

**ЦИТОКИНЫ, ХЕМОКИНЫ И ФАКТОРЫ РОСТА,  
АССОЦИИРОВАННЫЕ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ  
ГЕПАТИТОМ С**

Арсентьева Н. А. <sup>1</sup>,  
Бацунов О. К. <sup>1,2</sup>,  
Любимова Н. Е. <sup>1</sup>,  
Басина В. В. <sup>3</sup>,  
Эсауленко Е. В. <sup>1,3</sup>,  
Тотолян А. А. <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

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

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия.

**CYTOKINES, CHEMOKINES AND GROWTH FACTORS ASSOCIATED  
WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C**

Arsentieva N. A. <sup>a</sup>,  
Batsunov O. K. <sup>a, b</sup>,  
Lyubimova N. E.,  
Basina V. V. <sup>c</sup>,  
Esaulenko E. V. <sup>a, c</sup>,  
Totolian A. A. <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia.

<sup>b</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

<sup>c</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia.

## 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 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 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-17E/IL-25, IL-17F, IL-18, IL-27, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ ); хемокинов (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC, CXCL1/GRO $\alpha$ , 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 $\alpha$ , 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 $\gamma$ , TNF $\alpha$ , хемокинов CXCL9/MIG и CXCL-10/IP-10 и ростовых факторов FGF-2 и M-CSF при всех стадиях фиброза печени. При тяжелом фиброзе/циррозе печени обнаружены повышенные концентрации цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IL-17F, IFN $\alpha$ , TNF $\beta$ , хемокинов CCL2/MCP-1, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC и ростовых факторов G-CSF, TGF $\alpha$ , Flt-3L. Корреляционный анализ выявил связь высокой степени значимости между тяжестью фиброза печени и содержанием цитокинов IL-6, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-7, хемокинов CCL2/MCP-1, CCL11/Eotaxin, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL1/GRO $\alpha$ , ростовых факторов TGF $\alpha$ , 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.

### 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 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 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 $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ ); chemokines (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC, CXCL1/GRO $\alpha$ , 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 $\alpha$ , 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 $\gamma$ , TNF $\alpha$ , 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 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IL-17F, IFN $\alpha$ , TNF $\beta$ , chemokines CCL2/MCP-1, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC and growth factors G-CSF, TGF $\alpha$ , 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 $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-7, chemokines CCL2/MCP-1, CCL11/Eotaxin, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL1/GRO $\alpha$ , growth factors TGF $\alpha$ , 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.

## 1 Введение

Вирусный гепатит С – инфекционное заболевание, которое развивается в следствие 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.

Имунопатогенез 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- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , 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- $\gamma$ , TNF $\alpha$  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 двоякую 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

45 могут служить различные клетки, в том числе клетки кроветворной и  
46 иммунной систем. Цитокины играют важную роль, как в нормальных, так и в  
47 патологических процессах в организме [28, 36]. При воспалительных  
48 процессах в печени вырабатывается большое количество различных  
49 цитокинов, которые способны оказывать как защитное, так и повреждающее  
50 действие, в частности опосредовать гибель гепатоцитов и прогрессирование  
51 фиброза печени [34]. Кроме того, цитокины способствуют секреции  
52 хемокинов, основной функцией которых является контроль миграции  
53 иммунных клеток [17, 49]. Например, лиганды хемокинового рецептора  
54 CXCR3: CXCL10/IP-10, CXCL9/MIG, CXCL11/I-TAC ответственны за  
55 миграцию лимфоцитов, в частности Т-клеток, реализацию действия которых  
56 также связывают с прогрессированием фиброза печени [5, 18]. Семейство  
57 цитокинов включает различные ростовые факторы, которые принимают  
58 участие в иммунном ответе. Показано, что при ХВГС факторы роста TGF,  
59 PDGF совместно с цитокинами IL-6, TNF $\alpha$  приводят к активации звездчатых  
60 клеток печени, миофибробластов и фибробластов, играющих ключевую роль  
61 в развитии фиброза печени [46].

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

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

## 69 2 Материалы и методы

### 70 *Пациенты*

71 В исследование было включено 63 пациента (51% мужчин, 49%  
72 женщин), проходивших стационарное лечение на кафедре инфекционных  
73 болезней взрослых и эпидемиологии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургского  
74 Государственного Педиатрического Медицинского Университета МЗ РФ с  
75 диагнозом хронический вирусный гепатит С. Постановку диагноза,  
76 клинический осмотр больных, УЗИ органов брюшной полости, клинический  
77 анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, пункционную  
78 биопсию и эластометрию печени осуществляли врачи указанного  
79 медицинского учреждения. Диагноз ХВГС был подтвержден обнаружением в  
80 периферической крови пациентов суммарных антител к ВГС и выявлением  
81 РНК вируса в крови. Всем пациентам была проведена пункционная биопсия  
82 печени или эластометрия печени. Распределение больных по стадиям  
83 заболевания проводилось на основании оценки выраженности фиброза в  
84 соответствии со стандартизированной системой «METAVIR». В зависимости  
85 от степени фиброза печени пациенты были разделены три группы: F0-1 –  
86 отсутствие/слабо выраженный фиброз, F2 – умеренный (с порто-портальными  
87 септами) и F3-4 – тяжелый (с порто-центрными септами) цирроз.  
88 Контрольную группу составили условно здоровые лица (n=32), у которых

89 отсутствовали любые клинико-лабораторные и морфологические признаки  
90 поражения печени, а также соматические заболевания.

