

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ ГВИНЕЙСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Арсентьева Н.А.¹, Любимова Н.Е.¹, Бацунов О.К.^{1,2}, Семенов А.В.^{1,2},
Тотолян Арег А.^{1,2}

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

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

Резюме. Система цитокинов – большая группа факторов, продуцируемых клетками иммунной системы и участвующих в патогенезе большинства заболеваний человека. Для оценки значимости изменений цитокинов/хемокинов при патологических состояниях необходимо знать физиологический диапазон этих молекул у здоровых людей. В литературе подавляющее большинство исследований по оценке различных цитокинов/хемокинов в плазме крови практически здоровых лиц проводили на популяции жителей Западной Европы и Северной Америки. Известны межпопуляционные различия в синтезе определенных цитокинов у разных расовых и национальных групп. Представлены лишь единичные сведения о нормальном уровне некоторых цитокинов в плазме крови здоровых жителей Африканского континента. Целью данной работы было определение особенностей цитокинового профиля плазмы крови практически здоровых жителей Гвинейской Республики и установление нормальных значений цитокинов. Было обследовано 24 практически здоровых жителя Гвинейской Республики в возрасте от 25 до 64 лет и 23 жителя Санкт-Петербурга в возрасте от 25 до 61 года. Определяли концентрации 40 цитокинов/хемокинов. Исследование проводили с помощью мультиплексного анализа с применением технологии xMAP (Luminex, США) с использованием наборов с магнитными частицами Bio-Plex Pro Human Chemokine Assay (Bio-Rad, США). В плазме крови жителей Гвинейской Республики были достоверно повышены концентрации следующих цитокинов и хемокинов: IFN γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF α , CCL1/I-309, CCL3/MIP-1 α , CCL7/MCP-3, CCL17/TARC, CCL19/MIP-3 β , CCL20/MIP-3 α , CCL21/6Ckine, CXCL2/Gro- β , CXCL5/ENA-78, CXCL6/GCP-2, CXCL9/MIG, CX3CL1/Fractalkine ($p < 0,001$). Для хемокинов CCL8/MCP-2, CCL22/MDC, CXCL1/Gro- α и CXCL12/SDF-1 α + β наблюдалась тенденция к повышению их концентрации по сравнению с жителями Санкт-Петербурга ($p < 0,05$). В то же время уровни CCL23/MIP1-1 и MIF были достоверно ниже ($p < 0,0001$) в группе жителей Гвинейской Республики. Для хемокинов CCL2/MCP-1 и CCL24/Eotaxin-2 наблюдалась тенденция к снижению их уровня ($p < 0,05$) в плазме крови жителей Гвинейской Республики. В обследованных группах не обнаружено различий в содержании цитокинов/хемокинов: GM-CSF, IL-1 β , IL-16, CCL11/Eotaxin, CCL13/MCP-4, CCL15/Leukotactin-1, CCL25/TECK, CCL26/Eotaxin-3, CCL27/CTACK, CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL13/BCA и CXCL16/SCYB16.

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:

Arsentieva Natalia A.
St. Petersburg Pasteur Institute
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, Н.Е. Любимова, О.К. Бацунов,
А.В. Семенов, Арег А. Тотолян «Особенности
цитокинового профиля плазмы крови здоровых
жителей Гвинейской Республики» // Медицинская
иммунология, 2020. Т. 22, № 4. С. 765-778.
doi: 10.15789/1563-0625-AOB-2073

© Арсентьева Н.А. и соавт., 2020

For citation:

N.A. Arsentieva, N.E. Lyubimova, O.K. Batsunov,
A.V. Semenov, Areg A. Totolian "Analysis of blood plasma
cytokine profile in healthy residents of the Republic of Guinea",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2020, Vol. 22, no. 4, pp. 765-778.
doi: 10.15789/1563-0625-AOB-2073

DOI: 10.15789/1563-0625-AOB-2073

В настоящем исследовании впервые определены границы нормы содержания широкого спектра цитокинов/хемокинов в плазме крови у жителей Африканского региона. Выявлены межпопуляционные различия, в том числе среди конститутивных хемокинов. Различные уровни конститутивных хемокинов CCL19/MIP-3 β и CCL21/6Ckine – лигандов рецептора CCR7 – в двух популяциях косвенно могут свидетельствовать о физиологических особенностях созревания Т-клеток. Повышенный уровень в плазме крови гвинейцев лигандов рецептора CXCR2 – CXCL2/Gro- β , CXCL5/ENA-78 и CXCL6/GCP-2 – может быть связан с тем, что эти хемокины также являются лигандами для атипичного хемокинового рецептора DARC (Duffy Antigen Receptor for Chemokines), обеспечивающего нейтрализацию хемокинов из кровотока, а 95% жителей Западной Африки имеют мутации в гене DARC и не экспрессируют этот рецептор. Повышенное содержание провоспалительных цитокинов IL-6, TNF α и хемокина CCL20/MIP-3 α в плазме жителей Гвинейской Республики, возможно, свидетельствует о воспалительных процессах в печени, так как среди обследованных нами гвинейцев у 100% людей были выявлены антитела против вируса гепатита А, у 48% – антитела против вируса гепатита В (анти-HBs) и у 12% – антитела против вируса гепатита С. В целом различия в содержании цитокинов/хемокинов могут быть связаны с разной средой обитания, циркуляцией инфекционных заболеваний, содержанием микробиоты кишечника, кожи и слизистых, а также генетическими различиями.

Ключевые слова: цитокины, хемокины, мультиплексный анализ, нормальные значения, здоровые жители, Республика Гвинея

ANALYSIS OF BLOOD PLASMA CYTOKINE PROFILE IN HEALTHY RESIDENTS OF THE REPUBLIC OF GUINEA

Arsentieva N.A.^a, Lyubimova N.E.^a, Batsunov O.K.^{a,b}, Semenov A.V.^{a,b},
Totolian Areg A.^{a,b}

^a St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The cytokine system is a large group of humoral factors produced by immune cells and involved in the pathogenesis of most human diseases. To assess the significance of changes in cytokines/chemokines under pathological conditions, appropriate reference values are required for healthy people. As known from existing literature, most studies of various cytokine/chemokine concentrations in blood plasma were performed in healthy subjects from Western Europe and North America. Certain inter-population differences are known, with respect to production of distinct cytokines in different racial and national groups. Only single studies concern normal levels of distinct cytokines in blood plasma of healthy African residents. The purpose of this study was to determine the blood plasma cytokine profile in healthy residents of the Republic of Guinea (RG), and to establish normal cytokine values.

We have examined 24 healthy RG residents and 23 residents of St. Petersburg. Concentrations of 40 cytokines/chemokines were determined in blood plasma. The study was performed using multiplex analysis by xMAP technology.

