

## РОЛЬ ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА CXCR3 И ЕГО ЛИГАНДОВ ПРИ НЕКОТОРЫХ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Арсентьева Н.А.<sup>1</sup>, Семенов А.В.<sup>1,2</sup>, Жебрун Д.А.<sup>3</sup>, Васильева Е.В.<sup>4</sup>,  
Тотолян Арег А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Bostongene, Москва, Россия

**Резюме.** Хемокины представляют особое семейство цитокинов, основная функция которых состоит в контроле миграции клеток, они служат ключевыми игроками в реакциях врожденного и адаптивного иммунного ответа. Направленный хемотаксис специфических субпопуляций лейкоцитов участвует не только в поддержании гомеостаза, но также в развитии иммунопатологических состояний, таких как рак, воспаление, инфекция, аллергия и аутоиммунные расстройства. Хемокины являются плейотропными молекулами, участвующими в физиологических и патофизиологических процессах. Например, хемокиновый рецептор CXCR3 экспрессируется на различных типах клеток: активированных Т- и В-лимфоцитах, натуральных киллерных клетках, эозинофилах и нейтрофилах, дендритных клетках, фибробластах, эндотелиальных и эпителиальных клетках, что обуславливает широкий спектр его функциональной активности. Рецептор CXCR3 представляет собой серпентиновый трансмембранный белок, в настоящее время известно три варианта CXCR3: CXCR3A, CXCR3B и CXCR3-alt. Лиганды рецептора CXCR3 включают IFN $\gamma$ -зависимые хемокины: CXCL9, CXCL10, CXCL11 и хемокины, секретируемые тромбоцитами: CXCL4, CXCL4L1. Лиганды рецептора CXCR3 представляют собой отдельную группу ангиостатических хемокинов, поскольку для них характерно отсутствие аминокислотной последовательности Glu-Leu-Arg (ELR-мотива). IFN $\gamma$ -зависимые лиганды рецептора CXCR3 являются провоспалительными хемокинами, они осуществляют свой хемотаксический потенциал за счет направленной миграции лимфоцитов, экспрессирующих CXCR3, к участкам воспаления, в основном они опосредуют хемотаксис активированных Т-клеток и их поляризацию. Молекулы хемокинов могут подвергаться посттрансляционным модификациям, что оказывает влияние на их функции. Благодаря своей полифункциональности, лиганды CXCR3 играют важную роль в патогенезе многих заболеваний. В настоящем обзоре представлены данные о роли лигандов CXCR3 в иммунопатогенезе ряда заболеваний, в том числе результаты наших исследований хронического вирусного гепатита С, ревматоидного артрита и туберкулеза легких. Дополнительно в статье обсуждается значимость хемокинов как информативных биомаркеров, которые могут быть полезны для лабораторной диагностики различных иммунопатологических состояний. Этот обзор иллюстрирует универсальность IFN $\gamma$ -зависимых хемокинов как медиаторов иммунных реакций при различных за-

### Адрес для переписки:

Арсентьева Наталья Александровна  
ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»  
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.  
Тел.: 8 (904) 646-57-58.  
E-mail: arsentieva\_n.a@bk.ru

### Address for correspondence:

Arsentyeva Natalya A.  
St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology  
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14.  
Phone: 7 (904) 646-57-58.  
E-mail: arsentieva\_n.a@bk.ru

### Образец цитирования:

Н.А. Арсентьева, А.В. Семенов, Д.А. Жебрун, Е.В. Васильева, Арег А. Тотолян «Роль хемокинового рецептора CXCR3 и его лигандов при некоторых иммунопатологических состояниях» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 4. С. 617-632.  
doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-617-632

© Арсентьева Н.А. и соавт., 2019

### For citation:

N.A. Arsentieva, A.V. Semenov, D.A. Zhebrun, E.V. Vasilyeva, Areg A. Totolyan "Role of CXCR3 chemokine receptor and its ligands in certain diseases", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 4, pp. 617-632. doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-617-632

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-4-617-632

болеваниях. Исследование лигандов CXCR3, их изоформ и рецепторов, взаимодействий между собой и с рецепторами может внести существенный вклад в наше понимание в области сети хемокинов. Понимание системы IFN $\gamma$ -зависимых хемокинов может иметь клиническое значение, как с точки зрения диагностики, так и с терапевтической точки зрения.

*Ключевые слова:* хемокины, CXCR3, IFN $\gamma$ -зависимые лиганды, гепатит С, ревматоидный артрит, туберкулез

## ROLE OF CXCR3 CHEMOKINE RECEPTOR AND ITS LIGANDS IN CERTAIN DISEASES

Arsentieva N.A.<sup>a</sup>, Semenov A.V.<sup>a, b</sup>, Zhebrun D.A.<sup>c</sup>, Vasilyeva E.V.<sup>d</sup>, Totolyan Areg A.<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> National Medical V. Almazov Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>d</sup> Bostongene, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Chemokines are a special family of cytokines whose main function is to control cell migration; they are key players in the innate and adaptive immune responses. Directed chemotaxis of specific leukocyte subpopulations is necessary not only to maintain homeostasis, but also in development of some immunopathological conditions such as cancer, inflammation, infection, allergies and autoimmune disorders. Chemokines are pleiotropic molecules that are involved in physiological and pathophysiological processes. For example, the CXCR3 chemokine receptor is expressed on various cells: activated T and B lymphocytes, natural killers, eosinophils and neutrophils, dendritic cells, fibroblasts, endothelial and epithelial cells. Hence, CXCR3 and its ligands have a wide range of functional activity. CXCR3 ligands are the IFN $\gamma$ -induced chemokines: CXCL9, CXCL10, CXCL11, and platelet-derived chemokines: CXCL4, CXCL4L1. All the CXCR3 ligands share common angiostatic properties due to lack of the Glu-Leu-Arg (ELR) motif. IFN $\gamma$ -induced ligands of the CXCR3 are proinflammatory chemokines, they mainly recruit activated T cells and exert an effect on T cell polarization. Due to wide spectrum of biological activity, the ligands of CXCR3 receptor are involved in pathogenesis of various disorders, such as inflammation, infection, cancer, allergies and autoimmune disorders. In this review, we discuss the role of CXCR3 ligands in immunopathogenesis of various diseases, including the results of our studies in chronic hepatitis C, rheumatoid arthritis and pulmonary tuberculosis. Moreover, we have also discussed the potential laboratory diagnostic applicability of the chemokines in various diseases. This review illustrates a universal role of IFN $\gamma$ -induced chemokines as mediators of immune responses in various diseases. The studies of CXCR3 ligands, their isoforms and receptors, interactions between themselves and with their receptors can provide a significant contribution to our understanding of the chemokine network. Understanding the system of IFN $\gamma$ -dependent chemokines may have clinical implications, both for diagnostic tasks, and for therapeutic purposes.

*Keywords:* chemokines, CXCR3, IFN $\gamma$ -induced ligands, hepatitis C, rheumatoid arthritis, tuberculosis

## Введение

Первоначально хемотаксические цитокины, или хемокины, были обнаружены как факторы, привлекающие лейкоциты в очаг воспаления, что и дало им такое название. Молекулы хемокинов представляют собой небольшие белки с молекулярной массой 8-10 кДа. На сегодняшний день хемокины считаются плейотропными молекулами, которые участвуют в физиологических и патологических процессах [31, 87, 88, 107]. Поскольку хемокины являются ключевыми игроками в реакциях врожденного и адаптивного иммунного ответа, то очевидно, что направленный хемотаксис специфических субпопуляций лейкоцитов участвует не только в поддержании гомеостаза, включая хоуминг иммунных клеток, эмбриогенез и ангиогенез, но также в патофизиологических процессах, таких как рак, воспали-

ние, инфекция, аллергия и аутоиммунные расстройства [34, 51, 77, 89].

Хемокины взаимодействуют со специфическими рецепторами, которые интернализуются на поверхности клеток и обладают высоким сродством к лигандам. Рецепторы хемокинов являются трансмембранными G-сопряженными белками (GPCR – G protein-coupled receptors) [21]. Специфичность хемокиновых рецепторов характеризуется вырожденностью: с одним и тем же рецептором взаимодействует несколько хемокинов, и только рецепторы конститутивных хемокинов имеют один лиганд. С другой стороны, системе хемокинов свойственна избыточность: один и тот же хемокин может взаимодействовать с несколькими разными рецепторами. Позднее были обнаружены атипичные хемокиновые рецепторы (ACKR – atypical chemokine receptors), очень близкие к классическим G-белкам, они

связывают хемокины с высокой аффинностью, но не передают сигнал через G-белки [24]. Дополнительно, глюкозаминогликаны (GAG) влияют на функцию хемокинов, в основном задерживая их на поверхности эндотелиальных клеток для представления проходящим лейкоцитам. На взаимодействие рецептора и хемокина могут оказывать влияние модулирующие факторы, такие как транскрипция генов, стабильность мРНК, альтернативный сплайсинг генов, взаимный синергизм или антагонизм и посттрансляционные модификации [68, 71, 73]. Таким образом, конечное функционирование хемокинов *in vivo* является результатом сложных многочисленных регулирующих механизмов, однако из-за уникальных временных и пространственных паттернов экспрессии в системе хемокинов степень специфичности более важна, чем избыточность [44].

Хемокины можно разделить в соответствии с их функциональной активностью на два семейства: воспалительные и гомеостатические. Тем не менее чаще семейства хемокинов классифицируют по структуре. Так, выделяют 4 семейства хемокинов в зависимости от расположения консервативных цистеинов в белковой молекуле: CXC, CC, CX3C и C, где C обозначает остатки цистеина, а X – любой другой аминокислотный остаток, разделяющий цистеины [21, 25]. CC хемокины содержат два N-концевых соседних цистеина, для CXC хемокинов характерно включение одной вариабельной аминокислоты «X», разделяющей N-концевые цистеины. Вместе классы CC и CXC составляют большинство хемокинов. Хемокины C класса являются исключением, они содержат только два цистеина вместо четырех и представлены двумя хемокинами, к CX3C-хемокинам относится один представитель – фракталин. Обозначают хемокины в соответствии с их классовой принадлежностью: CCL, CXCL, CX3CL или XCL, где «L» обозначает лиганд, за которым следует идентификационное число. Тем не менее большинство хемокинов также имеют общие или исторические названия, отражающие характерные функции.

В зависимости от наличия перед первым остатком цистеина последовательности Glu-Leu-Arg (ELR) среди CXC-хемокинов выделяют 2 подгруппы. Наличие последовательности ELR обуславливает способность хемокинов стимулировать ангиогенез, воздействуя на эндотелиальные клетки. Эта последовательность характерна для семи CXC-хемокинов (CXCL1-3 и CXCL5-8) и отсутствует у остальных CXC-хемокинов, обладающих ангиостатическими функциями [25, 87].

