УДК 616.002.082.012.014

Маслянко Р.П., д.б.н., професор**, Божик Л.Я.,** к.вет.н., ст. викладач,
Пукало П.Я., к.вет.н., в.о. доцента, **Романович М.С.,** к.вет.н., доцент ©
Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького

МЕДІАТОРНІ ФУНКЦІЇ ПОЗАКЛІТИННОГО ЦИТОКІНУ (HMGB1) В ІМУНІТЕТІ БАГАТОКЛІТИННИХ ОРГАНІЗМІВ

Метою огляду є узагальнення сучасних літературних даних, присвячених вивченню медіаторної функції позаклітинних цитокінів типу HMGB1 в імунітеті багатоклітинних організмів. Результати показали, що більшість досліджень з цього питання проведено на мишах і моделях in vitro, проте є всі підстави для ширшого вивчення ролі HMGB1 на людях і сільськогосподарських тваринах.

Ключові слова: *позаклітинні цитокіни, медіаторна роль, лабораторні тварини, моделі in vitro, імунітет.*

Механізми, що забезпечують захист багатоклітинних тварин від чужорідних (ушкоджуючих) агентів, належать до двох взаємозв'язаних систем – природженому та адаптивному імунітету. Природжений імунітет включається в роботу негайно після пошкодження, виконуючи першу лінію оборони – неспецифічної резистенції. Адаптивний (специфічний, клонований) імунітет формується через певний час, який потрібний для розвитку лімфоцитарних реакцій на епітопні деталі ушкоджуючи молекул, названих антигенами.

Чужорідні фактори попадають в організм із зовнішнього середовища (їх називають Pathogen Associoted Molekular Patterns (PAMP), або діють в середині (їх назвали Damage Associoted Molekular Patterns – DAMP) [9].

PAMP появляються при старінні тканин, накопиченні некротичних мас, клітинному апоптозі чи інфекціях. Першими клітинами, що реагують на пошкодження є епітеліоцити шкіри та мукозального тракту, однак вирішальна роль належить запаленню, що розвивається при вторгненні чужорідних агентів у субепітеліальну тканину [9].

Закони запалення однакові для стерильної травми та інфекційного походження. Це – каскад реакцій, який обслуговується компонентами тканинної рідини, плазми, лейкоцитів, ендотелію та клітинами сполучної тканиною. Під впливом ушкодження із клітин запалення виділяються фактори, що передають сигнал про небезпеку іншим (сусіднім) клітинам. Такі фактори названо «алярмінами» (від англ. alarm – тривога) [30] або (менш популярним терміном) ендокінами [18].

У нещодавно представленому огляді [9] наведено дані про 13 алярмінів. Разом з тим багато молекул моно- і полінуклеарних фагоцитів, еозинофілів, епітеліальних ендотеліальних клітин відповідають поняттю «алярміни», тому можна очікувати, що список алярмінів буде зростати. Концепція про алярміни

© Маслянко Р.П., Божик Л.Я., Пукало П.Я., Романович М.С., 2013

була запропонована незабаром після відкриття медіаторних (цитокінових) властивостей білку, відомого під трьома назвами – амфотерин, HMG1 або (сучасний термін) HMGB1 (High Mobility Group Box1).

При вивченні «пізніх» медіаторів септичного синдрому (системного запалення) в 1999 році H.Wang і співавтор [45] в дослідах на білих мишах показали, що прозапальні «ранні» цитокіни – фактор некрозу пухлин α (ФНПα) і інтерлейкін - 1β (ІЛ-1β) – зв'язані лише з ранньою фазою сепсису, оскільки їх сироватковий рівень швидко знижується, а нейтралізація їх активності через 1-3 години після введення смертельної дози ліпополісахаридного ендотоксину (ЛПС) не спасає тварин від загибелі. Тривала (8-16 годин) інкубація мишачих макрофагів з ЛПС, ФНПα і ІЛ-1β супроводжувалась появою позаклітинного білку, амінокислотний склад якого відповідав HMG1 [45,46]. Введення рекомбінованого HMG1 відтворювало багато ознак сепсису, включаючи гарячку, пошкодження бар'єрної функції кишечника, респіраторний дистрес – синдром і численну органну недостатність [47]. Ці спостереження показали, що HMG1 є пізнім медіатором запалення, який має важливе значення в природженому імунітеті.