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

96 Все исследования выполнены в соответствии с требованиями  
97 Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические  
98 принципы проведения научных и медицинских исследований с участием  
99 человека» (с поправками 2008 г.) и нормативными документами «Правила  
100 клинической практики в Российской Федерации» (утверждённые Приказом  
101 Минздрава РФ № 226 от 19.06.2003 г.) и «Правила надлежащей клинической  
102 практики в Российской Федерации» (утверждённые Приказом Минздрава РФ  
103 №200н от 01.04.2016 г.). На проведение данного исследования было получено  
104 согласие Локального этического комитета ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ  
105 эпидемиологии и микробиологии имени Пастера». От всех пациентов  
106 получено добровольное информированное согласие перед включением в  
107 исследование.

#### 108 *Анализ цитокинов*

109 В плазме крови определяли концентрации следующих цитокинов:  
110 интерлейкинов и некоторых цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5,  
111 IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17-E/IL-  
112 25, IL-17F, IL-18, IL-27, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ ); хемокинов (CCL2/MCP-1,  
113 CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC,  
114 CXCL1/GRO $\alpha$ , CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CX3CL1/Fractalkine)  
115 и ростовых факторов (EGF, FGF-2, Flt-3L, G-CSF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-  
116 AB/BB, TGF $\alpha$ , VEGF-A). Исследование проводили методом мультиплексного  
117 анализа по технологии xMAP (Luminex, США) с использованием наборов с  
118 магнитными частицами Milliplex HCYTA-60K-PX48 (Merck-Millipore)  
119 согласно инструкции фирмы-производителя. Регистрацию и анализ данных  
120 проводили на приборе Luminex MAGPIX (Luminex, США). Данное  
121 исследование выполнено на базе центра коллективного пользования  
122 «Цитометрия и биомаркеры» ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии  
123 имени Пастера.

#### 124 *Статистическая обработка*

125 Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad  
126 Prism6. Поскольку полученные данные не подчинялись нормальному  
127 распределению, для анализа выборок использовали методы  
128 непараметрической статистики. Для межгрупповых сравнений применяли  
129 критерий Краскела-Уоллиса, для корреляционного анализа определяли  
130 коэффициент корреляции Спирмена. Достоверными считали различия между  
131 группами при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде медианы (Me) и  
132 межквартильного размаха (Q25-Q75).

133 **3 Результаты**

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

136 Сравнительный анализ содержания интерлейкинов и цитокинов плазмы  
137 крови больных ХВГС с различными стадиями фиброза печени представлен на  
138 рис. 1.

139 В плазме крови всех групп больных ХВГС выявлены значимо  
140 повышенные концентрации IL-12 (p40), IL-15, IL-17E/IL-25, IL-27, IFN $\gamma$ . Более  
141 того, при тяжелом фиброзе/циррозе печени (F4) обнаружены повышенные  
142 концентрации цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IL-17F, IFN $\alpha$  и  
143 TNF $\beta$ . Установлена повышенная концентрация цитокина IL-17A в плазме  
144 крови больных ХВГС со стадиями фиброза F0-1 и F3-4. Обращает на себя  
145 внимание повышенная концентрация IL-7 в плазме крови больных ХВГС  
146 фиброзом печени F0-1 и F2, в то время как концентрация этого цитокина у  
147 больных с тяжелым фиброзом/циррозом (F3-4) возвращается к значениям  
148 контрольной группы. Выявлено достоверно повышенное содержание IL-7 в  
149 плазме крови больных со слабо выраженным фиброзом печени (F0-1) по  
150 сравнению с тяжелым фиброзом/циррозом (F3-4), (p=0,045).

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

156 *Оценка концентрации хемокинов, ассоциированных с фиброзом*  
157 *печени, у больных ХВГС*

158 Результаты определения концентрации хемокинов в плазме крови  
159 больных ХВГС с различными стадиями фиброза печени представлены на  
160 рис.2.

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

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

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

172 В плазме крови больных ХВГС выявлены значимо повышенные  
173 концентрации FGF-2 и M-CSF при всех стадиях фиброза печени. При  
174 терминальных стадиях фиброза печени (F3-4) обнаружены повышенные  
175 концентрации G-CSF, TGF $\alpha$ , Flt-3L, при этом концентрация Flt-3L была  
176 повышенной и при начальной стадии фиброза печени (F0-1). Обращает на себя

177 внимание различия в содержании PDGF: в плазме крови больных с начальной  
178 стадией фиброза печени установлен повышенный уровень фактора роста  
179 PDGF-AA по сравнению с группой умеренного фиброза и тяжелого  
180 фиброза/цирроза ( $p=0,03$  и  $p=0,02$  соответственно); также установлен  
181 повышенный уровень фактора роста PDGF-AB/BB при начальном и  
182 умеренном фиброзе печени по сравнению с тяжелым фиброзом/циррозом  
183 ( $p=0,03$  и  $p=0,004$  соответственно).

#### 184 *Цитокины, хемокины и факторы роста, ассоциированные с* 185 *тяжестью фиброза печени при ХВГС*

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

189 В процессе корреляционного анализа была выявлена положительная  
190 связь высокой степени значимости между тяжестью фиброза печени и  
191 содержанием цитокинов: IL-6, IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ , а также отрицательная  
192 корреляционная связь с IL-7.