Общим рецептором для всех ELR<sup>+</sup> CXC-хемокинов является CXCR2, кроме того, хемокины CXCL6 и CXCL8 могут передавать сигнал через рецептор CXCR1. Активация этих рецепторов является результатом хемотаксиса нейтрофилов. К тому же лиганды рецептора CXCR2 и лиганд CXCL12, уникальный для рецептора CXCR4,

стимулируют ангиогенез [42, 51]. Единственным проангиогенным хемокином, лишенным ELR-мотива, является CXCL12, который альтернативно связывает рецепторы CXCR4 и ACKR3/CXCR7 [35].

Большинство CXC-хемокинов, которые не имеют ELR-мотив, взаимодействуют с хемокиновым рецептором CXCR3 и являются ингибиторами ангиогенеза [87]. Среди них выделяют хемокины CXCL4 и CXCL4L1, секретируемые тромбоцитами и CXCL9, CXCL10 и CXCL11, для которых основным индуктором служит интерферон- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) [99]. Таким образом, лиганды рецептора CXCR3 представляют собой отдельную группу ангиостатических хемокинов. Кроме этого, они осуществляют свой хемотаксический потенциал за счет направленной миграции лимфоцитов, экспрессирующих CXCR3, к участкам воспаления. Также большинство лигандов CXCR3 способны связываться с некоторыми GAG, представленными на поверхности эндотелиальных клеток [45, 66, 93]. Таким образом, они конкурируют с различными ангиогенными факторами роста, такими как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF2) для связывания с GAG и препятствуют связыванию этих факторов роста с их сигнальными рецепторами [92]. Многообразие функций IFN $\gamma$ -зависимых лигандов рецептора CXCR3, несомненно, имеет значение в развитии многих заболеваний, в том числе аллергических, инфекционных и аутоиммунных. В настоящем обзоре мы рассмотрим рецептор CXCR3 и его IFN $\gamma$ -зависимые лиганды: CXCL9, CXCL10 и CXCL11 в аспекте их участия при различных заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы.

#### **CXCR3 и его лиганды**

##### **Хемокиновый рецептор CXCR3**

Впервые хемокиновый рецептор человека CXCR3 был описан в 1996 году [62]. Соответствующий ген был найден два года спустя и, в отличие от других хемокиновых рецепторов, он находится в X хромосоме, в области q13.1 [63]. Позднее рецептор CXCR3 был назван CXCR3A, поскольку были обнаружены еще два варианта альтернативного сплайсинга гена *cxcr3*: CXCR3B и CXCR3-alt.

CXCR3A наиболее распространенная форма, состоит из 368 аминокислот и взаимодействует с CXCL9, CXCL10 и CXCL11, что вызывает хемотаксис и мобилизацию внутриклеточного кальция. CXCL11 и CXCL10 индуцируют активацию ингибиторного типа G $\alpha$  белков (G $\alpha$ i), активацию  $\beta$ -аррестина-1 и  $\beta$ -аррестина-2 и фосфорилирование ERK1/2 [28]. Большинство клеток, включая лейкоциты, преимущественно экспрессируют вариант рецептора CXCR3A. Этот белок кодирован двумя экзонами, разделенными одним интроном, сопряжен с субъединицей G $\alpha$ i G-белка, что позволяет передавать промиграци-

онные и пролиферативные сигналы и повышает уровень внутриклеточного кальция [62, 63].

Напротив, эндотелиальные клетки исключительно экспрессируют CXCR3B, который ассоциирован с субъединицей Gas G-белка, инициируя противоположные сигнальные каскады [58]. CXCR3B представляет собой белок, состоящий из 415 аминокислот, продукт альтернативного сплайсинга на 5'-конце второго экзона, содержит уникальный N-концевой хвост из 51 аминокислоты, которые заменяют четыре N-концевых остатка CXCR3A. Большинство CXCR3A-позитивных клеток также демонстрируют низкую экспрессию CXCR3B. Существование двух предположительно функционально разных вариантов может объяснить ангиостатический эффект, приписываемый лигандам CXCR3.

Кроме того, позднее был идентифицирован третий вариант альтернативного сплайсинга рецептора CXCR3, обусловленный пропуском экзона, он называется CXCR3-alt [37]. CXCR3-alt состоит из 267 аминокислот. Этот вариант показывает значительные структурные и функциональные различия, содержит только четыре или пять трансмембранных доменов [37]. Изоформа рецептора CXCR3-alt сохраняет сродство исключительно к CXCL11, что приводит к умеренному увеличению уровня внутриклеточного кальция и хемотаксису [37, 54].

Рецептор CXCR3 представляет собой серпентиновый трансмембранный белок семейства GPCR, классифицируемый на основе строения его лигандов как рецептор типа CXС. Изначально этот рецептор был обнаружен на активированных Т-лимфоцитах, селективный в отношении ELR-негативных CXС-хемокинов CXCL9 и CXCL10 [62]. Было показано, что в культуре клеток процент Т-лимфоцитов, экспрессирующих CXCR3, увеличивается до 95% под воздействием IL-2 и фитогемагглютинаина (РНА) [63]. Активация Т-лимфоцитов, соответственно, индуцирует клеточную чувствительность к лигандам CXCR3. Т-лимфоциты представляют собой гетерогенную группу клеток и включают: CD4<sup>+</sup>Т-хелперные клетки (Th), CD8<sup>+</sup> цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), а также Т-клетки памяти, либо CD4<sup>+</sup>, либо CD8<sup>+</sup>, которые демонстрируют повышенную экспрессию CXCR3 в отличие от их наивных предшественников [17, 44]. Среди популяции Th-клеток, рецептор CXCR3 представлен в основном на Th1. Установлено, что фактор транскрипции Т-bet, отвечающий за дифференцировку наивных Т-клеток в Th1 и CTL, непосредственно способствует экспрессии CXCR3 [94, 96]. Также транскрипционный фактор Т-bet индуцирует секрецию IFN $\gamma$  и способствует экспрессии рецептора CXCR3 на субпопуляции Т-регуляторных клеток [53]. Позднее было показано, что рецептор CXCR3 представлен на субпопуляции  $\gamma\delta$ -Т-клеток, В-лимфоцитах, естественных клетках-киллерах (NK), Т-натуральных киллерах (ТНК) и дендритных клетках [43, 62, 74, 81]. Кроме того,

экспрессия CXCR3 была обнаружена на различных клетках, которые напрямую не связаны с иммунной системой. К ним относятся фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, а также астроциты и клетки гладких мышц [43]. Важно отметить, что рецептор CXCR3 был обнаружен на эозинофилах и нейтрофилах, участвующих в воспалительной реакции [46, 48]. Таким образом, положение о том, что CXCR3 отсутствует на гранулоцитах, требует пересмотра.

Лиганды CXCR3 обладают широким спектром биологической активности, воздействуя на различные типы клеток, экспрессирующие CXCR3 (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). Среди IFN $\gamma$ -зависимых агонистов CXCR3, CXCL10 проявляет самую высокую аффинность связывания с CXCR3B [48]. Все IFN-индуцируемые лиганды CXCR3 проявляют более высокое сродство к классическому рецептору CXCR3A, чем к CXCR3B.

Из-за ограниченного числа исследований с изоформ-специфическими антителами точный вклад вариантов сплайсинга CXCR3 в общую сеть IFN $\gamma$ -зависимых лигандов CXCR3 в норме и при патологии остается в значительной степени неизвестным. Показано, что в очаге воспаления присутствуют различные варианты хемокинового рецептора и его лигандов, а также может быть коэкспрессия рецепторов отдельными клетками [58]. Такой феномен вызывает дополнительное затруднение в понимании специфического вклада *in vivo* вариантов рецепторного сплайсинга при взаимодействии CXCR3 с лигандами.

Таким образом, среди CXCR3-связывающих хемокинов можно четко выделить две группы: с одной стороны IFN $\gamma$ -индуцируемые хемокины CXCL9, CXCL10 и CXCL11, которые представляют собой традиционные лиганды CXCR3, с другой – хемокины, секретируемые тромбоцитами: CXCL4 и CXCL4L1, которые представляют отдельную пару лигандов CXCR3.

#### **IFN $\gamma$ -зависимые лиганды**

Хемокины CXCL9, CXCL10 и CXCL11 являются IFN $\gamma$ -зависимым лигандам рецептора CXCR3. Первым из них был открыт CXCL10. В 1985 году было проведено исследование воспаления, вызванного IFN $\gamma$ , в результате которого был обнаружен ген, кодирующий белок с высокой степенью гомологии с белками тромбоцитов [65]. Молекулярная масса белка составляла примерно 10 кДа, и он был назван «IFN $\gamma$ -индуцируемый белок 10 кДа» (IP-10). Пять лет спустя, в 1990 году, была обнаружена мРНК, кодирующая другой белок, подобный фактору тромбоцитов 4, который селективно был индуцирован IFN $\gamma$  и не активировался под действием липополисахарида и других макрофагальных факторов, таких как IFN $\alpha$ , IFN $\beta$  [41]. Авторы предложили назвать эту молекулу «монокин, индуцированный IFN $\gamma$ » (MIG). Стало ясно, что IP-10 и MIG очень схожие белки, их соответствующие гены расположены в хромосоме 4 в области q21.1, а их стартовые

кодоны разделены не более чем 16 т.п.н. [60]. Последующие исследования показали, что IP-10 и MIG являются хемотаксическими цитокинами, или хемокинами, в которых отсутствует консервативный аминокислотный мотив ELR, они содержат два консервативных остатка цистеина, разделенных одной случайной аминокислотой «X» в их N-концевых последовательностях. Оба хемокина взаимодействуют с рецептором CXCR3, который изначально считался специфическим для них [62]. Впоследствии две исследовательские группы идентифицировали третий ELR-отрицательный, IFN $\gamma$ -индуцируемый CXС-хемокин, в опытах по стимуляции астроцитов и кератиноцитов [33, 97]. Этот белок был тесно связан с IP-10 и MIG и показывал даже более высокое сродство к CXCR3. Этот третий IFN $\gamma$ -зависимый лиганд CXCR3 был назван «IFN $\gamma$ -индуцибельный белок-9» (IP-9), или «IFN-индуцибельный Т-клеточный  $\alpha$ -хемоаттрактант» (I-TAC), для него был найден соответствующий ген в том же 4q21.1 хромосомном мини-кластере кератиноцитов [33]. В дальнейшем в соответствии с номенклатурой хемокинов MIG, IP-10 и I-TAC (IP-9) были переименованы в CXCL9, CXCL10 и CXCL11, соответственно, [25] и обычно упоминаются как IFN $\gamma$ -зависимые лиганды CXCR3.

IFN $\gamma$ -зависимые хемокины демонстрируют примерно 40% гомологии аминокислотных последовательностей между собой и секретируются различными типами клеток в ответ на стимуляцию специфическими цитокинами и лигандами Toll-подобного рецептора (TLR) или их комбинациями [46, 47]. Имея общие функции при развитии воспалительной реакции, они совместно контролируют миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [14]. CXCL9 и CXCL11 обычно секретируются мононуклеарными клетками периферической крови (МНПК), макрофагами (CXCL9) и астроцитами (CXCL11) [42, 44] (табл. 1). Среди лейкоцитов, которые преимущественно продуцируют CXCL10, следует отметить Т-клетки и моноциты [64, 83].

