

ПРОФИЛЬ ЦИТОКИНОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Арсентьева Н.А.¹, Бацунов О.К.^{1,2}, Любимова Н.Е.¹, Басина В.В.³,
Эсауленко Е.В.^{1,3}, Тотолян Арег А.^{1,2}

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

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

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является одной из важнейших проблем здравоохранения. В большинстве случаев инфицирования вирусом гепатита С, инфекция переходит в хроническую форму, для которой характерно развитие фиброза и цирроза печени. При воспалительных процессах в печени вырабатывается большое количество различных цитокинов и хемокинов, которые способны оказывать как протективное, так и повреждающее действие, в частности приводить к гибели гепатоцитов и прогрессированию фиброза печени. Также в патогенезе ХВГС установлено участие ряда ростовых факторов. Целью исследования стала комплексная оценка широкого спектра цитокинов, хемокинов и ростовых факторов в плазме крови больных ХВГС в зависимости от стадии фиброза печени. В исследование было включено 63 пациента с диагнозом «ХВГС», которых в зависимости от стадии фиброза печени разделили три группы. Контрольную группу составили условно здоровые лица (n = 32). В плазме крови определяли концентрации следующих цитокинов: интерлейкинов и некоторых цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17-E/IL-25, IL-17F, IL-18, IL-27, IFN α , IFN γ , TNF α , TNF β); хемокинов (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC, CXCL1/GRO α , CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CX3CL1/Fractalkine) и ростовых факторов (EGF, FGF-2, Flt-3L, G-CSF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, TGF- α , VEGF-A) методом мультиплексного анализа, основанного на xMAP-технологии. Для статистического анализа применяли методы непараметрической статистики. В результате исследования установлены повышенные концентрации цитокинов IL-12 (p40), IL-15, IL-17E/IL-25, IL-27, IFN γ , TNF α , хемокинов CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 и ростовых факторов FGF-2 и M-CSF при всех стадиях фиброза пе-

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:

Natalia A. Arsentieva
Saint Petersburg Pasteur Institute
14 Mira St
St. Petersburg
197101 Russian Federation
Phone: +7 (904) 646-57-58.
E-mail: arsentieva_n.a@bk.ru

Образец цитирования:

Н.А. Арсентьева, О.К. Бацунов, Н.Е. Любимова,
В.В. Басина, Е.В. Эсауленко, Арег А. Тотолян «Профиль
цитокинов плазмы крови больных хроническим
вирусным гепатитом С» // Медицинская иммунология,
2024. Т. 26, № 6. С. 1235-1248.
doi: 10.15789/1563-0625-CPO-3117

© Арсентьева Н.А. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.A. Arsentieva, O.K. Batsunov, N.E. Lyubimova,
V.V. Basina, E.V. Esaulenko, Areg A. Totolian "Cytokine
profiling of plasma in patients with viral hepatitis C", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024,
Vol. 26, no. 6, pp. 1235-1248.
doi: 10.15789/1563-0625-CPO-3117

© Arsentieva N.A. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-CPO-3117

чени. При тяжелом фиброзе/циррозе печени обнаружены повышенные концентрации цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IL-17F, IFN α , TNF β , хемокинов CCL2/MCP-1, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC и ростовых факторов G-CSF, TGF- α , Flt-3L. Корреляционный анализ выявил связь высокой степени значимости между тяжестью фиброза печени и содержанием цитокинов IL-6, IFN γ , TNF α , IL-7, хемокинов CCL2/MCP-1, CCL11/Eotaxin, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL1/GRO α , ростовых факторов TGF- α , PDGF-AA, PDGF-AB/BB. Таким образом, выявлен определенный профиль цитокинов, характерный для ХВГС, обнаружены цитокины, хемокины и ростовые факторы, значимые для фиброза печени при ХВГС.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, цитокины, хемокины, факторы роста, фиброз печени, иммунопатогенез, вирус гепатита С

CYTOKINE PROFILING OF PLASMA IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS C

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

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

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

^c St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Chronic hepatitis C (CHC) represents a significant public health concern. In the majority of cases, the infection progresses to a chronic form, which is characterised by the development of fibrosis and cirrhosis of the liver. A plethora of cytokines and chemokines are generated as a consequence of inflammatory processes within the liver. These can exert a dual effect, both protective and damaging, particularly in relation to the death of hepatocytes and the progression of liver fibrosis. Furthermore, a number of growth factors have been identified as playing a role in the pathogenesis of CHC. The objective of the study was a comprehensive evaluation of a wide range of cytokines, chemokines and growth factors in the blood plasma of patients with CHC at varying stages of liver fibrosis. The study cohort comprised 63 patients diagnosed with CHC, who were divided into three groups according to the stage of liver fibrosis. The control group comprised healthy individuals (n = 32). Concentrations of the following cytokines were determined in plasma: Interleukins and some cytokines (IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17-E/IL-25, IL-17F, IL-18, IL-27, IFN α , IFN γ , TNF α , TNF β); chemokines (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC, CXCL1/GRO α , CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CX3CL1/Fractalkine) and growth factors (EGF, FGF-2, Flt-3L, G-CSF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, TGF- α , VEGF-A) by multiplex analysis based on xMAP technology. Nonparametric statistics methods were used for statistical analysis. As a result of the study, increased concentrations of cytokines IL-12 (p40), IL-15, IL-17E/IL-25, IL-27, IFN γ , TNF α , chemokines CXCL9/MIG and CXCL-10/IP-10 and growth factors FGF-2 and M-CSF were found at all stages of liver fibrosis. Elevated concentrations of cytokines IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IL-17F, IFN α , TNF β , chemokines CCL2/MCP-1, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC and growth factors G-CSF, TGF- α , Flt-3L were found in severe liver fibrosis/cirrhosis. Correlation analysis revealed a relationship of high significance between the severity of liver fibrosis and the content of cytokines IL-6, IFN γ , TNF α , IL-7, chemokines CCL2/MCP-1, CCL11/Eotaxin, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL1/GRO α , growth factors TGF- α , PDGF-AA, PDGF-AB/BB. Thus, a certain profile of cytokines characteristic for CHC was revealed, cytokines, chemokines and growth factors significant for liver fibrosis in CHC were found.

Keywords: chronic hepatitis C, cytokines, chemokines, growth factors, liver fibrosis, immunopathogenesis, hepatitis C virus

Введение

Вирусный гепатит С – инфекционное заболевание, которое развивается вследствие инфицирования вирусом гепатита С (ВГС), с преимущественным поражением печени. Вирусный гепатит С относят к социально-значимым инфекционным заболеваниям, по данным ВОЗ в мире около 50 миллионов человек страдают хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), при этом ежегодно регистрируют примерно один миллион новых случаев инфицирования ВГС [6]. Вирусный гепатит С может протекать в острой и хронической форме. Спонтанное выздоровление наступает у 15-45% людей в следствие развития адекватного иммунного ответа при инфицировании ВГС. Однако в большинстве случаев вирус способен избежать иммунного ответа, в результате развивается хроническая инфекция с длительной персистенцией вируса [4, 37].

При хроническом повреждении печени происходит формирование фиброза – динамического процесса замещения здоровых клеток соединительной тканью, при этом существует высокий риск развития цирроза и рака печени. Стоит отметить, что повреждение печени обусловлено не только прямым цитопатическим действием ВГС, но и реализацией реакций иммунного ответа.