HMG1 за своєю структурою відноситься до групи хромосомних білків, здатних зв'язувати гепарин [10, 33]. Молекулярна маса HMG1 складає біля 30 кДа, має високу електрофоретичну рухливість, ідентичність його амінокислотного складу у всіх ссавців складає більше 99% [11]. Молекула HMG1 включає три домени: два з них (A і B) мають позитивний заряд, третій (C) має негативний заряд [11, 24]. Знаходячись всередині ядра, HMG1 бере участь у стабілізації нуклеусом і регулюють транскрипцію генів [10]. Присутність HMG1 на клітинних мембранах сприяє росту нейронних паростків, хемотаксису гладком'язевих клітин і метастазуванню пухлинних клітин [8]. Медіаторні властивості зв'язані з β-доменом, α-домен відповідно гальмує біологічну активність позаклітинної форми HMG1 [26,48]. Миші, наковтані hmgb1-геном, гинуть незабаром після народження [14a].

HMG1 пасивно виділяються при некрозі майже всіх ядерних клітин. Це спостерігається при запаленні, травмі та при пошкодженні клітин цитотоксичними Т-лімфоцитами [22]. Вивільнення HMG1 із апоптозних клітин утруднено, що може бути однією з причин їх інертності при запальних реакціях. Лише при надлишку апоптозу присутність позаклітинного HMG1 стає помітним, викликаючи активацію ефекторів запалення [11].

Крім пасивного виділення, HMG1 може активно секретуватися клітинами. Його джерелом служать передусім мононуклеарні фагоцити – моноцити, макрофаги [47], які до цих пір залишаються головним об'єктом для вивчення активного вивільнення HMG1. До інших клітин, здатних секретувати HMG1, відносяться дендритні клітини, ендокринні клітини гіпофізу, ентероцити, гепатоцити, епідермальні клітини [11, 24]. Секреція HMG1 відбувається незвичайним шляхом – без участі ендоплазматичного ретикулума та апарату Гольджі. При стимуляції ядерний HMG1 піддається структурній перебудові – відбувається ацетилювання [13,19], фосфорилювання або метилювання [21], його позитивно заряджених групувань. Нейтралізація дозволяє HMG1

відокремитися від ядерної ДНК і переміститися до секреторних гранул цитоплазми.

Секреція HMG1 викликає ряд факторів: бактеріальні продукти (ЛПС) [47], прозапальні цитокіни [47], форболміристатацетат [34], малі нетоксичні дози перекису водню. С-реактивний білок, ЛПС стимульована секреція може бути опосередкована прозапальними цитокінами [50]. Зокрема, було відмічено, що присутність ІЛ-1β, ІНФ-γ і ФНПα HMG1-активація макрофагів відбувається сильніше [35].

В ряді робіт встановлено цитокінову функцію HMG1. Так, виділяючись із клітин HMG1 діє на сусідні клітини, навіть віддалені, виступаючи в ролі прозапального чи імунного ефектора. Контакт з HMG1 посилює адгезивність моноцитів і макрофагів, які починають секретувати «ранні» цитокіни та інші медіатори запалення [32,33,49]. Впливаючи на незрілі дендритні клітини, HMG1 викликають їх хемотаксис, підвищують експресію поверхневих СД-маркерів, посилюють здатність до презентації антигенів і підвищують продукцію цитокінів [48]. Діючи на ендотеліальні клітини HMG1 підвищують експресію адгезивних молекул (ICAM-1, ЦСАМ-1), які беруть участь у запальних процесах [40].

На відміну від малоактивного HMG1, отриманого в рекомбінантній бакуловірусній системі еукаріотичних клітин HMG1, виділений із мозку тварин, служить могутнім індуктором секреторної реакції макрофагів [34].

Механізми, які застосовують HMG1 для активації клітин, недостатньо вивчені. Припускають, що в цьому повинні брати участь HMG1-рецептори, різні протеїн-кінази, нуклеарний фактор NF-KB, і можливо, інші регулятори транскрипції [11,17,24,28,31,42].

В серії робіт присвячено кооперації HMG1 з Toll-подібними рецепторами (TLR). На моделі мишачих макрофагів і гепатоцитів показана участь TLR-2 і TLR-4 в медіаторній активності HMG1 [23,41]. Приблизно те ж саме відбувається з HMG1-залежним рецепторним «вибухом» нейтрофілів [20]. Однак є дані, отримані на TLR-2 і TLR-4-нокаутованих мишах, в яких не підтверджено значення TLR для HMG1 – залежних реакцій [25].

