

# ЭКСПРЕССИЯ ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА CXCR3 НА СУБПОПУЛЯЦИЯХ В-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Арсентьева Н.А.<sup>1</sup>, Кудрявцев И.В.<sup>2,3,4</sup>, Елезов Д.С.<sup>1</sup>,  
Семенов А.В.<sup>1</sup>, Эсауленко Е.В.<sup>5</sup>, Басина В.В.<sup>5</sup>, Тотолян Арег А.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Целью исследования стало количественное определение субпопуляций В-лимфоцитов: В1-, В2-, В-клеток памяти и CXCR3-положительных В-клеток в периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) (n = 19) и условно здоровых доноров (n = 32). Содержание субпопуляций В-лимфоцитов определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием комбинации моноклональных антител: CD5-FITC/CD27-PC7/CXCR3-APC/CD19-APC-AF700/CD45-APC-AF750. Общее количество В-лимфоцитов и их основных субпопуляций в крови больных ХВГС не отличалось от контрольной группы. Экспрессия хемокинового рецептора CXCR3 значительно возрастала на В-клетках всех субпопуляций больных ХВГС. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении CXCR3-положительных В-лимфоцитов в патогенез ХВГС.

*Ключевые слова:* гепатит С, В-лимфоциты, хемокины, CXCR3

## Адрес для переписки:

Арсентьева Наталья Александровна  
научный сотрудник лаборатории молекулярной  
иммунологии и сероэпидемиологии ФБУН НИИ  
эпидемиологии и микробиологии имени Пастера  
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.  
Тел./факс: 8 (812) 232-31-55.  
E-mail: arsentieva\_n.a@bk.ru

## Авторы:

Арсентьева Н.А. — научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург

Кудрявцев И.В. — к.б.н., старший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург; доцент кафедры фундаментальной медицины Дальневосточного федерального университета, г. Владивосток; доцент кафедры цитологии и гистологии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Елезов Д.С. — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и сероэпидемиологии ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург

Семенов А.В. — к.б.н., заведующий лабораторией иммунологии и эпидемиологии ВИЧ-инфекции ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург

Эсауленко Е.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург

Басина В.В. — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург

Тотолян Арег А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, заместитель директора по науке ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург

Поступила 27.05.2013

Отправлена на доработку 05.06.2013

Принята к печати 12.07.2013

# CXCR3 CHEMOKINE RECEPTOR EXPRESSION ON PERIPHERAL BLOOD B-CELL SUBSETS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

**Arsentieva N.A.<sup>a</sup>, Kudryavtsev I.V.<sup>b, c, d</sup>, Elezov D.S.<sup>a</sup>; Semenov A.V.<sup>a</sup>,  
Esaulenko E.V.<sup>e</sup>, Basina V.V.<sup>e</sup>, Totolian Areg A.<sup>a</sup>**

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

<sup>b</sup> Research Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences, North-West Branch, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>d</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>e</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Present study was aimed to perform a quantitative determination of B lymphocyte subpopulations, i.e., B1, B2, memory B cells and CXCR3-positive B cells in peripheral blood of nineteen patients with chronic hepatitis C (HCV) and thirty-two healthy blood donors. Phenotyping of B cell subsets was performed by means of flow cytometry, using a combination of specific monoclonal antibodies, i.e., CD5-FITC/CD27-PC7/CXCR3-APC/CD19-APC-AF700/CD45-APC-AF750. Total numbers of B-lymphocytes and their subpopulations in peripheral blood of HCV-infected patients did not differ from appropriate values in control group. Meanwhile, expression of CXCR3 chemokine receptor in HCV patients proved to be significantly increased in all subsets of B cells. These results suggest a possible involvement of CXCR3-positive B cells into pathogenesis of chronic HCV infection. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 5, pp 471-476)

**Keywords:** hepatitis C, B-cells, chemokines, CXCR3

## **Address for correspondence:**

Arsentieva Natalia A.  
Research Associate, Laboratory of Molecular  
Immunology and Seroepidemiology, L. Pasteur  
Research Institute of Epidemiology and Microbiology  
197101, Russian Federation, St. Petersburg,  
Mira str., 14.  
Phone: 7 (812) 232-31-55.  
E-mail: arsentieva\_n.a@bk.ru