Иммунопатогенез ХВГС до сих пор остается не до конца изученным. На ранней стадии вирусной инфекции происходит активация НК-клеток, которые составляют около 30-50% внутрипеченочных лимфоцитов [26]. НК-клетки секретируют цитокины TNF α и IFN γ , способные ингибировать репликацию ВГС, также они обладают прямой цитолитической активностью, которая помимо повреждения инфицированных клеток может вызвать побочное повреждение тканей хозяина. Активация НК-клеток важна для созревания дендритных клеток, которые в свою очередь активируют клетки адаптивного иммунитета: вирусспецифичные Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) и В-клетки. Естественные Т-киллеры (НКТ) – еще одна группа клеток врожденного иммунитета, их количество среди внутрипеченочных лимфоцитов составляет около 26%, они также обладают цитотоксической активностью и секретируют IFN γ , TNF α и IL-2 [20]. НКТ-клетки пациентов с ВГС демонстрируют повышенную продукцию IL-13, который представляет собой цитокин Th2, он оказывает воздействие на иммунные клетки, аналогичное действию близкородственного ему цитокина IL-4 [40]. При ХВГС показано повышенное содержание регуляторных Т-клеток (Treg) в крови и печени больных, они играют двойную роль: с одной стороны, Treg способны ослаблять

ЦТЛ в печени и снижать риск повреждения органа, вызванный наличием устойчивого цитотоксического ответа, с другой стороны, они поддерживают персистенцию вируса при ХВГС [33].

Сложные взаимодействия между клетками обеспечиваются благодаря цитокинам, представляющим собой большое семейство информационных молекул. Это многочисленная и универсальная в функциональном отношении группа гуморальных факторов системы иммунитета. Источниками цитокинов могут служить различные клетки, в том числе клетки кровяной и иммунной систем. Цитокины играют важную роль, как в нормальных, так и в патологических процессах в организме [28, 36]. При воспалительных процессах в печени вырабатывается большое количество различных цитокинов, которые способны оказывать как защитное, так и повреждающее действие, в частности опосредовать гибель гепатоцитов и прогрессирование фиброза печени [34]. Кроме того, цитокины способствуют секреции хемокинов, основной функцией которых является контроль миграции иммунных клеток [17, 49]. Например, лиганды хемокинового рецептора CXCR3: CXCL10/IP-10, CXCL9/MIG, CXCL11/I-TAC ответственны за миграцию лимфоцитов, в частности Т-клеток, реализацию действия которых также связывают с прогрессированием фиброза печени [5, 18]. Семейство цитокинов включает различные ростовые факторы, которые принимают участие в иммунном ответе. Показано, что при ХВГС факторы роста TGF, PDGF совместно с цитокинами IL-6, TNF α приводят к активации звездчатых клеток печени, миофибробластов и фибробластов, играющих ключевую роль в развитии фиброза печени [46].

Учитывая, что цитокины участвуют во многих процессах, происходящих в печени, которые влияют на течение ХВГС, представляет интерес изучение их содержания у больных, инфицированных ВГС, и их связи с фиброзом печени.

Целью нашей работы стала комплексная оценка широкого спектра цитокинов, хемокинов и ростовых факторов в плазме крови больных ХВГС в ассоциации с фиброзом печени.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование было включено 63 пациента (51% мужчин, 49% женщин), проходивших стационарное лечение на кафедре инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета МЗ РФ с диагнозом «хронический вирусный гепатит С». Постановку диагноза, клинический осмотр больных, УЗИ органов брюшной полости,

клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, пункционную биопсию и эластометрию печени осуществляли врачи указанного медицинского учреждения. Диагноз «ХВГС» был подтвержден обнаружением в периферической крови пациентов суммарных антител к ВГС и выявлением РНК вируса в крови. Всем пациентам была проведена пункционная биопсия печени или эластометрия печени. Распределение больных по стадиям заболевания проводилось на основании оценки выраженности фиброза в соответствии со стандартизированной системой METAVIR. В зависимости от степени фиброза печени пациенты были разделены три группы: F0-1 – отсутствие/слабовыраженный фиброз, F2 – умеренный (с порто-портальными септами) и F3-4 – тяжелый (с порто-центральной септами) цирроз. Контрольную группу составили условно здоровые лица ($n = 32$), у которых отсутствовали любые клинико-лабораторные и морфологические признаки поражения печени, а также соматические заболевания.

Материалом исследования служила периферическая кровь. Образцы крови забирали в вакуумные пробирки с антикоагулянтом K_2 ЭДТА, центрифугировали при 350g в течение 10 минут для отделения плазмы. Плазму отбирали в криопробирки, замораживали и хранили при $-80^\circ C$ до проведения анализа.

Все исследования выполнены в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных и медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 г.) и нормативными документами «Правила клинической практики в Российской Федерации» (утвержденные Приказом Минздрава РФ № 226 от 19.06.2003 г.) и «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации» (утвержденные Приказом Минздрава РФ № 200н от 01.04.2016 г.). На проведение данного исследования было получено согласие Локального этического комитета ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера». От всех пациентов получено добровольное информированное согласие перед включением в исследование.

Анализ цитокинов

В плазме крови определяли концентрации следующих цитокинов: интерлейкинов и некоторых цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17-E/IL-25, IL-17F, IL-18, IL-27, IFN α , IFN γ , TNF α , TNF β); хемокинов (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC,

CXCL1/GRO α , CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CX3CL1/Fractalkine) и ростовых факторов (EGF, FGF-2, Flt-3L, G-CSF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, TGF- α , VEGF-A). Исследование проводили методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США) с использованием наборов с магнитными частицами Milliplex HCYTA-60K-PX48 (Merck-Millipore) согласно инструкции фирмы-производителя. Регистрацию и анализ данных проводили на приборе Luminex MAGPIX (Luminex, США). Данное исследование выполнено на базе центра коллективного пользования «Цитометрия и биомаркеры» ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

Статистическая обработка

Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prism6. Поскольку полученные данные не подчинялись нормальному распределению, для анализа выборок использовали методы непараметрической статистики. Для межгрупповых сравнений применяли критерий Краскела–Уоллиса, для корреляционного анализа определяли коэффициент корреляции Спирмена. Достоверными считали различия между группами при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$).

Результаты

Оценка концентрации интерлейкинов и некоторых цитокинов, ассоциированных с фиброзом печени, у больных ХВГС

Сравнительный анализ содержания интерлейкинов и цитокинов плазмы крови больных ХВГС с различными стадиями фиброза печени представлен на рисунке 1.

В плазме крови всех групп больных ХВГС выявлены значимо повышенные концентрации IL-12 (p40), IL-15, IL-17E/IL-25, IL-27, IFN γ . Более того, при тяжелом фиброзе/циррозе печени (F4) обнаружены повышенные концентрации цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IL-17F, IFN α и TNF β . Установлена повышенная концентрация цитокина IL-17A в плазме крови больных ХВГС со стадиями фиброза F0-1 и F3-4. Обращает на себя внимание повышенная концентрация IL-7 в плазме крови больных ХВГС фиброзом печени F0-1 и F2, в то время как концентрация этого цитокина у больных с тяжелым фиброзом/циррозом (F3-4) возвращается к значениям контрольной группы. Выявлено достоверно повышенное содержание IL-7 в плазме крови больных со слабовыраженным фиброзом печени (F0-1) по сравнению с тяжелым фиброзом/циррозом (F3-4), ($p = 0,045$).