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

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

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

#### 204 **4 Обсуждение**

205 Таким образом, выявленный профиль цитокинов, хемокинов и ростовых  
206 факторов позволяет уточнить некоторые иммунопатогенетические механизмы  
207 ХВГС. У больных ХВГС выявлен повышенный уровень цитокинов Th1: IL-12  
208 (p40), IFN $\gamma$ , IL-27, цитокинов Th17: IL-17A, IL-17F, IL-17E/IL-25,); IL-15 и  
209 TNF $\alpha$ . Известно, что IL-15 обладает противовирусной активностью, а также  
210 является одним из основных факторов, активирующих НК-клетки, которые в  
211 свою очередь секретируют IFN $\gamma$ . Кроме того, показана сильная корреляция  
212 между спонтанным клиренсом ВГС и функцией НК-клеток человека,  
213 особенно выработкой ими IFN $\gamma$  [19]. В экспериментах *in vitro* установлено, что  
214 IFN- $\gamma$  и IL-15 блокируют репликацию ВГС [55]. Нами выявлена  
215 положительная зависимость между степенью выраженности фиброза печени и  
216 концентрацией IFN $\gamma$  в плазме крови. НК-клетки также являются источником  
217 TNF $\alpha$ , обладающим в том числе противовирусными свойствами [38]. В нашем  
218 исследовании повышенная концентрация TNF $\alpha$  наблюдается на всех стадиях  
219 ХВГС, более того, по мере прогрессирования фиброза печени обнаружено  
220 возрастание содержания TNF $\alpha$ . Эти данные подтверждаются нашими более

221 ранними исследованиями [2]. TNF $\alpha$  обладает противоречивыми свойствами: с  
222 одной стороны, он способен вызывать гибель гепатоцитов, а с другой их  
223 пролиферацию [48, 56]. Повышенные уровни TNF $\alpha$  в плазме крови также  
224 наблюдались другими исследователями даже у пациентов с легким  
225 воспалением печени, что указывает на то, что этот цитокин можно  
226 использовать в качестве предиктора воспаления печени [11, 41].

227       Стоит отметить, что при тяжелом фиброзе печени/циррозе нами выявлен  
228 повышенный уровень и других провоспалительных цитокинов: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и  
229 IL-6. Более того, повышение содержания IL-6 в плазме крови больных ХВГС  
230 коррелирует с прогрессированием фиброза печени. Повышенные уровни IL-6  
231 также отмечены другими авторами при ХВГС, циррозе печени и  
232 гепатоцеллюлярной карциноме [42, 51]. Положительная корреляция с  
233 тяжестью заболевания позволяет предположить, что уровень IL-6 тесно связан  
234 с процессами фиброзирования печени, что подтверждается другими  
235 исследованиями [12]. Повышение выработки цитокинов свидетельствует об  
236 активности, прогрессировании патологического процесса, а дефицит их - об  
237 угнетении неспецифической защиты, что также негативно сказывается на  
238 течении заболевания [10]. При этом показатели системного воспаления  
239 увеличиваются при инфекции ВГС, связаны друг с другом и сохраняются  
240 после элиминации вируса [50].

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

259       IL-10 относят к противовоспалительным цитокинам, поскольку он  
260 ингибирует выработку провоспалительных цитокинов и ограничивает  
261 активацию и дифференцировку Т-клеток [58]. Основными продуцентами IL-  
262 10 являются моноциты, в меньшей степени лимфоциты: Th2 и регуляторные

263 Т-клетки. Нами обнаружен повышенный уровень IL-10 только при тяжелом  
264 фиброзе/циррозе печени, аналогичные результаты были получены другими  
265 авторами [22], которые предположили, что недостаточный уровень этого  
266 цитокина на начальных стадиях заболевания может приводить к  
267 персистирующей инфекции. Известно, что структурные белки ВГС могут  
268 взаимодействовать с TLR-2 на моноцитах и активировать секрецию IL-10 [52].

269 Лиганды рецептора CXCR3: CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 являются  
270 IFN $\gamma$ -зависимыми, также их секрецию может активировать TNF $\alpha$ . По мнению  
271 многих авторов, именно лиганды CXCR3 являются основными факторами,  
272 ответственными за запуск и поддержание воспалительного каскада,  
273 характерного для гепатита С [24, 25]. В настоящем исследовании в плазме  
274 крови больных ХВГС при всех стадиях фиброза печени выявлены  
275 повышенные уровни IFN $\gamma$ -зависимых хемокинов CXCL9/MIG и CXCL-10/IP-  
276 10, что подтверждает наши предыдущие результаты [1, 3, 15]. Установлена  
277 положительная корреляционная зависимость между концентрациями  
278 CXCL9/MIG и CXCL-10/IP-10 и степенью фиброза печени. Полученные  
279 результаты сопоставимы с данными других авторов, которые полагают, что  
280 содержание CXCL10/IP-10 является информативным показателем скорости  
281 прогрессирования фиброза печени при ХВГС [14, 16, 27, 59].

282 При тяжелой степени фиброза печени/циррозе выявлены значимо  
283 повышенные концентрации хемокинов CCL2/MCP-1, CCL11/Eotaxin и  
284 CCL22/MDC. Показано, что в зависимости от стадии фиброза печени  
285 возрастает уровень хемокинов CCL2/MCP-1 и CCL11/Eotaxin. Ранее было  
286 установлено, что у пациентов с ХВГС достоверно повышалось содержание  
287 мРНК CCL2/MCP-1 в ткани печени по мере прогрессирования заболевания [7,  
288 8]. Содержание мРНК CCL2/MCP-1 в биоптате находилось в прямой  
289 зависимости от гистологических изменений. Таким образом, проведенное  
290 исследование демонстрирует, что прогрессирование ХВГС реализуется через  
291 местную активацию синтеза CCL2/MCP-1, что в дальнейшем приводит к  
292 присоединению системной реакции.