## **Authors:**

Arsentieva N.A., Research Associate, Laboratory of  
Molecular Immunology and Seroepidemiology, L. Pasteur  
Research Institute of Epidemiology and Microbiology,  
St. Petersburg  
Kudryavtsev I.V., PhD (Biology), Senior Researcher,  
Department of Immunology, Research Institute of Experimental  
Medicine, Russian Academy of Medical Sciences, North-West  
Branch, St. Petersburg; Associate Professor, Department  
of Fundamental Medicine, Far Eastern Federal University,  
Vladivostok; Associate Professor, Department of Cytology and  
Histology, St. Petersburg State University, St. Petersburg  
Elezov D.S., Research Associate, Laboratory of Molecular  
Immunology and Seroepidemiology, L. Pasteur Research  
Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg  
Semenov A.V., PhD (Biology), Chief, Laboratory of HIV  
Immunology and Epidemiology, L. Pasteur Research Institute  
of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg  
Esaulenko E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief,  
Department of Adult Infectious Diseases and Epidemiology,  
St. Petersburg State Pediatric Medical University,  
St. Petersburg  
Basina V.V., Assistant Professor, Department of Adult  
Infectious Diseases and Epidemiology, St. Petersburg State  
Pediatric Medical University, St. Petersburg  
Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor,  
Corresponding Member, Russian Academy of Medical  
Sciences, Deputy Director, L. Pasteur Research Institute of  
Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg

Received 27.05.2013

Revision received 05.06.2013

Accepted 12.07.2013

## Введение

Вирусный гепатит С занимает одно из ведущих мест в структуре инфекционной заболеваемости. Характерной чертой гепатита С является высокая частота хронизации заболевания (до 80%), развитие цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и тяжелых внепеченочных проявлений [4]. В настоящее время зарегистрировано не менее 3% населения Земли инфицированного вирусом гепатита С (ВГС). За период с 2000 по 2010 г. в Российской Федерации число больных увеличилось вдвое и достигло 40,9 случаев на 100 тысяч населения [3].

ВГС содержит однонитевую линейную РНК, в таксономической иерархии принадлежит к роду *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae* [4]. ВГС относят к гепатотропным вирусам, однако он может инфицировать и иные клетки, в том числе мононуклеары периферической крови, преимущественно В-клетки [18]. С В-клеточным тропизмом вируса возможно связаны такие внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С (ХВГС) как смешанная криоглобулинемия, мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, аутоиммунный тиреоидит [12, 21]. Длительно персистирующая инфекция и сопровождающая ее постоянная антигенная стимуляция могут приводить к активации и пролиферации В-клеток, что связывают с аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями. Популяция В-клеток сама по себе неоднородна. В составе В-лимфоцитов выделяют субпопуляции В1 (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>), В2 (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>), а также В-клетки памяти (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>) [7]. В1-клетки ассоциируются с продукцией аутоантител и развитием аутоиммунных заболеваний [11]. Поведение субпопуляции В2-клеток при воспалительных заболеваниях, острых и хронических инфекциях крайне неоднозначно и может наблюдаться как увеличение, так и уменьшение их количества [8]. По сравнению с В1- и В2-клетками, В-клетки памяти наиболее чувствительны к антигенной стимуляции [13], так как взаимодействие рецептора CD27 с его лигандом на Т-клетках рассматривается в качестве одного из условий дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки [8].

При ХВГС активированные лейкоциты, в том числе и В-клетки, мигрируют в печень благодаря усиленной выработке провоспалительных хемокинов в очаге воспаления. От интенсивности выработки хемокинов и их состава зависит миграция лейкоцитов, несущих соответствующие хемокиновые рецепторы в ткани-мишени. Показана диагностическая значимость некоторых хемокинов и их рецепторов при ХВГС [2, 5, 6]. Хемокиновый рецептор CXCR3 и его лиганды – CXCL9 (Mig – монокин, индуцируемый интерфероном гамма), CXCL10 (IP-10 – белок 10, индуцируемый интерфероном гамма) и CXCL11 (ITAC – интерферон-индуцируемый

хемоаттрактант Т-клеток) – заслуживают особого внимания. Установлено, что повышение уровня CXCL10 в сыворотке крови пациентов является показателем негативного исхода стандартной противовирусной терапии (пегилированный интерферон и рибавирин) при ХВГС, вызванным ВГС 1-го генотипа [10]. Более того, установлена высокая корреляция между возрастом концентрации CXCL10, степенью воспаления печеночной паренхимы и стадией фиброза печени [20]. С другой стороны, большинство иммунокомпетентных клеток, присутствующих в печени больных ХВГС, несут на своей поверхности CXCR3 вне зависимости от исхода противовирусной терапии [20]. Поэтому значение CXCR3 и его лигандов в развитии гепатита С и их влиянии на исход противовирусной терапии, остается неясной. Возможно, уровень экспрессии CXCR3 на субпопуляциях В-клеток играет роль в патогенезе ХВГС.