Было продемонстрировано, что эти хемокины по-разному взаимодействуют с хемокиновым рецептором: имеют разные сайты связывания, различную афинность, а также эффективность. Как правило, CXCL11 имеет самое высокое сродство к CXCR3A, тогда как CXCL9 – самое низкое. CXCL11 также является наиболее мощным из IFN $\gamma$ -зависимых лигандов CXCR3, на основании его воздействия на выброс внутриклеточного кальция и по хемотаксическому ответу клеток, экспрессирующих CXCR3A [33]. Наибольшей чувствительностью к различным стимулам обладает CXCL10, поэтому он связан со множеством физиологических, а также патологических состояний [44]. CXCL10 является наиболее полно исследованным лигандом CXCR3 и часто служит прототипным примером IFN $\gamma$ -индуцируемых хемокинов.

### **Лиганды CXCR3, секретируемые тромбоцитами**

Хемокины CXCL4 и CXCL4L1 относят к тромбоцитарным факторам, которые секретируются при активации тромбоцитов. Они демонстрируют гомологичность 37% с аминокислотной последовательностью хемокина CXCL10. CXCL4L1 является неаллельным вариантом CXCL4, между собой эти хемокины показывают поразительную идентичность аминокислот – 96%, только три аминокислотных замены вблизи С-конца различают зрелые варианты [55]. И все же этой небольшой разницы достаточно, чтобы изменить трехмерную структуру, благодаря которой CXCL4L1 уменьшает сродство к GAG, что в результате повышает его ангиостатический потенциал.

С другой стороны, CXCL4 и CXCL4L1 явно отличаются от других лигандов CXCR3. Во-первых, они имеют слабое сродство к рецепторам CXCR3A и CXCR3B, во-вторых, их секреция не зависит от IFN $\gamma$ . Более того, они в основном секретируются активированными тромбоцитами, поэтому получили название лиганды CXCR3, секретируемые тромбоцитами [59]. Эти хемокины способствуют свертыванию крови, замедляя действие гепариноподобных молекул. Также CXCL4 и CXCL4L1 являются ингибиторами ангиогенеза.

### **Лиганды CXCR3 при различных заболеваниях**

Благодаря своей полифункциональности, лиганды CXCR3 играют важную роль в патогенезе многих заболеваний (табл. 2). Участие всех лигандов CXCR3 показано при различных патологиях, связанных с ангиогенезом, а также иммунологическими нарушениями, причем последние в основном связаны с аутоиммунитетом или инфекцией [26]. Также IFN $\gamma$ -зависимые хемокины вовлечены в биологию опухолей и гематологические злокачественные новообразования [99]. При этом роль этих хемокинов при опухолевых заболеваниях далеко не однозначна. Кроме этого, IFN $\gamma$ -зависимые лиганды CXCR3 участвуют в процессах фиброгенеза [67]. Не стоит забывать о том, что IFN $\gamma$ -зависимые хемокины могут выступать в роли антагонистов по отношению к рецепторам CCR3 и CCR5 и их лигандам.

Ниже приведены примеры заболеваний, в иммунопатогенез которых вовлечены хемокины CXCL9, CXCL10 или CXCL11. Для лигандов рецептора CXCR3 характерно уникальное сочетание функций воспалительных и ангиостатических хемокинов, и, соответственно, они играют исключительную роль в норме и патологии, а также нашли свое применение в лабораторной диагностике и терапии целого ряда заболеваний.

### **Хронический вирусный гепатит С (ХВГС)**

Для ХВГС характерна длительная персистенция вируса гепатита С (ВГС) в организме и высокая частота хронизации инфекционного процесса (до 80%), нарушение нормального течения иммунного ответа, прогрессирование заболевания в цирроз и рак печени. Естественную элиминацию вируса гепатита С связывают

ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛИГАНДОВ ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА CXCR3

TABLE 1. MAIN CHARACTERISTICS OF CXCR3 LIGANDS

Хемокин Chemokine	Альтернативное название Aliases	Секретирующие клетки Producer cells	Основная функция Main function	Рецептор- агонист Agonist receptor	Рецептор- антагонист Antagonist receptor
CXCL4	PF4	тромбоциты platelets	прокоагулянт procoagulant	CXCR3B, A	не обнаружен not found
CXCL4L1	PF4V1				
CXCL9	MIG	МНПК, Т-клетки, макрофаги, моноциты, астроциты, фибробласты, эпителиальные клетки, звездчатые клетки, ДК PBMC, T cells, macrophages, monocytes, astrocytes, fibroblasts, epithelial cells, HSC, DC	иммунный ответ по пути Th1 Th1 immune response	CXCR3A, B	CCR3
CXCL10	IP-10			CXCR3A, B	CCR3
CXCL11	I-TAC			CXCR3A, B CXCR7 (ACKR3) DARK (ACKR1)	CCR3, CCR5

Примечание. МНПК – мононуклеары периферической крови, ДК – дендритные клетки.

Note. PBMC, peripheral blood mononuclear cell; DC, dendritic cells; HSC, hepatic stellate cells.

с успешным контролем репликации вируса иммунной системой. В этом случае формируется интенсивный специфический Т-клеточный ответ [30]. Поэтому особый интерес представляют IFN $\gamma$ -индуцируемые хемокины, ответственные за привлечение эффекторных Т-клеток в очаг воспаления и миграцию в печеночную ткань. В ряде работ, в том числе и наших, была установлена связь между хемокинами, индуцируемыми IFN $\gamma$ , и вирусным гепатитом С [4, 40]. Тем не менее сам ВГС может модулировать систему хемокинов, активируя воспалительные хемокины, но подрывая специфический иммунный ответ, способствуя персистенции ВГС [1, 57].

Была подтверждена важная роль в иммунопатогенезе хронического вирусного гепатита С (ХВГС) хемокинов CXС-семейства CXCL9, CXCL10 и CXCL11, концентрация которых значительно возрастает при ХВГС и имеет прямую связь со степенью фиброза печени [3, 20, 100]. Повышенные уровни CXCL10 в плазме связывают с фиброзом печени, тогда как уровни CXCL9, согласно некоторым исследованиям, в основном ассоциированы с воспалением [105]. Имеются данные, что CXCL9 может оказывать антифибротическое действие [100]. Кроме того, установлено, что CXCL10 может оказывать прямое проапоптотическое действие на гепатоциты, потенциально способствующие CXCL10-ассоциированному повреждению печени [90]. CXCL11 также экспрессируется гепатоцитами

при ХВГС, он способствует привлечению провоспалительных Т-клеток в печень и последующему портальному и лобулярному воспалению [47]. Важно отметить, что при ХВГС выявлена положительная корреляционная связь между содержанием в крови цитокина TNF $\alpha$  и хемокинов: CXCL9, CXCL10, CXCL11, что свидетельствует о TNF $\alpha$ -зависимой секреции лигандов CXCR3 при инфекции, вызванной ВГС [3, 76].

Ответ на вопрос, почему ангиостатические хемокины, которые должны в норме тормозить развитие фибротических процессов, потенцируют процесс повреждения печеночной ткани, был предложен Casrouge A. и соавт. [32]. Они обнаружили, что CXCL10 в сыворотке крови больных ХВГС находится в форме антагониста. Белок подвергается действию фермента дипептидилпептидазы 4 (DPP4/CD26), измененная форма CXCL10 становится дефектной, она способна взаимодействовать с рецептором CXCR3, но без последующей передачи внутриклеточного сигнала. Таким образом, в крови больных ХВГС возрастает количество дефектных форм хемокинов, которые не способны выполнять свои функции, но при этом потенцируют реакции воспаления, опосредуют повреждение гепатоцитов и развитие фиброза. Инфильтрация печени неспецифическими эффекторными клетками приводит к ее повреждению и активации звездчатых клеток, что является ключевым моментом в запуске процесса фиброобразования печеночной ткани.

**ТАБЛИЦА 2. РОЛЬ ПОВЫШЕННОЙ ПРОДУКЦИИ IFN $\gamma$ -ЗАВИСИМЫХ ЛИГАНДОВ РЕЦЕПТОРА CXCR3 ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

TABLE 2. ROLE OF INCREASED SECRETION OF IFN $\gamma$ -INDUCIBLE CXCR3 LIGANDS IN CERTAIN DISEASES

Заболевание Disease	Функция лигандов CXCR3 Function of CXCR3 ligands	Источник литературы References
Диабет Diabetes	Инфильтрация Т-клетками островков Лангерганса (CXCL9, CXCL10) T cell islet infiltration (CXCL9, CXCL10)	[86]
	Снижение пролиферации бета-клеток поджелудочной железы (CXCL10) Decreased pancreatic beta cell proliferation (CXCL10)	[91]
	Корреляция с ангиогенным осложнением пролиферативной диабетической ретинопатией (CXCL9, CXCL10) Correlation to angiogenic complication of proliferative diabetic retinopathy (CXCL9, CXCL10)	[75]
Ревматоидный артрит Rheumatoid arthritis	Синовиальное воспаление (CXCL9, CXCL10, CXCL11) и повреждение сосудов (CXCL4) Synovial inflammation (CXCL9, CXCL10, CXCL11) and vascular damage (CXCL4)	[13, 14, 101]
Аллергический ринит Allergic rhinitis	CXCL9, CXCL10 запуск аллергического воспаления, CXCL9 – ранний аллергический ответ CXCL9, CXCL10 triggering allergic inflammation, CXCL9 – early allergic response	[98]
Туберкулез легких Pulmonary tuberculosis	Привлечение макрофагов и активированных Т-клеток в очаг воспаления (CXCL10) Macrophages and activated T-cells recruitment to the inflammation site (CXCL10)	[23]
	CXCL10 – биомаркер инфицирования <i>Mycobacterium tuberculosis</i> CXCL10 – <i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection biomarker	[5, 6]
СПИД AIDS	Привлечение Т-клеток и размножение вирусов (CXCL9, CXCL10, CXCL11) T-cell recruitment and virus propagation (CXCL9, CXCL10, CXCL11)	[85]
	Стимуляция вирусной репликации (CXCL9, CXCL10, CXCL11) Stimulated virus replication (CXCL9, CXCL10, CXCL11)	[56]
Гепатит В и С Hepatitis B and C	Лобулярное воспаление и фиброз печени (CXCL9, CXCL10, CXCL11) Lobular inflammation and liver fibrosis (CXCL4, CXCL9, CXCL10, CXCL11)	[4, 40]
	Антифибротическое действие (CXCL9) Anti-fibrotic effect (CXCL9)	[100]
	Повреждение гепатоцитов (CXCL10) Hepatocyte damage (CXCL10)	[90]
Лимфома Lymphoma	Повышенная диссеминация опухолевых клеток (CXCL9, CXCL10, CXCL11), противоопухолевая активность: некроз опухолевой ткани, повреждение сосудов, защитный иммунный ответ (CXCL9, CXCL10) Increased tumor cell dissemination (CXCL9, CXCL10, CXCL11), anti-tumoral activity: tumor tissue necrosis, vascular damage, protective immune response (CXCL9, CXCL10)	[102]
	Усиление пролиферации опухолевых клеток (CXCL10) Increased tumor cell proliferation (CXCL10)	[27]
Колоректальный рак Colorectal cancer	Супрессоры опухоли (CXCL9, CXCL10) Tumor suppressor (CXCL9, CXCL10)	[70]
	Усиление инвазивности опухоли (CXCL10, CXCL11) Increased tumor invasiveness (CXCL10, CXCL11)	[104]
Рак молочной железы Breast cancer	Усиление пролиферации клеток опухоли, метастазирование (CXCL10, в меньшей степени CXCL9, CXCL11) Increased proliferation of tumor cells, metastasis (CXCL10, less CXCL9, CXCL11)	[38]

При исследовании содержания CXCR3<sup>+</sup> лимфоцитов в периферической крови больных ХВГС нами было обнаружено, что количество CXCR3<sup>+</sup>В-лимфоцитов более чем в три раза больше у людей, инфицированных ВГС, по сравнению с условно здоровыми лицами [2]. Вместе с тем обнаружена прямая корреляционная связь между степенью фиброза печени и содержанием CXCR3<sup>+</sup>В-клеток. Известно, что при развитии хронической вирусной инфекции постоянная антигенная стимуляция В-клеток может привести к их истощению, что проявляется в дефекте функций клеток [72]. Согласно данным Mizuochi T. и соавт. в печени больных ХВГС обнаруживается повышенное содержание В-лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецептор CXCR3 [69]. Полагают, что усиление экспрессии молекулы CXCR3 на В-лимфоцитах может зависеть от репликации ВГС [84].