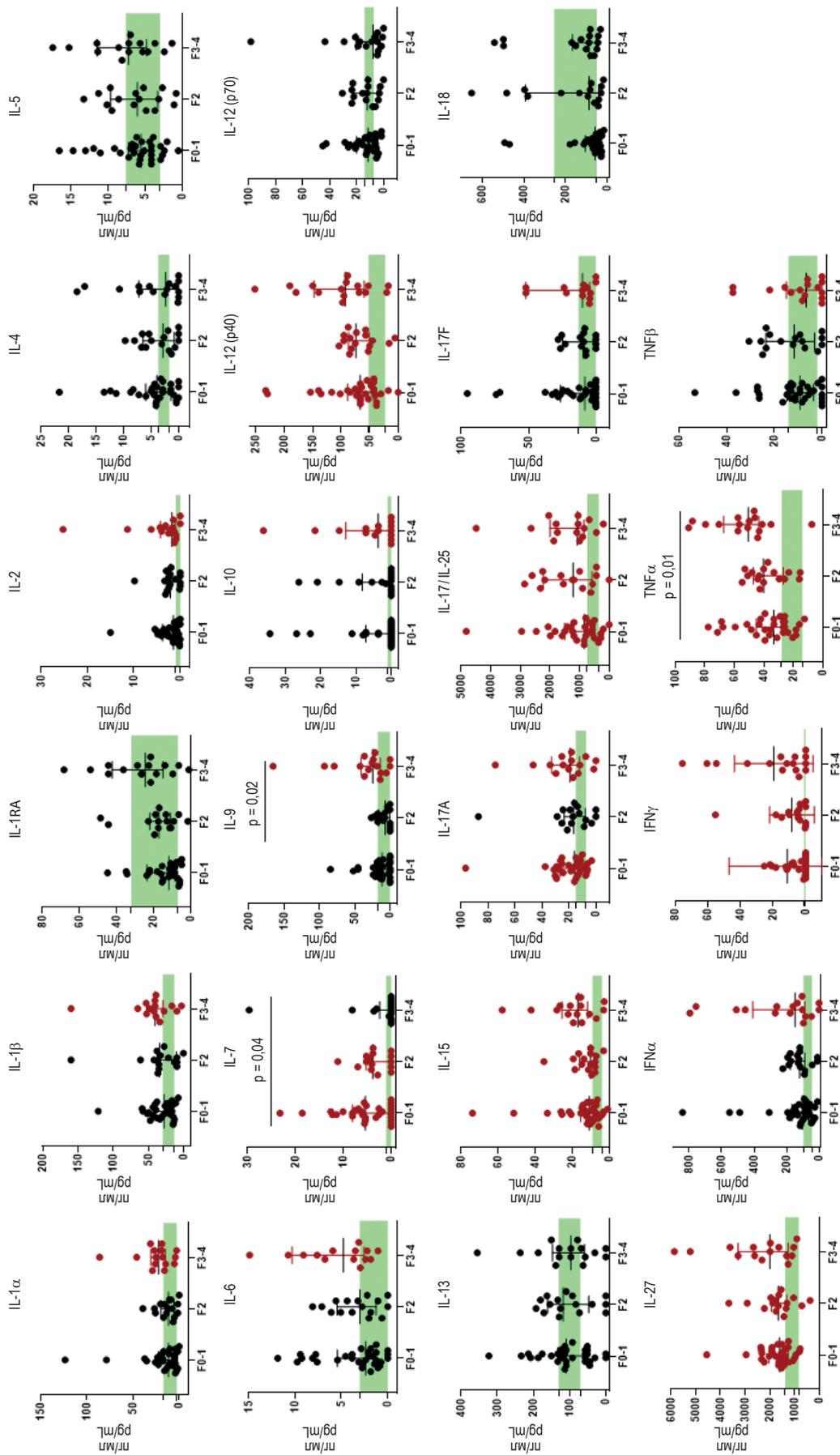


Рисунок 1. Содержание цитокинов в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С при различной выраженности фиброза печени: F0-1 (n = 31), F2 (n = 16), F3-4 (n = 16)

Примечание. Зеленая горизонтальная полоса обозначает межквартильный интервал ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$) для здоровых доноров (n = 32). Красным цветом выделены группы, которые продемонстрировали статистически значимые различия по сравнению со здоровыми донорами.

Figure 1. Plasma levels of cytokines in chronic hepatitis C patients with different stages of liver fibrosis: F0-1 (n = 31), F2 (n = 16), F3-4 (n = 16)

Note. The green horizontal bar indicates the interquartile range ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$) for healthy donors (n = 32). Groups with statistically significant differences compared to healthy donors are highlighted in red.

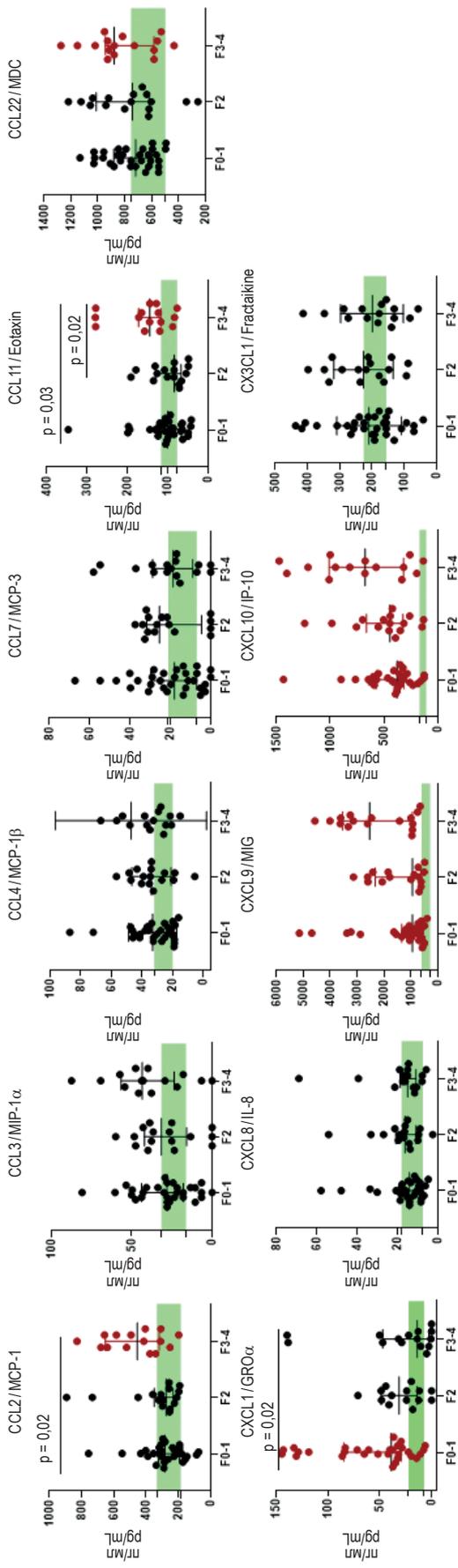


Рисунок 2. Концентрации хемокинов в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С с различными стадиями фиброза печени: F0-1 (n = 31), F2 (n = 16), F3-4 (n = 16)

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Plasma levels of chemokines in chronic hepatitis C patients with different stages of liver fibrosis: F0-1 (n = 31), F2 (n = 16), F3-4 (n = 16)

Note. As for Figure 1.

