

## Značaj nekih faktora u patogenezi hemoragijskih groznica

Ivanko Bojić\*, Milorad Pavlović†, Mijomir Pelemiš†, Milomir Đokić\*,  
Vesna Begović\*

Vojnomedicinska akademija, \*Klinika za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, †Institut za infektivne i tropske bolesti „Dr Kosta Todorović“, Beograd

**К л ј у ч н е р е ч и :** hemoragijska groznica, epidemijska, virus; ebola virus; citotoksičnost, imunološka; imunohistohemija; endotel; monociti; citokini.

**Key words:** hantaan virus; hemorrhagic fever, ebola; cytotoxicity, immunologic; immunohistochemistry; endothelium; monocytes; cytokines.

### Uvod

Virusne hemoragijske groznice čine grupu bolesti čiji uzročnici RNK virusi sa omotačem, pripadaju familijama Filo, Arena, Flavi i Bunya virusa (1). O mehanizmima patogeneze hemoragijskih groznica se ne zna ili se relativno malo zna (2, 3).

Za jedne nije jasno da li imunski odgovor poboljšava ili pogoršava tok bolesti (denga) (4), a za druge je imunska reaktivnost udružena sa težinom bolesti i doprinosi letalnom ishodu (Ebola) (5). Nije poznato kako se Hantavirusi u glodarima održavaju i izmiču kontroli imunskog sistema i pred postojanja imuniteta (6).

Jedna od mogućnosti je da se tokom infekcije mutacijom stvaraju nove varijante virusa, što im dozvoljava da se kontinuirano šire. Filogenija Puumala (Hantan) virusa je zvezdolika, što ukazuje na razdvajanje genskih linija i stvaranje novih varijanti virusa (7). Za razliku od glodara oboleli u humanoј populaciji eliminišu Hantavirus, a titar antitela nekoliko nedelja posle bolesti, postepeno opada.

S obzirom na širinu spektra kliničkog ispoljavanja, težinu bolesti i visoku smrtnost, cilj rada je da istakne značaj nekih faktora u patogenezi hemoragijskih groznica, kako bi se boljim razumevanjem ovog problema poboljšao terapijski pristup obolelima.

### Kliničke karakteristike hemoragijskih groznica

Virusne hemoragijske groznice najčešće počinju povišenom telesnom temperaturom, osećajem zime i bolovima u mišićima, dok se prostracija i hemoragijski sindrom ispoljavaju ređe. Kliničkim pregledom se, sa različitom učestalošću i stepenom ispoljavanja, mogu utvrditi još hiperemija konjunktiva, blaga hipotenzija, crvenilo lica i grudnog koša i petehijalna krvarenja u koži. Teške kliničke forme se ispoljavaju slikom šoka i generalizovanog krvarenja, pre svega iz sluznica. Patološke promene se ispoljavaju u više organa, a najčešće u nervnom sistemu, plućima, kostnoj srži, jetri, bubrežima i koži.

Neki znaci bolesti se ispoljavaju ređe, kao što su žutica i insuficijencija jetre, što se viđa kod bolesnika sa groznicom doline Rift, Krimskom-Kongo, Marburg i Ebola groznicom (8). Učestalost respiratornih simptoma kod bolesnika sa hemoragijskom groznicom sa bubrežnim sindromom (HGBS) je češća nego što se registruje (9). Pored zahvaćenosti navedenih organa, kod ovih bolesnika se može ispoljiti i pankreatitis.

Kod bolesnika sa pankreatitisom često se javlja edem pluća i rabdomioliza, što doprinosi povećanju morbiditeta i letaliteta (10). Širok spektar kliničkih ispoljavanja ukazuje na sistemski karakter virusnih hemoragijskih groznica.

### Faktori koji učestvuju u patogenezi hemoragijskih groznica

Brojni su faktori koji utiču na ishod infekcije izazvane virusima hemoragijskih groznica. On zavisi od virulentnosti virusa (11–13), infektivne doze i osobenosti domaćina (14–16). Ciljni organ su najsitniji krvni sudovi. Shodno tome dominantna klinička slika je posledica promena u njihovom permeabilitetu i disfunkciji endotelnih ćelija. Bubrežna insuficijencija i disfunkcija drugih organa u toku bolesti je proporcionalna vaskularnom oštećenju.