При оценке CXCR3<sup>+</sup>Т-клеток в крови больных ХВГС нами было выявлено увеличение абсолютного и относительного количества этих клеток по сравнению с группой условно здоровых лиц [11, 12]. Показано увеличение содержания CXCR3<sup>+</sup>Th у больных ХВГС. Несмотря на то что рецептор CXCR3 связывают в основном с Th1, он может быть представлен и на других субпопуляциях CD4<sup>+</sup>Т-клеток, в том числе и на Th2 [52]. Данные субпопуляции обладают различными, иногда противоположными функциями. Учитывая тот факт, что в крови больных ХВГС значительно возрастает количество CXCR3<sup>+</sup>В-клеток и, по данным многих авторов, превалируют цитокины, ответственные за Th2-ответ [18, 106], логично предположить, что среди CXCR3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>Т-клеток присутствуют Th2-клетки. В то же время при оценке CXCR3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-клеток в крови больных ХВГС было показано снижение этих клеток относительно CTL по сравнению с условно здоровыми донорами, возрастание абсолютного количества CXCR3<sup>+</sup>CTL в группе больных ХВГС [4, 19]. Таким образом, снижение экспрессии молекулы CXCR3 на CD8<sup>+</sup>Т-клетках может являться одним из механизмов ускользания ВГС от иммунного ответа организма хозяина и использоваться как неблагоприятный признак развития ХВГС.

Нами обнаружено значительное возрастание экспрессии мРНК CXCR3 в гепатобиоптатах больных ХВГС с выраженным фиброзом/циррозом печени по сравнению со слабовыраженным и умеренным фиброзом печени. Установлена положительная корреляционная зависимость между внутрипеченочной экспрессией мРНК CXCL10 и степенью фиброза печени [4]. Следовательно, при прогрессировании ХВГС наблюдается тенденция к нарастанию экспрессии мРНК CXCL10 в печени. Можно предположить, что повышенная экспрессия мРНК генов CXCR3 и CXCL10 клетками печени, в том числе лимфоцитами, способствует инфильтрации органа эффекторными клетками и повреждению печеночной паренхимы. Установлена положительная корреля-

ционная зависимость между экспрессией мРНК гена CXCL9 в печени и уровнем вирусной нагрузки в крови у лиц, инфицированных ВГС. Таким образом, количество вируса оказывает влияние на силу секреции хемокинов в очаге воспаления. Это является еще одним доказательством непрямого, а опосредованного иммунным ответом повреждения клеток печени в результате инфицирования ВГС. Процессы, происходящие в ткани печени, соответствующим образом отражаются в периферической крови. В итоге степень повреждения печеночной паренхимы можно оценивать посредством косвенных показателей крови, таких как концентрация хемокинов в плазме крови и выраженность экспрессии рецептора CXCR3 на клетках периферической крови.

У пациентов с прогрессирующим фиброзом печени обнаружены повышенные концентрации CXCL4 в сыворотке и внутрипеченочные уровни мРНК CXCL4 [103]. Также при гепатите неинфекционной этиологии — алкогольном гепатите — показана повышенная экспрессия CXCL4 и CXCL10 в биоптатах печени [36]. Аналогично повышенные концентрации в сыворотке крови и уровни внутрипеченочной экспрессии CXCL9 и CXCL10 были связаны с тяжестью фиброза печени при хронических гепатитах различной этиологии [95].

Согласно нашим данным, определение CXCL11 в плазме крови больных ХВГС может быть использовано для разделения начальных стадий фиброза печени (F0-1 и F2) [20]. С другой стороны, самостоятельно этот показатель не способен с высокой информативностью разделить больных ХВГС по стадиям фиброза печени (F0-1, F2 и F3-4). Нами был предложен алгоритм для определения стадии фиброза печени у больных ХВГС на основе определения трех цитокинов: CXCL11, TNF $\alpha$  и CCL20 [4], в котором используется метод построения деревьев решений. Показано, что совместное определение CXCL11, TNF $\alpha$  и CCL20 является достаточным для оценки степени фиброза печени у больных ХВГС. Определением числовых критериев дифференциальной диагностики стадий фиброза ткани печени при ХВГС стали следующие значения маркеров: для разделения стадий F0-1 и F2 выбрано значение CXCL11 — 166,5 пг/мл, TNF $\alpha$  — 15,7 пг/мл, CCL20 — 10,6 пг/мл; для разделения стадии фиброза F2 и стадии выраженного фиброза F3 следует ориентироваться на значения TNF $\alpha$  — 15,8 пг/мл, CXCL11 — 301,8 пг/мл, CCL20 — 15,5 пг/мл. Использование данного алгоритма для диагностики стадий фиброза печени позволило достигнуть чувствительности метода 67-91% при специфичности 87,4-91,5%. Таким образом, одновременное определение трех цитокинов и применение данного алгоритма может быть использовано для дополнительной, более точной диагностики фиброза печени при ХВГС. Для доказательства информативности и роли в оценке стадий фиброза с помощью предложен-

ной комбинации цитокинов важно провести дальнейшие валидационные исследования. Нами исследована возможность использования этой модели для других форм гепатита, а именно – вирусного гепатита В и аутоиммунных форм, при этом эффективность предложенной модели на других нозологиях не подтверждается. Для абсолютного большинства пациентов с различными стадиями фиброза модель предполагает стадию F0-1, что не соответствует истине.

#### **Ревматоидный артрит**

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением соединительной ткани, преимущественно суставов. Особенностью РА является образование паннуса, представляющего собой гипертрофированную синовиальную оболочку (СО) сустава, инфильтрированную клетками воспаления, где активно идет процесс ангиогенеза. Набор медиаторов, участвующих в развитии и поддержании воспаления и ангиогенеза при ревматоидном артрите, чрезвычайно широк, в том числе интенсивно изучается роль лигандов CXCR3 в патогенезе ревматоидного артрита, их участие в ангиогенезе при формировании и распространении паннуса [22].

Нами получены данные о повышенном синтезе мРНК CXCL9, CXCL10 и CXCL11 в синовиальной оболочке, подтвержденные повышенным содержанием этих хемокинов в синовиальной жидкости при РА по сравнению с контрольной группой и/или остеоартрозом [13, 15, 16]. Установлено, что у пациентов с РА экспрессия рецептора CXCR3 на Т-лимфоцитах и тучных клетках при воспалении в синовиальной жидкости связана с повышенной экспрессией CXCL9 и CXCL10 в синовиальной жидкости и ткани по сравнению с уровнем этих хемокинов при травматическом артрите или остеоартрите [78].

Также была обнаружена связь между усиленной экспрессией CXCL4 и хроническим воспалением при РА [39]. Повышенные уровни CXCL4 наблюдались в плазме крови пациентов с РА, в том числе одновременно с образованием активных сосудистых поражений [101]. Это свидетельствует о том, что концентрация в плазме CXCL4 может оказаться полезным маркером эндотелиальных повреждений при ревматических заболеваниях.

Кроме того, продемонстрировано участие IFN $\gamma$ -зависимых лигандов CXCR3 при артрите различной этиологии. Например, было показано, что синовиальная экспрессия CXCL10 увеличивается при ювенильном идиопатическом артрите [80], также при септическом артрите сообщалось о воспалительной секреции CXCL9 и CXCL11 [83].

При РА в связи с локализацией воспалительного процесса внутри сустава наибольший интерес представляет изучение хемокинов в синовиальной оболочке. Нами показано, что по сравнению с условно нормальной синовиальной

оболочкой экспрессия СХС-хемокинов значимо выше у больных с РА. Особенно это было выражено для CXCL9 (различие в экспрессии около 30 раз). При сравнении РА с остеоартрозом было выявлено увеличение экспрессии мРНК CXCL9, CXCL10 и CXCL11. Более того, при оценке характера экспрессии мРНК рецептора CXCR3 было обнаружено значимое увеличение его экспрессии при РА по сравнению с контролем [13].

В синовиальной жидкости больных РА концентрации ангиостатических хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11/ITAC были значительно выше по сравнению с контрольной группой, а также с группой остеоартроза. IFN $\gamma$ -зависимые лиганды CXCR3 показали сочетанное повышение экспрессии в синовиальной оболочке и концентрации в синовиальной жидкости при РА по сравнению как с контрольной группой, так и с группой с остеоартрозом. Логично предположить, что такое увеличение экспрессии и содержания ангиостатических медиаторов может отражать компенсаторные процессы при патологическом ангиогенезе и воспалении внутри синовиальной оболочки.

Наши данные свидетельствуют о том, что три СХС-хемокина – CXCL9, CXCL10 и CXCL11 – могут рассматриваться в качестве дополнительных биомаркеров РА в целях дифференциальной диагностики. Для сравнения информативности выявленных биомаркеров были выбраны такие пороговые значения, при которых достигалась специфичность 87,5%. Наибольшая чувствительность достигалась для CXCL9 и CXCL11 (94,7%), для CXCL10 она составила 78,5%. Статистический анализ показал хорошую диагностическую информативность для всех анализов, таким образом, данные тесты могут стать полезными в диагностике РА.

Кроме того, при разделении пациентов с РА на группы в зависимости от наличия ревматоидного фактора в сыворотке крови обнаружено, что в группе с серопозитивным РА экспрессия мРНК CXCR3 была выше, чем в группе с серонегативным, но не отличалась от таковой в контрольной группе. Для относительной экспрессии CXCL11 найдена положительная корреляционная зависимость с содержанием С-реактивного белка в сыворотке крови [14].