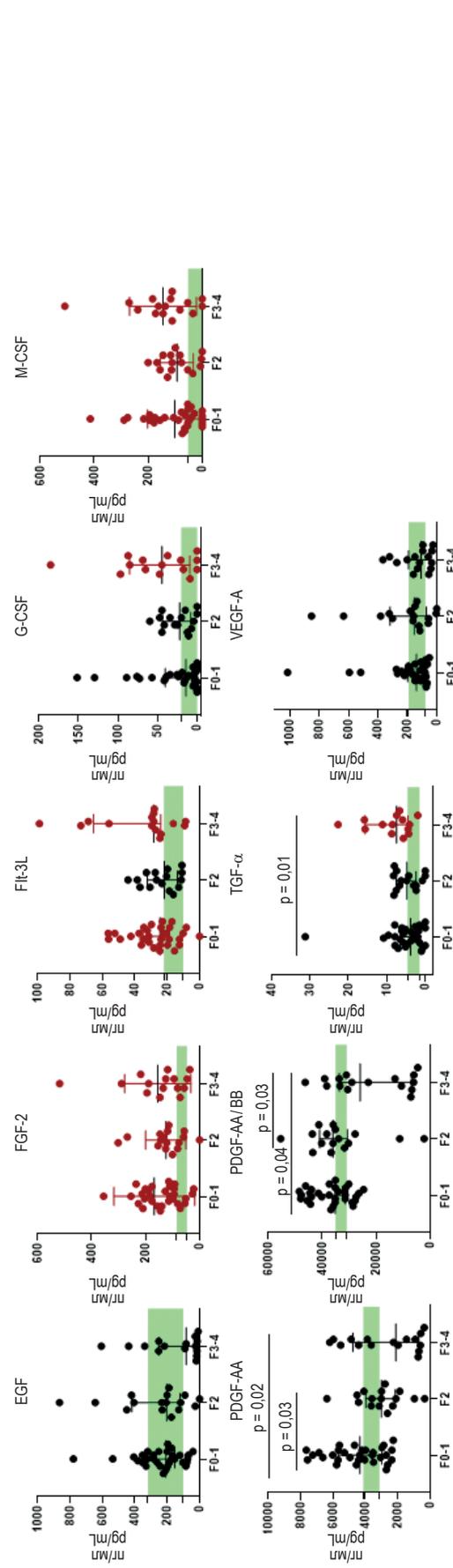


Рисунок 3. Концентрации факторов роста в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С с различными стадиями фиброза печени: F0-1 (n = 31), F2 (n = 16), F3-4 (n = 16)

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 3. Plasma levels of growth factors in chronic hepatitis C patients with different stages of liver fibrosis: F0-1 (n = 31), F2 (n = 16), F3-4 (n = 16)

Note. As for Figure 1.

Также обнаружены различия в содержании цитокинов между разными стадиями фиброза печени у больных ХВГС. Так, в плазме крови больных с тяжелым фиброзом/циррозом (F3-4) обнаружены достоверно повышенные уровни IL-9 по сравнению с умеренным фиброзом (F2) и TNF α со слабовыраженным фиброзом печени (F0-1) ($p = 0,025$ и $0,047$ соответственно).

Оценка концентрации хемокинов, ассоциированных с фиброзом печени, у больных ХВГС

Результаты определения концентрации хемокинов в плазме крови больных ХВГС с различными стадиями фиброза печени представлены на рисунке 2.

В плазме крови больных ХВГС при всех стадиях фиброза печени выявлено повышенное содержание хемокинов CXCL9/MIG и CXCL-10/IP-10. У больных с начальной стадией фиброза печени (F0-1) установлен повышенный уровень CXCL1/GRO α по сравнению с группой контроля и тяжелым фиброзом/циррозом (F3-4), ($p < 0,0001$ и $p = 0,02$ соответственно). При тяжелой степени фиброза печени/циррозе выявлены значимо повышенные концентрации хемокинов CCL2/MCP-1, CCL11/Eotaxin и CCL22/MDC.

Оценка концентрации некоторых ростовых факторов, ассоциированных с фиброзом печени, у больных ХВГС

Сравнительный анализ содержания факторов роста плазмы крови больных ХВГС с различными стадиями фиброза печени представлен на рисунке 3.

В плазме крови больных ХВГС выявлены значимо повышенные концентрации FGF-2 и M-CSF при всех стадиях фиброза печени. При терминальных стадиях фиброза печени (F3-4) обнаружены повышенные концентрации G-CSF, TGF- α , Flt-3L, при этом концентрация Flt-3L была повышенной и при начальной стадии фиброза печени (F0-1). Обращают на себя внимание различия в содержании PDGF: в плазме крови больных с начальной стадией фиброза печени установлен повышенный уровень фактора роста PDGF-AA по сравнению с группой умеренного фиброза и тяжелого фиброза/цирроза ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно); также установлен повышенный уровень фактора роста PDGF-AB/BB при начальном и умеренном фиброзе печени по сравнению с тяжелым фиброзом/циррозом ($p = 0,03$ и $p = 0,004$ соответственно).

Цитокины, хемокины и факторы роста, ассоциированные с тяжестью фиброза печени при ХВГС

Для оценки связи между степенью тяжести фиброза печени при ХВГС и концентрацией исследованных нами цитокинов был применен корреляционный анализ, значимые результаты представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1. КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ТЯЖЕСТЬЮ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ И СОДЕРЖАНИЕМ ЦИТОКИНОВ, ХЕМОКИНОВ И ФАКТОРОВ РОСТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

TABLE 1. CORRELATION OF LIVER FIBROSIS AND THE CONTENT OF CYTOKINES, CHEMOKINES AND GROWTH FACTORS IN THE BLOOD PLASMA IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Цитокин Cytokine	r	p
IL-6	0,26	0,043
IL-7	-0,30	0,016
IFN γ	0,28	0,025
TNF α	0,36	0,004
CCL2/MCP-1	0,44	0,0003
CCL11/Eotaxin	0,27	0,036
CXCL1/GRO α	-0,34	0,007
CXCL9/MIG	0,31	0,013
CXCL10/IP-10	0,30	0,017
PDGF-AA	-0,39	0,002
PDGF-AB/BB	-0,35	0,004
TGF- α	0,37	0,003

В процессе корреляционного анализа была выявлена положительная связь высокой степени значимости между тяжестью фиброза печени и содержанием цитокинов: IL-6, IFN γ и TNF α , а также отрицательная корреляционная связь с IL-7.

Установлены положительные корреляционные зависимости тяжести фиброза печени от концентраций хемокинов: CCL2/MCP-1, CCL11/Eotaxin, CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10, а также отрицательная связь с CXCL1/GRO α .

Обнаружена положительная связь высокой степени значимости между тяжестью фиброза печени и содержанием TGF- α в плазме крови больных ХВГС и отрицательные связи с ростовыми факторами: PDGF-AA, PDGF-AB/BB.

Таким образом, продемонстрировано, что концентрации цитокинов, хемокинов и факторов роста зависят от стадии фиброза печени при ХВГС. Однако обнаруженные уровни силы связи коэффициентов корреляции являются слабыми и умеренными, что не позволяет сделать однозначный вывод о связи цитокинов и процессов фиброобразования печени при ХВГС.

Обсуждение

Таким образом, выявленный профиль цитокинов, хемокинов и ростовых факторов позволяет уточнить некоторые иммунопатогенетические механизмы ХВГС. У больных ХВГС выявлен повышенный уровень цитокинов Th1: IL-12 (p40), IFN γ , IL-27, цитокинов Th17: IL-17A, IL-17E, IL-17E/IL-25,); IL-15 и TNF α . Известно, что IL-15 обладает противовирусной активностью, а также является одним из основных факторов, активирующих NK-клетки, которые в свою очередь секретируют IFN γ . Кроме того, показана сильная корреляция между спонтанным клиренсом ВГС и функцией NK-клеток человека, особенно выработкой ими IFN γ [19]. В экспериментах *in vitro* установлено, что IFN γ и IL-15 блокируют репликацию ВГС [55]. Нами выявлена положительная зависимость между степенью выраженности фиброза печени и концентрацией IFN γ в плазме крови. NK-клетки также являются источником TNF α , обладающим в том числе противовирусными свойствами [38]. В нашем исследовании повышенная концентрация TNF α наблюдается на всех стадиях ХВГС, более того, по мере прогрессирования фиброза печени обнаружено возрастание содержания TNF α . Эти данные подтверждаются нашими более ранними исследованиями [2]. TNF α обладает противоречивыми свойствами: с одной стороны, он способен вызывать гибель гепатоцитов, а с другой – их пролиферацию [48, 56]. Повышенные уровни TNF α в плазме крови также наблюдались другими исследователями даже у пациентов с легким воспалением печени, что указывает на то, что этот цитокин можно использовать в качестве предиктора воспаления печени [11, 41].