Особливого значення мають роботи, присвячені ролі HMG1 в патології. Проведені останнім часом дослідження показали, що вільний (позаклітинний) HMG1 бере участь у всіх фазах запалення, починаючи від пошкодження і закінчуючи репараційю. Він здатний активувати ендотеліальні клітини та їх попередників, що визначає певний внесок HMG1 в ангіогенез при патологічних процесах [15, 28, 40].

Неодноразове підвищення в циркулюючій крові HMG1 спостерігали при експериментальному некрозі клітин підшлункової залози, а також у хворих різними аутоімунними патологіями [44], при травматичному (геморагічному) шоці [51], оксигенному пошкодженні легень [43], відторгненні трансплантатів [43], пошкодженні органів, зв'язаних з тромбозом [23]. При хронічному гломерунефриті рівень HMG1 корелював з вмістом таких прозапальних факторів як: С-реактивний білок, ФНПα, ІЛ-6, являючись показником активності, тяжкості та наслідків ниркових хвороб [14].

Вміст HMG1 підвищений у сироватці крові, синовіальній рідині та суглобових тканинах хворих ревматоїдним артритом [4,23,65,73], в синовіальній оболонці суглобів мишей і щурів з колагеніндукованим артритом [7], в епідермісі та сполучнотканинному шарі (дермі) і в дрібних слинних залозах при синдромі Шегрена [19]. Аутоантитіла до HMG1реєструються в складі перинуклеарних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (p-ANKA) і можуть бути використані для характеристики аутоімунних захворювань [35, 61, 62 ,69].

Є дані про те, що HMG1 може бути одним із факторів ліпідного переродження артеріальної стінки, підтримуючи хронічне запалення в атеросклеротичній бляшці [20, 27].

Подібно до інших цитокінів HMG1 в малих дозах є корисний для організму. Так, при введенні HMG1 за 1 годину до ішемії – реперфузії печінки та дозозалежну дію, знижуючи рівень біохімічних маркерів ушкодження печінки та цитокінів (ФНПα і ІЛ-6) [5]. Протективну дію HMG1 спостерігали також при ЛПС – ендотоксинемії мишей, коли введення цього білку перед ін'єкцією ЛПС викликало толерантність до ендотоксину [8].

Разом з тим, відомі препарати, які блокують секрецію HMG1 чи нейтралізують його активність. Вони захищають мишей від летальної ендотоксинемії та сепсису. Навіть якщо їх ін'єкції проводяться через 24 години після введення ЛПС чи перфорації сліпої кишки [46, 47, 50].

Для нейтралізації HMG1 використовують анти- HMG1, анти-B) – антитіла або конкурентне зв'язування RAGE-рецепторів із вільним A-доменом [50, 51]. Антитіла проти B-домена захищають мишей від летальної дії HMG1 і знижують загибель від летальної ендотоксемії та сепсису [26]. Ці дані дозволяють надіятися, що арсенал способів лікування місцевого та системного запалення у вищих тварин і людини може в швидкому часі розшириться за рахунок появи препаратів, дія яких направлена на пригнічення медіаторної активності HMG1.

На заключення слід відмітити, що розподіл імунітету на природжений і адаптивний відбулося на початку минулого сторіччя після затвердження імунітетної стратегії запалення та відкриття антитіл. Природжений імунітет служить першою лінією оборони і першою фазою імунної відповіді на антигени. Його розвиток визначається комплексом взаємозв'язаних і взаємообумовлених реакцій, про що свідчать численні роботи, виконані більш ніж за сторічний період. Слідом за епітеліальними клітинами шкіри та слизових оболонок в роботу включається субепітеліальні тканини. Реагуючи на пошкодження, макрофаги та інші антигенпрезентуючі клітини продукують медіатори, які діючи за естафетним принципом, збуджують численну кількість захисних механізмів. Сюди відносяться реакція ендотелію, лейкоцитів, фібробластів, комплементу та інших ферментних систем плазми крові. Значну роль відіграють мультилігантні рецептори, що постійно реагують з патогенними агентами. Перетворюють їх сигнали у клітинні ефекти. Так, наприклад, ведуть себе Toll-рецептори, сприймаючи різні чужорідні молекули (в тому числі мікробні антигени) [1,2-4], а також RAGE-рецептор, який став відомий імунологам після відкриття медіаторних функцій позаклітинного HMG1 [12].