The following cytokine/chemokine levels were significantly increased in the blood plasma of the RG residents: IFN γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF α , CCL1/I-309, CCL3/MIP-1 α , CCL7/MCP-3, CCL17/TARC, CCL19/MIP-3 β , CCL20/MIP-3 α , CCL21/6Ckine, CXCL2/Gro- β , CXCL5/ENA-78, CXCL6/GCP-2, CXCL9/MiG, CX3CL1/Fractalkine ($p < 0.001$). For the CCL8/MCP-2, CCL22/MDC, CXCL1/Gro- α and CXCL12/SDF-1 α + β chemokines a trend for increased concentration was revealed, in comparison with residents of St. Petersburg ($p < 0.05$). Moreover, the levels of CCL23/MIP-1 and MIF were significantly lower ($p < 0.0001$) in the RG residents. There was a tendency for decreased levels ($p < 0.05$) for CCL2/MCP-1 and CCL24/Eotaxin-2 chemokines in blood plasma taken from RG residents. There were no differences in levels of cytokines/chemokines for the studied groups: GM-CSF, IL-1 β , IL-16, CCL11/Eotaxin, CCL13/MCP-4, CCL15/Leukotactin-1, CCL25/TECK, CCL26/Eotaxin-3, CCL27/CTACK, CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL13/BCA, and CXCL16/SCYB16. Hence, this study has presented for the first time

the normal limits for a wide range of cytokines/chemokines in blood plasma of the African inhabitants. Inter-population differences were found, including those for constitutive chemokines. Different levels of CCL19/MIP-3 β and CCL21/6Ckine chemokines (the CCR7 receptor ligands) for the two populations may indirectly indicate the physiological features of T-cell maturation. Increased levels of CXCR2 receptor ligands in the blood plasma of Guineans, i.e., CXCL2/Gro- β , CXCL5/ENA-78 and CXCL6/GCP-2, may be due to additional function of these chemokines as ligands for atypical DARC chemokine receptor, which neutralizes chemokines from the blood flow, whereas 95% of West Africans have mutations in the DARC gene and do not express this receptor. Increased levels of proinflammatory IL-6 and TNF α cytokines, and chemokine CCL20/MIP-3 α in blood plasma from RG residents may suggest inflammatory processes in the liver, since 100% of the examined Guineans had antibodies against the hepatitis A virus, 48% had antibodies to hepatitis B virus (anti-HBs), and 12% had antibodies against hepatitis C virus. In summary, the differences in cytokine/chemokine level may be related to specific environment, circulation of infectious diseases, composition of intestinal, skin and mucosal microbiota, as well as distinct genetic features.

Keywords: cytokines, chemokines, multiplex analysis, normal values, healthy residents, Republic of Guinea

Введение

Цитокины – белки, продуцируемые преимущественно активированными клетками кроветворной и иммунной систем, которые опосредуют межклеточные взаимодействия при кроветворении, воспалении, иммунных процессах и межсистемных коммуникациях, это самая многочисленная и универсальная в функциональном отношении группа гуморальных факторов системы иммунитета. Цитокины считаются плеiotропными молекулами, которые участвуют как в физиологических, так и в патологических процессах [45]. К семейству цитокинов принадлежат более 200 молекул: интерлейкины (IL) с исторически сложившимися порядковыми номерами, семейство фактора некроза опухоли (TNF), интерфероны (IFN), колониестимулирующие факторы (CSF), трансформирующие ростовые факторы и хемокины [4]. Последние представляют наиболее многочисленную группу. В зависимости от структуры молекулы среди них выделяют следующие семейства: C, CC, CXC, CX3C. Основная функция хемокинов заключается в контроле направленной клеточной миграции. Они участвуют в воспалительных реакциях, процессах ангиогенеза, пролиферации и репарации, онкогенезе, метастазировании, развитии лимфоидных органов и тканей [24]. Также все хемокины разделяют на конститутивные и провоспалительные [51].

Благодаря своим биологическим свойствам цитокины участвуют в патогенезе всех иммунопатологических процессов: инфекционных, аллергических, аутоиммунных и лимфопролиферативных. Определение содержания цитокинов в различных биологических жидкостях можно использовать для оценки активности воспаления, поляризации иммунного ответа, эффективности проводимой терапии и прогноза заболевания.

Таким образом, цитокины вообще и хемокины в частности являются важными мишенями для диагностики широкого круга заболеваний человека, а их исследование важно для полного понимания механизма иммунологических изменений, наблюдаемых у пациентов, страдающих от различных заболеваний. Однако для оценки значимости модуляции цитокинов и хемокинов при патологических состояниях необходимо знать физиологический диапазон этих молекул у здоровых людей [1]. Для этого необходимо установить нормальные значения цитокинов и хемокинов здоровых лиц и понимать, отличаются ли они в различных популяциях людей.

Известны межпопуляционные различия содержания некоторых цитокинов и хемокинов. Например, имеются данные о различиях в синтезе определенных цитокинов среди популяций России в разных национальных группах. Известно, что различные расовые группы имеют разное распределение аллелей генов цитокинов [11]. Результатом этого могут являться как различия в секреции цитокинов, так и потеря или изменение функций белковых молекул из-за преобразования структуры.

В литературе подавляющее большинство исследований по оценке различных цитокинов/хемокинов в плазме крови практически здоровых лиц проводили на популяции жителей Западной Европы и Северной Америки. Представлены лишь единичные сведения о нормальном уровне некоторых цитокинов в плазме крови здоровых жителей Африканского континента [35, 43].

Целью данной работы стало определение особенностей цитокинового профиля плазмы крови практически здоровых жителей Гвинейской Республики и установление нормальных значений цитокинов.

Материалы и методы

В настоящей работе было обследовано 24 практически здоровых жителя Гвинейской Республики в возрасте от 25 до 64 лет и 23 жителя Санкт-Петербурга в возрасте от 25 до 61 года, которые сформировали группу сравнения. В выборке жителей Гвинейской Республики были в основном мужчины (87,5%), в группе сравнения соотношение мужчин и женщин составило 40/60%. От каждого участника, включенного в исследование, было получено информированное письменное согласие. На проведение данного исследования было получено согласие локального этического комитета Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

В исследование были включены лица, у которых отсутствовали острые воспалительные заболевания и не наблюдались хронические заболевания на момент обследования. Обследование жителей Гвинейской Республики проводилось на второй день после приезда в Российскую Федерацию.

В периферической крови всех обследованных лиц методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли серологические показатели вирусных гепатитов: HBsAg, антитела класса IgG к вирусному гепатиту В (ВГВ): анти-HBs, анти-HBcor, вирусному гепатиту А (ВГА) – анти-HAV, вирусному гепатиту С (ВГС) – анти-HCV, вирусному гепатиту D – анти-HDV, вирусному гепатиту E – анти-HEV, а также антитела против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) – анти-HIV. Методом полимеразной цепной реакции проведен анализ образцов крови для определения наличия генетического материала вирусов гепатитов В, С и D. Только у одного обследованного жителя Гвинейской Республики в крови был обнаружен HBsAg, у двоих людей (8%) обнаружена ДНК вируса гепатита В, при этом у обследованных лиц обнаружены антитела против вируса гепатита В: у 48% (12 человек) – anti-HBs, у 96% (23 человек) – anti-HBcor. У всех обследованных жителей Гвинейской Республики обнаружены антитела против вируса гепатита А (анти-HAV). У 3 человек (12%) обнаружены антитела против вируса гепатита С (анти-HCV), при этом РНК вируса не обнаружена. У всех обследованных лиц не обнаружены антитела против вируса гепатита D (анти-HDV), у одного человека (4%) найдены антитела против вируса гепатита E (анти-HEV). У всех обследованных жителей Гвинейской Республики антител против ВИЧ не найдено. В крови всех обследованных жителей Санкт-Петербурга

лабораторные показатели вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции не обнаружены.

Материалом исследования служила периферическая кровь. Образцы крови забирали в вакуумные пробирки с антикоагулянтом К₂ЭДТА, центрифугировали при 250 g в течение 10 минут для отделения плазмы. Плазму отбирали в криопробирки, замораживали и хранили при -80 °С до проведения анализа.