Стоит отметить, что при тяжелом фиброзе печени/циррозе нами выявлен повышенный уровень и других провоспалительных цитокинов: IL-1 α , IL-1 β и IL-6. Более того, повышение содержания IL-6 в плазме крови больных ХВГС коррелирует с прогрессированием фиброза печени. Повышенные уровни IL-6 также отмечены другими авторами при ХВГС, циррозе печени и гепатоцеллюлярной карциноме [42, 51]. Положительная корреляция с тяжестью заболевания позволяет предположить, что уровень IL-6 тесно связан с процессами фиброобразования печени, что подтверждается другими исследованиями [12]. Повышение выработки цитокинов свидетельствует об активности, прогрессировании патологического процесса, а дефицит их – об угнетении неспецифической защиты, что также негативно сказывается на течении заболевания [10]. При этом показатели системного воспаления уве-

личиваются при инфекции ВГС, связаны друг с другом и сохраняются после элиминации вируса [50].

IL-2 и IL-9 продуцируются всеми типами Т-клеток, эти цитокины необходимы для их пролиферации. В нашем исследовании показано, что уровни IL-2 и IL-9 были повышенными в плазме крови больных ХВГС с тяжелым фиброзом/циррозом печени. Кроме того, у больных с тяжелым фиброзом/циррозом показан повышенный уровень IL-9 по сравнению с умеренным фиброзом. К семейству IL-2 относят IL-7, он играет важную роль в регуляции гомеостаза и дифференцировке Т-клеток у человека [29]. Основным источником IL-7 являются стромальные клетки костного мозга, лимфатических узлов и эпителиальные клетки тимуса. IL-7 играет важную роль в развитии Т-клеток в тимусе и их выживания путем блокирования аутофагии Т-клеток на периферии [53]. IL-7 способствует активации NK-клеток и секреции IFN γ , а также цитолитической активности NK-клеток [32]. Нами установлен повышенный уровень IL-7 в плазме крови больных ХВГС при слабовыраженном и умеренном фиброзе печени, при этом концентрация IL-7 при тяжелом фиброзе/циррозе печени не отличалась от контрольной группы и была сниженной по сравнению со слабовыраженным фиброзом печени у больных ХВГС. Также обнаружена отрицательная корреляционная связь между содержанием IL-7 и стадией фиброза печени.

IL-10 относят к противовоспалительным цитокинам, поскольку он ингибирует выработку провоспалительных цитокинов и ограничивает активацию и дифференцировку Т-клеток [58]. Основными продуцентами IL-10 являются моноциты, в меньшей степени лимфоциты: Th2 и регуляторные Т-клетки. Нами обнаружен повышенный уровень IL-10 только при тяжелом фиброзе/циррозе печени, аналогичные результаты были получены другими авторами [22], которые предположили, что недостаточный уровень этого цитокина на начальных стадиях заболевания может приводить к персистирующей инфекции. Известно, что структурные белки ВГС могут взаимодействовать с TLR-2 на моноцитах и активировать секрецию IL-10 [52].

Лиганды рецептора CXCR3: CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 являются IFN γ -зависимыми, также их секрецию может активировать TNF α . По мнению многих авторов, именно лиганды CXCR3 являются основными факторами, ответственными за запуск и поддержание воспалительного каскада, характерного для гепатита С [24, 25]. В настоящем исследовании в плазме крови больных ХВГС при всех стадиях фиброза печени выявля-

ны повышенные уровни IFN γ -зависимых хемокинов CXCL9/MIG и CXCL-10/IP-10, что подтверждает наши предыдущие результаты [1, 3, 15]. Установлена положительная корреляционная зависимость между концентрациями CXCL9/MIG и CXCL-10/IP-10 и степенью фиброза печени. Полученные результаты сопоставимы с данными других авторов, которые полагают, что содержание CXCL10/IP-10 является информативным показателем скорости прогрессирования фиброза печени при ХВГС [14, 16, 27, 59].

При тяжелой степени фиброза печени / циррозе выявлены значимо повышенные концентрации хемокинов CCL2/MCP-1, CCL11/Eotaxin и CCL22/MDC. Показано, что в зависимости от стадии фиброза печени возрастает уровень хемокинов CCL2/MCP-1 и CCL11/Eotaxin. Ранее было установлено, что у пациентов с ХВГС достоверно повышалось содержание мРНК CCL2/MCP-1 в ткани печени по мере прогрессирования заболевания [7, 8]. Содержание мРНК CCL2/MCP-1 в биоптате находилось в прямой зависимости от гистологических изменений. Таким образом, проведенное исследование демонстрирует, что прогрессирование ХВГС реализуется через местную активацию синтеза CCL2/MCP-1, что в дальнейшем приводит к присоединению системной реакции.

У больных со слабовыраженным фиброзом печени обнаружена повышенная концентрация хемокина CXCL1/GRO α . Его продуцируют моноциты и нейтрофилы, CXCL1/GRO α взаимодействует с рецептором CXCR2, который экспрессирован на нейтрофилах [30]. Кроме того, CXCL1/GRO α могут продуцировать гепатоциты и звездчатые клетки печени, при стимуляции IL-1 α , TNF или IL-17 [47]. Показано, что антигены ВГС core и NS3 способны активировать передачу сигнала через TLR2, и индуцировать секрецию CXCL1/GRO α в моноцитах из цельной крови [43]. Нами выявлено повышенное содержание CXCL1/GRO α в плазме крови больных со слабовыраженным фиброзом печени по сравнению с тяжелым фиброзом/циррозом и установлена отрицательная корреляция с фиброзом печени. Подобные результаты описаны одной исследовательской группой: связь степени фиброза печени со снижением уровня CXCL1/GRO α в плазме крови больных ХВГС [31]. С другой стороны, в печени больных ХВГС с тяжелым фиброзом были зарегистрированы повышенные уровни мРНК CXCL1/GRO α [21]. Также на моделях мышей повышение уровней CXCL1/GRO α в печени совпадает с началом фиброза печени [23]. Можно предположить, что концентрации CXCL1/GRO α в плазме крови отражает хемокиновый градиент,

благоприятствующий миграции нейтрофилов, экспрессирующих CXCR2, из печени на ранних стадиях фиброза и в печень у пациентов с более тяжелым фиброзом.

В плазме крови больных ХВГС выявлено значимое превышение контрольных значений концентрации FGF-2 и M-CSF при всех стадиях фиброза печени. Факторы роста фибробластов – FGFs являются митогенами широкого спектра действия и регулируют многие клеточные функции, включая миграцию, пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток [57]. FGF-2 известен как основной фактор роста фибробластов, также он участвует в противовирусном иммунном ответе, а также при восстановлении тканей во время вирусной инфекции [39]. На большой выборке пациентов показано, что высокие уровни FGF-2 связаны со спонтанным выздоровлением после инфицирования ВГС. FGF-2 является провоспалительным фактором, его повышенные уровни в сыворотке крови ранее были описаны у пациентов с ХВГС, особенно у пациентов с высокой вирусной нагрузкой [45]. Отмечено, что уровни FGF-2 в сыворотке пациентов с ХВГС, имеющих цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному, были значительно выше, чем у здоровых добровольцев [54]. Кроме того, концентрация FGF-2 возрастала при прогрессировании фиброза печени [9]. FGF-2 может играть важную вирусспецифическую роль, в том числе посредством регуляции иммунного ответа [39].