#### Citotoksično delovanje virusa

Patološke promene kod obolelih od hemoragijskih groznica imaju sistemski karakter. One, pored drugih faktora, mogu biti posledica citotoksičnog delovanja virusa, što se može potvrditi nalazom virusa ili njihovih antigena u ćelijama i tkivima zahvaćenih organa (12, 17, 18).

Tako je kod obolelog od Lassa groznice sa neurološkim manifestacijama nađeno prisustvo virusa u likvoru (11). Smatra se da virus može perzistirati u centralnom nervnom sistemu i doprineti neuropatogenezi bolesti. U *in vitro* uslovima pokazano je da virus denge može da perzistira u limfoblastoidnim ćelijama koje su transformisane Epstein-Barr virusom. Većina inficiranih ćelija je morfološki nepromenjena i u njima se ne odvija replikacija virusa. Neke ćelije u kojima je prisutno nekoliko virusnih čestica podležu apoptozi (12). Kod obolelih od argentinske hemoragijske groznice ispitivane su ultrastrukturne promene u epitelnim ćelijama distalnih tubula i sabirnih kanalića bubrega (17). Rezultati su pokazali prisustvo velikog broja citoplazmatskih granula, koje nastaju pupljenjem virusa iz endoplazmatskog retikuluma. Prisustvo granula je koincidiralo sa teškim oštećenjem ćelija, što je vodilo u nekrozu i deskvamaciju, i to onih ćelija gde je nađen veliki broj antigena virusa. Na osnovu ovih nalaza zaključeno je da su oštećenja ćelija kod argentinske hemoragijske groznice izazvana direktnim delovanjem virusa na inficirane ćelije (17), a što je pokazano i na animalnom modelu (18).

U hantavirusnoj infekciji atigeni virusa su nađeni u epitelnim i endotelnim ćelijama bubrega kod bolesnika sa HGBS (13, 19). Kod bolesnika sa hantapulmonalnim sindromom (HPS) većina antigena je lokalizovana u endotelnim ćelijama posebno malih krvnih sudova i u histiocitima (20, 21). Imunofluorescencijska ispitivanja tkiva su pokazala različitu intracelularnu lokalizaciju virusnih proteina (22). Nalaz antigena bio je najizraženiji u plućima, a manje virusnih antigena je nađeno u bubrežima, srcu, jetri i limfnom tkivu. Nukleokapsidni protein virusa je pretežno lokalizovan u Goldžijevom kompleksu ćelija ispitivanih tkiva (21, 22). Kod obolelih od žute groznice sa fatalnim ishodom ispitivano je prisustvo antigena virusa u jetri, bubrežima i srcu. U citoplazmi hepatocita, Kupferovim ćelijama, epitelnim ćelijama bubrega i miofibrilama miokarda nađeni su atigeni virusa. Ovi nalazi ukazuju da se virus replikuje i u

drugim organima, a ne samo u jetri (23, 24). Smatra se da pojedini produkti gena virusa, kao što su glikoproteini omotača virusa, mogu direktno da utiču na nastanak disfunkcije ciljne ćelije i doprinesu patogenezi bolesti. Glikoproteini Marburg i Ebola virusa reaguju u ćelijama sa sintetskim i metaboličkim produktima i doprinose nastanku ćeljske disregulacije (25). U *in vitro* studijama pokazano je da se glikoprotein Ebola virusa brzo prerađuje i eliminiše iz inficiranih ćelija, dok se, na primer, protein-40 nakuplja u ćelijama. Istraživanja su pokazala da je glikoprotein redovno prisutan u hepatocitima, ćelijama kore nadbubrega, fibroblastima, retikularnim i epitelnim ćelijama, ali nije nađen u makrofagima i monocitima. Različita lokalizacija glikoproteina može biti od značaja za patogenezu hemoragijske groznice izazvane Ebola virusom (26). Smatra se da interakcija ovog i drugih proteina sa imunskim sistemom ima ključni značaj za povećanje virulencije virusa (8).