Определяли концентрации следующих цитокинов/хемокинов: CCL1/I-309, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL7/MCP-3, CCL8/MCP-2, CCL11/Eotaxin, CCL13/MCP-4, CCL15/Leukotactin-1, CCL17/TARC, CCL19/MIP-3 β , CCL20/MIP-3 α , CCL21/6Ckine, CCL22/MDC, CCL23/MIP-1, CCL24/Eotaxin-2, CCL25/TECK, CCL26/Eotaxin-3, CCL27/CTACK, CXCL1/Gro- α , CXCL2/Gro- β , CXCL5/ENA-78, CXCL6/GCP-2, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL12/SDF-1 α + β , CXCL13/BCA-1, CXCL16/SCYB16, CX3CL1/Fractalkine, GM-CSF, IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-16, MIF, TNF α . Исследование проводили с помощью мультиплексного анализа с применением технологии xMAP (Luminex, США) с использованием наборов с магнитными частицами Bio-Plex Pro Human Chemokine Assay (Bio-Rad, США) согласно инструкции фирмы-производителя. Регистрацию и анализ данных проводили на приборе Luminex MAGPIX (Luminex, США).

Анализ результатов и статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prizm 5. Поскольку полученные данные не подчинялись нормальному распределению, для анализа выборок использовали методы непараметрической статистики. Для межгрупповых сравнений применяли критерий Манна–Уитни. Достоверными считали различия при уровне значимости $p \leq 0,001$. Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$).

Результаты

Результаты определения концентрации хемокинов представлены в таблице 1.

В плазме крови обследованных жителей Гвинейской Республики была достоверно повышена концентрация следующих хемокинов: CCL1/I-309, CCL3/MIP-1 α , CCL7/MCP-3, CCL17/TARC, CCL19/MIP-3 β , CCL20/MIP-3 α , CCL21/6Ckine, CXCL2/Gro- β , CXCL5/ENA-78, CXCL6/GCP-2, CXCL9/MIG, CX3CL1/Fractalkine ($p < 0,001$). В содержании хемокинов CCL8/MCP-2, CCL22/MDC, CXCL1/Gro- α и

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ХЕМОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЖИТЕЛЕЙ ГВИНЕЙСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (ГР) И САНКТ-ПЕТЕРБУРГА (СПб.), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. PLASMA CHEMOKINES LEVEL IN THE REPUBLIC OF GUINEA (RG) AND ST. PETERSBURG (SPb.) RESIDENTS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Хемокин, пг/мл Chemokine, pg/ml	Жители ГР RG residents	Жители СПб. SPb. residents	р	Группа Group	Рецептор Receptor
CCL1/I-309	100,3 (96,5-109,6)	87,8 (81,8-96,2)	< 0,0001	B I	CCR8
CCL2/MCP-1	21,66 (18,7-32,4)	29,57 (22,24-42,65)	0,0316	B I	CCR2
CCL3/MIP-1 α	7,6 (6,8-8,2)	6,4 (5,8-7,5)	0,0013	B I	CCR1,5
CCL7/MCP-3	196,6 (183,3-221,3)	153,0 (129,0-176,6)	< 0,0001	B I	CCR1,2,3
CCL8/MCP-2	46,1 (39,1-52,3)	36,8 (27,9-45,9)	0,0124	B I	CCR1,2,5
CCL11/Eotaxin	47,1 (40,7-65,2)	61,1 (45,8-79,5)	0,0847	B/K I/H	CCR3,5
CCL13/MCP-4	67,4 (56,5-94,4)	52,6 (41,6-97,8)	0,2093	B I	CCR2,3
CCL15/Leukotactin-1	5874,0 (4053,0-8098,0)	6651,0 (4181,0-8995,0)	0,4892	B I	CCR1,3
CCL17/TARC	97,91 (74,94-114,50)	54,78 (45,52-75,80)	< 0,0001	B/K I/H	CCR4
CCL19/MIP-3 β	292,8 (212,6-353,4)	147,3 (104,6-205,6)	< 0,0001	K H	CCR7
CCL20/MIP-3 α	19,1 (16,0-25,9)	9,9 (8,3-12,2)	< 0,0001	B/K I/H	CCR6
CCL21/6Ckine	10006,0 (9216,0-10558,0)	7577,0 (6549,0-8791,0)	0,0005	K H	CCR7
CCL22/MDC	929,0 (830,5-1244,0)	783,7 (679,5-959,7)	0,0325	B/K I/H	CCR4
CCL23/MPIF-1	54,3 (35,3-70,9)	231,8 (183,2-442,2)	< 0,0001	B I	CCR1
CCL24/Eotaxin-2	183,5 (123,1-254,3)	290,1 (166,9-512,6)	0,0177	K H	CCR3
CCL25/TECK	766,4 (681,4-908,3)	929,2 (662,7-1209,0)	0,1228	K H	CCR9
CCL26/Eotaxin-3	66,5 (55,6-74,1)	68,3 (54,5-77,4)	0,8231	B I	CCR3
CCL27CTACK	1042,0 (764,6-1338,0)	1079,0 (847,9-1335,0)	0,6021	K H	CCR10
CXCL1/Gro- α	876,6 (490,2-1096,0)	98,0 (70,4-137,5)	0,0041	B I	CXCR2
CXCL2/Gro- β	365,0 (330,5-453,1)	314,4 (278,8-401,1)	< 0,0001	B I	CXCR2
CXCL5/ENA-78	1066 (821,6-1708,0)	591,6 (496,2-670,4)	< 0,0001	B I	CXCR2
CXCL6/GCP-2	79,9 (62,8-110,1)	30,3 (24,5-33,5)	< 0,0001	B I	CXCR1,2

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Хемокин, пг/мл Chemokine, pg/ml	Жители ГР RG residents	Жители СПб. SPb. residents	р	Группа Group	Рецептор Receptor
CXCL8/IL-8	11,1 (9,0-15,1)	13,3 (8,5-20,4)	0,3713	В I	CXCR1,2
CXCL9/MIG	250,9 (200,5-308,8)	162,6 (134-205,6)	< 0,0001	В I	CXCR3
CXCL10/IP-10	147,8 (131,9-188,3)	161,8 (115,5-207,1)	0,7984	В I	CXCR3
CXCL11/I-TAC	43,4 (36,9-60,5)	47,1 (34,3-60,3)	0,9915	В I	CXCR3,7
CXCL12/SDF-1 α + β	1734,0 (1501,0-2030,0)	1444,0 (1268,0-1769,0)	0,0421	К H	CXCR4,7
CXCL13/BCA-1	29,6 (24,7-37,9)	26,1 (19,7-33,9)	0,0773	К H	CXCR3,5
CXCL16/SCYB16	400,6 (317,6-469,1)	431,8 (383,8-503,0)	0,2376	В I	CXCR6
CX3CL1/Fractalkine	136,8 (121,7-168,3)	101,5 (89,7-114,9)	< 0,0001	В/К I/H	CX3CR1

Примечание. В – провоспалительный хемокин, К – конститутивный хемокин.

Note. I, inflammatory chemokines; H, homeostatic chemokines.

