассоциированными с рецептором фактора некроза опухоли, включая TRAF1, TRAF2 и TRAF3, образует сигналоому 4-1BB (CD137). Сигналоома способна индуцировать трансубиквитинирование через Ubc13-опосредованное K63-связанное полиубиквитинирование трансформирующего фактора роста (TGFβ) – активированной киназы 1 (TAK1) с последующей активацией ядерного транскрипционного фактора NFκβ и киназ, регулируемых внеклеточными сигналами, посредством ингибитора ядерного фактора каппа-В-киназы β (IKKβ) и NEMO (эссенциального модулятора ядерного фактора-κВ), а также посредством активации пути MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase 1) [13]. Эти сигнальные пути индуцируют экспрессию генов, кодирующих так называемый сурвивин, известный как BIRC5 (baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-

containing 5) и ряд других антиапоптотических белков Vcl-2, Vcl-XL и Vfl-1, кроме того, активация сигнального пути 4-1BB/4-1BBL ингибирует экспрессию проапоптотического фактора Vim [6, 13]. Также показано, что взаимодействие 4-1BB/4-1BBL на поверхности эндотелия приводит к его активации и способствует усилению экспрессии молекул адгезии и провоспалительных цитокинов, включая молекулу адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), молекулу межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), хемотаксический белок моноцитов-1 (CCL2) и интерлейкин-6. Провоспалительные цитокины и молекулы адгезии способствуют привлечению лейкоцитов в участки сосудистого воспаления, усиливая локальный воспалительный ответ [16].

Выявленное нами статистически значимое увеличение плазменной концентрации 4-1BB у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1, ассоциировано с тяжестью заболевания. Что, вероятно, связано с вовлечением сигнального пути 4-1BB/4-1BBL в динамический иммунологический каскад и свидетельствует о генерации системного воспалительного ответа, что подтверждается данными литературы [17, 18, 19]. Однако при этом активация сигнального пути, реализуемого через 4-1BB/4-1BBL взаимодействие, приводит к экспрессии ряда антиапоптотических факторов (BIRC5, Vcl-2, Vfl-1), что во многом отражает активное вовлечение в процесс системного воспалительного ответа регу-

ляторных защитных механизмов, способствующих смене фаз воспалительного процесса и переходу от синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) к компенсаторному противовоспалительному синдрому (CARS) у данной категории пациентов.

Заключение.

Сигнальный путь 4-1BB/4-1BBL вовлечен в каскад реакций врожденного и адаптивного иммунитета у больных пневмониями при гриппе А/Н1N1, что ассоциировано с тяжестью заболевания. При этом, с одной стороны, это дает возможность рассматривать фактор 4-1BB в качестве потенциального биомаркера, с другой стороны, вовлечение сигнального пути 4-1BB/4-1BBL в патогенез критического состояния у данной категории пациентов позволяет рассматривать эти структуры в качестве мишени для таргетной терапии наряду с успешно применяемыми сегодня ингибиторами янус-киназ, цитокиновых рецепторов и антицитокиновыми препаратами.

Коррекция иммунного ответа, возникающего при активации сигнального пути 4-1BB/4-1BBL, посредством применения агонистических и антагонистических моноклональных антител, вероятно, одна из научных перспектив, направленных на разработку новых методов лечения пациентов в критических состояниях.

Литература:

- Crimi E, Cirri S, Benincasa G, Napoli C. Epigenetics Mechanisms in Multiorgan Dysfunction Syndrome. *Anesth Analg*. 2019;129(5):1422-1432. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004331>
- Bomsztyk K, Mar D, An D, Sharifian R, Mikula M, Gharib SA, Altemeier WA, Liles WC, Denisenko O. Experimental acute lung injury induces multi-organ epigenetic modifications in key angiogenic genes implicated in sepsis-associated endothelial dysfunction. *Crit Care*. 2015;19(1):225. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0943-4>
- Черешнев В.А, Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология*. 2012;14(1-2):9-20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20>
- Рубцов М.С., Шукевич Д.Л. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология*. 2019;4:20-30. <https://doi.org/anaesthesiology201904120>
- Croft M, Duan W, Choi H, Eun SY, Madireddi S, Mehta A. TNF superfamily in inflammatory disease: translating basic insights. *Trends Immunol*. 2012;33(3):144-52. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.10.004>
- Etxeberria I, Glez-Vaz J, Teijeira A, Melero I. New emerging targets in cancer immunotherapy: CD137/4-1BB costimulatory axis. *ESMO Open*. 2020;4(Suppl 3):e000733. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000733>
- Vinay D, Kwon B. 4-1BB signaling beyond T cells. *Cell Mol Immunol*. 2011;8(4):281-284 (2011). <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.82>
- Zapata JM, Perez-Chacon G, Carr-Baena P, Martinez-Forero I, Azpilikueta A, Otano I, Melero I. CD137 (4-1BB) Signalosome: Complexity Is a Matter of TRAFs. *Front Immunol*. 2018;9:2618. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02618>
- Lin GH, Sedgmen BJ, Moraes TJ, Snell LM, Topham DJ, Watts TH. Endogenous 4-1BB ligand plays a critical role in protection from influenza-induced disease. *J Immunol*. 2009;182(2):934-947. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.2.934>
- Bang BR, Kim SJ, Yagita H, Croft M, Kang YJ. Inhibition of 4-1BBL-regulated TLR response in macrophages ameliorates endotoxin-induced sepsis in mice. *Eur J Immunol*. 2015;45(3):886-892. <https://doi.org/10.1002/eji.201445174>
- Романова Е.Н, Серебрякова О.М, Говорин А.В., Филев А.П. Полиорганная дисфункция у больных гриппом H1N1/09, осложненным пневмонией. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017;1:107-116. (in Russ).
- Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):160-162. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162>
- Sanchez-Paulete AR, Labiano S, Rodriguez-Ruiz ME, Azpilikueta A, Etxeberria I, Bolaños E, Lang V, Rodriguez M, Aznar MA, Jure-Kunkel M, Melero I. Deciphering CD137 (4-1BB) signaling in T-cell costimulation for translation into successful cancer immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2016;46(3):513-522. <https://doi.org/10.1002/eji.201445388>
- Yuan W, Xu C, Li B, Xia H, Pan Y, Zhong W, Xu L, Chen R, Wang B. Contributions of Costimulatory Molecule CD137 in Endothelial Cells. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(11):e020721. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020721>

15. Jung IH, Oh GT. The roles of CD137 signaling in atherosclerosis. *Korean Circ J*. 2016;46:753-761. <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.46.6.753>
16. Jeon HJ, Choi JH, Jung IH, Park JG, Lee MR, Lee MN, Kim B, Yoo JY, Jeong SJ, Kim DY, Park JE, Park HY, Kwack K, Choi BK, Kwon BS, Oh GT. CD137 (4-1BB) deficiency reduces atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *Circulation*. 2010;121(9):1124-1133. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.882704>
17. Söderström LÅ, Tamawski L, Olofsson PS. CD137: A checkpoint regulator involved in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2018;272:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.007>
18. Xu L, Geng T, Zang G, Bo L, Liang Y, Zhou H, Yan J. Exosome derived from CD137-modified endothelial cells regulates the Th17 responses in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*. 2020;24(8):4659-4667. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15130>
19. Kwon B. Regulation of Inflammation by Bidirectional Signaling through CD137 and Its Ligand. *Immune Netw*. 2012;12(5):176-180. <https://doi.org/10.4110/in.2012.12.5.176>

References:

1. Crimi E, Cirri S, Benincasa G, Napoli C. Epigenetics Mechanisms in Multiorgan Dysfunction Syndrome. *Anesth Analg*. 2019;129(5):1422-1432. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004331>
2. Bomszyk K, Mar D, An D, Sharifian R, Mikula M, Gharib SA, Altemeier WA, Liles WC, Denisenko O. Experimental acute lung injury in-duces multi-organ epigenetic modifications in key angiogenic genes impli-cated in sepsis-associated endothelial dysfunction. *Crit Care*. 2015;19(1):225. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0943-4>
3. Chereshevnev VA, Gusev EYu. Immunological and pathophysio-logical mechanisms of systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia)*. 2012;14(1-2):9-20. (In Russ). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20>
4. Rubtsov MS, Shukevich DL. Modern extracorporeal methods for critical conditions caused by systemic inflammatory response (review). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019;4:20-30. (In Russ).
5. Croft M, Duan W, Choi H, Eun SY, Madireddi S, Mehta A. TNF superfamily in inflammatory disease: translating basic insights. *Trends Immunol*. 2012;33(3):144-52. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.10.004>
6. Etxeberria I, Glez-Vaz J, Teijeira A, Melero I. New emerging targets in cancer immunotherapy: CD137/4-1BB costimulatory axis. *ESMO Open*. 2020;4(Suppl 3):e000733. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000733>
7. Vinay D, Kwon B. 4-1BB signaling beyond T cells. *Cell Mol Immunol*. 2011;8(4): 281-284 (2011). <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.82>
8. Zapata JM, Perez-Chacon G, Carr-Baena P, Martinez-Forero I, Azpilikueta A, Otano I, Melero I. CD137 (4-1BB) Signalosome: Complexi-ty Is a Matter of TRAFs. *Front Immunol*. 2018;9:2618. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02618>
9. Lin GH, Sedgmen BJ, Moraes TJ, Snell LM, Topham DJ, Watts TH. Endogenous 4-1BB ligand plays a critical role in protection from influenza-induced disease. *J Immunol*. 2009;182(2):934-947. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.2.934>
10. Bang BR, Kim SJ, Yagita H, Croft M, Kang YJ. Inhibition of 4-1BBL-regulated TLR response in macrophages ameliorates endotoxin-induced sepsis in mice. *Eur J Immunol*. 2015;45(3):886-892. <https://doi.org/10.1002/eji.201445174>
11. Romanova EN, Serebryakova OM, Govorin AV, Filev AP. P. Multiple organ dysfunction in patients with influenza H1N1/09 complicated by pneumonia. *The Transbaikal medical bulletin*. 2017;1: 107-116 (in Russ).
12. Safety of Remdesivir and Tocilizumab in COVID-19 Treatment. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):160-162. (In Russ). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162>
13. Sanchez-Paulete AR, Labiano S, Rodriguez-Ruiz ME, Azpilikueta A, Etxeberria I, Bolaños E, Lang V, Rodriguez M, Aznar MA, Jure-Kunkel M, Melero I. Deciphering CD137 (4-1BB) signaling in T-cell costimulation for translation into suc-cessful cancer immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2016;46(3):513-522. <https://doi.org/10.1002/eji.201445388>
14. Yuan W, Xu C, Li B, Xia H, Pan Y, Zhong W, Xu L, Chen R, Wang B. Contributions of Costimulatory Molecule CD137 in Endothelial Cells. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(11):e020721. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020721>
15. Jung IH, Oh GT. The roles of CD137 signaling in athero-sclerosis. *Korean Circ J*. 2016;46:753-761. <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.46.6.753>
16. Jeon HJ, Choi JH, Jung IH, Park JG, Lee MR, Lee MN, Kim B, Yoo JY, Jeong SJ, Kim DY, Park JE, Park HY, Kwack K, Choi BK, Kwon BS, Oh GT. CD137 (4-1BB) defi-ciency reduces atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *Circula-tion*. 2010;121(9):1124-1133. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.882704>
17. Söderström LÅ, Tamawski L, Olofsson PS. CD137: A checkpoint regulator involved in atherosclerosis. *Atheroscle-rosis*. 2018;272:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.007>
18. Xu L, Geng T, Zang G, Bo L, Liang Y, Zhou H, Yan J. Exosome derived from CD137-modified endothelial cells regu-lates the Th17 responses in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*. 2020;24(8):4659-4667. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15130>
19. Kwon B. Regulation of Inflammation by Bidirectional Signaling through CD137 and Its Ligand. *Immune Netw*. 2012;12(5):176-180. <https://doi.org/10.4110/in.2012.12.5.176>

Сведения об авторах

Малыарчиков Андрей Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой симуляционно-тренингового обучения ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).
Вклад в статью: дизайн исследования, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-0559-797X

Шаповалов Константин Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).
Вклад в статью: дизайн исследования, написание статьи
ORCID: 0000-0002-3485-5176

Статья поступила: 26.11.2021г.

Принята в печать: 10.03.2022г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Andrey V. Malyarchikov, MD, PhD, Head of Simulation Training Department Chita State Medical Academy (39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-0559-797X

Prof. Konstantin G. Shapovalov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Critical Care Medicine, Chita State Medical Academy (39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3485-5176

Received: 26.11.2021

Accepted: 10.03.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.