

Determine the Immunopathological Profile of the Lungs of COVID-19 Patients based on the Model of Studies conducted on the Lungs of the Iranian Chemically Veterans

Jalil Arab Kheradmand ¹, Susan Kaboudanian Ardestani ², Tooba Ghazanfari ³

¹Defense Health Research Center, Tehran, Iran

²International Biochemistry and Biophysics Research Center, University of Tehran, Tehran, Iran

³Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

Received: 30 March 2020 Accepted: 6 July 2020

Abstract

Throughout history and from birth to death, human has faced three wars (with nature, with the man, and with ego) and if he/she wants to have a good life, it is inevitable to resist and defend against these attacks. One of the most obvious human-to-human wars in recent years is the aggression of the ruling regime in Iraq against the Islamic Republic of Iran on September 22, 1980. Although to some extent in this eight-year war, specialists and university professors orally passed on health experiences (health, treatment, and health management) to the next generation, they were not written as they should have been. What can be written when it can convey the message of oppression and self-sacrifice of that time to today's young generation that can also play a role in solving current problems. One of the applications of these experiences is comparing immunopathological studies of chemically injured lungs with lungs of COVID-19 patients.

Coronaviruses commonly cause pulmonary and internal infections in humans and animals, and in China in 2002 and 2003, they were considered almost benign viruses before the discovery of the potential for the acute respiratory syndrome (SARS-CoV). A decade later, the Middle East Respiratory Syndrome Virus (MERS-CoV), which had clinical manifestations similar to SARS, was identified in patients with pneumonia. SARS-CoV-2, SARS and MERS are of animal origin and have evolved into a form that can cause infection and fatal disease in humans. Genome sequencing showed 79% similarity of SARS-CoV-2 to SARS and 50% to MERS. Also, amino acid sequencing of some proteins indicates 68% similarity of SARS-CoV-2 proteins to SARS.

Clinical symptoms of COVID-19 similar to SARS and MERS include fever, fatigue, and pulmonary symptoms such as cough, and shortness of breath. Radiological findings showed involvement of both lungs in most patients (81%) with COVID-19 with manifestations such as ground-glass opacity, crazy-paving pattern, and consolidation lesions. Laboratory findings also indicate lymphopenia and increased levels of acute-phase protein (C-reactive protein). In this disease, a portion of patients suffer from acute respiratory distress and require hospitalization in special conditions (ICU), and unfortunately, some have found a critical condition that can lead to death.

Keywords: Immunopathological Profile, Lung, COVID-19, Chemical Injuries

* Corresponding Author: Jalil Arab Kheradmand

Address: Defense Health Research Center, Tehran, Iran

Tel: -

E-mail: arabkheradmand@gmail.com



طراحی مطالعه تعیین پروفایل ایمونوپاتولوژیک ریه بیماران کووید-۱۹ بر اساس مدل مطالعات انجام گرفته بر روی ریه مجروحین شیمیایی جنگ تحمیلی عراق علیه ایران

جلیل عرب خردمند^{۱*}، سوسن کبودانیان اردستانی^۲، طوبی غضنفری^۳

^۱ مرکز تحقیقات سلامت دفاعی، تهران، ایران

^۱ مرکز تحقیقات بین المللی بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران

^۱ مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ‌های ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۱/۱۱ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۴/۱۶