ТАБЛИЦА 2. УРОВНИ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЖИТЕЛЕЙ ГВИНЕЙСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (ГР) И САНКТ-ПЕТЕРБУРГА (СПБ.), Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. PLASMA SOME CYTOKINES LEVEL IN THE REPUBLIC OF GUINEA (RG) AND ST. PETERSBURG (SPb.) RESIDENTS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Цитокин, пг/мл Cytokine, pg/ml	Жители ГР RG residents	Жители СПб. SPb. residents	р
GM-CSF	0,0 (0,0-30,7)	19,8 (0,0-44,9)	0,0675
IFN γ	77,8 (70,4-84,0)	55,2 (45,4-64,7)	< 0,0001
IL-1 β	6,6 (5,8-8,4)	4,4 (3,7-10,3)	0,2776
IL-2	16,1 (14,9-19,3)	12,3 (10,3-13,2)	< 0,0001
IL-4	42,4 (39,7-45,7)	35,3 (30,2-40,7)	0,0003
IL-6	10,8 (8,7-12,3)	5,7 (4,3-7,7)	< 0,0001
IL-10	33,4 (29,0-42,0)	23,5 (18,0-29,3)	< 0,0001
IL-16	990,0 (740,4-1338,0)	846,0 (607,0-1935,0)	0,6782
MIF	1121,0 (777,9-1435,0)	11146,0 (6366,0-23003,0)	< 0,0001
TNF α	48,4 (41,5-52,2)	35,1 (28,8-38,9)	< 0,0001

CXCL12/SDF-1 α + β наблюдалась тенденция к повышению по сравнению с жителями Санкт-Петербурга ($p < 0,05$). В то же время уровень CCL23/MIP-1 был достоверно ниже в группе жителей Гвинейской Республики ($p < 0,0001$). Для хемокинов CCL2/MCP-1 и CCL24/Eotaxin-2 наблюдалась тенденция к снижению в группе жителей Гвинейской Республики ($p < 0,05$). В группах обследованных не было обнаружено достоверных ($p > 0,05$) различий в содержании следующих хемокинов: CCL11/Eotaxin, CCL13/MCP-4, CCL15/Leukotactin-1, CCL25/TECK, CCL26/Eotaxin-3, CCL27/CTACK, CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL13/BCA и CXCL16/SCYB16.

Результаты определения концентраций цитокинов представлены в таблице 2.

В плазме крови жителей Гвинейской Республики были выявлены достоверно повышенные концентрации следующих цитокинов: IFN γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF α ($p < 0,0001$), при этом уровень MIF был достоверно снижен ($p < 0,0001$), по сравнению с жителями Санкт-Петербурга. При анализе цитокинов GM-CSF, IL-1 β и IL-16 достоверных ($p > 0,05$) различий в их содержании у обследованных лиц не обнаружено.

Обсуждение

По нашим данным, концентрации трех провоспалительных хемокинов: CCL1/I-309, CCL3/MIP-1 α , CCL7/MCP-3 были достоверно выше у гвинейцев по сравнению с гражданами Российской Федерации. Эти хемокины принимают участие в патогенезе различных инфекционных заболеваний, в том числе ВИЧ-инфекции. По данным официальной статистики больше всего людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, находится в Африке [14]. В 2014 г. в Республике Гвинея выявлено 10 871 ВИЧ-инфицированных (0,58 случаев на 100 тыс. населения). В структуре заболеваемости ВИЧ-инфекция занимала 9-е место по количеству регистрируемых случаев, однако в структуре общей смертности на долю этой инфекции приходилось 5% (4 место). На основании лабораторного обследования выборки из 5566 человек средняя пораженность ВИЧ населения, обратившегося за медицинской помощью в 2015-2017 гг., составила 3,6% [3]. В 2018 году в Республике Гвинея было зарегистрировано 1,5% населения ВИЧ-инфицированных. Хемокин CCL1/I-309 секретируют активированные Т-клетки, он связывается с эндотелиальными клетками, стимулирует хемотаксис моноцитов, НК-клеток и незрелых В-лимфоцитов, принимает участие в

ангиогенезе [19]. Хемокин CCL1/I-309 проявляет антиапоптотическую активность [46]. CCL7/MCP-3 привлекает макрофаги при воспалении и метастазах. Этот белок также участвует в рекрутинге и активации лейкоцитов. CCL7/MCP-3 в низких концентрациях препятствует инфицированию ВИЧ-1. CCL3/MIP- α вырабатывается различными клетками врожденного иммунитета, а также Т- и В-лимфоцитами. Белок играет существенную роль при туберкулезе, ВИЧ-инфекции и других инфекционных заболеваниях. Повышение этих хемокинов в группе жителей Гвинейской Республики может свидетельствовать о наличии у них воспаления. Стоит отметить, что большинство данных о повышении этих хемокинов были получены при обследовании европейцев. При этом исследования концентраций хемокинов у жителей Африканского региона малочисленны, возможно, что такие значения являются нормальными в данной популяции.

В нашем исследовании было показано, что концентрации хемокинов CCL19/MIP-3 β и CCL21/6CKine в плазме крови жителей Гвинейской Республики значительно повышены по сравнению с гражданами Российской Федерации. CCL19/MIP-3 β и CCL21/6CKine относят к конститутивным хемокинам. CCL19/MIP-3 β в основном синтезируют посткапиллярные вены с высоким эндотелием, а CCL21/6CKine – стромальные и дендритные клетки Т-зависимых зон периферических лимфоидных органов. Общим рецептором для них служит CCR7, так называемый рецептор «хоуминга». Основная функция этих хемокинов заключается в привлечении клеток иммунной системы, несущих на своей поверхности рецептор CCR7, в первую очередь дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов, во вторичные лимфоидные органы [21, 40, 41]. Известно, что по мере созревания Т-клеток и приобретения эффекторных функций изменяется характер экспрессии рецептора CCR7 [7, 8]. Присутствие на мембране клетки CCR7 позволяет выделить популяции «наивных» Т-клеток и Т-клеток центральной памяти среди всех циркулирующих Т-лимфоцитов. При этом на поверхности эффекторных клеток и терминально-дифференцированных эффекторов отсутствует экспрессия этого рецептора, поскольку функции этих клеток реализуются вне лимфоидной ткани. Помимо цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов (Th), рецептор CCR7 обнаружен на поверхности фолликулярных Th, которые присутствуют не только в лимфоидной ткани, но и в циркуляции. Показано, что экспрессия CCR7 усиливается при стимуляции Т-лимфоцитов

IL-2 [47]. При этом в плазме крови жителей Гвинеи Республики обнаружено значительное возрастание уровня IL-2, по сравнению с жителями Санкт-Петербурга, что, в свою очередь, может быть связано с рецептором CCR7 и его лигандами. Различные уровни конститутивных хемокинов CCL19/MIP-3β и CCL21/6Ckine в двух популяциях косвенно могут свидетельствовать о физиологических особенностях в созревании Т-клеток, что представляет интерес и требует дальнейшего исследования.

Уровни лигандов рецептора CXCR2 – CXCL2/Gro-β, CXCL5/ENA-78 и CXCL6/GCP-2 в плазме крови гвинейцев значительно превышали значения жителей Санкт-Петербурга (в 1,1; 1,8 и 2,6 раза соответственно). Кроме общего рецептора CXCR2, характерным для этих трех хемокинов является способность с высокой афинностью взаимодействовать с атипичным хемокиновым рецептором DARC (Duffy Antigen Receptor for Chemokines), который изначально был описан как антиген системы групп крови – Даффи-антиген [25]. Этот антиген состоит из двух разных вариантов, Fy^a и Fy^b, которые отличаются одной точечной мутацией, кодируемой двумя кодоминантными аллелями [48]. У людей с Даффи-положительным фенотипом (Fy^(a+b-), Fy^(a+b+) и Fy^(a-b+)) рецептор DARC в большом количестве представлен на эритроцитах, также он экспрессируется на других типах клеток, в том числе на эндотелиальных [22]. На эндотелии DARC, по-видимому, участвует в трансцитозе хемокинов и представлении лейкоцитов крови. Напротив, считается, что DARC на эритроцитах способствует захвату хемокинов плазмы крови и их внутриклеточному хранению, таким образом, он обеспечивает нейтрализацию хемокинов из циркуляции [42]. Помимо выполнения функции атипичного хемокинового рецептора, DARC служит рецептором для малярийных паразитов *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) – наиболее широко распространенным в мире, он вызывает приблизительно от 70 до 80 миллионов случаев малярии в год. Лица с Даффи-негативным фенотипом устойчивы к инвазии *P. vivax*, и молекулярный механизм, приводящий к фенотипу Fy^(a-b-) у коренных жителей Африки, связан с однонуклеотидными полиморфизмами в позициях -33Т/С или -46Т/С, которые в конечном итоге приводят к отсутствию экспрессии DARC на эритроцитах [30]. Несмотря на то, что *P. vivax* широко распространен в тропическом и субтропическом мире, он практически не вызывает малярию у жителей Западной Африки, где более 95% населения имеют Даффи-отрицательный фенотип. Недавно эта точечная мутация была опи-