Одними из основных регуляторов фиброгенеза являются макрофаги, благодаря своей способности контролировать воспаление, участвовать в удалении клеточного детрита и модулировать функциональную активность фибробластов [13]. Макрофагальный колониестимулирующий фактор – M-CSF в печени индуцирует дифференцировку моноцитов в профибротические макрофаги. При этом методом иммуногистохимии выявлена интенсивная экспрессия M-CSF гепатоцитами вокруг очагов поражений печени. Кроме того, инфекция ВГС и воспалительные цитокины усиливают выработку гепатоцитами *in vitro* M-CSF [44]. Таким образом, повышенный уровень M-CSF в плазме крови больных ХВГС может являться неблагоприятным фактором прогрессирования фиброза печени.

При тяжелом фиброзе/циррозе печени обнаружены повышенные концентрации ростовых факторов G-CSF, TGF- α , Flt-3L. Выявлена прямая корреляция между концентрацией TGF- α и степенью фиброза печени.

Несмотря на то, что мы не обнаружили достоверных различий в содержании фактора роста тромбоцитов – PDGF в плазме крови больных

ХВГС и здоровых доноров, этот фактор заслуживает особого внимания. Среди цитокинов PDGF является наиболее мощным фактором, участвующим в стимуляции пролиферации, дифференцировки и миграции звездчатых клеток печени [35]. PDGF дополнительно способствует выработке и отложению коллагена и превращает звездчатые клетки печени в миофибробласты. Блокирование передачи сигналов PDGF ингибирует пролиферацию звездчатых клеток и способствует фиброзированию печени. В нашем исследовании показано, что концентрации PDGF-AA и PDGF-AB/BB в плазме крови больных при слабовыраженном фиброзе печени, повышенные по сравнению с умеренным фиброзом и тяжелым фиброзом/циррозом, таким образом по мере прогрессирования фиброза печени концентрации этих факторов снижаются, что подтверждают данные корреляционного анализа.

Заключение

Цитокины играют важную роль в иммунной защите человека от ВГС, но они также участвуют в повреждении печени, наблюдаемом у большинства хронически инфицированных пациентов. Персистирующая инфекция изменяет баланс между различными цитокинами, что приводит

к длительному воспалению, некрозу, фиброзу и хроническому заболеванию печени. В настоящем исследовании проведен анализ широкого спектра цитокинов, хемокинов и ростовых факторов в плазме крови больных ХВГС в зависимости от стадии фиброза печени. При всех стадиях фиброза печени обнаружены повышенные концентрации цитокинов IL-12 (p40), IL-15, IL-17E/IL-25, IL-27, IFN γ , TNF α , хемокинов CXCL9/MIG и CXCL-10/IP-10 и ростовых факторов FGF-2 и M-CSF. При тяжелом фиброзе/циррозе печени обнаружены повышенные концентрации цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IL-17F, IFN α , TNF β и хемокинов CCL2/MCP-1, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC и ростовых факторов G-CSF, TGF- α , Flt-3L. Выявлены различия в содержании цитокинов в зависимости от стадии фиброза печени у больных ХВГС. Корреляционный анализ выявил связь высокой степени значимости между тяжестью фиброза печени и содержанием некоторых цитокинов, хемокинов и ростовых факторов в плазме крови больных ХВГС. Таким образом, выявлен определенный профиль цитокинов, характерный для ХВГС, обнаружены цитокины, хемокины и ростовые факторы, значимые для различных стадий фиброза печени при ХВГС.

Список литературы / References

1. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Жебрун Д.А., Васильева Е.В., Тотолян А.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 A.A. Role of CXCR3 chemokine receptor and its ligands in certain diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 4, pp. 617-632. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-617-632.
2. 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 вирусным гепатитом С // Российский иммунологический журнал, 2015. Т. 18, № 1. С. 80-89. [Arsentieva N.A., Semenov A.V., Lyubimova N.E., Basina V.V., Esaulenko E.V., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Totolian A.A. Contents cytokines and chemokines in blood plasma of patients with chronic viral hepatitis C. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 18, no. 1, pp. 80-89. (In Russ.)]
3. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Любимова Н.Е., Останкова Ю.В., Елезов Д.С., 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 Y.V., Elezov D.S., Totolian A.A., Kudryavtsev I.V., Basina V.V., Esaulenko E.V., Kozlov K.V., Zhdanov K.V. Chemokine receptors CXCR3 and CCR6 and their ligands in the liver and blood of patients with chronic hepatitis C. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2015, Vol. 160, no. 8, pp. 218-222. (In Russ.)]
4. 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., Totolian A.A. The role of cytokine genes polymorphism C virus infection. *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.
5. Басина В.В., Арсентьева Н.А., Бацунов О.К., Любимова Н.Е., Семенов А.В., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Особенности экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3 и CCR6 и их лигандов в периферической крови больных хроническим гепатитом С во время проведения противовирусной терапии с использованием пегилированных интерферонов // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 107-120. [Basina V.V., Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Lyubimova N.E., Semenov A.V., Esaulenko E.V., Totolian A.A. Expression patterns

of chemokine receptors CXCR3 and CCR6, and their ligands in peripheral blood of patients with chronic hepatitis C during antiviral therapy using pegylated interferons. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 107-120. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-107-120.

6. Гепатит С. Всемирная организация здравоохранения. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. [Hepatitis C. World Health Organization]. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.

7. Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С., Сысоев К.А., Якубовская Л.А., Шахианов Д.М., Тотолян А.А. Хроническая HCV-инфекция и экспрессия мРНК СС-хемокинов и их рецепторов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2008. № 4. С. 73-77. [Zhdanov K.V., Gusev D.A., Chirsky V.S., Sysoev K.A., Yakubovskaya L.A., Shakhianov D.M., Totolyan A.A. Chronic HCV infection and expression of mRNA of CC chemokines and their receptors. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2008, no. 4, pp. 73-77. (In Russ.)]

8. Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С., Сысоев К.А., Якубовская Л.А., Шахманов Д.М., Тотолян А.А. Экспрессия хемокинов и их рецепторов в крови и ткани печени при хроническом гепатите С // Медицинская иммунология, 2007. Т. 9, № 4-5. С. 379-388. [Zhdanov K.V., Gussev D.A., Chirskiy V.S., Sysoev K.A., Yakubovskaya L.A., Shakhmanov D.M., Totolian Areg A. Chemokines and their receptors expression in blood and liver tissue in chronic hepatitis C. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2007, Vol. 9, no. 4-5, pp. 379-388. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2007-4-5-379-388.

9. Ивкова А.Н., Ильченко Л. Ю., Кушлинский Н.Е., Петренко Н.В., Сторожаков Г.И. Факторы роста в оценке фиброза печени у больных хроническим гепатитом С // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2008. № 5. С. 42-46. [Ivkova A.N., Ilchenko L.Y., Kushlinsky N.E., Petrenko N.V., Storozhakov G.I. Growth factors in the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2008, no. 5, pp. 42-46. (In Russ.)]

10. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И. Роль различных цитокинов в фиброгенезе печени при хронических вирусных гепатитах В и С // Крымский терапевтический журнал, 2010. № 1. С. 41-45. [Klyarytskaya I.L., Stilidi E.I. The role of various cytokines in the liver fibrogenesis in chronic viral hepatitis B and C. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal = Crimean Journal of Internal Diseases*, 2010, no. 1, pp. 41-45. (In Russ.)]

11. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И. Сывороточные цитокины как маркеры фиброза печени и предикторы эффективности противовирусной терапии при хроническом гепатите С // Крымский терапевтический журнал, 2013. № 1. С. 95-100. [Klyarytskaya I.L., Stilidi E.I. Serum cytokines as markers of liver fibrosis and predictors of antiviral therapy efficiency in chronic hepatitis C. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal = Crimean Journal of Internal Diseases*, 2013, no. 1, pp. 95-100. (In Russ.)]