چکیده

انسان در طول تاریخ و از بدو تولد تا پایان عمر با سه جنگ (با طبیعت، با انسان و با خویشتن) مواجه است و اگر بخواهد برخوردار از حیات طیبه باشد ناگزیر است تا در برابر هجمه این حملات پی‌درپی مقاومت نموده و دفاع نماید. یکی از بارزترین جنگ‌های انسان علیه انسان در سال‌های اخیر تجاوز رژیم حاکم بر عراق علیه جمهوری اسلامی ایران در ۳۱ شهریور ۱۳۵۹ هجری شمسی (۲۲ سپتامبر ۱۹۸۰ میلادی) است. هرچند تا حدی در این جنگ هشت ساله متخصصین و اساتید دانشگاه، تجارب سلامت (بهداشت، درمان و مدیریت بهداشت، درمان) را به‌طور شفاهی به نسل بعد منتقل نمودند لیکن آن گونه که باید و شاید این تجارب مکتوب نشده است. آنچه که مکتوب شده وقتی می‌تواند پیام مظلومیت و ایثار آن دوران را به نسل جوان امروز منتقل کند که در حل مشکلات جاری نیز ایفای نقش بنماید. یکی از کاربردهای این تجارب مقایسه مطالعات ایمونوپاتولوژیک ریه مجروحین شیمیایی با ریه بیماران کرونایی است.

کرونا ویروس‌ها معمولاً منجر به عفونت‌های ریوی و داخلی در انسان و جانوران می‌شوند و در چین در سال‌های ۲۰۰۲ و ۲۰۰۳، پیش از کشف توانایی بروز سندرم حاد تنفسی شدید (SARS-CoV)، تقریباً به عنوان ویروس‌های خوش‌خیم در نظر گرفته می‌شدند. یک دهه بعد ویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) که تظاهرات بالینی مشابهی به SARS داشت در بیماران دارای پنومونی شناسایی شد. SARS-CoV-2، SARS و MERS منشاء حیوانی داشته و پس از تکامل به گونه‌ای تبدیل شده‌اند که می‌تواند باعث آلودگی و بروز بیماری کشنده در انسان شود. توالی یابی ژنوم، شباهت ۷۹٪ کووید-۱۹ را به SARS و ۵۰٪ آن را به MERS نشان داده است. همچنین، توالی یابی اسید آمینه برخی پروتئین‌ها، نشان‌دهنده شباهت ۶۸٪ پروتئین‌های کووید-۱۹ به SARS است.

علایم بالینی کووید-۱۹ مشابه SARS و MERS شامل تب، خستگی و علایم ریوی همچون سرفه، کوتاهی تنفس و تنگی نفس می‌باشد. یافته‌های رادیولوژیکی درگیری هر دو ریه را در اغلب بیماران (۸۱٪) مبتلا به کووید-۱۹ با تظاهراتی چون کدورت شیشه‌ای (Ground glass opacity)، الگوی crazy-paving و ضایعات تبییتی (consolidation) را نشان داده است. همچنین یافته‌های آزمایشگاهی بیانگر لنفوپنی و افزایش سطح پروتئین فاز حاد (C-reactive protein) است. در این بیماری درصدی از بیماران دچار دیسترس تنفسی حاد شده و نیازمند بستری در شرایط ویژه (ICU) می‌گردند، و متأسفانه تعدادی، وضعیت بحرانی پیدا نموده که می‌تواند منجر به مرگ گردد.

کلیدواژه‌ها: پروفایل ایمونوپاتولوژیک، ریه، کووید-۱۹، مجروحین شیمیایی.

* نویسنده مسئول: جلیل عرب خردمند

آدرس: مرکز تحقیقات سلامت دفاعی، تهران، ایران

تلفن:-

ایمیل: arabkheradmand@gmail.com

مقدمه

در تاریخ ۲۱ آذرماه ۱۳۹۸ (۱۲ دسامبر سال ۲۰۱۹)، کمیسیون بهداشت و درمان شهر ووهان چین (WMHC) ۲۷ مورد از یک پنومونی ویروسی را گزارش کرد که هفت مورد از آنها در وضعیت بحرانی به سر می‌بردند. اکثر این بیماران سابقه مواجهه با حیوانات وحشی در بازار عمده‌فروشی غذاهای دریایی در ووهان چین را داشتند. این خبر از طریق رسانه‌های جمعی در کشورهای مختلف اعلام و به دنبال این موضوع بررسی‌هایی فوری مشخص نمود که این بیماری توسط نوع جدیدی از کروناویروس ایجاد شده است و توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) ۲۰۱۹ nCoV نامیده شده است.