сана при гетерозиготности в аллеле FYA в других эндемичных регионах малярии, и до сих пор не понятно, обеспечивает ли она определенную степень защиты от инфекции *P. vivax*. Известно, что у людей, у которых отсутствует экспрессия DARC на эритроидных клетках, снижен риск заражения вирусом иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1) и наблюдается более медленное прогрессирование заболевания [27]. Отрицательный фенотип Даффи очень редко встречается среди европейцев [32]. Таким образом, можно предположить, что повышенное содержание хемокинов CXCL2/Gro-β, CXCL5/ENA-78 и CXCL6/GCP-2 – лигандов DARC у жителей Гвинеи Республики, по сравнению с жителями Санкт-Петербурга, обусловлено отсутствием у них экспрессии DARC на эритроцитах.

Среди проанализированных нами хемокинов лигандами DARC являются следующие: CCL2/MCP-1, CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL13/MCP-4, CCL17/TARC, CXCL8/IL-8, CXCL11/I-TAC [25]. Уровень хемокинов CCL7/MCP-3 и CCL17/TARC также повышен в плазме крови жителей Гвинеи Республики, по сравнению с жителями Санкт-Петербурга. Однако различий в содержании остальных лигандов DARC между двумя обследованными выборками не обнаружено.

Среди исследованных нами хемокинов, помимо трех перечисленных, лигандами DARC являются следующие: CCL2/MCP-1, CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL13/MCP-4, CCL17/TARC, CXCL8/IL-8, CXCL11/I-TAC [25]. Уровень хемокинов CCL7/MCP-3 и CCL17/TARC также повышен в плазме крови жителей Гвинеи Республики, по сравнению с жителями Санкт-Петербурга. Однако различий в содержании остальных лигандов DARC между двумя группами обследованных не обнаружено.

Среди исследованных нами хемокинов присутствуют два хемокина кожи: CCL17/TARC и CCL22/MDC, для которых общим рецептором является CCR4. Этот рецептор экспрессируется на поверхности Th2, Т-регуляторных клетках и резидентных Т-клетках кожи [51]. В группе гвинейцев значения хемокинов CCL17/TARC и CCL22/MDC значительно превышали уровни жителей Санкт-Петербурга. Установлено, что при воспалительных реакциях кожи CCL17/TARC секретируют эндотелиальные клетки капилляров кожи, в то время как CCL22/MDC секретируют дермальные клетки кожи. Таким образом, Т-клетки, экспрессирующие CCR4, сначала мигрируют по градиенту CCL17/TARC, а затем направляются в ткани кожи при участии CCL22/

MDC [34]. Еще одним хемокином кожи является CCL27/CTACK, который взаимодействует с рецептором CCR10. В обследованных нами группах различий в уровне этого хемокина не обнаружено. При этом хемокин CCL27/CTACK относится к группе конститутивных хемокинов, тогда как CCL17/TARC и CCL22/MDC являются и воспалительными и конститутивными хемокинами. Обнаруженное повышение концентраций CCL17/TARC и CCL22/MDC в плазме крови гвинейцев может быть связано с большим воздействием на их кожу различных факторов: паразитарной пораженности кожи или повышенной инсоляции, а также различиями в микробиоте кожи у двух разных популяций людей. Для подтверждения или опровержения этих предположений требуются дальнейшие исследования.

При обследовании группы жителей Гвинейской Республики было выявлено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови по сравнению с жителями Санкт-Петербурга: TNF α и IL-6. Эти цитокины принимают участие в неспецифической защите организма от бактериальных и вирусных инфекций. Их основные мишени – макрофаги и гранулоциты.

Серьезную проблему для стран Африки представляют вирусные гепатиты. Распространенность гепатитов в Африке одна из самых высоких в мире. Отдельные провинции Гвинейской Республики могут быть отнесены к регионам со средней интенсивностью распространения гепатитов А и В [3]. Частота обнаружения серологических маркеров вирусного гепатита В среди населения Гвинеи достигает 70% и более. Среди обследованных нами жителей Гвинейской Республики у 100% людей были выявлены антитела против вируса гепатита А, у 48% – антитела против вируса гепатита В (анти-HBs) и у 12% – антитела против вируса гепатита С. Полученные нами данные согласуются с опубликованными ранее результатами [5, 9, 13]. Показано, что значимую роль в развитии болезней печени играют цитокины: TNF α , IL-1, IL-6, IL-8. Повышенная выработка этих цитокинов свидетельствует об активности и прогрессировании патологического процесса в печени [6]. В нашем исследовании в плазме крови гвинейцев обнаружены повышенные уровни TNF α , IL-6, что может свидетельствовать о воспалительных процессах в печени.

При анализе полученных данных обращает на себя внимание почти двукратное повышение уровня хемокина CCL20/MIP-3 α в плазме крови гвинейцев по сравнению с жителями Санкт-Петербурга. Роль CCL20/MIP-3 α в развитии про-

цессов иммунорегуляции ткани печени описана давно. Хемокин CCL20/MIP-3 α первоначально был назван LARC (Liver Activation Regulated Chemokine, или хемокин, регулирующий активацию печени), что указывает на его функциональную значимость. Он секретируется преимущественно в печени. Рецептором CCL20/MIP-3 α является CCR6, который широко представлен на активированных Т-лимфоцитах, Т- и В-клетках памяти, Т-регуляторных клетках и Т-хелперах 17 типа [37]. От баланса этих клеток может зависеть ограничение или усиление развития аутоиммунных процессов. При вирусном гепатите С продемонстрирована связь между уровнем CCL20/MIP-3 α и развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [44]. Таким образом, увеличение CCL20/MIP-3 α в плазме крови обследованных жителей Гвинейской Республики может косвенно свидетельствовать о наличии воспалительных процессов в ткани печени.

Хемокины CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10 и CXCL11/I-TAC являются IFN γ -зависимым лигандам рецептора CXCR3. Показано их участие в процессах фиброгенеза печени. Например, была подтверждена важная роль лигандов CXCR3 в иммунопатогенезе хронического вирусного гепатита С: концентрация этих хемокинов значительно возрастает и имеет прямую связь со степенью фиброза печени [2, 10, 50]. Повышенные уровни CXCL10/IP-10 в плазме связывают с фиброзом печени, тогда как уровни CXCL9/MIG, согласно некоторым исследованиям, в основном ассоциированы с воспалением [49]. Возможно, повышение уровня CXCL9/MIG в плазме крови жителей Республики Гвинея также может указывать на воспалительные процессы, происходящие в печени. При этом концентрации CXCL10/IP-10 и CXCL11/I-TAC не отличаются в обследованных группах.