12. Коротчаева Ю.В., Самоходская Л.М., Сперанский А.И., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Павленко А.В., Мухин Н.А., Ткачук В.А. Прогностическое значение определения Ил-6 в сыворотке крови и цитохрома P450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2008. Т. 18, № 2. С. 42-47. [Korotchayeva Yu.V., Samokhodskaya L.M., Speransky A.I., Kozlovskaya L.V., Gordovskaya M.B., Pavlenko A.V., Mukhin N.A., Tkachuk V.A. Prognostic value of il-6 in blood serum and cytochrome P450 in liver tissue in patients with chronic hepatitis C. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2008, Vol. 18, no. 2, pp. 42-47. (In Russ.)]

13. Максимова А.А., Шевела Е.Я., Сахно Л.В., Тихонова М.А., Останин А.А., Черных Е.Р. М-CSF и GM-CSF детерминируют фибромодулирующую активность поляризованных макрофагов человека // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 5. С. 931-942. [Maksimova A.A., Shevela E.Ya., Sakhno L.V., Tikhonova M.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R. M-CSF and GM-CSF determinate fibromodulatory activity of polarized human macrophages. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 5, pp. 931-942. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-MCA-2525.

14. Притулина Ю.Г., Прокопенко С.Е. Иммунологические аспекты терапии хронического гепатита С // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание, 2021. № 1. С. 47-52. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-aspekty-terapii-hronicheskogo-gepatita-s>. [Pritulina Yu.G., Prokopenko S.E. Immunological aspects of treatment of chronic hepatitis C. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie = Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021, no. 1, pp. 47-52. (In Russ.)] Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-aspekty-terapii-hronicheskogo-gepatita-s>.

15. 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 иммунологии, 2013. № 6. С. 69-76. [Semenov A.V., Arsentieva N.A., Elezov D.S., Kudryavtsev I.V., Esaulenko E.V., Totolyan A.A. Features of population composition of peripheral blood CXCR3-positive lymphocytes in chronic viral hepatitis C patients. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2013, no. 5, pp. 69-76. (In Russ.)]

16. 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 chemokines in laboratory diagnostic of chronic viral hepatitis C. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2015, Vol. 60, no. 8, pp. 45-51. (In Russ.)]
17. Сысоев К.А., Чухловин А.Б., Тотолян А.А. Диагностическая роль определения хемокинов и их рецепторов при хроническом С // Клиническая лабораторная диагностика, 2013. № 2. С. 23-29. [Sysoyev K.A., Tchukhlovin A.B., Totolyan A.A. The diagnostic role of chemokines and their receptors under chronic hepatitis C. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2013, no. 2, pp. 23-29. (In Russ.)]
18. Сысоев К.А., Чухловин А.Б., Шахманов Д.М., Жданов К.В., Тотолян А.А. Профиль цитокинов и хемокинов в плазме крови пациентов с хроническим гепатитом С // Инфекция и иммунитет, 2013. Т. 3, № 1. С. 49-58. [Sysoyev K.A., Chukhlovin A.V., Shakhmanov D.M., Zhdanov K.V., Totolian A.A. Cytokines and chemokines in the blood plasma of patients with chronic hepatitis C. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, Vol. 3, no. 1, pp. 49-58. (In Russ.)]
19. Ahlenstiel G. The Natural Killer Cell Response to HCV Infection. *Immune Netw.*, 2013, Vol. 13, no. 5, pp. 168-176.
20. Ahmad A., Alvarez F. Role of NK and NKT cells in the immunopathogenesis of HCV-induced hepatitis. *J. Leukoc. Boil.*, 2004, Vol. 76, no. 4, pp. 743-759.
21. Asselah T., Bièche I., Laurendeau I., Paradis V., Vidaud D., Degott C., Martinot M., Bedossa P., Valla D., Vidaud M., Marcellin P. Liver gene expression signature of mild fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2005, Vol. 129, no. 6, pp. 2064-2075.
22. Bruno C.M., Valenti M., Bertino G., Ardiri A., Amoroso A., Consolo M., Mazzarino C.M., Neri S. Relationship between circulating interleukin-10 and histological features in patients with chronic C hepatitis. *Ann. Saudi. Med.*, 2011, Vol. 31, no. 4, pp. 360-364.
23. Burke M.L., McManus D.P., Ramm G.A., Duke M., Li Y., Jones M.K., Gobert G.N. Temporal expression of chemokines dictates the hepatic inflammatory infiltrate in a murine model of schistosomiasis. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2010, Vol. 4, no. 2, e598. doi: 10.1371/journal.pntd.0000598.
24. Butera D., Marukian S., Iwamaye A.E., Hembrador E., Chambers T.J., Di Bisceglie A.M., Charles E.D., Talal A.H., Jacobson I.M., Rice C.M., Dustin L.B. Plasma chemokine levels correlate with the outcome of antiviral therapy in patients with hepatitis C. *Blood*, 2005, Vol. 106, no. 4, pp. 1175-1182.
25. 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.
26. Corado J., Toro F., Rivera H., Bianco N.E., Deibis L., De Sanctis J.B. Impairment of natural killer (NK) cytotoxic activity in hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 1997, Vol. 109, no. 3, pp. 451-457.
27. Elia G., Fallahi P. Hepatocellular carcinoma and CXCR3 chemokines: a narrative review. *Clin. Ter.*, 2017, Vol. 168, no. 1, pp. e37-e41.
28. Falasca K., Ucciferri C., Dalessandro M., Zingariello P., Mancino P., Petrarca C., Pizzigallo E., Conti P., Vecchiet J. Cytokine patterns correlate with liver damage in patients with chronic hepatitis B and C. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2006, Vol. 36, no. 2, pp. 44-50.
29. Fry T.J., Connick E., Falloon J., Lederman M.M., Liewehr D.J., Spritzler J., Steinberg S.M., Wood L.V., Yarchoan R., Zuckerman J., Landay A., Mackall C.L. A potential role for interleukin-7 in T-cell homeostasis. *Blood*, 2001, Vol. 97, no. 10, pp. 2983-2990.
30. Haskill S., Peace A., Morris J., Sporn S.A., Anisowicz A., Lee S.W., Smith T., Martin G., Ralph P., Sager R. Identification of three related human GRO genes encoding cytokine functions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, Vol. 87, pp. 7732-7736.
31. Johansson S., Talloen W., Tuefferd M., Darling J.M., Scholliers A., Fanning G., Fried M.W., Aerssens J. Plasma levels of growth-related oncogene (CXCL1-3) associated with fibrosis and platelet counts in HCV-infected patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2015, Vol. 42, no. 9, pp. 1111-1121.
32. Judge C.J., Kostadinova L., Sherman K.E., Butt A.A., Falck-Ytter Y., Funderburg N.T., Landay A.L., Lederman M.M., Sieg S.F., Sandberg J.K., Anthony D.D. CD56bright NK IL-7R α expression negatively associates with HCV level, and IL-7-induced NK function is impaired during HCV and HIV infections. *J. Leukoc. Biol.*, 2017, Vol. 102, no. 1, pp. 171-184.
33. Keynan Y., Card C.M., McLaren P.J., Dawood M.R., Kasper K., Fowke K.R. The role of regulatory T cells in chronic and acute viral infections. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, Vol. 46, no. 7, pp. 1046-1052.
34. Khan S., Bhargava A., Pathak N., Maudar K.K., Varshney S., Mishra P.K. Circulating biomarkers and their possible role in pathogenesis of chronic hepatitis B and C viral infections. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2011, Vol. 26, no. 2, pp. 161-168.