На основании данных о повышенном внутрисуставном синтезе и содержании хемокинов, регулирующих ангиогенез, установлено, что три IFN $\gamma$ -зависимых лиганда CXCR3 могут рассматриваться в качестве новых потенциальных биомаркеров РА, повышенный уровень которых в синовиальной жидкости является информативным критерием для дифференциальной диагностики РА и остеоартроза. Таким образом, в сложных случаях клинической практики определение содержания CXCL9, CXCL10 и CXCL11 в синовиальной жидкости рекомендуется в качестве дополнительных критериев для дифференциальной диагностики.

### Туберкулез легких

Ввиду широкого распространения туберкулезного инфицирования, чрезвычайно актуален поиск биомаркеров, применение которых позволит улучшить диагностику туберкулеза. На сегодняшний день «золотым стандартом» для диагностики латентного туберкулеза является квантифероновый тест [8]. Он основан на количественном определении  $IFN\gamma$ , высвобождаемого Т-клетками, сенсibilизированными *in vitro* антигенами *Mycobacterium tuberculosis*. Поиск альтернативных  $IFN\gamma$  биомаркеров является актуальной задачей. При стимуляции иммунокомпетентных клеток образуется целый ряд биомолекул, которые потенциально могут быть использованы как для выявления инфицирования *Mycobacterium tuberculosis*, так и для разработки иммунологических тестов, которые позволят оценивать активность туберкулезного процесса.

Было показано, что у пациентов с активным туберкулезом уровень CXCL10 в плазме крови повышен, более того, концентрация CXCL10 значительно снижается после успешного лечения туберкулеза, что позволяет применять этот показатель для мониторинга активности заболевания и эффективности специфической терапии [23]. Позднее было предложено использовать все три  $IFN\gamma$ -зависимых лиганда CXCR3 в качестве суррогатных маркеров для диагностики активного туберкулеза и клинической оценки больших туберкулезом [61]. В некоторых исследованиях было показано, что определение антиген-индуцированной продукции CXCL10 имеет аналогичную чувствительность с интерфероновыми тестами [7, 79]. В квантифероновом тесте "QuantiFERON-TB Gold In-Tube" пороговое значение концентрации  $IFN\gamma$ , рекомендуемое производителем, достаточно низкое и для его количественного обнаружения требуются очень чувствительные и дорогостоящие тест-системы, также низкое пороговое значение увеличивает количество сомнительных результатов. Наши данные свидетельствуют о том, что применение CXCL10 обеспечивает больший диапазон измеряемых концентраций по сравнению с  $IFN\gamma$  и более высокое пороговое значение 1087 пг/мл против 14 пг/мл для  $IFN\gamma$ , что является его несомненным преимуществом. При этом тест с CXCL10 при выбранном пороговом значении обеспечивает чувствительность выявления туберкулезного инфицирования и специфичность более 80%. Таким образом, эти результаты дают обоснование возможности использования CXCL10 в качестве альтернативного биомаркера  $IFN\gamma$  для выявления туберкулезного инфицирования [9]. Также была продемонстрирована возможность использования CXCL10 в качестве альтернативного биомаркера  $IFN\gamma$  для выявления туберкулезного инфицирования у пациентов с ВИЧ-инфекцией [10, 49].

Позднее было обнаружено, что в плазме крови больных туберкулезом легких превалирует антагонистическая форма CXCL10, основным источ-

ником которой являются альвеолярные макрофаги [29], при этом в крови была показана низкая ферментативная активность DPP4/CD26, в то время как в очаге воспаления, в легочной ткани, значительно увеличивался уровень экспрессии DPP4/CD26. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что антагонизм CXCL10 может быть важным регуляторным механизмом при развитии туберкулеза. CXCL10 может быть инактивирован вскоре после секреции мембраносвязанной DPP4 (CD26), следовательно, снижается его хемотаксический потенциал. Учитывая важность функций клеток Th1 и  $IFN\gamma$ -опосредованных эффектов при туберкулезе, эти данные свидетельствуют о возможной недооцененной регуляторной роли DPP4 и антагонистической формы CXCL10 при туберкулезе.

### Заключение

Как упоминалось выше, многочисленные исследования продемонстрировали связь между повышением или понижением регуляции одного или нескольких  $IFN\gamma$ -зависимых лигандов CXCR3 и различных типов заболеваний: ХВГС, РА и туберкулеза легких. Таким образом, эти молекулы являются универсальными медиаторами иммунных реакций при различных заболеваниях.

$IFN\gamma$ -зависимые лиганды рецептора CXCR3 по отдельности или в сочетании с другими цитокинами могут служить информативными биомаркерами заболеваний в целях повышения качества лабораторной диагностики. Наши данные свидетельствуют о том, что три CXС-хемокина — CXCL9, CXCL10 и CXCL11 — могут рассматриваться в качестве дополнительных биомаркеров РА в целях дифференциальной диагностики. При ХВГС нами была продемонстрирована возможность использования комбинации трех цитокинов — CXCL11, TNF $\alpha$  и CCL20 — для оценки стадии фиброза печени. Нами установлено, что использование оценки антиген-индуцированной продукции CXCL10 позволяет выявить инфицирование *Mycobacterium tuberculosis*. Полученные данные заложили прочную основу для последующих исследований и внедрений анализа хемокинов в лабораторную диагностику. В дальнейшем необходимо оптимизировать предложенные алгоритмы диагностики и уточнить разработанные модели. Для этого следует провести масштабные валидационные исследования, с целью повышения специфичности тестов оценить антигенспецифичную продукцию цитокинов.

В последнее время появляются убедительные доказательства того, что *in vivo* функционируют  $IFN\gamma$ -зависимые лиганды CXCR3, которые подвергаются посттрансляционной модификации. Возможно, этим объясняются противоположные функции этих хемокинов при различных заболеваниях. Эта гипотеза также подтверждается тем фактом, что ферменты, способные модифицировать данные хемокины в молекулы с измененной

биологической активностью, способны изменять свою активность при определенных заболеваниях. На сегодняшний день остается неясным, какая форма хемокина – подлинная не измененная или модифицированная изоформа с резко отличной биологической активностью – присутствует в организме.

Исследование хемокинов, их изоформ, рецепторов, взаимодействий между собой и с рецепторами может внести существенный вклад в наше

понимание в области сети хемокинов. Более того, из-за их очевидной роли в инфекции, воспалении, ангиогенезе и раке, глубокое понимание системы IFN $\gamma$ -зависимых хемокинов будет иметь клиническое значение, как с точки зрения диагностики, так и с терапевтической точки зрения.

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

## Список литературы / References

1. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Тотолян А.А. Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С // *Инфекция и иммунитет*, 2012. Т. 2, № 4. С. 687-698. [Arsentieva N.A., Semenov A.V., Totolyan A.A. The role of cytokine gene polymorphism in viral hepatitis C. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2012, Vol. 2, no. 4, pp. 687-698. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2012-4-687-698.
2. Арсентьева Н.А., Кудрявцев И.В., Елезов Д.С., Семенов А.В., Эсауленко Е.В., Басина В.В., Тотолян А.А. Экспрессия хемокинового рецептора CXCR3 на субпопуляциях В-лимфоцитов периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С // *Медицинская иммунология*, 2013. Т. 15, № 5. С. 471-476. [Arsentieva N.A., Kudryavtsev I.V., Elezov D.S., Semenov A.V., Esaulenko E.V., Basina V.V., Totolyan A.A. CXCR3 chemokine receptor expression on peripheral blood B cells in patients with chronic hepatitis C. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, Vol. 15, no. 5, pp. 471-476. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2013-5-471-476.
3. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Любимова Н.Е., Басина В.В., Эсауленко Е.В., Козлов К.В., Жданов К.В., Тотолян А.А. Содержание цитокинов и хемокинов в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С // *Российский иммунологический журнал*, 2015. Т. 9, № 18. С. 83-92. [Arsentieva N.A., Semenov A.V., Lyubimova N.E., Basina V.V., Esaulenko E.V., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Totolyan A.A. Contents of cytokines and chemokines in the blood plasma of patients with chronic viral hepatitis C. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 9, no. 18, pp. 83-92. (In Russ.)]
4. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Любимова Н.Е., Останкова Ю.В., Елезов Д.С., Кудрявцев И.В., Басина В.В., Эсауленко Е.В., Козлов К.В., Жданов К.В., Тотолян А.А. Хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6 и их лиганды в печени и крови больных хроническим вирусным гепатитом С // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2015. Т. 160, № 8. С. 218-222. [Arsentieva N.A., Semenov A.V., Lyubimova N.E., Ostankova Yu.V., Elezov D.S., Kudryavtsev I.V., Basina V.V., Esaulenko E.V., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Totolyan A.A. Chemokine receptors CXCR3 and CCR6 and their ligands in the liver and blood of patients with chronic viral hepatitis C. *Vyulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2015, Vol. 160, no. 8, pp. 218-222. (In Russ.)]
5. Васильева Е.В., Вербов В.Н., Никитина И.Ю., Любимова Н.Е., Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Лядова И.В., Тотолян А.А. Информативность определения спонтанной и специфической продукции цитокинов для оценки активности туберкулезного процесса // *Вестник уральской медицинской академической науки*, 2012. Т. 4, № 41. С. 99-100. [Vasilyeva E.V., Verbov V.N., Nikitina I.Yu., Lyubimova N.E., Arsentieva N.A., Semenov A.V., Lyadova I.V., Totolyan A.A. Informative determination of spontaneous and specific cytokine production to assess the activity of the tuberculosis process. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*, 2012, Vol. 4, no. 41, pp. 99-100. (In Russ.)]
6. Васильева Е.В., Вербов В.Н., Ивановский В.Б., Жемкова М.Ф., Никитина И.Ю., Лядова И.В., Тотолян А.А. Комбинированное определение спонтанной и антигениндуцированной продукции цитокинов для дифференциальной диагностики активного туберкулеза легких и латентной туберкулезной инфекции // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2013. Т. 4. С. 77-85. [Vasilyeva E.V., Verbov V.N., Ivanovsky V.B., Zhemkova M.F., Nikitina I.Yu., Lyadova I.V., Totolyan A.A. Combined determination of spontaneous and antigeninduced cytokine secretion for the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2013, Vol. 4, pp. 77-85. (In Russ.)]
7. Васильева Е.В., Лапин С.В., Блинова Т.В., Никитина И.Ю., Лядова И.В., Вербов В.Н., Тотолян Арег А. Сравнительная ценность квантиферонового теста, неоптерина и специфических противотуберкулезных антител для клинико-лабораторной диагностики туберкулеза легких // *Клиническая лабораторная диагностика*, 2013. Т. 5. С. 21-26. [Vasilyeva E.V., Lapin S.V., Blinova T.V., Nikitina I.Yu., Lyadova I.V., Verbov V.N., Totolyan Areg A. Comparative value of quantiferone test, neopterin and specific anti-tuberculosis antibodies for clinical and laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2013, Vol. 5, pp. 21-26. (In Russ.)]
8. Васильева Е.В., Паукер М.Н., Грицай И.Ю., Прибыток Е.В., Вербов В.Н., Тотолян А.А. Возможности и ограничения теста Quantiferon TB-Gold in tube в лабораторной диагностике туберкулеза легких // *Туберкулез и болезни легких*, 2013. Т. 2. С. 13-17. [Vasilyeva E.V., Pauker M.N., Gritsay I.Yu., Pribytok E.V., Verbov V.N., Totolyan A.A. Possibilities and limitations of the Quantiferon TB-Gold in tube test in the laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, Vol. 2, pp. 13-17. (In Russ.)]
9. Васильева Е.В., Вербов В.Н., Тотолян А.А. Иммунологические методы в дифференциальной диагностике активного туберкулеза легких и латентной туберкулезной инфекции // *Медицинский альянс*, 2015.