Уровень CX3CL1/Fractalkine в 1,3 раза выше в группе гвинейцев по сравнению с жителями Санкт-Петербурга. CX3CL1/Fractalkine является единственным представителем класса CX3C-хемокинов [51]. Этот белок выступает в роли конститутивного и воспалительного хемокина, существует в растворимой и мембранной формах. Растворимый хемокин CX3CL1 обладает мощной активностью хемоаттрактанта для Т-клеток и моноцитов [18]. Установлено, что активность этого хемокина в большой степени зависит от особенности взаимодействия с другими цитокинами и хемокинами [26]. Показано участие CX3CL1/Fractalkine во многих заболеваниях человека: вирусных инфекциях, аутоиммунных, аллергических и онкологических [23, 29, 36], при этом

в литературе часто встречаются противоречивые данные. Возможно, повышенные значения этого хемокина для жителей Гвинеической Республики являются нормой.

Концентрация IL-10 повышена у жителей Гвинеической Республики. Интерлейкин-10 представляет собой плеiotропный цитокин, продуцируемый широким спектром клеток, такими как Т-лимфоциты, В-лимфоциты, тучные клетки, макрофаги. Это противовоспалительный цитокин. Он снижает экспрессию цитокинов Th1, антигенов МНС класса II и костимулирующих молекул на макрофагах, а также увеличивает выживаемость В-клеток, их пролиферацию и продукцию антител.

Концентрация IFN γ и IL-2 у жителей Гвинеической Республики повышена по сравнению с жителями Санкт-Петербурга. TNF α , IL-2, IFN γ имеют решающее значение в защите от внутриклеточных организмов, в том числе вирусов. IL-2 является фактором роста Т-клеток, необходимым для пролиферации Т-клеток и генерации эффекторных клеток и клеток памяти. Важнейшей функцией IL-2 является контроль иммунных реакций и поддержание собственной толерантности, а его отсутствие приводит к дефектному контролю эффекторных клеток и развитию аутоиммунных заболеваний [15]. Известно, что IFN γ принимает участие как в возникновении устойчивости к малярии, так и в иммунопатогенезе этого заболевания [17].

Концентрация CCL23/MIP1F-1 в плазме крови граждан Гвинеической Республики ниже, чем в группе граждан Российской Федерации. Белок проявляет хемотаксическую активность в отношении покоящихся Т-лимфоцитов и моноцитов, минимальную, но значительную активность в отношении нейтрофилов и отрицателен в отношении активированных Т-лимфоцитов. CCL23/MIP1F-1 также является мощным супрессором пролиферации для клеток-предшественников миелоидного ряда в костном мозге [38].

Концентрация CCL24/Eotaxin-2 достоверно ниже в группе жителей Гвинеической Республики. В то же время не обнаружено межгрупповых различий по концентрации CCL11/Eotaxin и CCL26/Eotaxin-3. Эотаксин-3 служат хемотаксисом и активаторами для эозинофилов, базофилов и Т-хелперов 2 типа (Th2), они участвуют в обострении аллергического воспаления, а также в защите от паразитарной инфекции [16, 39]. CCL24/Eotaxin-2 также проявляет хемотаксическую активность в отношении покоящихся Т-лимфоцитов, минимальную активность в отношении нейтрофилов [38]. В кишечнике чело-

века присутствует большое количество эозинофилов, они участвуют в поддержании защитного барьера слизистой оболочки и взаимодействуют с другими иммунными клетками. Было показано, что антигены к гельминтам и простейшим активируют продукцию цитокинов Th2-типа, хемокинов, привлекающих эффекторные клетки, и регуляторных компонентов. После повторного воздействия паразитов и вследствие неспособности хозяина предотвращать или устранять кишечные инфекции, вызванные гельминтами или простейшими, развиваются иммунные реакции с уменьшением провоспалительных и регуляторных цитокинов и хемокинов – это необходимо для частичного контроля паразитов, а также предотвращения чрезмерного повреждения тканей и органов хозяина [31]. В активации эозинофилов участвует IgE. В самом деле, более высокие уровни IgE наблюдаются у коренных жителей Африки. Уровень общего IgE обычно повышен при аллергических заболеваниях, а также при паразитарной инфекции. В то же время было показано, что африканцы, не страдающие ни атопией, ни астмой, ни сенсibilизацией аскаридами, имели средний уровень общего IgE, аналогичный уровням, наблюдаемым у европейцев. Таким образом, гельминтозная инфекция, а не генетические различия, может быть основным определяющим фактором уровня IgE в определенных популяциях [33]. Возможно, отсутствие межгрупповых различий в концентрации CCL11/Eotaxin и CCL26/Eotaxin-3 связано с тем, что эти два хемокина относятся к группе воспалительных хемокинов. В то же время CCL24/Eotaxin-2 принадлежит к группе конститутивных хемокинов. Таким образом, возможно, снижение CCL24/Eotaxin-2 в плазме крови может быть связано с хроническим паразитозом у гвинейцев, что может быть нормой для африканцев. Стоит отметить, что IL-4 способен повышать уровень IgE [28]. Уровень IL-4 в плазме крови гвинейцев достоверно выше по сравнению с группой жителей Санкт-Петербурга. IL-4 стимулирует гуморальное звено иммунитета. Цитокин продуцируется Т-клетками, миелоидными клетками, такими как базофилы и тучные клетки.

В нашем исследовании мы обнаружили, что концентрация MIF в плазме крови почти в 10 раз ниже у жителей Гвинеической Республики по сравнению с гражданами Российской Федерации. MIF (Macrophage Migration Inhibition Factor – фактор, подавляющий миграцию макрофагов) – один из первых открытых цитокинов [20]. Для MIF характерно разнообразие биологических функций, он выступает в роли цитокина, фермента, гормона. Уникальная особенность MIF

состоит в способах реализации его активностей и путей проникновения в клетку [12]. Физиологическая активность MIF очень широка, он является плейотропным универсальным неспецифическим фактором. MIF – единственный цитокин, который находится в клетках практически всех органов и тканей в преформированном состоянии. В основном MIF продуцируют моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, клетки эндотелия, гепатоциты и нейроны. MIF является конститутивно экспрессируемым белком, а также его относят к воспалительным цитокинам. Этот цитокин играет важную роль в патогенезе практически всех заболеваний человека: от воспалительных до онкологических. Причины значительных межпопуляционных различий по концентрации MIF в

плазме крови человека не ясны. Для выяснения причин требуются дальнейшие обследования групп.

Таким образом, в настоящем исследовании впервые определены границы нормы содержания широкого спектра цитокинов/хемокинов в плазме крови жителей Гвинейской Республики. Были выявлены значительные межпопуляционные различия, в том числе среди конститутивных хемокинов. Эти различия могут быть связаны с разной средой обитания, циркуляцией инфекционных заболеваний, содержанием микробиоты кишечника, кожи и слизистых, а также генетическими различиями. Полученные результаты могут стать основой для проведения дальнейших исследований.