Головним фактором, який забезпечує природний імунітет, є запалення. Його індикаторами є багато компонентів, які експресуються на запальних клітинах або виділяються із них активно чи пасивно. Сюди відносяться прозапальні цитокіни, адгезивні рецептори, С-реактивний білок та інші гострофазні білки. Всі вони в тій чи іншій мірі свідчать про активність запалення та використовуються для судження про стан природженого імунітету.

Більшість досліджень, присвячених HMG1 виконані на мишах і моделях in vitro, але є підстави для більш широкого вивчення позаклітинного (вільного) HMG1 у сільськогосподарських тварин і людини. Це буде корисним передусім для уточнення патофізіологічної функції HMG1 при різних патологіях (в тому числі при сепсисі та хронічних запаленнях організму). Наявність інструментів для кількісної оцінки HMG1, а саме – тест-систем для імуно-ферментного HMG1-аналізу, зроблять такі дослідження перспективними.

Література

1. Байракова А.П. Роль и биологическое значение Toll-подобных рецепторов в антиинфекцыонной резистентности организма / Л.П. Байракова, Е.А. Воропаева, С.С. Афанасьев // Вестн. РАМН. – 2008 – № 1. – С. 45 – 54.

2. Маслянко Р.П. Роль цитокінів і інтерлейкіна 1 в організмі тварин / Р.П. Маслянко, Ю.Р. Кравців // Наук. вісник ЛНАВМ. – 2005 – Т. 7, № 1. – С. 177 – 181.

3. Маслянко Р.П. Медіатори системи імунітету тварин / Р.П. Маслянко, О.І. Геневич, Т.С. Матвіїшин // Наук. вісник ЛНАВМ. – 2005 – Т. 7, № 1. – С. 142 – 150.

4. Маслянко Р.П. Toll-подібні рецептори. Нові важливі компоненти імунітету / Р.П. Маслянко, Ю.Р. Кравців // Наук. Вісник ЛНАВМ. – 2006. – Т.8. (28), С. 92 – 98.

5. Маянский А.Н. Реактивность и медиаторные функции интестинальных эпителиоцитов в системе мукозального гомеостаза / А.Н. Маянский, И.В. Маянская // Иммунология. – 2004. – N3 – С. 185-192.

6. Пичугина Л.В. Внутриклеточные цитокины: проблемы детекции и кленическое значение / Л.В. Пичугина, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2008. – N1. – С. 55 - 63.

7. Anderson U. HMG1 is a potent trigger of arthritis / U. Anderson, H. Erlandsson-Harris // J. Intern. Med. – 2004. – v. – 255, p. 347 – 350.

8. Ardoin S.P. The role of cell death in the pathogenesis of autoimmune disease: HMG1 and intercellular mediators of inflammation / S.P. Ardoin // Med. Rheumat. – 2008. – V. 18. – P. 319 – 326.

9. Bianchi M.E. DAPMs, PAPMs and alarmins: all we need to know about danger / M. E. Bianchi // J. Leukoc. Biol. – 2007. – V. 81. – P. 1-5.

10. Bianchi M. E. HMG proteins: dynamic players ingene regulation and differentiation / M. E. Bianchi, A. Agresti // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2005. – V. 15. – P. 496 – 506.

11. Bianchi M.E. High – mobility group box 1 (HMG1) protein at the crossroats between innate and adaptive immunity A.A. Manfredi // Immunal. Rev. – 2007. – V. 220. – P. 35 – 46.

12. Bierhaus A. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation and products / A. Bierhaus, P.M. Humpert, M. Morcos // J. Mol. Med. – 2005. – V. 83. – P. 876 – 886.

13. Bonaldi T. Monocytic cell hyperacetylate chromatin protein HMG1 to redirect in towards secretion / T. Bonaldi, F. Talamo // EMBO J. – 2003. – V. 22 – P. 5551 – 5560.

14. Bruchfeld A. High – mobility group box protein 1 correlates with renal function in chronic kidney disease / A. Bruchfeld // Mol. Med. – 2008. – V.14 – P. 109 – 115

15. Chavakis E. High – mobility group box 1 activates integrin – dependent homing of endothelial progenitor cells / E. Chavakis, A. Hain // Clin. Re. – 2007. – V.100. – P. 204 – 212.