Т. 1. С. 92-93. [Vasilyeva E.V., Verbov V.N., Totolyan A.A. Immunological methods in the differential diagnosis of lung and latent tuberculous. *Meditsinskiy alyans = Medical Alliance*, 2015, Vol. 1, pp. 92-93. (In Russ.)]

10. Васильева Е.В., Пантелеев А.М., Вербов В.Н., Тотолян А.А. Значение квантиферонового теста и IP-10 в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17. С. 131-132. [Vasilyeva E.V., Panteleev A.M., Verbov V.N., Totolyan A.A. Quantiferon test and IP-10 in the diagnosis of tuberculosis in patients with HIV infection. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, pp. 131-132. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-3s-129-144.

11. Елезов Д.С., Кудрявцев И.В., Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Эсауленко Е.В., Басина В.В., Тотолян А.А. Анализ субпопуляций Т-хелперов периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6 и активационные маркеры CD38 и HLA-DR // Инфекция и иммунитет, 2013. Т. 3, № 4. С. 327-334. [Elezov D.S., Kudryavtsev I.V., Arsentieva N.A., Semenov A.V., Esaulenko E.V., Basina V.V., Totolyan A.A. Analysis of T-helper subsets of peripheral blood in patients with chronic hepatitis C expressing chemokine receptors CXCR3 and CCR6 and activation markers of CD38 and HLA-DR. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, Vol. 3, no. 4, pp. 327-334. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2013-4-327-334.

12. Елезов Д.С., Кудрявцев И.В., Арсентьев Н.А., Басин В.В., Эсауленко Е.В., Семенов А.В., Тотолян А.А. Анализ популяций Т-хелперных клеток памяти, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6, в периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2015. Т. 160, № 8. С. 204-208. [Elezov D.S., Kudryavtsev I.V., Arsentiev N.A., Basin V.V., Esaulenko E.V., Semenov A.V., Totolyan A.A. Analysis of populations T-helper memory cell expressing CXCR3 and CCR6 chemokine receptors in peripheral blood of patients with chronic viral hepatitis C. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2015, Vol. 160, no. 8, pp. 204-208. (In Russ.)]

13. Жебрун, Д.А., Маслянский А.Л., Титов А.Г., Патрухин А.П., Костарева А.А., Гольцева И.С., Тотолян А.А. Определение мРНК ангиогенных и ангиостатических хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке методом количественной ПЦР в реальном времени // Медицинская иммунология, 2013. Т. 15, № 6. С. 525-534. [Zhebrun D.A., Maslyansky A.L., Titov A.G., Patruhin A.P., Kostareva A.A., Goltseva I.S., Totolyan A.A. Analysis of expression of angiogenic and angiostatic chemokines and their receptors in synovial tissue by quantitative real-time PCR. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, Vol. 15, no. 6, pp. 525-534. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2013-6-525-534.

14. Жебрун Д.А., Тотолян А.А., Маслянский А.Л., Титов А.Г., Патрухин А.П., Костарева А.А., Гольцева И.С. Синтез ангиогенных и ангиостатических СХС-хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите // Цитокины и воспаление, 2014. Т. 13, № 2. С. 39-44. [Zhebrun D.A., Totolyan A.A., Maslyansky A.L., Titov A.G., Patrukhin A.P., Kostareva A.A., Goltseva I.S. Levels of angiogenic and angiostatic CXC chemokines and their receptors in the synovial fluid in patients with rheumatoid arthritis. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2014, Vol. 13, no. 2, pp. 39-44. (In Russ.)]

15. Жебрун Д.А., Маслянский А.Л., Титов А.Г., Патрухин А.П., Костарева А.А., Гольцева И.С., Арсентьева Н.А., Любимова Н.С., Тотолян А.А. Содержание некоторых хемокинов в нормальной синовиальной жидкости // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 2. С. 189-194. [Zhebrun D.A., Maslyansky A.L., Titov A.G., Patrukhin A.P., Kostareva A.A., Goltseva I.S., Arsentieva N.A., Lyubimova N.S., Totolyan A.A. The content of some chemokines in normal synovial fluid. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 2, pp. 189-194. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-2-189-194.

16. Жебрун Д.А., Маслянский А.Л., Титов А.Г., Патрухин А.П., Костарева А.А., Гольцева И.С., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Тотолян А.А. Содержание хемокинов, регулирующих ангиогенез, в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология, 2015. Т. 1, № 53. С. 58-62. [Zhebrun D.A., Maslyansky A.L., Titov A.G., Patrukhin A.P., Kostareva A.A., Goltseva I.S., Arsentieva N.A., Lyubimova N.E., Totolyan A.A. The content of chemokines that regulate angiogenesis in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2015, Vol. 1, no. 53, pp. 58-62. (In Russ.)]

17. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Тотолян А.А. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 3. С. 239-250. [Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Krobinec I.I., Savchenko A.A., Serebryakova M.K., Totolyan A.A. Chemokine receptors at distinct differentiation stages of T-helpers from peripheral blood. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 3, pp. 239-250. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-239-250.

18. Никитин В.Ю., Сухина И.А., Цыган В.Н., Гусев Д.А. Иммунологическая характеристика стадий хронического гепатита С и оценка факторов иммунной системы как прогностических критериев течения заболевания // Журнал инфектологии, 2009. Т. 1, № 1. С. 30-40. [Nikitin V.Yu., Sukhina I.A., Tsigan V.N., Gusev D.A. The immunologic characteristic of the stages of chronic hepatitis C and an assessment of immune system factors as prognostic criteria of a current disease. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2009, Vol. 1, no. 1, pp. 30-40. (In Russ.)]

19. Семенов А.В., Арсентьева Н.А., Елезов Д.С., Кудрявцев И.В., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Особенности популяционного состава CXCR3-положительных лимфоцитов периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2013. Т. 6. С. 69-75. [Semenov A.V., Arsentieva N.A., Elezov D.S., Kudryavtsev I.V., Esaulenko E.V., Totolyan A.A. Features of the population composition of CXCR3-positive peripheral blood lymphocytes in patients with chronic viral hepatitis C. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2013, Vol. 6, pp. 69-75. (In Russ.)]

20. Семенов А.В., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Тюленев С.В., Басина В.В., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Роль цитокинов и хемокинов в лабораторной диагностике хронического вирусного гепати-

та С // Клиническая лабораторная диагностика, 2015. Т. 60, № 8. С. 45-51. [Semenov A.V., Arsentieva N.A., Lyubimova N.E., Tyulenev S.V., Basina V.V., Jesaulenko E.V., Totolyan A.A. The role of cytokines and chemokines in the laboratory diagnosis of chronic viral hepatitis C. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2015, Vol. 60, no. 8, pp. 45-51. (In Russ.)]

21. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 749 с. [Yarilin A.A. Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 749 p.

22. Antonelli A., Ferrari S.M., Giuggioli D., Ferrannini E., Ferri C., Fallahi P. Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL)10 in autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.*, 2014, Vol. 13, no. 3, pp. 272-280.

23. Azzurri A., Sow O.Y., Amedei A., Bah B., Diallo S., Peri G., Benagiano M., d'Elios M.M., Mantovani A., del Prete G. IFN-gamma-inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Microbes Infect.*, 2005, Vol. 7, no. 1, pp. 1-8.

24. Bachelier F., Graham G.J., Locati M., Mantovani A., Murphy P.M., Nibbs R., Rot A., Sozzani S., Thelen M. New nomenclature for atypical chemokine receptors. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, pp. 207-208.

25. Bacon K., Baggiolini M., Broxmeyer H., Horuk R., Lindley I., Mantovani A., Maysushima K., Murphy P., Nomiyama H., Oppenheim J., Rot A., Schall T., Tsang M., Thorpe R., van Damme J., Wadhwa M., Yoshie O., Zlotnik A., Zoon K. Chemokine/chemokine receptor nomenclature. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2002, Vol. 22, pp. 1067-1068.

26. Balestrieri M.L., Balestrieri A., Mancini F.P., Napoli C. Understanding the immunoangiostatic CXC chemokine network. *Cardiovasc Res.*, 2008, Vol. 78, pp. 250-256.

27. Barash U., Zohar Y., Wildbaum G., Beider K., Nagler A., Karin N., Ilan N., Vlodavsky I. Heparanase enhances myeloma progression via CXCL10 downregulation. *Leukemia*, 2014, Vol. 28, no. 11, pp. 2178-2187.

28. Berchiche Y.A., Sakmar T.P. CXC chemokine receptor 3 alternative splice variants selectively activate different signaling pathways. *Mol. Pharmacol.*, 2016, Vol. 90, pp. 483-495.

29. Blauenfeldt T., Petrone L., Del Nonno F., Baiocchi A., Falasca L., Chiacchio T., Bondet V., Vanini V., Palmieri F., Galluccio G., Casrouge A., Eugen-Olsen J., Albert M.L., Goletti D., Duffy D., Ruhwald M.H. Interplay of DDP4 and IP-10 as a Potential Mechanism for Cell Recruitment to Tuberculosis Lesions. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, p. 1456.

30. Bowen D.G., Walker C.M. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Nature*, 2005, Vol. 436, no. 7053, pp. 946-952.

31. Butcher E.C., Picker L.J. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science*, 1996, Vol. 272, no. 5258, pp. 60-66.

32. Casrouge A., Decalf J., Ahloulay M., Lababidi C., Mansour H., Vallet-Pichard A., Mallet V., Mottez E., Mapes J., Fontanet A., Pol S., Albert M.L. Evidence for an antagonist form of the chemokine CXCL10 in patients chronically infected with HCV. *J. Clin. Invest.*, 2011, Vol. 121, no. 1, pp. 308-317.

33. Cole K.E., Strick C.A., Paradis T.J., Ogborne K.T., Loetscher M., Gladue R.P., Lin W., Boyd J.G., Moser B., Wood D.E., Sahagan B.G., Neote K. Interferon-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC): a novel non-ELR CXC chemokine with potent activity on activated T cells through selective high affinity binding to CXCR3. *J. Exp. Med.*, 1998, Vol. 187, pp. 2009-2021.

34. Corsiero E., Nerviani A., Bombardieri M., Pitzalis C. Ectopic lymphoid structures: powerhouse of autoimmunity. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, p. 430.

35. Dai X., Tan Y., Cai S., Xiong X., Wang L., Ye Q., Yan X., Ma K., Cai L. The role of CXCR7 on the adhesion, proliferation and angiogenesis of endothelial progenitor cells. *J. Cell Mol. Med.*, 2011, Vol. 15, pp. 1299-1309.