#### Osobnosti domaćina

Domaćin nije samo posmatrač sopstvene infekcije. Intenzitet interakcije elemenata imunskog sistema i infektivnog agensa je odlučujući za ishod infekcije. Osobe nosioci određenih genskih alela mogu pokazivati povećanu osetljivost na ispoljavanje bolesti izazvane virusima hemoragijskih groznica (27, 14). Pored ovoga, značajnu ulogu imaju endotelne (28) i mononuklearne ćelije (15), citokini (29) i drugi humoralni činioci (30).

#### Ćelije endotela

Da li endotelne ćelije započinju, a mononuklearne završavaju proces patogeneze hemoragijske groznice izazvane virusima, jedno je od osnovnih pitanja u razmatranju patogeneze hemoragijskih groznica. Kod obolelih od infekcije izazvane Hantavirusom endotelne ćelije ispoljavaju disfunkciju u održavanju barijere između vaskularnog i intersticijalnog prostora, posebno bubrega i pluća, iako svetlosna mikroskopija i ultrastrukturne studije pokazuju da su one intaktne. Imunohistoemijske analize su pokazale prisustvo antigena Hantavirusa u endotelnim ćelijama malih krvnih sudova, a posebno u plućima (28). Molekule integrina  $\alpha_1\beta_3$  i  $\alpha_{v\beta_3}$ , obično prisutne na endotelnim ćelijama i trombocitima, mogu da objasne tropizam hantavirusa za endotel. One ne objašnjavaju mehanizme koji dovode do povećane kapilarne propustljivosti (31, 32), ali su odgovorne za nastanak infekcije endotelnih ćelija virusom. Na glikoproteinima  $G_1$  i  $G_2$  virusa postoje mesta koja se vezuju za  $\beta_3$  integrine (33), čime se objašnjava vezivanje virusa i infekcija endotelnih ćelija kapilara pluća u bolesnika sa HPS (34). Pored toga, endotelne ćelije poseduju i adhezijske molekule koji su uključeni u međućeljsku komunikaciju. Cirkulišuće forme ovih molekula su nađene i kod zdravih osoba. Povećanje njihove koncentracije kod obolelih od virusne hemoragijske groznice korelira sa težinom bolesti i dobar su marker disfunkcije endotelnih ćelija. Značajno veće koncentracije solubilnih vaskularnih ćeljskih adhezijskih

molekula su nađene kod teško obolelih od denge u odnosu na one sa blagom formom ove bolesti (35).

#### *Mononuklearne ćelije*

Najčešće kliničke manifestacije kao što su febrilnost, groznica, trombocitopenija i sindrom povećane kapilarne propustljivosti (oligurija, hipotenzija, azotemija i edem pluća) su, pored ostalog, posledica nespecifične aktivnosti mononuklearnih ćelija (32). Povećanje broja aktiviranih mononuklearnih ćelija u krvi i tkivima obolelih ukazuje na njihovu uključenost u patogenezu virusnih hemoragijskih groznica. U odgovoru prema antigenima Hantavirusa na membrani endotelnih ćelija (32) aktivirane T ćelije i makrofagi produkuju solubilne medijatore koji doprinose smanjenju uloge endotelne barijere (15). Tako su u bolesnika sa HGBS nađene povećane koncentracije inteleukina-1 (IL-1), IL-6, IL-10, interferona-gama (IFN- $\gamma$ ) i IFN- $\alpha$ , kao i medijatora kinin sistema (36–38). Autopsija i klinički uzorci biološkog materijala ovih bolesnika pokazuju nekrozu, kapilarnu prepunjenost, hemoragiju i mononuklearni infiltrat koji je posebno ispoljen u bubrežima (39). U nadbubrežnim žlezdama se javljaju znaci nekroze, a u slučaju nastanka pulmonalnog sindroma viđeni su limfocitni infiltrati u plućima, limfnom tkivu i jetri, pri čemu se u plućima nalaze teže patološko-histološke promene (14, 28). U vezi s tim izolovana su tri klon T ćelija specifična za epitope na SN i N proteinima Hantavirusa (40). Epitope na N proteinu prepoznaju dva klon CD8<sup>+</sup> limfocita sa molekulama klase I glavnog histokompatibilnog kompleksa (GHK)-C7 i -B35. Molekul -B35 se češće nalazi kod bolesnika sa fatalnim ishodom HPS nego kod bolesnika koji ne dobijaju ovaj sindrom. Treći klon T limfocita fenotipa CD4<sup>+</sup> nalazi se kod osoba koje imaju molekule HLA sistema -DQw2 i -DR17 (32). Smatra se da je aktivacija mononuklearnih ćelija efikasnija u bubrežima i plućima obolelih od HGBS i HPS (41).