در ۱۸ بهمن ۱۳۹۸ Zhangkai در مقاله‌ای که در ژورنال infection به چاپ رسید گزارش نمود که این بیماری تا آن زمان در ۱۷ کشور دیگر گسترش یافته است. او در این مرحله، آمادگی، شفافیت و به اشتراک‌گذاری اطلاعات برای ارزیابی ریسک و شروع فعالیت‌های کنترل شیوع را بسیار مهم ذکر نمود. این اطلاعات شامل گزارش‌هایی از سایت‌های شیوع و آزمایشگاه‌های پشتیبانی تحقیقات می‌باشد. علاوه بر این، با قرار دادن تعداد عفونت‌ها با یک مدل نمایی تک‌بعدی، گزارش داد که این عفونت با یک دوره دو برابر ۱/۸ روز با سرعت نمایی (exponential rate) گسترش می‌یابد.

در دوم اسفند ۱۳۹۸ مقاله‌ای توسط Xiaobo Yang و همکارانش در Lancet Respir به صورت برخط (online) در مورد ۷۱۰ بیمار مبتلا به SARS-CoV-2 بستری در بیمارستان چاپ شد. این مطالعه در یکی از بیمارستان‌های شهر یوهان چین در فاصله زمانی اوایل دی تا دوم بهمن انجام شده بود. Xiaobo Yang گزارش کرد که ۵۲ نفر از این افراد ماکزیمم یک تا دو هفته پس از بستری در ICU دچار مرگ شدند. اکثر این بیماران مردان مسن (< ۶۵ سال) با سابقه بیماری‌های زمینه‌ای و ARDS بودند. بیشتر بیماران دچار صدمه و آسیب عملکرد اعضای بدن بودند، از جمله: ۳۵ نفر (۶۷٪) ARDS، ۱۵ نفر (۲۹٪) ضعف حاد کلیه، ۱۲ نفر (۲۳٪) تپش قلب، ۱۵ نفر (۲۹٪) اختلال عملکرد کبد و یک نفر (۲٪) پنوموتوراکس. ۳۷ بیمار (۷۱٪) به تهویه مکانیکی احتیاج داشتند.

SARS-CoV-2 نه تنها پاسخ‌های ایمنی ضد ویروسی را فعال می‌کند، بلکه می‌تواند باعث پاسخ‌های التهابی کنترل‌نشده‌ای شود که با آزادسازی سیتوکین‌ها می‌تواند منجر به لنفونمی، اختلال عملکرد لنفوسیت‌ها و ناهنجاری‌های گرانولوسیت و مونوسیت‌ها شود. این اختلالات ایمنی ناشی از SARS-CoV-2 ممکن است منجر به عفونت با میکروارگانیسم‌ها، شوک سپتیک و اختلال عملکرد شدید ارگان‌ها گردد. بنابراین، مکانیسم‌های اساسی ناهنجاری‌های ایمنی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ باید برای هدایت مدیریت بالینی این بیماری روشن شود. علاوه بر این،

مدیریت منطقی پاسخ ایمنی به SARS-CoV-2، که شامل تقویت ایمنی ضد ویروسی در حالی که باعث مهار التهاب سیستمیک می‌شود، ممکن است برای درمان موفقیت‌آمیز باشد (۱۳-۱).

در ایران در تاریخ ۳۰ بهمن ۱۳۹۸ اولین مورد تایید شده عفونت در شهر قم اعلام شد و متأسفانه تاریخ مرگ بیمار مذکور دو روز پس از تشخیص یعنی اول اسفند ماه اعلام گردید. بلافاصله گزارش شد که دو نفر دیگر در اثر این بیماری فوت شدند. لذا از نگاه اپیدمیولوژیک اثبات دقیق اولین مبتلا، اولین فوت شده و حتی اولین شهری که در ایران این بیماری شیوع پیدا کرده است مورد تردید است.