Поскольку естественную элиминацию ВГС связывают с Т-клеточным иммунным ответом [1], большинство исследований посвящено роли Т-клеток в развитии ХВГС, тогда как данные о фенотипических и функциональных особенностях В-клеток очень ограничены. Таким образом, целью настоящего исследования стало количественное определение субпопуляций В-лимфоцитов: В1-, В2-, В-клеток памяти и CXCR3-положительных В-клеток в периферической крови больных ХВГС.

## Материалы и методы

В исследование были включены пациенты (n = 19) с подтвержденным диагнозом ХВГС и не подвергавшиеся терапии. Группу сравнения составили практически здоровые доноры (n = 32).

Анализ содержания субпопуляций В-лимфоцитов проводили методом проточной цитофлюориметрии с использованием следующей комбинации моноклональных антител (все антитела, кроме CXCR3, производства Beckman Coulter, США; CXCR3 – производства BioLegend, США), меченых флуорохромами: CD5-FITC (кат.№ А08932), CD27-PC7 (кат. № А54823), CXCR3-APC (кат. № 353708), CD19-APC-AF700 (кат. № А78837), CD45-APC-AF750 (кат. № А71119).

Цельную кровь окрашивали антителами в соответствии с рекомендациями производителя. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора VersaLyse (A09777), к 975 мкл которого *ex tempore* добавляли 25 мкл фиксирующего раствора IOTest 3 Fixative Solution (A07800), в соответствии с рекомендациями производителя. Анализ образцов проводили на проточном цитофлюориметре Navios™ (Beckman Coulter, США), оснащенном двумя диодными лазерами 488 и 638 нм. Для корректного исключения из зоны анализа клеток, которые не соответство-

вали по размерам и структуре неповрежденным лимфоцитам, вводили необходимые логические ограничения в гистограммы распределения частиц по малоугловому, боковому светорассеянию и CD45. Для каждого из образцов анализировали не менее 50000 лимфоцитов, отвечающих указанным выше условиям. Абсолютные значения были получены как в одноплатформенной (с помощью реагента FlowCount™ (Beckman Coulter, США)), так и в двухплатформенной (с использованием результатов гематологического анализа, полученных на гематологическом анализаторе Pentra 60 (HORIBA ABX, Франция)) системах. Математическую обработку данных проводили с использованием программ Navios™ Software v. 1.2 и Kaluza™ v. 1.2 (Beckman Coulter, США). Статистический анализ осуществляли с применением пакета прикладных программ GraphPad Prizm 6 (GraphPad Software, США). Для сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика содержания субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови больных ХВГС и условно здоровых доноров представлена в таблице 1.

Количественный анализ В-лимфоцитов и их субпопуляций: В1-, В2- и В-клеток памяти не выявил достоверных различий между группой больных ХВГС и контролем. Наши результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими, что количество общих В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>) в крови больных ХВГС не изменяется [16, 19]. Вместе с тем, некоторые авторы отмечают снижение уровня CD27<sup>+</sup>В-лимфоцитов при ХВГС, что может объясняться несколькими причинами. Во-первых, ранее отмечалось увеличение уровня апоптоза при активации В-клеток памяти, однако исследования последних лет показали, что данная популяция В-клеток устойчива к действию проапоптотических сигналов [14]. Другими причинами могут служить дифференцировка циркулирующих CD27<sup>+</sup>В-клеток в короткоживущие плазмобласты [16] и, наконец, направленная миграция этой популяции клеток в ткани печени [13].