Список литературы / References

1. Арсентьева Н.А., Тотолян А.А. Методические сложности при определении содержания некоторых цитокинов в периферической крови практически здоровых лиц // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 5. С. 763-774. [Arsentieva N.A., Totolian A.A. Methodological issues of determining concentrations of some cytokines in peripheral mblood from healthy individuals. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 5, pp. 763-774. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-763-774.
2. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Жебрун Д.А., Васильева Е.В., Тотолян Арег А. Роль хемокинового рецептора CXCR3 и его лигандов при некоторых иммунопатологических состояниях // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 4. С. 617-632. [Arsentieva N.A., Semenov A.V., Zhebrun D.A., Vasilyeva E.V., Totolian Areg A. Role of CXCR3 chemokine receptor and its ligands in certain diseases. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 4, pp. 617-632. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-617-632.
3. Буаро М.И., Симонова Е.Г., Покровский В.И. Комплексная оценка эпидемической ситуации в Гвинейской Республике // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2019. Т. 18, № 5. С. 56-62. [Buaro M.I., Simonova E.G., Pokrovsky V.I. Comprehensive assessment of the epidemic situation in the Republic of Guinea. *Epidemiologiya i vaktinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2019, Vol. 18, no. 5, pp. 56-62. (In Russ.)]
4. Долгов В.В., Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство в 2 т. Т. II. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 814 с. [Dolgov V.V., Menshikov V.V. Clinical laboratory diagnostics: National manual in 2 Vol. Vol. II]. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 814 p.
5. Калинина О.В., Личная Е.В., Буаро М.И., Тотолян А.А. Встречаемость маркеров вируса гепатита С у практически здоровых жителей гвинейской республики: пилотное исследование // Инфекция и иммунитет, 2017. Т. 7, № 3. С. 245-250. [Kalinina O.V., Lichnaia E.V., Boiro M.Y., Totolian A.A. The occurrence of the markers of hepatitis C among practically healthy residents of the republic of guinea: a pilot study. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017, Vol. 7, no. 3, pp. 245-250. (In Russ.)]
6. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И. Роль различных цитокинов в фиброгенезе печени при хронических вирусных гепатитах В и С // Крымский терапевтических журнал, 2010. Т. 14, № 1. С. 41-45. [Klyaritskaya I.L., Stilidi E.I. The role of various cytokines in the liver fibrogenesis in chronic viral hepatitis B and C. *Krymskiy terapevticheskikh zhurnal = Crimean Journal of Internal Diseases*, 2010, Vol. 14, no. 1, pp. 41-45. (In Russ.)]
7. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К. Определение основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов методом многоцветной проточной цитометрии // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 6. С. 525-538. [Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Krobinets I.I., Savchenko A.A., Serebryakova M.K. Multicolor flow cytometric analysis of cytotoxic T cell subsets. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 6, pp. 525-538. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-6-525-538.
8. 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., Krobinets I.I., Savchenko A.A., Serebriakova M.K., Totolian 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.

9. Останкова Ю.В., Семенов А.В., Эсауленко Е.В., Понятишина М.В., Хамитова И.В., Сафронов В.А., Крицкий А.А., Бумбали С., Барри М.С., Буаро М.Й., Тотолян Арег.А. Распространенность маркеров вируса гепатита В среди пациентов Российско-Гвинейского госпиталя г. Киндия Гвинейской Республики. Актуальные инфекции в Гвинейской Республике: эпидемиология, диагностика и иммунитет; под ред. А.Ю. Поповой. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2017. С. 256-263. [Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Esaulenko E.V., Ponyatishina M.V., Khamitova I.V., Safronov V.A., Kritskiy A.A., Bumbali S., Barry M.S., Boiro M.Y., Totolian Areg A. Prevalence of hepatitis B virus markers among patients of the Russian-Guinean hospital in Kindia, Republic of Guinea. Current infections in the Republic of Guinea: epidemiology, diagnostics and immunity. Ed A.Yu. Popova]. St. Petersburg: Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 2017, pp. 256-263.

10. 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 гепатита С // Клиническая лабораторная диагностика, 2015. Т. 60, № 8. С. 45-51. [Semenov A.V., Arsentieva N.A., Lubimova N.E., Tulienev S.V., Basina V.V., Esaulenko E.V., Totolyan A.A. The role of cytokines and hemokines in laboratory diagnostic of chronic viral hepatitis C. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics Journal*, 2015, Vol. 60, no. 8, pp. 45-51. (In Russ.)]

11. Смольникова М.В., Коненков В.И. Клиническая иммуногенетика заболеваний человека // Медицинская иммунология, 2001. Т. 3, № 3. С. 379-388. [Smolnikova M.V., Konenkov V.I. Clinical immunogenetics of human disease. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2001, Vol. 3, no. 3, pp. 379-388. (In Russ.)]

12. Суслов А.П., Коноплева М.В., Третьяков О.Ю. Фундаментальная иммунобиология провоспалительных цитокинов и mif // Медицинская иммунология, 2006. Т. 8, № 1. С. 5-22. [Suslov A.P., Konopleva M.V., Tretyakov O.Yu. Fundamental immunobiology of proinflammatory cytokines and mif. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2006, Vol. 8, no. 1, pp. 5-22. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2006-1-5-22.

13. Эсауленко Е.В., Семенов А.В., Сухорук А.А., Понятишина М.В., Останкова Ю.В., Хамитова И.В., Тотолян Арег.А. Эпидемиология энтеральных гепатитов в странах Африканского континента. Актуальные инфекции в Гвинейской Республике: эпидемиология, диагностика и иммунитет / под ред. А.Ю. Поповой. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2017. С. 216-224. [Esaulenko E.V., Semenov A.V., Sukhoruk A.A., Ponyatishina M.V., Ostankova Yu.V., Khamitova I.V., Totolian Areg A. Epidemiology of enteral hepatitis in the countries of the African continent. Current infections in the Republic of Guinea: epidemiology, diagnostics and immunity. ed A.U. Popova]. St. Petersburg: Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 2017, pp. 216-224.

14. ЮНЕЙДС. Информационный бюллетень – Глобальная статистика по ВИЧ [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (дата обращения: 12.05.2020). [UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics – 2019 fact sheet. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (date of the application: 12.05.2020).

15. Abbas A.K., Trotta E.R., Simeonov D., Marson A., Bluestone J.A. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci. Immunol.*, 2018, Vol. 3, Iss. 25, eaat1482. doi: 10.1126/sciimmunol.aat1482.

16. Ahmadi Z., Hassanshahi G., Khorramdelazad H., Zainodini N., Koochakzadeh L. An overlook to the characteristics and roles played by eotaxin network in the pathophysiology of food allergies: allergic asthma and atopic dermatitis. *Inflammation*, 2016, Vol. 39, no. 3, pp. 1253-1267.

17. Andrade B.B., Reis-Filho A., Souza-Neto S.M., Clarêncio J., Camargo L.M., Barral A., Barral-Netto M. Severe Plasmodium vivax malaria exhibits marked inflammatory imbalance. *Malar J.*, 2010, Vol. 9, no. 1, p. 13.

18. Bazan J.F., Bacon K.B., Hardiman G., Wang W., Soo K., Rossi D., Greaves D.R., Zlotnik A., Schall T.J. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature*, Vol. 385, no. 6617, pp. 640-644.

19. Bernardini G., Spinetti G., Ribatti D., Camarda G., Morbidelli L., Ziche M., Santoni A., Capogrossi M.C., Napolitano M. I-309 binds to and activates endothelial cell functions and acts as an angiogenic molecule *in vivo*. *Blood*, 2000, Vol. 96, no. 13, pp. 4039-4045.

20. Bloom B.R., Bennet B. Mechanism of reaction *in vitro* associated with delayed-type hypersensitivity. *Science*, 1966, Vol. 153, no. 3731, pp. 80-82.

21. Bromley S.K., Thomas S.Y., Luster A.D. Chemokine receptor CCR7 guides T cell exit from peripheral tissues and entry into afferent lymphatics. *Nat. Immunol.*, 2005, Vol. 6, no. 9, pp. 895-901.

22. Chaudhuri A., Nielsen S., Elkjaer M.L., Zbrzezna V., Fang F., Pogo A.O. Detection of Duffy antigen in the plasma membranes and caveolae of vascular endothelial and epithelial cells of nonerythroid organs. *Blood*, 1997, Vol. 89, no. 2, pp. 701-712.