نسخه اول فلوجارت تشخیص و درمان بیماری در سطوح ارائه خدمات سرپایی و بستری ضمیمه دستورالعمل کشوری کرونا ویروس جدید هشتم اسفند ماه ۱۳۹۸ توسط وزارت بهداشت و درمان اعلام شد. در ۱۰ اسفند ماه ۱۳۹۸، ۵۹۳ مورد آلودگی و ۴۳ مورد مرگ و میر گزارش شد. در ۱۱ اسفند ماه ۱۳۹۸، ۳۸۵ مورد آلودگی جدید و ۱۱ مورد مرگ و میر جدید و ۱۷۵ نفر که بهبود یافتند گزارش شد.

در ۲۷ اسفند ۱۳۹۸ در گزارشی توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ارائه شد که طی تحقیقی در دانشگاه صنعتی شریف مشخص نموده بود که براساس سرعت رشد و انتقال ویروس از فردی به فرد دیگر در صورتی که مردم به اطوارها و توصیه‌ها صددرصد توجه و رعایت کنند ۱۲۰،۰۰۰ مورد آلودگی و ۱۲،۰۰۰ فوت خواهیم داشت در صورتی که فقط ۵۰٪ به توصیه‌ها گوش کنند ۳۰۰،۰۰۰ مورد آلودگی و ۱۱۰،۰۰۰ فوت خواهیم داشت در صورتی که کسی به توصیه‌ها گوش نکند، گروه پزشکی در هم فرو خواهد ریخت و ۴،۰۰۰،۰۰۰ مورد آلودگی و ۳،۵۰۰،۰۰۰ فوت خواهیم داشت.

روش‌ها

به دنبال گزارش شیوع بیماری ویروسی کووید-۱۹ در چین مرکز تحقیقات سلامت دفاعی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی (با مجوز رسمی شورای گسترش دانشگاه‌ها) و مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ‌های ایمنی - دانشگاه شاهد بر آن شدند که ضمن کاربردی کردن تجارب سلامت جنگ هشت ساله به‌طور گذشته‌نگر، سعی در ثبت آینده‌نگر تحقیقات حوادث و بلایای طبیعی و انسان‌ساخت داشته باشند. در این راستا در جلسات مشترک این دو مرکز موضوع مورد بحث و بررسی مداوم قرار گرفت.

جهت نیل به اهداف این پژوهش، یافته‌های حاصل از مطالعات کوهورت طولانی مدتی که طی سال‌های ۱۳۸۴ تاکنون، در مورد سلامت جانبازان شیمیایی و به ویژه مشکلات ریوی آنان در دست انجام است، مورد استفاده قرار گرفت. اطلاعات بر اساس سابقه، معاینه بدنی، تحقیقات بالینی و پاراکلینیکی بدست آمده است.

نتایج

سلول‌ها و مدیاتورهای سیستم ایمنی وظیفه حفاظت از دستگاه تنفس را برای عوامل بیماری‌زای خارجی که این دستگاه هر لحظه با آن‌ها مواجه است، بر عهده دارند. با این حال عملکرد سلول‌های ایمنی بسیار کنترل شده است تا از بروز پاسخ‌های بیش از اندازه و یا بی‌جا در برابر عوامل غیر بیماری‌زا و تخریب بافت ریه جلوگیری نماید. در صورتی که پاسخ‌های ایمنی در ریه به خوبی کنترل نشود می‌تواند به بروز ضایعات پاتولوژیک منجر گردد (۱۵). التهاب ناشی از ورود یک عامل عفونی در ریه اگر چه ابتدا به عنوان یک ابزار ایمونولوژیک در جهت دفع پاتوژن و حفظ سلامت اندام در بدن فرد عمل می‌کند ولی به مرور اگر کنترل نشود به عنوان یک عامل تهدیدکننده عضو باعث به خطر افتادن سلامت فرد می‌شود. بنابراین التهاب یک شمشیر دو لبه است که با عوامل مختلفی به صورت طبیعی در بدن به حالت تعادل در می‌آید و در غیر این صورت باید روش‌های درمانی بیرونی جهت کمک به فرد و کنترل التهاب استفاده شود. یافته‌ها نشان می‌دهد که سیستم ایمنی در دستگاه تنفسی از عملکرد ویژه‌ای برخوردار است.