293 У больных со слабо выраженным фиброзом печени обнаружена  
294 повышенная концентрация хемокина CXCL1/GRO $\alpha$ . Его продуцируют  
295 моноциты и нейтрофилы, CXCL1/GRO $\alpha$  взаимодействует с рецептором  
296 CXCR2, который экспрессирован на нейтрофилах [30]. Кроме того,  
297 CXCL1/GRO $\alpha$  могут продуцировать гепатоциты и звездчатые клетки печени,  
298 при стимуляции IL-1 $\alpha$ , TNF или IL-17 [47]. Показано, что антигены ВГС core  
299 и NS3 способны активировать передачу сигнала через TLR2, и индуцировать  
300 секрецию CXCL1/GRO $\alpha$  в моноцитах из цельной крови [43]. Нами выявлено  
301 повышенное содержание CXCL1/GRO $\alpha$  в плазме крови больных со слабо  
302 выраженным фиброзом печени по сравнению с тяжелым фиброзом/циррозом  
303 и установлена отрицательная корреляция с фиброзом печени. Подобные  
304 результаты описаны одной исследовательской группой: связь степени фиброза

305 печени со снижением уровня CXCL1/GRO $\alpha$  в плазме крови больных ХВГС  
306 [31]. С другой стороны, в печени больных ХВГС с тяжелым фиброзом были  
307 зарегистрированы повышенные уровни мРНК CXCL1/GRO $\alpha$  [21]. Также на  
308 моделях мышей повышение уровней CXCL1/GRO $\alpha$  в печени совпадает с  
309 началом фиброза печени [23] Можно предположить, что концентрации  
310 CXCL1/GRO $\alpha$  в плазме крови отражает хемокиновый градиент,  
311 благоприятствующий миграции нейтрофилов, экспрессирующих CXCR2, из  
312 печени на ранних стадиях фиброза и в печень у пациентов с более тяжелым  
313 фиброзом.

314 В плазме крови больных ХВГС выявлены значимое превышение  
315 контрольных значений концентрации FGF-2 и M-CSF при всех стадиях  
316 фиброза печени. Факторы роста фибробластов – FGFs являются митогенами  
317 широкого спектра действия и регулируют многие клеточные функции,  
318 включая миграцию, пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток  
319 [57]. FGF-2 известен как основной фактор роста фибробластов, также он  
320 участвует в противовирусном иммунном ответе, а также при восстановлении  
321 тканей во время вирусной инфекции [39]. На большой выборке пациентов  
322 показано, что высокие уровни FGF-2 связаны со спонтанным выздоровлением  
323 после инфицирования ВГС. FGF-2 является провоспалительным фактором, его  
324 повышенные уровни в сыворотке крови ранее были описаны у пациентов с  
325 ХВГС, особенно у пациентов с высокой вирусной нагрузкой [45]. Отмечено,  
326 что уровни FGF-2 в сыворотке пациентов с ХВГС, имеющих цирроз печени  
327 или гепатоцеллюлярную карциному, были значительно выше, чем у здоровых  
328 добровольцев [54]. Кроме того, концентрация FGF-2 возрастала при  
329 прогрессировании фиброза печени [9]. FGF-2 может играть важную  
330 вирусспецифическую роль, в том числе посредством регуляции иммунного  
331 ответа [39].

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

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

346 Несмотря на то, что мы не обнаружили достоверных различий в  
347 содержании фактора роста тромбоцитов – PDGF в плазме крови больных  
348 ХВГС и здоровых доноров, этот фактор заслуживает особого внимания. Среди

349 цитокинов PDGF является наиболее мощным фактором, участвующим в  
350 стимуляции пролиферации, дифференцировки и миграции звездчатых клеток  
351 печени [35]. PDGF дополнительно способствует выработке и отложению  
352 коллагена и превращает звездчатые клетки печени в миофибробласты.  
353 Блокирование передачи сигналов PDGF ингибирует пролиферацию  
354 звездчатых клеток и способствует фиброзированию печени. В нашем  
355 исследовании показано, что концентрации PDGF-AA и PDGF-AB/BB в плазме  
356 крови больных при слабо выраженном фиброзе печени повышенные по  
357 сравнению с умеренным фиброзом и тяжелым фиброзом/циррозом, таким  
358 образом по мере прогрессирования фиброза печени концентрации этих  
359 факторов снижаются, что подтверждают данные корреляционного анализа.

## 360 5 Заключение

361 Цитокины играют важную роль в иммунной защите человека от ВГС, но  
362 они также участвуют в повреждении печени, наблюдаемом у большинства  
363 хронически инфицированных пациентов. Персистирующая инфекция  
364 изменяет баланс между различными цитокинами, что приводит к длительному  
365 воспалению, некрозу, фиброзу и хроническому заболеванию печени. В  
366 настоящем исследовании проведен анализ широкого спектра цитокинов,  
367 хемокинов и ростовых факторов в плазме крови больных ХВГС в зависимости  
368 от стадии фиброза печени. При всех стадиях фиброза печени обнаружены  
369 повышенные концентрации цитокинов IL-12 (p40), IL-15, IL-17E/IL-25, IL-27,  
370 IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , хемокинов CXCL9/MIG и CXCL-10/IP-10 и ростовых факторов  
371 FGF-2 и M-CSF. При тяжелом фиброзе/циррозе печени обнаружены  
372 повышенные концентрации цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IL-  
373 17F, IFN $\alpha$ , TNF $\beta$  и хемокинов CCL2/MCP-1, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC и  
374 ростовых факторов G-CSF, TGF $\alpha$ , Flt-3L. Выявлены различия в содержании  
375 цитокинов в зависимости от стадии фиброза печени у больных ХВГС.  
376 Корреляционный анализ выявил связь высокой степени значимости между  
377 тяжестью фиброза печени и содержанием некоторых цитокинов, хемокинов и  
378 ростовых факторов в плазме крови больных ХВГС. Таким образом, выявлен  
379 определенный профиль цитокинов, характерный для ХВГС, обнаружены  
380 цитокины, хемокины и ростовые факторы, значимые для различных стадий  
381 фиброза печени при ХВГС.

## ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1.** Корреляционная зависимость между тяжестью фиброза печени и содержанием цитокинов, хемокинов и факторов роста в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С.

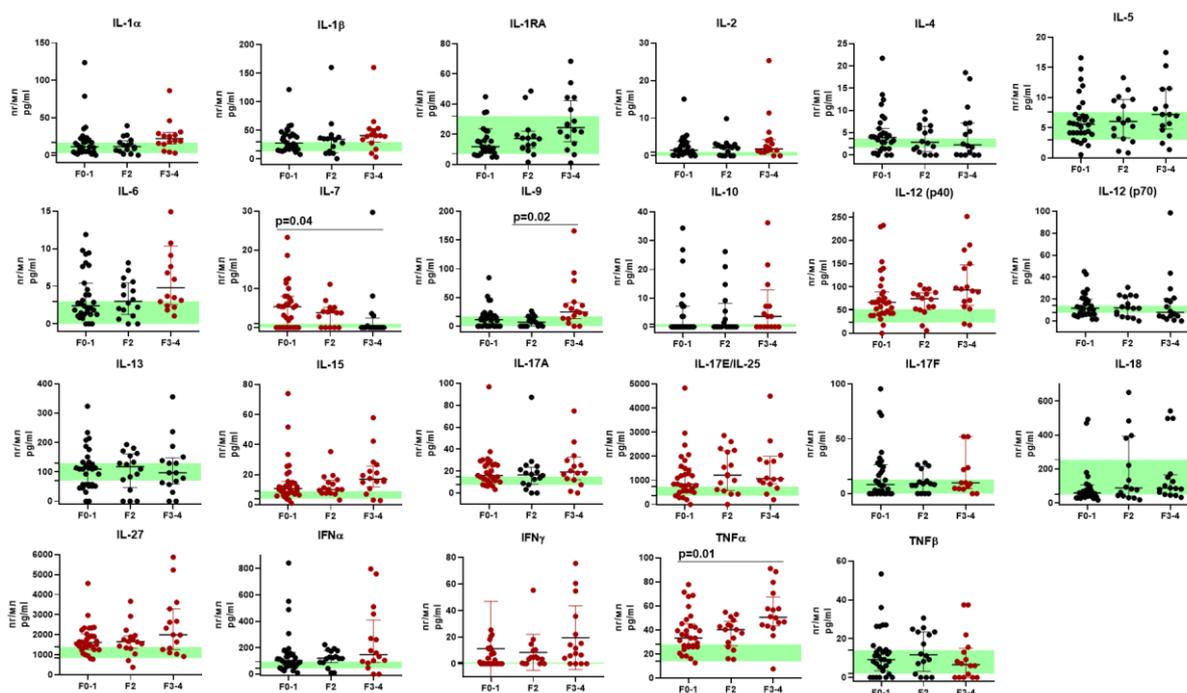
**Table 1.** Correlation of liver fibrosis and the content of cytokines, chemokines and growth factors in the blood plasma in patients with chronic viral hepatitis C.

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

РИСУНКИ

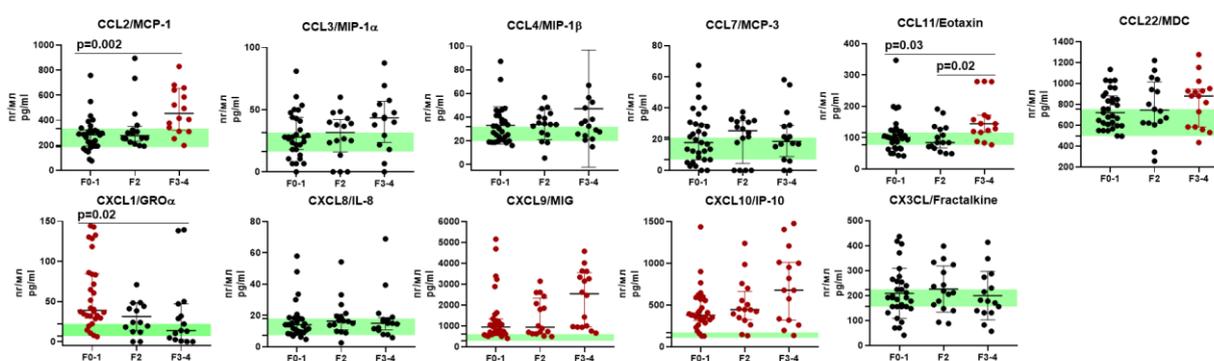
**Рисунок 1.** Содержание цитокинов в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С при различной выраженности фиброза печени: F0-1 (n=31), F2 (n=16), F3-4 (n=16). Зеленая горизонтальная полоса обозначает межквартильный интервал (Q25–Q75) для здоровых доноров (n=32). Красным цветом выделены группы, 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). The green horizontal bar indicates the interquartile range (Q25–Q75) for healthy donors (n=32). Groups with statistically significant differences compared to healthy donors are highlighted in red.