U *in vitro* uslovima monociti su, slično makrofagima, osetljivi na infekciju Marburg i Ebola virusima. Posledica infekcije je njihova aktivacija koja je nezavisna od replikacije virusa i koja dovodi do oslobađanja prozapaljenjskih citokina IL-1, faktora-alfa nekroze tumora (TNF- $\alpha$ ), IL-6 i IL-8 (15). U ranoj fazi infekcije izazvane Ebola virusom postoji privremena udruženost zapaljenjskog i antizapaljenjskog odgovora koji čine solubilni antagonisti receptora za IL-1 (IL-RA) i TNF, kao i povećanje nivoa IL-10 i hidrokortizona. Na kraju zapaljenjskog odgovora dolazi do prevage ekspresije mRNA za IL-2 i IL-4 i ispoljavanja CD28, CD40L i CTLA4 molekula, koji ukazuju na povećanu aktivnost T ćelija. Aktivacija je praćena specifičnim humoralnim imunskim odgovorom, uglavnom sintezom IgG<sub>3</sub> i IgG<sub>1</sub> antitela. Na aktivaciju citotoksičnih ćelija ukazuje održavanje povećane sinteze IFN- $\gamma$ , FAS liganda i mRNA za perforin (42). Na animalnom modelu je pokazano da se prema nukleoproteinu (NP) Ebola virusa stvaraju antitela i specifični CTL. Međutim, antitela ne štite od infekcije, dok CTL to čine zahvaljujući specifič-

nosti prema epitopu koji se nalazi između 43. i 53. amino-kiseline NP, a u kontekstu molekula klase I GHK (42, 43).

#### *Citokini*

Ispitivanja koncentracije citokina kod bolesnika sa HPS su pokazala znatno veće koncentracije IL-1, IL-6, IL-2, IL-4, TNF i IFN- $\gamma$  nego kod bolesnika koji umiru od adultnog respiratornog distres sindroma druge etiologije (29). Neki od ovih medijatora su vezani za aktivnost CD8<sup>+</sup> i CD4<sup>+</sup> T limfocita koji su specifični prema epitopima nukleokapsidnog proteina virusa. Ovo ukazuje da je lokalna produkcija citokina važna u patogenezi HPS (43). I kod infekcije Ebola virusom solubilni medijatori imaju važnu ulogu u progresiji bolesti. Fatalne infekcije izazvane ovim virusom, u epidemiji u Zairu, bile su udružene sa povećanjem nivoa citokina IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 i faktora koji stimuliše rast kolonija granulocit-makrofaga (GM-CSF). Njihova koncentracija je korelirala sa povećanjem virusnih antigena u cirkulaciji (44). Takođe je nađeno povećanje koncentracija hemokina, kao što su monocitni hemotaksički protein-1 (MCP-1), makrofagni inflamatorni protein-1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ) i RANTES (*regulated upon activation normal T cell expressed and secreted*) citokina (44). U prva 24 sata posle infekcije izazvane Ebola virusom mononuklearne ćelije sintetišu (MCP-1), (MIP-1 $\beta$ ), RANTES i TNF- $\alpha$ . Monociti sekretuju MCP-1 $\alpha$  i TNF- $\alpha$ , dok RANTES i MCP-1 sekretuju druge ćelije stimulirane virusom (43). Nasuprot Hantavirusu koji indukuje sintezu IFN- $\gamma$ , Lasa virus izaziva smanjenje produkcije IFN- $\alpha$ , što ukazuje da neki virusi hemoragijskih groznica mogu inhibirati antivirusne mehanizme posredovane interferonom tip II (43, 44). Virus denge, takođe, indukuje značajnu produkciju citokina. Nađeno je da su koncentracije IL-8 i proteina-10, koji je indukovani interferonom, značajno veće kod izlečenih bolesnika. Niski nivoi ili odsustvo ovih medijatora korelirali su sa lošim ishodom bolesti (45). Povećane koncentracije IL-6 i TNF- $\alpha$  su povezane sa težinom bolesti, a visoke vrednosti IL-13 i IL-18 sa poremećenim odnosom Th1/Th2 limfocita (46).