При сохранении одинакового содержания В-лимфоцитов у больных ХВГС и здоровых лиц из контрольной группы, в периферической крови больных ХВГС отмечено возрастание относительного и абсолютного количества CXCR3-позитивных В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>) более чем в 3,3 раза ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с контрольной группой. Увеличение числа В-клеток, несущих хемокиновый рецептор CXCR3 было также ранее показано Oliviero и соавторами [12]. Во время хронической вирусной инфекции постоянная антигенная стимуляция В-клеток может привести к их истощению, что

проявляется в дефекте функций клеток и повышенной экспрессии ингибиторных и хемокиновых рецепторов, включая CXCR3 [2, 6, 15]. Этот рецептор необходим для миграции активированных лейкоцитов в очаг воспаления, что способствует развитию иммунной реакции, как считается, преимущественно опосредованной цитотоксическими лимфоцитами [17]. Однако в печени больных ХВГС обнаруживается повышенное содержание В-лимфоцитов, несущих CXCR3 [13]. В то же время при ХВГС усиление экспрессии CXCR3 на В-клетках не связано с увеличением ингибиторных рецепторов на В-лимфоцитах [16]. Предполагают, что усиление экспрессии CXCR3 зависит от репликации ВГС [16].

Увеличение содержания клеток, несущих CXCR3, наблюдалось среди всех изученных субпопуляций В-лимфоцитов больных ХВГС (см. 3-ю обложку – рис. 1). Относительное число CXCR3-позитивных В1-клеток (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>CXCR3<sup>+</sup>) увеличивалось в 3 раза ( $p < 0,05$ ), абсолютные значения достоверно не отличались от контрольной группы. Процентное количество CXCR3-позитивных В2-клеток (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>CXCR3<sup>+</sup>) возросло в 7 раз ( $p < 0,0001$ ) у больных ХВГС по сравнению с контрольной группой, однако абсолютное содержание этих клеток среди групп не различалось. Кроме того, показано относительное и абсолютное увеличение экспрессии CXCR3 на В-клетках памяти (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>) – в 2,9 и 3,7 раз, соответственно. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что на всех исследованных субпопуляциях В-лимфоцитов у больных ХВГС происходит достоверное усиление экспрессии хемокинового рецептора CXCR3.

На основании экспрессии CD27 – члена семейства рецептора TNF – различают две популяции В-клеток: CD27-позитивные В-клетки памяти и CD27-негативные наивные В-клетки [9]. В литературе описаны случаи увеличения экспрессии CXCR3 как на CD27<sup>+</sup>, так и на CD27<sup>-</sup> В-клетках [13, 16], однако среди наивных В-лимфоцитов не выделяли субпопуляции В1 и В2. Поэтому полученные в ходе проведенного исследования результаты существенно дополняют имеющиеся в настоящее время данные о роли различных субпопуляций В-клеток при ХВГС. Кроме того, можно утверждать, что экспрессия хемокинового рецептора CXCR3 (маркера активации) значительно возрастает на всех субпопуляциях В-клеток, что свидетельствует о вовлечении CXCR3-положительных В-лимфоцитов в патогенез ХВГС. Возможно, воздействие антигенов ВГС, приводящее к избыточной активации В-лимфоцитов без образования эффективного гуморального иммунного ответа, является одним из пусковых механизмов аутоиммунных осложнений при ХВГС.

**ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА В-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, Me (min-max)**