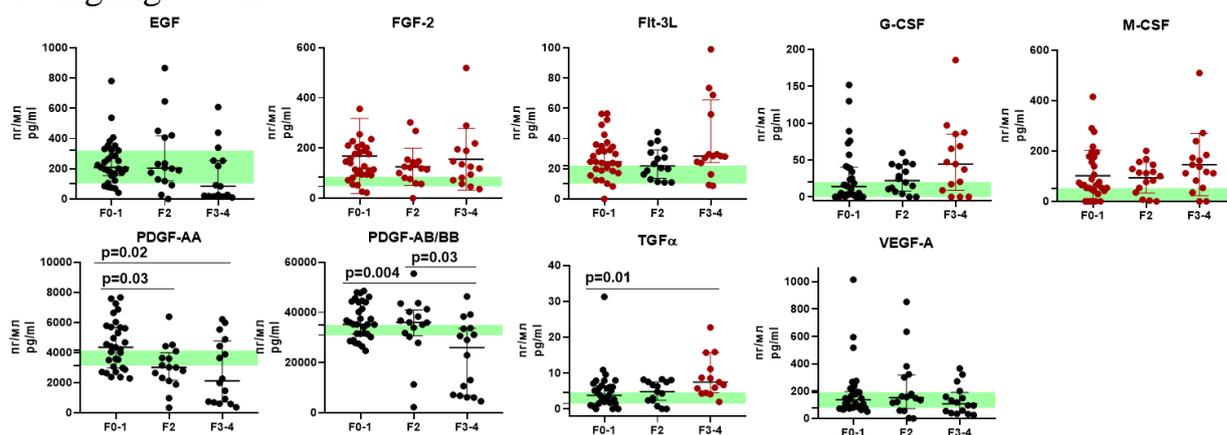
**Рисунок 2.** Концентрации хемокинов в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С с различными стадиями фиброза печени: F0-1 (n=31), F2 (n=16), F3-4 (n=16). Зеленая горизонтальная полоса обозначает межквартильный интервал (Q25–Q75) для здоровых доноров (n=32). Красным цветом выделены группы, которые продемонстрировали статистически значимые различия по сравнению со здоровыми донорами.

**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). The green horizontal bar indicates the interquartile range (Q25–Q75) for healthy donors (n=32). Groups with statistically significant differences compared to healthy donors are highlighted in red.



**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). Зеленая горизонтальная полоса обозначает межквартильный интервал (Q25–Q75) для здоровых доноров (n=32). Красным цветом выделены группы, которые продемонстрировали статистически значимые различия по сравнению со здоровыми донорами.

**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). The green horizontal bar indicates the interquartile range (Q25–Q75) for healthy donors (n=32). Groups with statistically significant differences compared to healthy donors are highlighted in red.



## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### **Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Арсентьева Наталья Александровна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

адрес: 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира 14;

телефон: 8(904)646-57-58;

e-mail: [arsentieva\\_n.a@bk.ru](mailto:arsentieva_n.a@bk.ru)

**Arsentieva Natalia Alexandrovna**, PhD in Biological sciences, senior researcher laboratory of molecular immunology, St.Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russian Federation;

address: 197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str. 14;

telephone: 8(904)646-57-58;

e-mail: [arsentieva\\_n.a@bk.ru](mailto:arsentieva_n.a@bk.ru)

### **Блок 2. Информация об авторах**

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

**Batsunov Oleg Konstantinovich**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; assistant of the Department of immunology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

**Любимова Н. Е.**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

**Lyubimova Natalia Evgenevna**, PhD in Biological sciences, researcher laboratory of molecular immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

**Басина В. В.**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

**Basina Valentina Vladimirovna**, PhD in Medical sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of Adults and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

**Эсауленко Е. В.**, д.м.н., профессор; заведующая лабораторией вирусных ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

**Esaulenko Elena Vladimirovna**, MD, professor; Head of the Laboratory of Viral Hepatitis, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia; Head of the Department of Infectious Diseases of Adults and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

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

**Totolian Areg Artemovich**, Academician of Russian Academy of Science, MD, professor; Head of Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia; Chair of Department of Immunology Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

**Блок 3. Метаданные статьи**

ЦИТОКИНЫ, ХЕМОКИНЫ И ФАКТОРЫ РОСТА, АССОЦИИРОВАННЫЕ  
С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С  
CYTOKINES, CHEMOKINES AND GROWTH FACTORS ASSOCIATED  
WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ЦИТОКИНЫ ПРИ ГЕПАТИТЕ С  
CYTOKINES IN HEPATITIS C

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

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

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 9,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 3,

26.09.2024

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
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.	<b>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. <i>Medical Immunology</i>, 2019, Vol. 21, no. 4, pp. 617-632.</b>	doi.org/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.	<b>Arsentieva N.A., Semenov A.V., Lyubimova N.E., Basina V.V., Esaulenko E.V., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Totolyan A.A. Contents cytokines and chemokines in blood plasma of patients with chronic viral hepatitis C. <i>Russian journal of immunology</i>, 2015, Vol. 18, no. 1, pp. 80-89.</b>	<a href="https://www.elibrary.ru/download/elibrary_23500742_95156075.pdf">https://www.elibrary.ru/download/elibrary_23500742_95156075.pdf</a>
3.	Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Любимова Н.Е., Останкова Ю.В.,	<b>Arsent'eva N.A., Semenov A.V., Lyubimova N.E., Ostankova Y.V., Elezov</b>	<a href="https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23904497">https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23904497</a>