#### *Specifična antitela*

Smatra se da je dobar imunološki odgovor antitelima prediktor efikasne eliminacije virusa. Ovo stvara uslove za primenu pasivne imunske terapije u lečenju obolelih, što je dokazano na animalnom modelu primenom monoklonskih antitela prema proteinima Marburg virusa. U slučaju infekcije ovim virusom primenjena monoklonska antitela prema dva od sedam epitopa na antigenu virusnog proteina-40 u prisustvu komplementa *in vitro* izazivaju lizu ćelija koje su inficirane ovim virusom (47). Antigeni Bunya virusa (glikoproteini G1 i G2, nukleokapsidni protein N, polimeraza L) rano stimulišu sintezu antitela (30). Istraživanja su pokazala da bolesnici sa teškom formom bolesti imaju nizak titar IgG antitela prema N antigenu Sin Nombre virusa. Ovo može opravdati primenu specifičnih antitela u lečenju obolelih od HPS.

**Zaključak**

Patogeneza sindroma virusnih hemoragijskih groznica je složena. Virus i njihovi antigeni, nađeni u ćelijama više organa, dovode do oštećenja ćelija i tkiva. Pored toga, više čimilaca domaćina je aktivno uključeno u nastanak bolesti. Među njima su posebno značajne endotelne ćelije za koje se

smatra da započinju, a mononuklearne ćelije da direktnim delovanjem ili preko medijatora (citokina) dovršavaju proces patogeneze. Kao posledica ove interakcije nastaje disfunkcija endotelnih ćelija u održavanju barijere između vaskularnog i intersticijalnog prostora. Bolje poznavanje patogenetskih čimilaca sindroma virusnih hemoragijskih groznica može doprineti poboljšanju lečenja obolelih.