Субпопуляции В-лимфоцитов		Контроль (n = 32)	Больные ХВГС (n = 19)
В-клетки (CD45 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> )	%	11,62 (5,22-23,13)	11,74 (4,12-20,16)
	10 <sup>6</sup> /л	183,60 (97,28-333,0)	175,90 (44,60-351,30)
В1-клетки (CD45 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> CD27 <sup>-</sup> )	%	1,20 (0,11-4,86)	1,02 (0,17-2,60)
	10 <sup>6</sup> /л	23,48 (10,67-41,05)	14,79 (1,82-58,4)
В2-клетки (CD45 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> CD27 <sup>-</sup> )	%	7,10 (2,42-12,62)	7,36 (2,19-11,2)
	10 <sup>6</sup> /л	104,30 (54,29-213,7)	92,74 (23,7-246,6)
В-клетки памяти (CD45 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> CD27 <sup>+</sup> )	%	2,93 (1,13-5,45)	3,14 (0,83-7,11)
	10 <sup>6</sup> /л	41,94 (20,28-71,57)	52,75 (12,40-106,2)
CXCR3 <sup>+</sup> В-клетки (CD45 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup> )	%	0,60 (0,16-2,44)	1,98 (0,56-8,09)**
	10 <sup>6</sup> /л	8,60 (3,17-19,24)	29,38 (8,20-105,3)**
CXCR3 <sup>+</sup> В1-клетки (CD45 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> CD27 <sup>-</sup> CXCR3 <sup>+</sup> )	%	0,01 (0-0,12)	0,03 (0-0,58)*
	10 <sup>6</sup> /л	23,48 (10,67-41,05)	14,79 (1,82-58,40)
CXCR3 <sup>+</sup> В2-клетки (CD45 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> CD27 <sup>-</sup> CXCR3 <sup>+</sup> )	%	0,07 (0,01-1,15)	0,36 (0,05-3,22)**
	10 <sup>6</sup> /л	104,30 (54,29-213,70)	96,74 (23,70-246,60)
CXCR3 <sup>+</sup> В-клетки памяти (CD45 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> CD27 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup> )	%	0,28 (0,04-0,67)	0,83 (0,08-3,18)**