	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. – №8. – С. 218-222.	<b>D.S., Totolyan 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. <i>Bulletin of Experimental Biology and Medicine</i>, 2015, Vol. 160, no. 2, pp. 252-255</b>	
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.	<b>Arsentieva N.A., Semenov A.V., Totolian A.A. The role of cytokine genes polymorphism C virus infection. <i>Russian Journal of Infection and Immunity</i>, 2012, Vol. 2., no. 4, pp. 687-698.</b>	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	<b>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. <i>Medical Immunology</i>, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 107-120.</b>	<a href="https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-107-120">doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-107-120</a>

	иммунология. – 2019. – Т. 21, №1. – С. 107-120.		
6.	ВОЗ Гепатит С		<a href="https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c">https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c</a> ).
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 иммунобиологии. - 2008. - №4. - С. 73-77.	<b>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. <i>Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology</i>, 2008, no. 4, pp. 73-77.</b>	<a href="https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11649368">https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11649368</a>
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.	<b>Zhdanov K.V., Gussev D.A., Chirskiy V.S., Syssoev 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. <i>Medical Immunology</i>, 2007, Vol. 9, no. 4-5, pp. 379-388.</b>	<a href="https://doi.org/10.15789/1563-0625-2007-4-5-379-388">doi.org/10.15789/1563-0625-2007-4-5-379-388</a>
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 //	<b>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</b>	<a href="https://www.elibrary.ru/download/elibrary_15238307_37670113.pdf">https://www.elibrary.ru/download/elibrary_15238307_37670113.pdf</a>

	Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 5. – С. 42-46.	<b>C</b> <i>Experimental and clinical gastroenterology, 2008, no. 5, pp. 42-46.</i>	
10.	Кляритская И.Л., Стилиди Е.И. Роль различных цитокинов в фиброгенезе печени при хронических вирусных гепатитах В и С. // Кримський терапевтичний журнал. – 2010. – № 1. – С. 41-45.	<b>Klyarytskaya I.L., Stilidi E.I. The role of various cytokines in the liver fibrogenesis in chronic viral hepatitis B and C. Crimean Journal of Internal Diseases, 2010, no. 1, pp. 41-45.</b>	<a href="https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21104319_43348672.pdf">https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21104319_43348672.pdf</a>
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.	<b>Klyarytskaya I.L., Stilidi E.I. Serum cytokines as markers of liver fibrosis and predictors of antiviral therapy efficiency in chronic hepatitis C. Crimean Journal of Internal Diseases, 2013, no. 1, pp. 95-100.</b>	
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,	<b>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. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2008, Vol. 18, no. 2, pp. 42-47.</b>	<a href="https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11630716">https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11630716</a>

	колопроктологии. - 2008. - Т.18, №2. - С.42-47.		
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.	<b>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. <i>Medical Immunology</i>, 2022, Vol. 24, no. 5, pp. 931-942</b>	<a href="https://doi.org/10.15789/1563-0625-MCA-2525">doi.org/10.15789/1563-0625-MCA-2525</a> .
14.	Притулина Ю. Г., Прокопенко С. Е. Иммунологические аспекты терапии хронического гепатита С // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – № 1. – С. 47-52.	<b>Pritulina YUG, Prokopenko SE. Immunological aspects of treatment of chronic hepatitis C. <i>Journal of New Medical Technologies, e-edition</i>. 2021, no. 1, pp. 47-52.</b>	<a href="https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-1-1-6">doi.org/10.24412/2075-4094-2021-1-1-6</a> .
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	<b>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. <i>Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology</i>, 2013, no. 5, pp. 69-76.</b>	<a href="https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23087828">https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23087828</a>

	иммунобиологии. - 2013. - № 6. - С. 69-76.		
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; 60 (8): 45–51.	<b>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. <i>Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika</i>, 2015, Vol. 60, no. 8, pp. 45–51.</b>	<a href="https://www.elibrary.ru/download/elibrary_24157097_78183572.pdf">https://www.elibrary.ru/download/elibrary_24157097_78183572.pdf</a>
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	<b>Sysoyev K.A., Tchukhlovin A.B., Totolyan A.A. The diagnostic role of chemokines and their receptors under chronic hepatitis C. <i>Clinical laboratory diagnostics</i>, 2013, no. 2, pp. 23-29.</b>	<a href="https://www.elibrary.ru/download/elibrary_18923711_40339791.pdf">https://www.elibrary.ru/download/elibrary_18923711_40339791.pdf</a>
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.	<b>Sysoev 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. <i>Russian Journal of Infection and Immunity</i>, 2013, Vol. 3, no. 1, pp. 49-58.</b>	doi: 10.15789/2220-7619-2013-1-49-58

19.	-	Ahlenstiel G. The Natural Killer Cell Response to HCV Infection. <i>Immune Netw.</i> , 2013, Vol. 13, no. 5, pp. 168-176.	<a href="https://doi.org/10.4110/in.2013.13.5.168">doi.org/10.4110/in.2013.13.5.168</a>
20.	-	Ahmad A., Alvarez F. Role of NK and NKT cells in the immunopathogenesis of HCV-induced hepatitis. <i>J. Leukoc. Boil.</i> , 2004, Vol. 76, no. 4, pp. 743–759.	<a href="https://doi.org/10.1189/jlb.0304197">doi.org/10.1189/jlb.0304197</a>
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. <i>Gastroenterology</i> , 2005, Vol. 129, no. 6, pp. 2064-2075.	<a href="https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.09.010">doi.org/10.1053/j.gastro.2005.09.010</a> .
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. <i>Ann. Saudi. Med.</i> , 2011, Vol. 31, no. 4, pp. 360-364.	doi: 10.4103/0256-4947.83215
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. <i>PLoS</i>	doi: 10.1371/journal.pntd.0000598.