36. Dominguez M., Miquel R., Colmenero J., Moreno M., Garcia-Pagan J.C., Bosch J., Arroyo V., Ginès P., Caballería J., Bataller R. Hepatic expression of CXC chemokines predicts portal hypertension and survival in patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 2009, Vol. 136, pp. 1639-1650.

37. Ehlert J.E., Addison C.A., Burdick M.D., Kunkel S.L., Strieter R.M. Identification and partial characterization of a variant of human CXCR3 generated by posttranscriptional exon skipping. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 173, pp. 6234-6240.

38. Ejaeidi A.A., Craft B.S., Punecky L.V., Lewis R.E., Cruse J.M. Hormone receptor-independent CXCL10 production is associated with the regulation of cellular factors linked to breast cancer progression and metastasis. *Exp. Mol. Pathol.*, 2015, Vol. 99, no. 1, pp. 163-172.

39. Erdem H., Pay S., Musabak U., Simsek I., Dinc A., Pekel A., Sengul P.S. Synovial angiostatic non-ELR CXC chemokines in inflammatory arthritides: does CXCL4 designate chronicity of synovitis? *Rheumatol. Int.*, 2007, Vol. 27, pp. 969-973.

40. Fahey S., Dempsey E., Long A. The role of chemokines in acute and chronic hepatitis C infection. *Cell. Mol. Immunol.*, 2014, Vol. 11, pp. 25-40.

41. Farber J.M. A macrophage mRNA selectively induced by gamma-interferon encodes a member of the platelet factor 4 family of cytokines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, Vol. 87, pp. 5238-5242.

42. Furuya M., Yoneyama T., Miyagi E., Tanaka R., Nagahama K., Miyagi Y., Nagashima Y., Hirahara F., Y., Aoki I. Differential expression patterns of CXCR3 variants and corresponding CXC chemokines in clear cell ovarian cancers and endometriosis. *Gynecol. Oncol.*, 2011, Vol. 122, pp. 648-655.

43. Garcia-Lopez M.A., Sanchez-Madrid F., Rodriguez-Frade J.M., Mellado M., Acevedo A., Garcia M.I., Albar J.P., Martínez C., Marazuela M. CXCR3 chemokine receptor distribution in normal and inflamed tissues: expression on activated lymphocytes, endothelial cells, and dendritic cells. *Lab. Invest.*, 2001, Vol. 81, pp. 409-418.

44. Groom J.R., Luster A.D. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions. *Immunol. Cell Biol.*, 2011, Vol. 89, pp. 207-215.

45. Handel T.M., Johnson Z., Crown S.E., Lau E.K., Proudfoot A.E. Regulation of protein function by glycosaminoglycans – as exemplified by chemokines. *Annu. Rev. Biochem.*, 2005, Vol. 74, pp. 385-410.

46. Hartl D., Krauss-Etschmann S., Koller B., Hordijk P.L., Kuijpers T.W., Hoffmann F., Hector A., Eber E., Marcos V., Bittmann I., Eickelberg O., Griese M., Roos D. Infiltrated neutrophils acquire novel chemokine receptor

expression and chemokine responsiveness in chronic inflammatory lung diseases. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 18, pp. 8053-8067.

47. Helbig K.J., Ruszkiewicz A., Semendric L., Harley H.A., McColl S.R., Beard M.R. Expression of the CXCR3 ligand I-TAC by hepatocytes in chronic hepatitis C and its correlation with hepatic inflammation. *Hepatology*, 2004, Vol. 39, pp. 1220-1229.

48. Jinquan T., Jing C., Jacobi H.H., Reimert C.M., Millner A., Quan S., Quan S., Hansen J.B., Dissing S., Malling H.J., Skov P.S., Poulsen L.K. CXCR3 expression and activation of eosinophils: role of IFN-gamma-inducible protein-10 and monokine induced by IFN-gamma. *J. Immunol.*, 2000, Vol. 165, pp. 1548-1556.

49. Juffermans N.P., Verbon A., van Deventer S.J., van Deutekom H., Belisle J.T., Ellis M.E., Speelman P., van der Poll T. Elevated chemokine concentrations in sera of human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and HIV-seronegative patients with tuberculosis: a possible role for mycobacterial lipoarabinomannan. *Infect. Immun.*, 1999, Vol. 67, pp. 4295-4297.

50. Kaplan G., Luster A.D., Hancock G., Cohn Z.A. The expression of a gamma interferon-induced protein (IP-10) in delayed immune responses in human skin. *J. Exp. Med.*, 1987, Vol. 166, pp. 1098-1108.

51. Keeley E.C., Mehrad B., Strieter R.M. Chemokines as mediators of tumor angiogenesis and neovascularization. *Exp. Cell Res.*, 2011, Vol. 317, pp. 685-690.

52. Kim C.H., Rott L., Kunkel E.J., Genovese M.C., Andrew D.P., Wu L., Butcher E.C. Rules of chemokine receptor association with T cell polarization *in vivo*. *J. Clin. Invest.*, 2001, Vol. 108, no. 9, pp. 1331-1339.

53. Koch M.A., Tucker-Heard G., Perdue N.R., Killebrew J.R., Urdahl K.B., Campbell D.J. The transcription factor T-bet controls regulatory T cell homeostasis and function during type 1 inflammation. *Nat. Immunol.*, 2009, Vol. 10, pp. 595-602.

54. Kornejewska A., McKnight A.J., Johnson Z., Watson M.L., Ward S.G. Expression and agonist responsiveness of CXCR3 variants in human T lymphocytes. *Immunology*, 2011, Vol. 132, pp. 503-515.

55. Kuo J.H., Chen Y.P., Liu J.S., Dubrac A., Quemener C., Prats H., Bikfalvi A., Wu W.G., Sue S.C. Alternative C-terminal helix orientation alters chemokine function: structure of the anti-angiogenic chemokine, CXCL4L1. *J. Biol. Chem.*, 2013, Vol. 288, pp. 13522-13533.

56. Lane B.R., King S.R., Bock P.J., Strieter R.M., Coffey M.J., Markovitz D.M. The C-X-C chemokine IP-10 stimulates HIV-1 replication. *Virology*, 2003, Vol. 307, no. 1, pp. 122-134.

57. Larrubia J.R., Benito-Martinez S., Calvino M., Sanz-de-Villalobos E., Parra-Cid T. Role of chemokines and their receptors in viral persistence and liver damage during chronic hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.*, 2008, Vol. 14, pp. 7149-7159.

58. Lasagni L., Francalanci M., Annunziato F., Lazzeri E., Giannini S., Cosmi L., Sagrinati C., Mazzinghi B., Orlando C., Maggi E., Marra F., Romagnani S., Serio M., Romagnani P. An alternatively spliced variant of CXCR3 mediates the inhibition of endothelial cell growth induced by IP-10, Mig, and I-TAC, and acts as functional receptor for platelet factor 4. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 197, pp. 1537-1549.

59. Lasagni L., Grepin R., Mazzinghi B., Lazzeri E., Meini C., Sagrinati C., Liotta F., Frosali F., Ronconi E., Alain-Courtois N., Ballerini L., Netti G.S., Maggi E., Annunziato F., Serio M., Romagnani S., Bikfalvi A., Romagnani P. PF-4/CXCL4 and CXCL4L1 exhibit distinct subcellular localization and a differentially regulated mechanism of secretion. *Blood*, 2007, Vol. 109, pp. 4127-4134.

60. Lee H.H., Farber J.M. Localization of the gene for the human MIG cytokine on chromosome 4q21 adjacent to INP10 reveals a chemokine "mini-cluster". *Cytogenet. Cell Genet.*, 1996, Vol. 74, pp. 255-258.

61. Lee K., Chung W., Jung Y., Kim Y., Park J., Sheen S., Park K. CXCR3 ligands as clinical markers for pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, Vol. 19, no. 2, pp. 191-199.

62. Loetscher M., Gerber B., Loetscher P., Jones S.A., Piali L., Clark-Lewis I., Baggiolini M., Moser B. Chemokine receptor specific for IP10 and mig: structure, function, and expression in activated T-lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 1996, Vol. 184, pp. 963-969.

63. Loetscher M., Loetscher P., Brass N., Meese E., Moser B. Lymphocyte-specific chemokine receptor CXCR3: regulation, chemokine binding and gene localization. *Eur. J. Immunol.*, 1998, Vol. 28, pp. 3696-3705.

64. Loos T., Dekeyser L., Struyf S., Schutyser E., Gijssbers K., Gouwy M., Fraeyman A., Put W., Ronsse L., Grillet B., Opdenakker G., van Damme J., Proost P. TLR ligands and cytokines induce CXCR3 ligands in endothelial cells: enhanced CXCL9 in autoimmune arthritis. *Lab. Invest.*, 2006, Vol. 86, pp. 902-916.

65. Luster A.D., Unkeless J.C., Ravetch J.V. Gamma-interferon transcriptionally regulates an early-response gene containing homology to platelet proteins. *Nature*, 1985, Vol. 315, pp. 672-676.

66. Luster A.D., Greenberg S.M., Leder P. The IP-10 chemokine binds to a specific cell surface heparan sulfate site shared with platelet factor 4 and inhibits endothelial cell proliferation. *J. Exp. Med.*, 1995, Vol. 182, pp. 219-231.

67. Marra F. Chemokines in liver inflammation and fibrosis. *Front. Biosci.*, 2002, Vol. 7, pp. 1899-1914.

68. Metzemaekers M., van Damme J., Mortier A., Proost P. Regulation of chemokines activity – a focus on the role of dipeptidyl peptidase IV/CD26. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, p. 483.

69. Mizuochi T., Ito M., Saito K., Kunimura T., Morohoshi T., Momose H., Hamaguchi I., Takai K., Iino S., Suzuki M., Mochida S., Ikebuchi K., Yamaguchi K. Possible recruitment of peripheral blood CXCR3<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> CD19<sup>+</sup> B cells to the liver of chronic hepatitis C patients. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2010, Vol. 30, no. 4, pp. 243-251.

70. Mlecnik B., Tosolini M., Charoentong P., Kirilovsky A., Bindea G., Berger A., Camus M., Gillard M., Bruneval P., Fridman W.H., Pagès F., Trajanoski Z., Galon J. Biomolecular network reconstruction identifies T-cell homing factors associated with survival in colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2010, Vol. 138, no. 4, pp. 1429-1440.

71. Moelants E.A., Mortier A., van Damme J., Proost P. *In vivo* regulation of chemokine activity by post-translational modification. *Immunol. Cell Biol.*, 2013, Vol. 91, pp. 402-407.

72. Moir S., Ho J., Malaspina A., Wang W., DiPoto A.C. Evidence for HIV-associated B cell exhaustion in a dysfunctional memory B cell compartment in HIV-infected individuals. *J. Exp. Med.*, 2008, Vol. 205, no. 8, pp. 1797-1805.