	10 <sup>6</sup> /л	3,44 (1,03-10,55)	12,75 (1,16-58,31)**

**Примечание.** Me – медиана, min – минимальные, max – максимальные значения; % от общего количества лимфоцитов; \* – p < 0,05; \*\* - p < 0,0001.

## Список литературы

1. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Тотолян А.А. Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С // Инфекция и иммунитет – 2012. – Т. 2, № 4. – С. 687-698.
2. Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С., Сысоев К.А., Якубовская Л.А., Шахманов Д.М., Тотолян А.А. Хроническая HCV-инфекция и экспрессия мРНК СС-хемокинов и их рецепторов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии – 2008. – № 4. – С. 73-78.
3. Онищенко Г.Г., Жебрун А.Б. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Справочник. – СПб: НИИЭМ им. Пастера, 2010. – 204 с.
4. Соринсон С.Н., Селиванов Н.А., Корочкина О.В. Гепатит С: механизмы многолетней персистенции вируса и фазы инфекционного процесса // Клиническая медицина. – 1997. – Т. 75, № 10. – С. 27-30.
5. Сысоев К.А., Чухловин А.Б., Тотолян А.А. Диагностическая роль определения хемокинов и их рецепторов при хроническом гепатите С // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 2. – С. 23-29.
6. 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.
7. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 255-268.

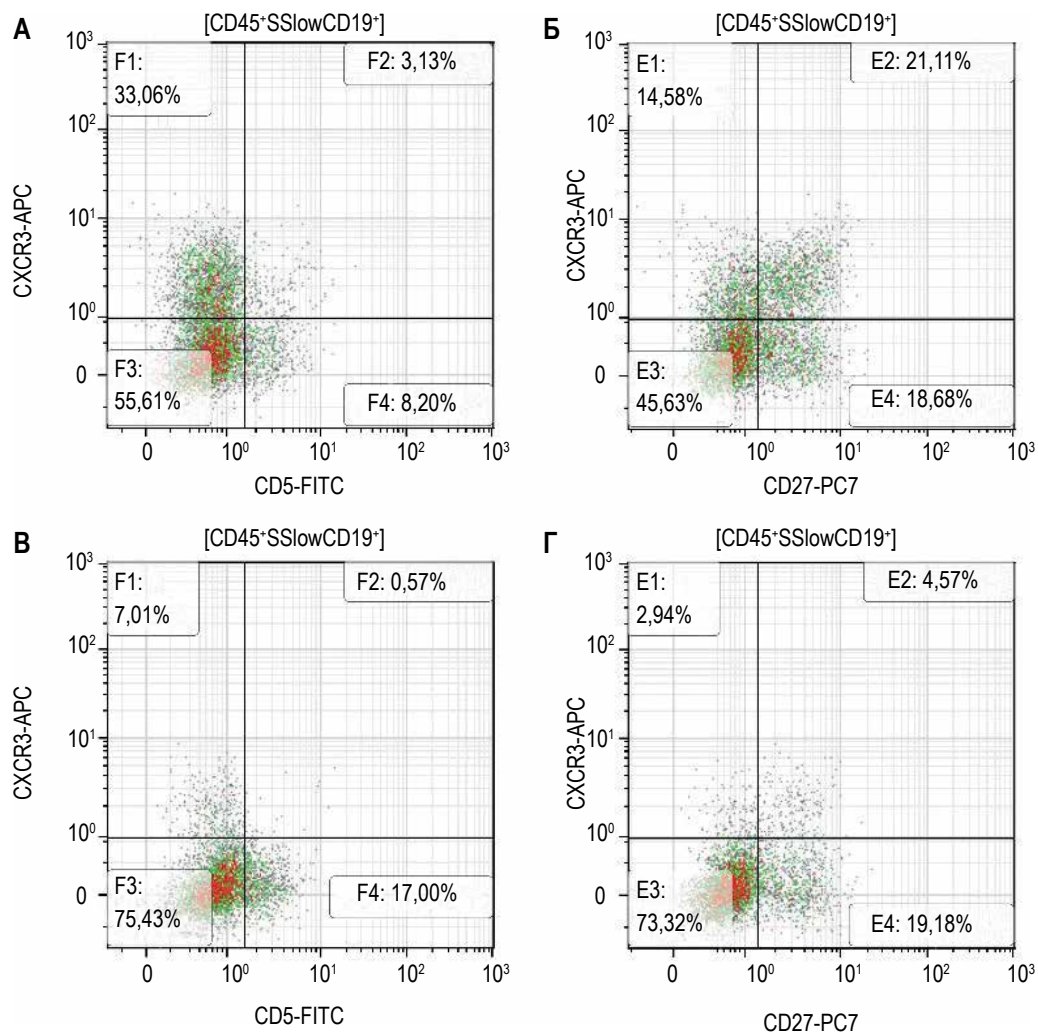
8. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Черешнев В.А. Цитометрический анализ в клинической иммунологии. — Екатеринбург: УрО РАН, 2011. — 220 с.