23. Conroy M.J., Lysaght J. CX3CL1 signaling in the tumor microenvironment. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2020, Vol. 1231, pp. 1-12.

24. Esche C., Stellato C., Beck L.A. Chemokines: key players in innate and adaptive immunity. *J. Invest. Dermatol.*, 2005, Vol. 125, no. 4, pp. 615-628.
25. Gardner L., Patterson A. M., Ashton B.A., Stone M.A., Middleton J. The human Duffy antigen binds selected inflammatory but not homeostatic chemokines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, Vol. 32, no. 2, pp. 306-312.
26. Green S.R., Han K.H., Chen Y., Almazan F., Charo I.F., Miller Y.I., Quehenberger O. The CC chemokine MCP-1 stimulates surface expression of CX3CR1 and enhances the adhesion of monocytes to fractalkine/CX3CL1 via p38 MAPK. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 12, pp. 7412-7420.
27. He W., Neil S., Kulkarni H., Wright E., Agan B.K., Marconi V.C., Dolan M.J., Weiss R.A., Ahuja S.K.. Duffy antigen receptor for chemokines mediates trans-infection of HIV-1 from red blood cells to target cells and affects HIV-AIDS susceptibility. *Cell Host Microbe*, 2008, Vol. 4, no. 1, pp. 52-62.
28. Ho I.C., Miaw S.C. Regulation of IL-4 expression in immunity and diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2016, Vol. 941, pp. 31-77.
29. Julia V., Staumont-Salle D., Dombrowicz D. Role of fractalkine/CX3CL1 and its receptor CX3CR1 in allergic diseases. *Med. Sci. (Paris)*, 2016, Vol. 32, no. 3, pp. 260-266.
30. Langhi D.M. Jr., Bordin J.O. Duffy blood group and malaria. *Hematology*, 2006, Vol. 11, no. 5, pp. 389-398.
31. Lechner C.J., Komander K., Hegewald J., Huang X., Gantin R.G., Soboslay P.T., Agossou A., Banla M., Köhler C. Cytokine and chemokine responses to helminth and protozoan parasites and to fungus and mite allergens in neonates, children, adults, and the elderly. *Immun. Ageing*, 2013, Vol. 10, no. 1, p. 29.
32. Lettow I., Berres M.-L., Schmitz P., Berg T., Neumann U. P., Trautwein C., Wasmuth H.E. A Duffy antigen receptor for chemokines (DARC) polymorphism that determines pro-fibrotic chemokine serum concentrations is not directly associated with severity of hepatitis C infection. *Hum. Immunol.*, 2011, Vol. 72, no. 3, pp. 273-277.
33. Levin M.E., le Souëf P.N., Motala C. Total IgE in urban Black South African teenagers: the influence of atopy and helminth infection. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2008, Vol. 19, no. 5, pp. 449-454.
34. Mariani M., Lang R., Binda E., Panina-Bordignon P., D'Ambrosio D. Dominance of CCL22 over CCL17 in induction of chemokine receptor CCR4 desensitization and internalization on human Th2 cells. *Eur. J. Immunol.*, 2004, Vol. 34, no. 1, pp. 231-240.
35. Mayr F.B., Spiel A.O., Leitner J.M., Firbas C., Kliegel T., Jilma B. Ethnic differences in plasma levels of interleukin-8 (IL-8) and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). *Transl. Res.*, 2007, Vol. 149, no. 1, pp. 10-14.
36. Nanki T., Imai T., Kawai S. Fractalkine/CX3CL1 in rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.*, 2017, Vol. 27, no. 3, pp. 392-397.
37. Oo Y.H., Shetty S., Adams D.H. The role of chemokines in the recruitment of lymphocytes to the liver. *Dig. Dis.*, 2010, Vol. 28, no. 1, pp. 31-44.
38. Patel V.P., Kreider B.L., Li Y., Li H., Leung K., Salcedo T., Nardelli B., Pippalla V., Gentz S., Thotakura R., Parmelee D, Gentz R, Garotta G. Molecular and functional characterization of two novel human C-C chemokines as inhibitors of two distinct classes of myeloid progenitors. *J. Exp. Med.*, 1997, Vol. 185, no. 7, pp. 1163-1172.
39. Rankin S.M., Conroy D.M., Williams T.J. Eotaxin and eosinophil recruitment: implications for human disease. *Mol. Med. Today*, 2000, Vol. 6, no. 1, pp. 20-27.
40. Reif K., Ekland E.H., Ohl L., Nakano H., Lipp M., Förster R., Cyster J.G. Balanced responsiveness to chemoattractants from adjacent zones determines B-cell position. *Nature*, 2002, Vol. 416, no. 6876, pp. 94-99.
41. Robbiani D.F., Finch R.A., Jäger D., Muller W.A., Sartorelli A.C., Randolph G.J. The leukotriene C(4) transporter MRP1 regulates CCL19 (MIP-3beta, ELC)-dependent mobilization of dendritic cells to lymph nodes. *Cell*, 2000, Vol. 103, no. 5, pp. 757-768.
42. Rot A. Contribution of Duffy antigen to chemokine function. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2005, Vol. 16, no. 6, pp. 687-694.
43. Shalekoff S., Schramm D.B., Lassaunière R., Picton A.C., Tiemessen C.T. Differences are evident within the CXCR4-CXCL12 axis between ethnically divergent South African populations. *Cytokine*, 2013, Vol. 61, no. 3, pp. 792-800.
44. Soliman H.H., Nagy H., Kotb N., Alm El-Din M.A. The role of chemokine CC ligand 20 in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Int. J. Biol. Markers*, 2012, Vol. 27, no. 2, pp. 125-131.
45. van Damme J., Mantovani A. From cytokines to chemokines. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2005, Vol. 16, no. 7, pp. 549-551.
46. van Snick J., Houssiau F., Proost P., van Damme J., Renauld J.C. I-309/T cell activation gene-3 chemokine protects murine T cell lymphomas against dexamethasone-induced apoptosis. *J. Immunol.*, 1996, Vol. 157, no. 6, pp. 2570-2576.
47. Willimann K., Legler D.F., Loetscher M., Roos R.S., Delgado M.B., Clark-Lewis I., Baggiolini M., Moser B. The chemokine SLC is expressed in T cell areas of lymph nodes and mucosal lymphoid tissues and attracts activated T cells via CCR7. *Eur. J. Immunol.*, 1998, Vol. 28, no. 6, pp. 2025-2034.
48. Yazdanbakhsh K., Rios M., Storry J.R., Kosower N., Parasol N., Chaudhuri A., Reid M.E. Molecular mechanisms that lead to reduced expression of Duffy antigens. *Transfusion*, 2000, Vol. 40, no. 3, pp. 310-320.

49. 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.

50. Wasmuth H.E., Lammert F., Matern S. Genetic risk factors for hepatic fibrosis in chronic liver diseases. *Med. Klin. (Munich)*, 2003, Vol. 98, no. 12, pp. 754-762.

51. Zlotnik A., Yoshie O. The chemokine superfamily revised. *Immunity*, 2012, Vol. 36, no. 5, pp. 705-716.

Авторы:

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

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

Бацунов О.К. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; старший лаборант кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, 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

Тотolian 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:

Arsentieva N.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Lyubimova N.E., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Batsunov O.K., Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute; Senior Laboratory Assistant, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

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

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

Поступила 10.02.2020

Отправлена на доработку 16.05.2020

Принята к печати 22.05.2020

Received 10.02.2020

Revision received 16.05.2020

Accepted 22.05.2020