35. Kocabayoglu P., Lade A., Lee Y.A., Dragomir A.C., Sun X., Fiel M.I., Thung S., Aloman C., Soriano P., Hoshida Y., Friedman S.L. β -PDGF receptor expressed by hepatic stellate cells regulates fibrosis in murine liver injury, but not carcinogenesis. *J. Hepatol.*, 2015, Vol. 63, pp. 141-147.
36. Larrubia J.R., Benito-Martínez S., Miquel-Plaza J., Sanz-de-Villalobos E., González-Mateos F., Parra T. Cytokines – their pathogenic and therapeutic role in chronic viral hepatitis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2009, Vol. 101, no. 5, pp. 343-351.
37. Lauer G.M., Walker B.D. Hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2001, Vol. 345, no. 1, pp. 41-52.
38. Lee S.H., Miyagi T., Biron C.A. Keeping NK cells in highly regulated antiviral warfare. *Trends Immunol.*, 2007, Vol. 28, no. 6, pp. 252-259.
39. Lottini G., Plicanti E., Lai M., Quaranta P., Pistello M., Freer G. Canonical fibroblast growth factors in viral infection. *Rev. Med. Virol.*, 2023, Vol. 33, no. 4, e2452. doi: 10.1002/rmv.2452.
40. Minty A., Chalon P., Derocq J.M., Dumont X., Guillemot J.C., Kaghad M. Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses. *Nature*, 1993, Vol. 362, no. 6417, pp. 248-250.
41. Moura A.S., Carmo R.A., Teixeira A.L., da Costa Rocha M.O. Soluble inflammatory markers as predictors of hepatocellular damage and therapeutic response in chronic hepatitis C. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2009, Vol. 13, pp. 375-382.
42. Mourtzikou A., Alepakia M., Stamoulic M., Pouliakisa A., Sklirisc A., Karakitsos P. Evaluation of serum levels of IL-6, TNF- α , IL-10, IL-2 and IL-4 in patients with chronic hepatitis. *Immunologia*, 2014, Vol. 33, no. 16, pp. 41-50.
43. Nischalke H.D., Berger C., Luda C., Müller T., Berg T., Coenen M., Krämer B., Körner C., Trebicka J., Grünhage F., Lammert F., Nattermann J., Sauerbruch T., Spengler U. The CXCL1 rs4074 A allele is associated with enhanced CXCL1 responses to TLR2 ligands and predisposes to cirrhosis in HCV genotype 1-infected Caucasian patients. *J. Hepatol.*, 2012, Vol. 56, no. 4, pp. 758-764.
44. Preisser L., Miot C., Le Guillou-Guillemette H., Beaumont E., Foucher E.D., Garo E., Blanchard S., Frémaux I., Croué A., Fouchard I., Lunel-Fabiani F., Boursier J., Roingeard P., Calès P., Delneste Y., Jeannin P. IL-34 and macrophage colony-stimulating factor are overexpressed in hepatitis C virus fibrosis and induce profibrotic macrophages that promote collagen synthesis by hepatic stellate cells. *Hepatology*, 2014, Vol. 60, no. 6, pp. 1879-1890.
45. Radkowski M., Grabarczyk P., Kryczka T., Caraballo Cortès K., Kubicka-Russel D., Janiak M., Osuch S., Perlejewski K., Laskus T. Cytokine profile and viral diversity in the early seronegative stage of community-acquired hepatitis C virus (HCV) infection. *Sci. Rep.*, 2023, Vol. 13, no. 1, 20045. doi: 10.1038/s41598-023-47335-x.
46. Ramadori G., Saile B. Inflammation, damage repair, immune cells, and liver fibrosis: specific or nonspecific, this is the question. *Gastroenterology*, 2004, Vol. 127, no. 3, pp. 997-1000.
47. Rowell D.L., Eckmann L., Dwinell M.B., Carpenter S.P., Raucy J.L., Yang S.K., Kagnoff M.F. Human hepatocytes express an array of proinflammatory cytokines after agonist stimulation or bacterial invasion. *Am. J. Physiol.*, 1997, Vol. 273, pp. 322-332.
48. Schwabe R.F., Brenner D.A. Mechanisms of liver injury: TNF- α -induced liver injury: role of IKK, JNK, ROS pathways. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2006, Vol. 290, pp. G583-G589.
49. Shields P.L., Morland C.M., Salmon M., Qin S., Hubscher S.G., Adams D.H. Chemokine and chemokine receptor interactions provide a mechanism for selective T cell recruitment to specific liver compartments within hepatitis C-infected liver. *J. Immunol.*, 1999, Vol. 163, no. 11, pp. 6236-6243.
50. Shive C.L., Kowal C.M., Desotelle A.F., Nguyen Y., Carbone S., Kostadinova L., Davitkov P., O'Mara M., Reihls A., Siddiqui H., Wilson B.M., Anthony D.D. Endotoxemia associated with liver disease correlates with systemic inflammation and T-cell exhaustion in hepatitis C virus infection. *Cells*, 2023, Vol. 12, no. 16, 2034. doi: 10.3390/cells12162034.
51. Soresi M., Giannitrapani L., D'Antona F., Florena A.M., La Spada E., Terranova A., Cervello M., d'Alessandro N., Montalto G. Interleukin-6 and its soluble receptor in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2006, Vol. 12, no. 16, pp. 2563256-2563258.
52. Szabo G., Dolganiuc A. Subversion of plasmacytoid and myeloid dendritic cell functions in chronic HCV infection. *Immunobiology*, 2005, Vol. 210, no. 2-4, pp. 237-247.
53. Tan J.T., Dudl E., LeRoy E., Murray R., Sprent J., Weinberg K.I., Surh C.D. IL-7 is critical for homeostatic proliferation and survival of naive T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, Vol. 98, no. 15, pp. 8732-8737.
54. Tsunematsu H., Tatsumi T., Kohga K., Yamamoto M., Aketa H., Miyagi T., Hosui A., Hiramatsu N., Kanto T., Hayashi N., Takehara T. Fibroblast growth factor-2 enhances NK sensitivity of hepatocellular carcinoma cells. *Int. J. Cancer*, 2012, Vol. 130, no. 2, pp. 356-364.
55. Vahedi F., Lee A.J., Collins S.E., Chew M.V., Lusty E., Chen B., Dubey A., Richards C.D., Feld J.J., Russell R.S., Mossman K.L., Ashkar A.A. IL-15 and IFN- γ signal through the ERK pathway to inhibit HCV replication, independent of type I IFN signaling. *Cytokine*, 2019, Vol. 124, 154439. doi: 10.1016/j.cyto.2018.06.006.
56. Wullaert A., van Loo G., Heyninx K., Beyaert R. Hepatic TNF signaling and NF- κ B: effects on liver homeostasis and beyond. *Endocr. Rev.*, 2007, Vol. 28, no. 4, pp. 365-386.

57. Xie Y., Su N., Yang J., Tan Q., Huang S., Jin M., Ni Z., Zhang B., Zhang D., Luo F., Chen H., Sun X., Feng J.Q., Qi H., Chen L. FGF/FGFR signaling in health and disease. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2020, Vol. 5, no. 1, 181. doi: 10.1038/s41392-020-00222-7.

58. Zdanov A. Structural features of the interleukin-10 family of cytokines. *Curr. Pharm. Des.*, 2004, Vol. 10, no. 31, pp. 3873-3884.

59. Zeremski M., Petrovic L.M., Talal A.H. The role of chemokines as inflammatory mediators in chronic hepatitis C virus infection. *J. Viral. Hepat.*, 2007, Vol. 14, no. 10, pp. 675-687.

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

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

Басина В.В. — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Эсауленко Е.В. — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией вирусных гепатитов ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» 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, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

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

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

Basina V.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases of Adults and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Esaulenko E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Viral Hepatitis, Saint Petersburg Pasteur Institute; Head, Department of Infectious Diseases of Adults and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

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