## L I T E R A T U R A

1. *Chen JP, Cosgriff TM.* Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(5): 461–83.
2. *Bielefeldt-Ohmann H.* Pathogenesis of dengue virus diseases: missing pieces in the jigsaw. *Trends Microbiol* 1997; 5(10): 409–13.
3. *Chastel C.* Reflection on 2 current viral diseases: yellow fever and dengue. *Ann Biol Clin (Paris)* 1997; 55(5): 415–24.
4. *Marianneau P, Flamand M, Courageot MP, Deubel V, Despres P.* Apoptotic cell death in response to dengue virus infection: what are the consequences of viral pathogenesis? *Ann Biol Clin (Paris)* 1998; 56(4): 395–405.
5. *Villinger F, Rollin PE, Brar SS, Chikkala NF, Winter J, Sundstrom JB,* et al. Markedly elevated levels of interferon (IFN)-gamma, IFN-alpha, interleukin (IL)-2, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha associated with fatal Ebola virus infection. *J Infect Dis* 1999; 179(Suppl 1): S188–91.
6. *Hart CA, Bennett M.* Hantavirus infections: epidemiology and pathogenesis. *Microbes Infect* 1999; 1(14): 1229–37.
7. *Sironen T, Vaheri A, Plyusnin A.* Molecular evolution of Puumala hantavirus. *J Virol* 2001; 75(23): 11803–10.
8. *Takada A, Kawaoka Y.* The pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever. *Trends Microbiol* 2001; 9(10): 506–11.
9. *Nguyen AT, Penalba C, Bernadac P, Jaafar S, Kessler M, Canton P,* et al. Respiratory manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome. Retrospective study of 129 cases in Champagne-Ardenne and Lorraine. *Presse Med* 2001; 30(2): 55–8.
10. *Bui-Mansfield LT, Torrington KG, Kim T.* Acute pancreatitis in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Mill Med* 2001; 166(2): 167–70.
11. *Gunther S, Weisner B, Roth A, Grewing T, Asper M, Drosten C,* et al. Lassa fever encephalopathy: Lassa virus in cerebrospinal fluid but not in serum. *J Infect Dis* 2001; 184(3): 345–9.
12. *Takasaki T, Takada K, Kurane I.* Electron microscopic study of persistent dengue virus infection: analysis using a cell line persistently infected with Dengue-2 virus. *Intervirology* 2001; 44(1): 48–54.
13. *Groen J, Gerding M, Koeman JP, Roholl PJ, van Amerongen G, Jordnas HG,* et al. A macaque model for hantavirus infection. *J Infect Dis* 1995; 172(1): 38–44.
14. *Loke H, Bethell DB, Phuong CX, Dung M, Schneider J, White W,* et al. Strong HLA class I – restricted T cell responses in dengue hemorrhagic fever: a double-edged sword? *J Infect Dis* 2001; 184(1): 1369–73.
15. *Stroher U, West E, Bugany H, Klenk HD, Schnittler HJ, Feldmann H.* Infection and activation of monocytes by Marburg and Ebola viruses. *J Virol* 2001; 75(22): 11025–33.
16. *Hart CA, Bennett M.* Hantavirus infections: epidemiology and pathogenesis. *Microbes Infect* 1999; 1(14): 1229–37.
17. *Cossio P, Laguens R, Arana R, Segal A, Maiztegui J.* Ultrastructural and immunohistochemical study of the human kidney in Argentine haemorrhagic fever. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1995; 368(1): 1–9.
18. *Xiao SY, Zhang H, Yang Y, Tesh RB.* Pirital virus (Arenaviridae) infection in the syrian golden hamster, *Mesocricetus auratus*: a new animal model for arenaviral hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64(3–4): 111–8.
19. *Kim S, Kang ET, Kim YG, Han JC, Lee JS, Kim YI,* et al. Localization of Hantaan viral envelope glycoproteins by monoclonal antibodies in renal tissues from patients with Korean hemorrhagic fever H. *Am J Clin Pathol* 1993; 100(4): 398–403.
20. *Wells RM, Sosa Estani S, Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N,* et al. An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? *Emerg Infect Dis* 1997; 3(2): 171–4.
21. *Green W, Feddersen R, Yousef O, Behr M, Smith K, Nestler J,* et al. Tissue distribution of hantavirus antigen in naturally infected humans and deer mice. *J Infect Dis* 1998; 177(6): 1696–700.
22. *Ravkov EV, Compans RW.* Hantavirus nucleocapsid protein is expressed as a membrane-associated in the perinuclear region. *J Virol* 2001; 75(4): 1808–15.
23. *Monath TP.* Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis* 2001; 1(1): 11–20.