16. Ek M. Increased extracellular levels of the novel npoinflammatory cytokine high mobility group box chromosomal protein 1 in minor alivary glands of patients with siogrens syndrome / M. Ek, K. Popovic // Arhtr. And Rheum. – 2006. – V. 54. – P. 2289 – 2294.

17. Fan J. Hemorrhagic shock induces NAD (P) H oxidase activation in neutrothils role of HMGB1 – TLR4 signaling / J. Fan // J. Immunol. – 2007. – V. 178. – P. 6573 – 6580.

18. Foell D. Mechanisms of disease : a “DAMP” view of inflammatory arthritis / D. Foell, H. Wittkowski, J. Roth // Nat. Clin. Pract. Rhev. – 2007. – V. 3. – P. 382 – 390.

19. Gardella S. The nuclear protein HMGB1 is secreted by monocytes via a non-classical, vesicle-mediated secretory pathway / S.Gardella // EMBO Rep. – 2003. – V. 3. – P. 993 – 1001.

20. Inoe K. HMGB1 exspression by activated vascular smooth muscle cells in advanced human atheroscterosis plagues / K. Inoe, K. Kawahora, K. Biswas et al. // Cardiovask. Pathol. – 2007. – V.16. – P. 136 – 143.

21. Jto J. Post – translational methylation of high mobility group box 1 (HMGB1) causes its cytoplasmic localization in neutrophils / J. Jto, J. Fukazama, M. Yoshida // J. Biol. Chem. – 2007. – V.282. – P. 1636 – 1648.

22. Jto N. Cytolytic cells induce HMGB1 release from melanoma cell line / N. Jto, R. A. De-Marco, R. B. Mailliard // J. Leukocyte Biol. – 2007. – V. 81 – p. 75 – 83.

23. Izuishi K. Cutting adge: high – mobility group box 1 preconditioting protects against liver ischemia – reperfusion injury / K. Izuishi, A. Tsung, G. Jeyebalan // J. Immunal. – 2006. – V.176 – P. 7154 – 7158.

24. Klune J. R. HMGB1: entogenous danger signaling / J. R. Klune, R. Dhapar, J. Cardinal // Mol. Med. – 2008 – V.14 – P. 476 – 484.

25. Kokkola R. Successful treatment of collagen – induced arthritis in mice and rats by targeting extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 activity / R. Kokkola, E. Sundbery, A. Aveberger // Arthr. Rheum. – 2003 – V. 48. – P. 2052 – 2058.

26. Li J. Structural basis for the inflammatory cytokine actirity of high mobility group box 1 // Mol. Med. – 2003. – V. 9. – P. 37 – 45

27. Li W. Role of HMGB1 in cardiovascular disease / W. Li, A. W. Sama // Curr. Opin. Pharmacol. – 2006. – V.6. – P. 130 – 135.

28. Mitola S. Cutting adge: extracellular high mobility group box 1 protein is a proangiogenic cytokine / S. Mitola, M. Belleri // J. Immunal. – 2006. – V. 176. – P. 12 - 15.

29. Moser B. Blockade of RAGE suppresses alloimmune reactions in vitro and delays allograftrejection in murine heart transplantation / B. Moser // A. J. Transplant. – 2007. – V.7. – P. 293 – 302.

30. Oppenheim J. J. Alarmis: chemotactic activators of immune response / J. J. Oppenheim, D. Yang // Curr. Opin. Immunol. – 2005. – V.17. – P. 350 – 365.

31. Palumbo R. Cells migrating to sites of tissue damage is response to the danger signal HMGB1 require NF-Koppa B activation / R. Palumbo, B. G. Golvez // J. Cell. Biol. – 2007. – V.179. – P. 33 – 40.

32. Ren D. Role of inducible nitrit oxide synthase expressed by alveolar mucrophages in high mobility group box 1 – induced acute lung injury / D. Ren, R. Sun, S. Wang // Inflamm. Res. – 2006. – V.53. – P. 207 – 215.

33. Rouhiainen A. Regulation of monocyte migration by amphoterin (HMGB1) / A. Rouhiainen, J. Kuja-Panula, E. Wilkman // Blood. – 2004. – V.104 – P. 1174 – 1182.