73. Mortier A., van Damme J., Proost P. Overview of the mechanisms regulating chemokine activity and availability. *Immunol. Lett.*, 2012, Vol. 154, pp. 2-9.
74. Muehlinghaus G., Cigliano L., Huehn S., Peddinghaus A., Leyendeckers H., Hauser A.E., Regulation of CXCR3 and CXCR4 expression during terminal differentiation of memory B cells into plasma cells. *Blood*, 2005, Vol. 105, pp. 3965-3971.
75. Nawaz M.I., van Raemdonck K., Mohammad G., Kangave D., van Damme J., Abu El-Asrar A.M., Struyf S. Autocrine CCL2, CXCL4, CXCL9 and CXCL10 signal in retinal endothelial cells and are enhanced in diabetic retinopathy. *Exp. Eye Res.*, 2013, Vol. 109, pp. 67-76.
76. Ohmori Y., Hamilton T.A. The interferon-stimulated response element and a kappa B site mediate synergistic induction of murine IP-10 gene transcription by IFN-gamma and TNF-alpha. *J. Immunol.*, 1995, Vol. 154, no. 10, pp. 5235-5244.
77. Opdenakker G., Proost P., van Damme J. Microbiomic and posttranslational modifications as preludes to autoimmune diseases. *Trends Mol. Med.*, 2016, Vol. 22, pp. 746-757.
78. Patel D.D., Zachariah J.P., Whichard L.P. CXCR3 and CCR5 ligands in rheumatoid arthritis synovium. *Clin. Immunol.*, 2001, Vol. 98, pp. 39-45.
79. Petrucci R., Abu Amer N., Gurgel R.Q., Sherchand J.B., Doria L., Lama C., Ravn P., Ruhwald M., Yassin M., Harper G., Cuevas L.E. Interferon gamma, interferon-gamma-induced-protein 10, and tuberculin responses of children at high risk of tuberculosis infection. *Pediatr Infect. Dis. J.*, 2008, Vol. 27, no. 12, pp. 1073-1707.
80. Pharoah D.S., Varsani H., Tatham R.W., Newton K.R., de Jager W., Prakken B.J. Expression of the inflammatory chemokines CCL5, CCL3 and CXCL10 in juvenile idiopathic arthritis, and demonstration of CCL5 production by an atypical subset of CD8<sup>+</sup> T cells. *Arthritis Res. Ther.*, 2006, Vol. 8, no. 2, R50. doi: 10.1186/ar1913.
81. Poggi A., Zancolli M., Catellani S., Borsellino G., Battistini L., Zocchi M.R. Migratory pathways of gammadelta T cells and response to CXCR3 and CXCR4 ligands: adhesion molecules involved and implications for multiple sclerosis pathogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2007, Vol. 1107, pp. 68-78.
82. Proost P., Vynckier A.K., Mahieu F., Put W., Grillet B., Struyf S., Wuyts A., Opdenakker G., van Damme J. Microbial Toll like receptor ligands differentially regulate CXCL10/IP-10 expression in fibroblasts and mononuclear leukocytes in synergy with IFN-gamma and provide a mechanism for enhanced synovial chemokine levels in septic arthritis. *Eur. J. Immunol.*, 2003, Vol. 33, pp. 3146-3153.
83. Proost P., Verpoest S., van de Borne K., Schutyser E., Struyf S., Put W., Ronsse I., Grillet B., Opdenakker G., van Damme J. Synergistic induction of CXCL9 and CXCL11 by Toll-like receptor ligands and interferon-gamma in fibroblasts correlates with elevated levels of CXCR3 ligands in septic arthritis synovial fluids. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, Vol. 75, pp. 777-784.
84. Racanelli V., Frassanito M.A., Leone P., Galiano M., de Re V., Silvestris F., Dammacco Racanelli F. Antibody production and *in vitro* behavior of CD27-defined B-cell subsets: persistent hepatitis C virus infection changes the rules. *J. Virol.*, 2006, Vol. 80, no. 8, pp. 3923-3934.
85. Reinhart T.A. Chemokine induction by HIV-1: recruitment to the cause. *Trends Immunol.*, 2003, Vol. 24, no. 7, pp. 351-353.
86. Rhode A., Pauza M.E., Barral A.M., Rodrigo E., Oldstone M.B., von Herrath M.G. Christen U. Islet-specific expression of CXCL10 causes spontaneous islet infiltration and accelerates diabetes development. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 175, pp. 3516-3524.
87. Romagnani P., Lasagni L., Annunziato F., Serio M., Romagnani S. CXC chemokines: the regulatory link between inflammation and angiogenesis. *Trends Immunol.*, 2004, Vol. 25, pp. 201-209.
88. Rosenkilde M.M., Schwartz T.W. The chemokine system – a major regulator of angiogenesis in health and disease. *APMIS*, 2004, Vol. 112, pp. 481-495.
89. Russo R.C., Garcia C.C., Teixeira M.M., Amaral F.A. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 10, pp. 593-619.
90. Sahin H., Borkham-Kamphorst E., do O N.T., Berres M.L., Kaldenbach M., Schmitz P., Weiskirchen R., Liedtke C., Streetz K.L., Maedler K., Trautwein C., Wasmuth H.E. Proapoptotic effects of the chemokine, CXCL 10 are mediated by the noncognate receptor TLR4 in hepatocytes. *Hepatology*, 2013, Vol. 57, no. 2, pp. 797-805.
91. Schulthess F.T., Paroni F., Sauter N.S., Shu L., Ribaux P., Haataja L., Strieter R.M., Oberholzer J., King C.C., Maedler K. CXCL10 impairs beta cell function and viability in diabetes through TLR4 signaling. *Cell Metab.*, 2009, Vol. 9, pp. 125-139.
92. Shute J. Glycosaminoglycan and chemokine/growth factor interactions. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2012, Vol. 207, pp. 307-324.
93. Struyf S., Saligni L., Burdick M.D., Vandercappellen J., Gouwy M., Noppen S., Proost P., Opdenakker G., Parmentier M., Gerard C., Sozzani S., Strieter R.M., van Damme J. Angiostatic and chemotactic activities of the CXC chemokine CXCL4L1 (platelet factor-4 variant) are mediated by CXCR3. *Blood*, 2011, Vol. 117, pp. 480-488.
94. Szabo S.J., Kim S.T., Costa G.L., Zhang X., Fathman C.G., Glimcher L.H. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*, 2000, Vol. 100, pp. 655-669.
95. Tacke F., Zimmermann H.W., Berres M.L., Trautwein C., Wasmuth H.E. Serum chemokines receptor CXCR3 ligands are associated with progression, organ dysfunction and complications of chronic liver diseases. *Liver Int.*, 2011, Vol. 31, no. 6, pp. 840-849.
96. Taqueti V.R., Grabie N., Colvin R., Pang H., Jarolim P., Luster A.D., Glimcher L.H., Lichtman A.H. T-bet controls pathogenicity of CTLs in the heart by separable effects on migration and effector activity. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 177, pp. 5890-5901.
97. Tensen C.P., Flier J., van der Raaij-Helmer E.M., Sampat-Sardjoepersad S., van der Schors R.C., Leurs R., Scheper R.J., Boorsma D.M., Willemze R. Human IP-9: a keratinocyte-derived high affinity CXC-chemokine ligand for the IP-10/Mig receptor (CXCR3). *J. Invest Dermatol.*, 1999, Vol. 112, pp. 716-722.

98. Tworek D., Kuna P., Młynarski W., Gorski P., Pietras T., Antczak A. MIG (CXCL9), IP-10 (CXCL10) and I-TAC (CXCL11) concentrations after nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *Arch. Med. Sci.*, 2013, Vol. 9, no. 5, pp. 849-853.
99. van Raemdonck K., van den Steen P.E., Liekens S., van Damme J., Struyf S. CXCR3 ligands in disease and therapy. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2015, Vol. 26, pp. 311-327.
100. Wasmuth H.E., Lammert F., Zaldivar M.M., Weiskirchen R., Hellerbrand C., Scholten D., Berres M.L., Zimmermann H., Streetz K.L., Tacke F., Hillebrandt S., Schmitz P., Keppeler H., Berg T., Dahl E., Gassler N., Friedman S.L., Trautwein C. Antifibrotic effects of CXCL9 and its receptor CXCR3 in livers of mice and humans. *Gastroenterology*, 2009, Vol. 137, pp. 309-319.
101. Yamamoto T., Chikugo T., Tanaka Y. Elevated plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 in patients with rheumatic disorders and cutaneous vasculitis. *Clin. Rheumatol.*, 2002, Vol. 21, pp. 501-504.
102. Yan X.J., Dozmorov I., Li W., Yancopoulos S., Sison C., Centola M., Jain P., Allen S.L., Kolitz J.E., Rai K.R., Chiorazzi N., Sherry B. Identification of outcome-correlated cytokine clusters in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2011, Vol. 118, no. 19, pp. 5201-5210.
103. Zaldivar M.M., Pauels K., von Hundelshausen P., Berres M.L., Schmitz P., Bornemann J., Kowalska M.A., Gassler N., Streetz K.L., Weiskirchen R., Trautwein C., Weber C., Wasmuth H.E. CXC chemokine ligand 4 (Cxl4) is a platelet-derived mediator of experimental liver fibrosis. *Hepatology*, 2010, Vol. 51, pp. 1345-1353.
104. Zeng Y.J., Lai W., Wu H., Liu L., Xu H.Y., Chu Z.H. Neuroendocrine-like cells-derived CXCL10 and CXCL11 induce the infiltration of tumor-associated macrophage leading to the poor prognosis of colorectal cancer. *Oncotarget.*, 2016, Vol. 7, no. 19, pp. 27394-27407.
105. Zeremski M., Dimova R., Brown Q., Jacobson I.M., Markatou M., Talal A.H. Peripheral CXCR3-associated chemokines as biomarkers of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *J. Infect. Dis.*, 2009, Vol. 200, no. 11, pp. 1774-1780.
106. Zhang L., Hao C.Q., Miao L., Dou X.G. Role of Th1/Th2 cytokines in serum on the pathogenesis of chronic hepatitis C and the outcome of interferon therapy. *Genet. Mol. Res.*, 2014, Vol. 13, no. 4, pp. 9747-9755.
107. Zlotnik A., Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*, 2000, Vol. 12, pp. 121-127.

**Авторы:**

**Арсентьева Н.А.** — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

**Семенов А.В.** — д.б.н., заместитель директора по инновационной работе ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Жебрун Д.А.** — к.б.н., научный сотрудник института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Васильева Е.В.** — к.б.н., аналитик Bostongene, Москва, Россия

**Тотолян Арег А.** — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Arsentyeva N.A.**, PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

**Semenov A.V.**, PhD, MD (Biology), Deputy Director for Innovations, St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Zhebrun D.A.**, PhD (Biology), Research Associate, Institute of Molecular Biology and Genetics, National Medical V. Almazov Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

**Vasilyeva E.V.**, PhD (Biology), Analyst, Bostongene, Moscow, Russian Federation

**Totolyan Areg A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 23.04.2019

Отправлена на доработку 06.05.2019

Принята к печати 08.05.2019

Received 23.04.2019

Revision received 06.05.2019

Accepted 08.05.2019