		Negl. Trop. Dis., 2010, Vol. 4, no. 2, pp. e598.	
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.	doi: 10.1182/blood-2005-01-0126
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.	doi: 10.1172/JCI40594
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.	doi: 10.1046/j.1365-2249.1997.4581355.x.
27.	-	Elia G., Fallahi P. Hepatocellular carcinoma and CXCR3 chemokines: a narrative	doi: 10.7417/CT.2017.1980

		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.	PMID: 16682509
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.	doi: <a href="https://doi.org/10.1182/blood.v97.10.2983">10.1182/blood.v97.10.2983</a>
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.	doi: <a href="https://doi.org/10.1073/pnas.87.19.7732">10.1073/pnas.87.19.7732</a>
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	doi: <a href="https://doi.org/10.1111/apt.13389">10.1111/apt.13389</a> .

		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 $\alpha$ 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.	doi: 10.1189/jlb.5A1116-456R
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.	doi: 10.1086/529379
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.	doi: 10.1007/s12291-010-009
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. $\beta$ -PDGF receptor expressed	doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.036.

		by hepatic stellate cells regulates fibrosis in murine liver injury, but not carcinogenesis. <i>J. Hepatol.</i> , 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. <i>Rev. Esp. Enferm. Dig.</i> , 2009, Vol. 101, no. 5, pp. 343-351.	doi: 10.4321/s1130-01082009000500006
37.	-	Lauer G.M., Walker B.D. Hepatitis C virus infection. <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2001, Vol. 345, no. 1, pp. 41–52.	doi: 10.1056/NEJM200107053450107.
38.	-	Lee S.H., Miyagi T., Biron C.A. Keeping NK cells in highly regulated antiviral warfare. <i>Trends Immunol.</i> , 2007, Vol. 28, no. 6, pp. 252-259.	doi: 10.1016/j.it.2007.04.001.
39.	-	Lottini G., Plicanti E., Lai M., Quaranta P., Pistello M., Freer G.. Canonical fibroblast growth factors in viral infection. <i>Rev. Med. Virol.</i> , 2023, Vol. 33, no. 4, pp. 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. <i>Nature</i> , 1993, Vol. 362, no. 6417, pp. 248–250.	doi: 10.1038/362248a0.

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. <i>Braz. J. Infect. Dis.</i> , 2009, Vol. 13, pp. 375-382.	doi.org/10.1590/S1413-86702009000500013.
42.	-	Mourtzikoua A., Alepakia M., Stamoulic M., Pouliakisa A., Sklirisc A., Karakitsos P. Evaluation of serum levels of IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-2 and IL-4 in patients with chronic hepatitis. <i>Immunologia.</i> , 2014, Vol. 33, no. 16, pp. 41-50.	doi.org/ <a href="https://doi.org/10.1016/j.inmuno.2014.01.001">10.1016/j.inmuno.2014.01.001</a>
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. <i>J Hepatol.</i> , 2012, Vol. 56, no. 4, pp. 758-764.	doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.019.
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	doi: 10.1002/hep.27328.

		macrophage colony-stimulating factor are overexpressed in hepatitis C virus fibrosis and induce profibrotic macrophages that promote collagen synthesis by hepatic stellate cells. <i>Hepatology</i> , 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. <i>Sci. Rep.</i> , 2023, Vol. 13, no. 1, pp. 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. <i>Gastroenterology.</i> , 2004, Vol. 127, no. 3, pp. 997–1000.	doi: 10.1053/j.gastro.2004.07.041
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. <i>Am. J. Physiol.</i> , 1997, Vol. 273, pp. 322–332.	doi: 10.1152/ajpgi.1997.273.2.G322.
48.	-	Schwabe R.F., Brenner D.A.. Mechanisms of liver injury: TNF-a-induced liver injury:	<a href="https://doi.org/10.1152/ajpgi.00422.20054">doi.org/10.1152/ajpgi.00422.20054</a>

		role of IKK, JNK, ROS pathways. <i>Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.</i> , 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. <i>Journal of Immunology.</i> , 1999, Vol. 163, no. 11, pp. 6236–6243.	PMID: 10570316
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. <i>Cells</i> , 2023, Vol. 12, no. 16, pp. 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. <i>World J.</i>	doi: 10.3748/wjg.v12.i16.2563.

		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.	doi: 10.1016/j.imbio.2005.05.018.
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.	doi: 10.1073/pnas.161126098.
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.	doi: 10.1002/ijc.26003
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- $\gamma$ signal through the ERK pathway to inhibit HCV replication, independent of	doi: 10.1016/j.cyto.2018.06.006.

		type I IFN signaling. Cytokine., 2019, Vol. 124, e: 154439.	
56.	-	Wullaert A., van Loo G., Heyninck K., Beyaert R. Hepatic TNF signaling and NF-κB: effects on liver homeostasis and beyond. Endocrine Reviews, 2007, Vol. 28, no. 4, pp. 365-386.	doi.org/10.1210/er.2006-0031
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, pp. 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.	doi: 10.2174/1381612043382602
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.	doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00838.x.