24. De Brito T, Siqueira SA, Santos RT, Nassar ES, Coimbra TL, Alves VA. Human fatal yellow fever. Immunohistochemical detection of viral antigens in the liver, kidney, and heart. *Pathol Res Pract* 1992; 188(1-2): 177-81.
25. Chan SY, Ma MC, Goldsmith MA. Differential induction of cellular detachment by envelope glycoproteins of Marburg and Ebola (Zaire) viruses. *J Gen Virol* 2000; 81(Pt 9): 2155-9.
26. Steele K, Crise B, Kuehne A, Kell W. Ebola virus glycoprotein demonstrates differential cellular localization in infected cell types of nonhuman primates and guinea pigs. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(5): 625-30.
27. Makela S, Hurme M, Ala-Houhala I, Mustonen J, Koivisto AM, Partanen J, et al. Polymorphism of the cytokine genes in hospitalized patients with Puumala hantavirus infection. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(7): 1368-73.
28. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, Doldsmith CS, Nolte KB, Foucar K, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: pathogenesis of an emerging infections disease. *Am J Pathol* 1995; 146(3): 552-79.
29. Gupta M, Mahatny S, Ahmed R, Rollin PE. Monocyte-derived human macrophages and peripheral blood mononuclear cells infected with Ebola virus secrete MIP-1 alpha and TNF-alpha and inhibit poly-IC-induced IFN-alpha in vitro. *Virology* 2001; 284(1): 20-5.
30. Bharadwaj M, Nofchissey R, Goade D, Koster F, Hjelle B. Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Infect Dis* 2000; 182(1): 43-8.
31. Krakauer T, Leduc KW, Krakauer H. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1, and interleukin-6 in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Viral Immunol* 1995; 8(2): 75-9.
32. Hjelle BL, Gonzales-Scarano F. Bunyaviruses and disease. In: *Cunningham MW, Fujinami RS*, editors. *Effects of microbes on the immune system*. Philadelphia: Lippincott Raven; 2000. p. 521-35.
33. Mackow ER, Gavrillovskaia IN. Cellular receptors and hantavirus pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 256: 91-115.
34. Gavrillovskaia IN, Shepley M, Shaw R, Ginsberg MH, Mackow ER. Beta3 integrins mediated the cellular entry of hantaviruses that cause respiratory failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(12): 7074-9.
35. Murgue B, Cassar O, Deparis X. Plasma concentrations of s VCAM-1 and severity of dengue infections. *J Med Virol* 2001; 65(1): 97-104.
36. Krakauer T, Leduc JW, Morrill JC, Anderson AO, Krakauer H. Serum levels of alpha and gamma interferons in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Viral Immunol* 1994; 7(2): 97-101.
37. Ennis FA, Cruz J, Spiropoulou CF, Waite D, Peters CJ, Nichol ST, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: CD8+ and CD4+ cytotoxic T lymphocytes to epitopes on Sin Nombre virus nucleocapsid protein isolated during acute illness. *Virology* 1997; 238(2): 380-90.
38. Azaredo EL, Zagne SM, Santiago MA, Gouvea AS, Santana AA, Neves-Souza PC, et al. Characterization of lymphocyte response and cytokine patterns in patients with dengue fever. *Immunobiology* 2001; 204(4): 494-507.
39. Peters CJ, Simpson GL, Levy H. Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annu Rev Med* 1999; 50: 531-45.
40. Hirschberg H. Presentation of viral antigens by human vascular endothelial cells in vitro. *Hum Immunol* 1981; 2(3): 235-46.
41. Bustamante EA, Levy H, Simpson SQ. Pleural fluid characteristics in hantavirus pulmonary syndrome. *Chest* 1997; 112(4): 1133-6.
42. Wilson JA, Hart MK. Protection from Ebola virus mediated by cytotoxic T lymphocytes specific for the viral nucleoprotein. *J Virol* 2001; 75(6): 2660-4.
43. Mori M, Rotman AL, Kurane I, Montoya JM, Nolte KB, Norman JE, et al. High levels of cytokine-producing cells in the lung tissues of patients with fatal hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 1999; 179(2): 295-302.
44. Mahanty S, Bausch DG, Thomas RL, Goba A, Bah A, Peters CJ, et al. Low levels of interleukin-8 and interferon-inducible protein-10 in serum are associated with fatal infections in acute Lassa fever. *J Infect Dis* 2001; 183(12): 1713-21.
45. Lei HY, Yeh TM, Liu HS, Lin YS, Chen SH, Liu CC. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci* 2001; 8(5): 377-88.
46. Chaturvedi UC, Elbishbishi EA, Agarwal R, Mustafa AS. Cytotoxic factor-autoantibodies; possible in the pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001; 30(3): 181-6.
47. Razumov IA, Belanov EF, Bormotov NI, Kazachinskaia EI. Detection of antiviral activity of monoclonal antibodies, specific to Marburg virus proteins. *Vopr Virolog* 2001; 46(1): 33-7.

Rad je primljen 26. IX 2002. god.