فاکتورهای اثرگذار در التهاب ریوی شامل سلول‌های T CD4+ T CD8+, B, NK, MQ, Neutrophil, Eosinophil و پنوموسیت‌های نوع دو، و مولکول‌های مهم شامل: انواع سیتوکاین‌های التهابی و پیش‌التهابی، کموکاین‌ها، ماتریکس متالوپروتئینازها، اکسیدانت‌ها و آنتی‌اکسیدانت‌ها، ویتامین D، آنژیوتانسین II و گیرنده‌های آن، مقدار و پلی‌مورفیسم آنزیم آنژیوتانسین کونورتاز (ACE)، سطح سورفاکتانت در بافت و تعدادی از مولکول‌های دیگر می‌باشد.

در این بررسی، ایمونولوژی کووید-۱۹، مکانیسم‌های بالقوه ایجاد پاسخ و پیامدهای بالینی برای کمک به توسعه راهکارهای درمانی جدید علیه کووید-۱۹ بحث می‌شود. همچنین انواع پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اختصاصی در حذف پاتوژن و تامین سلامت فرد از اهمیت به‌سزایی برخوردارند. از طرفی شناسایی وضعیت این پاسخ‌ها و میزان بیان و اثرگذاری فاکتورهای فوق در ایجاد بیماری و یا رهایی از بیماری بسیار مهم و ضروری می‌باشد. در راستای پاسخ دهی به این امر مهم طرح بررسی ایمونولوژی و ایمونوپاتولوژی بیماری کووید-۱۹ توسط گروهی از محققین در دست اقدام است.

بحث

بیماری کووید-۱۹، به دلیل کمبود دانش در مورد پاتوژن و ویروس و پاسخ ایمنی میزبان به آن، تبدیل به یک بحران بهداشتی جهانی بی‌سابقه شده است. سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS)،

طوفان سیتوکاینی، لنفوپنی و لنفوسیت‌های خسته (به ویژه سلول‌های T) مهم‌ترین فنوتیپ ایمونوپاتولوژیک در این بیماری هستند. با وجود این بینش‌ها، کووید-۱۹ به دلیل اختلاف نظرهای مکرر در مورد برخی از خصوصیات مهم ایمونولوژیکی، هنوز ناشناخته باقی مانده است.

از آنجایی که پاسخ‌های ایمنی نسبت به عوامل بیماری‌زا تحت تاثیر عوامل متعددی از جمله ژنتیک، تغذیه و سبک زندگی افراد، بیماری‌های زمینه‌ای و همچنین عوامل محیطی قرار دارد (۱۶-۱۹) و قدرت سیستم ایمنی در حفظ تعادل پاسخ‌های التهابی و دفع عفونت به این عوامل نیز بستگی دارد، بررسی همزمان این فاکتورها در کنار ارزیابی ایمونوپاتولوژیک در این بیماران ارزشمند است. همچنین پروفایل ایمنی ریه و ارتباط آن با شدت بیماری در استان‌های منتخب جهت مقایسه و بررسی اثرات محیط، ژنتیک، تغذیه و سبک زندگی نیز سودمند خواهد بود.