34. Rouhiainen A. Pivotal advance: analysis of proinflammatory activity highly purified eukaryotic trecombinant HMGB1 (amphoterin) / A. Rouhiainen, S. Tumova, L. Valmu et al. // J. Leukoc. Biol. – 2007. – V. 81 – P. 49 – 58.

35. Sha Y. HMGB1 develops enhanced proinflammatory activity by binding to cytokine / Y. Sha, J. Zmijemski, Z. Xu, E. Abraham // A. J. Pathol. – 2008. – V.180 – P. 2531 – 2537.

36. Sobajima J. High mobility group (HMGB1) non-histone chromosomal proteins HMGB1 and HMG2 are significant targetantigens of perinuclear antitis / J. Sobajima, S. Ozaki // Gut. – 1999. – V.44 – P. 867 – 873.

37. Sobajima J. Prevolence and characterization of perinuclear antineutrophil sytoplasmic antibodies (P-ANKA) directed against HMGB1 and HMG2 in ulcerative colitis / J. Sobajima, S. Ozaki // Clin. Exp. Immunol. – 1998. – V.111 – P. 402 – 407.

38. Tang D. Hydrogen peroxide stimulates macrophages and monocytes to actively release / D. Tang, Y. Shi, R. Cang // Leukoc. Biol. – 2007. – V. 81 – P. 741 – 747.

39. Taniguchi N. High mobility group box chromosomal protein 1 plays a role in the pathogenesis of rhematoid arthriyis as a novel cytokine / N. Taniguchi, K. Kawahara, K. Yone // Arthr. and Rheum. – 2003. – V.48. – P. 876 – 385.

40. Treutiger C. J. High mobility group 1 B-box mediates activation of human endothelium / C. J. Treutiger // J. Intern. Med. – 2003. – V. 254. – P. 375 – 385.

41. Uesugi H. Prevalence and characterization of novel pANCA, antibodies to the high mobility group non-histone chromosomal proteins HMGB1 and HMG2 in systemic rheumatic disease / H. Uesugi // J. Rheumatol. – 1998. – V. 25. – P. 703 – 709.

42. Van Beijnum J. R. Confergence and amplification of Toll-like receptor (TLR) and Receptor for advanced glycation and product (RAGE) signaling pathways

via high mobility group B1 (HMGB1) / J. R. Van Beijnum // Angiagenesis. – 2008. – V.11. – P. 91- 99.

43. Van Zoelen M.A. Pulmonary levels of high-mobility group box 1 during mechanical ventilation and ventilator-associated pneumonia / M. A. Van Zoelen, A/ Ishizaka // Shock. – 2008. – V.29. – P. 441 – 445.

44. Voll R.E High mobility group box 1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune disease / R. E. Voll // Isr. Med. Assoc. – 2008. – V.10. – P. 26 – 28.

45. Wang H. HMGB1 as a late mediator of lethal systemic inflammation / H. Wang // A.J. Resp. Crit. Med. – 2001. – V. 164. – P. 1778 – 1773.

46. Wang H. HMGB1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice / H. Wang // Science. – 1999. – V. 285. – P. 248 – 251.

47. Wang H. HMGB1 as a potential therapentic target / H. Wang, R. Goldstein, K. Tracey // Nowartis Found. Symp. – 2007. – V. 280. – P. 73 – 85.

48. Yang D. High mobility group box 1 protein induces of migration and activation of human dendritic cells and acts as an alarmin / D. Yang, Q. Chen // J. Leukoc. Biol. – 2007. – V.81. – P. 59 – 66.

49. Yang H. Reversing established seosis with antagonists of autogenous high mobility group box 1 / H. Yang, M. Ochani, J. Li // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2004. – V.101. – P. 296 – 301.

50. Yang H. The cytokine activity of HMGB1 / H. Yang // J. Leukoc. Biol. – 2005. – V.78. – P. 1 – 8.

51. Yang R. HMGB1 neutralizing antibody ameliorates gut borrier dysfunction and improves survival after hemorrhagic shock / R. Yang, T. Horada // Mol. Med. – 2006. – V.12. – P. 105 – 114.

Summary

The purpose of review is to summarize current published data on the study neurotransmitter functions such as extracellular cytokine HMGB1 in immunity multicellular organisms. The results showed that most of the studies on this issue conducted on mice models and in vitro, but there is every reason for a broader study of the role of HMGB1 in humans and farm animals.

Рецензент – д.б.н., професор Куртяк Б.М.