از طرفی وجود بیماران با دامنه‌های متفاوتی از شدت بیماری، از افراد بدون علامت گرفته تا افراد با علامت خفیف، متوسط و شدید دارای عفونت ویروسی SARS-CoV-2 جدید؛ لزوم مقایسه آنها از نظر وضعیت پاسخ‌های ایمنی و پروفایل ایمونولوژیک در ریه را جهت شناسایی دلایل مقاومت یا عدم مقاومت در برابر این ویروس مهمل ضروری می‌سازد.

از آنجا که به‌دست آوردن این یافته‌ها می‌تواند در جهت شناسایی روش‌های تشخیصی دقیق‌تر و ارائه پروتکل‌های درمانی مناسب برای بیماران با یافته‌های کلینیکی مختلف و شدت‌های متفاوت موثر و مفید باشد، در تاریخ ۹۸/۱۲/۱۵ پروپوزالی با عنوان "ارزیابی جامع پاسخ‌های ایمنی و مدیاتورهای التهابی سیستمیک و موضعی و بررسی هیستوپاتولوژیک ریه در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به منظور شناسایی روش‌های تشخیصی سریع و ارائه راهکارهای درمانی مناسب" تهیه و به معاونت تحقیقات و فن‌آوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ارسال گردید. این پروپوزال بعد از تایید و دریافت کد اخلاق از کمیته کشوری اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی آغاز گردید.

تشکر و قدردانی: از همه اساتیدی که با نظرات ارزشمند خود در غنای مطالب حاضر یاری‌رسان بودند، صمیمانه سپاسگزاری می‌گردد.

تضاد منافع: بدین وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report 44 WHO2020-2020-03-04.

2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020:1-5.

3. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews Microbiology*. 2019; 17(3):181-92. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
4. Drosten C, Günther S, Preiser W, Van Der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New England journal of medicine*. 2003; 348(20):1967-76. doi:10.1056/NEJMoa030747
5. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *New England journal of medicine*. 2003; 348(20):1953-66. doi:10.1056/NEJMoa030781
6. Zhong N, Zheng B, Li Y, Poon L, Xie Z, Chan K, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *The Lancet*. 2003; 362(9393):1353-8. doi:10.1016/S0140-6736(03)14630-2
7. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367(19):1814-20. doi:10.1056/NEJMoa1211721
8. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai AC, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends in microbiology*. 2016; 24(6):490-502. doi:10.1016/j.tim.2016.03.003
9. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020; 395(10224):565-74. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
10. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Roles of Host Gene and Non-coding RNA Expression in Virus Infection*: Springer; 2017. p. 1-42. doi:10.1007/82_2017_25
11. Santos RA, Frezard F, Ferreira AJ. Angiotensin-(1-7): blood, heart, and blood vessels. *Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents*. 2005; 3(4):383-91. doi:10.2174/156801605774322373
12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020; 323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648
13. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295(3):715-21. doi:10.1148/radiol.2020200370
14. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8(4):420-2. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
15. Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*: McGraw-Hill Companies; 2015.
16. Edwards M, Dai R, Ahmed SA. Our environment shapes us: the importance of environment and sex differences in regulation of autoantibody production. *Frontiers in immunology*. 2018; 9:478. doi:10.3389/fimmu.2018.00478
17. Flandroy L, Poutahidis T, Berg G, Clarke G, Dao M-C, Decaestecker E, et al. The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. *Science of the total environment*. 2018; 627:1018-38. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.01.288
18. Schirmer M, Kumar V, Netea MG, Xavier RJ. The causes and consequences of variation in human cytokine production in health. *Current opinion in immunology*. 2018; 54:50-8. doi:10.1016/j.coi.2018.05.012
19. Shao D, Lian Z, Di Y, Zhang L, Shahid Riaz Rajoka M, Zhang Y, et al. Dietary compounds have potential in controlling atherosclerosis by modulating macrophage cholesterol metabolism and inflammation via miRNA. *NPJ science of food*. 2018; 2(1):1-9. doi:10.1038/s41538-018-0022-8