Ссылки 9-21 см. в References (стр. 476). See References for numbers 9-21 at p. 476

## References

1. Arsentieva N.A., Semenov A.V., Totolian A.A. Rol' polimorfizma genov tsitokinov pri virusnom gepatite C [The role of cytokine genes polymorphism in hepatitis C virus infection]. *Infektsiya i immunitet – Infection and Immunity*, vol. 2, no. 4, pp. 687-698.
2. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Chirskiy V.S., Sysoev K.A., Yakubovskaya L.A., Shakhmanov D.M., Totolian A.A. Hronicheskaya HCV-infektsiya i ekspressiya mRNK SS-khemokinov i ikh retseptorov [Chronic HCV-infection and expression of mRNA for CC-chemokines and their receptors]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii – Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology*, 2008, no. 4, pp. 73-78.
3. Onishchenko G.G., Zhebrun A.B. Virusnye gepatity v Rossiyskoy Federatsii: Spravochnik [Viral Hepatitis in the Russian Federation: Guide]. *St. Petersburg, L. Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology*, 2010. 204 p.
4. Sorinson S.N., Selivanov N.A., Korochkina O.V. Gepatit C: mekhanizmy mnogoletney persistentssii virusa i fazy infektsionnogo protsesssa [Hepatitis C: mechanisms of viral persistence and long-term phase of infection]. *Klinicheskaya meditsina – Clinical Medicine*, 1997, vol. 75, no. 10, pp. 27-30.
5. Sysoev K.A., Chukhlov A.B., Totolian A.A. Diagnosticheskaya rol' opredeleniya khemokinov i ikh retseptorov pri khronicheskom gepatite C [The diagnostic role of chemokines and their receptors under chronic hepatitis C]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika – Clinical Laboratory Diagnostic*, 2013, no. 2, pp. 23-29.
6. Sysoev K.A., Chukhlov A.B., Shakhmanov D.M., Zhdanov K.V., Totolian A.A. Profil' tsitokinov i khemokinov v plazme krovi patsientov s khronicheskim gepatitom C [Cytokines and chemokines in the blood plasma of patients with chronic hepatitis C]. *Infektsiya i immunitet – Infection and Immunity*, vol. 3, no. 1, pp. 49-58.
7. Haydukov S.V., Baydun L.A., Zurochka A.V., Totolian A.A. Standartizovannaya tekhnologiya «issledovanie subpopulyatsionnogo sostava limfotsitov perifericheskoy krovi s primeneniem protochnykh tsitofluorimetrov-analizatorov» [Standardisation technology “study of lymphocytes subpopulation in periferal blood using flow cytometry analyzer”]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, vol. 14, no. 3, pp. 255-268.
8. Haydukov S.V., Zurochka A.V., Chereshev V.A. Tsitometricheskiy analiz v klinicheskoy immunologii [Flow cytometry analysis in clinical immunology]. *Ekaterinburg, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2011. 220 p.
9. Agematsu K., Hokibara S., Nagumo H., Komiyama A. CD27: a memory B-cell marker. *Immunol. Today*, 2000, vol. 21, no. 5, pp. 204-206.
10. Apolinario A., Diago M., Lo Iacono O. Increased circulating and intrahepatic T-cell-specific chemokines in chronic hepatitis C: relationship with the type of virological response to peginterferon plus ribavirin combination therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, vol. 19, pp. 551-562.
11. Becker H., Weber C., Storch S., Federlin K. Relationship between CD5<sup>+</sup> B-lymphocytes and the activity of systemic autoimmunity. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1990, vol. 56, no. 2, pp. 219-225.
12. Galossi A., Guarisco R., Bellis L., Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2007, vol. 16, no. 1, pp. 65-73.
13. Mizuochi T., Ito M., Saito K., Kunimura T., Morohoshi T., Momose H., Hamaguchi I., Takai K., Iino S., Suzuki M., Mochida S., Ikebuchi K., Yamaguchi K. Possible recruitment of peripheral blood CXCR3<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> CD19<sup>+</sup> B cells to the liver of chronic hepatitis C patients. *J. Interferon Cytokine research*, 2010, vol. 30, no. 4, pp. 243-251.
14. Mizuochi T., Ito M., Takai K., Yamaguchi K. Peripheral blood memory B cells are resistant to apoptosis in chronic hepatitis C patients. *Virus. Res.*, 2011, vol. 155, pp. 349-351.
15. Moir S., Ho J., Malaspina A., Wang W., DiPoto A.C. Evidence for HIV-associated B cell exhaustion in a dysfunctional memory B cell compartment in HIV-infected individuals. *J. Exp. Med.*, 2008, vol. 205, pp. 1797-1805.
16. Oliviero B., Cerino A., Verchetta S., Paudice E., Pai S., Ludovisi S., Zaramella M., Michelone G., Pugnale P., Negro F., Barnaba V., Mondelli M.U. Enhanced B-cell differentiation and reduced proliferative capacity in chronic hepatitis C and chronic hepatitis B virus infections. *J. Hepatol.*, 2011, vol. 55, pp. 53-60.
17. Oo Y.H., Shetty S., Adams D.H. The role of chemokines in the recruitment of lymphocytes to the liver. *Immunol. Liver Dis.*, 2010, vol. 28, pp. 31-44.
18. Pal S., Sullivan D.G., Kim S., Lai K.K., Kae J. Productive replication of hepatitis C virus in perihepatic lymph nodes *in vivo*: implications of HCV lymphotropism. *Gastroenterol.*, 2006, vol. 130, no. 4, pp. 1107-1116.
19. Racanelli V., Frassanito M.A., Leone P., Galiano M., De Re V. Antibody production and *in vitro* behavior of CD27-defined B-cell subsets: persistent hepatitis C virus infection changes the rules. *J. Virol.*, 2006, vol. 80, pp. 3923-3934.
20. Zeremski M., Petrovic L.M., Chiriboga L. Intrahepatic levels of CXCR3-associated chemokines correlate with liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2008, vol. 48, no. 5, pp. 1440-1450.
21. Zignego A.L., Giannini C., Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World J. Gastroenterol.*, 2007, vol. 13, no. 17, pp. 2467-2478.

**ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ «ЭКСПРЕССИЯ ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА CXCR3 НА СУБПОПУЛЯЦИЯХ В-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С» (АВТОРЫ: АРСЕНТЬЕВА Н.А., КУДРЯВЦЕВ И.В., ЕЛЕЗОВ Д.С., СЕМЕНОВ А.В., ЗСАУЛЕНКО Е.В., БАСИНА В.В., ТОТОЛЯН АРЕГ А.) (с. 471-476)**



**Рисунок 1. Пример гистограмм распределения хемокинового рецептора CXCR3 на субпопуляциях В-клеток: В1 (CD45<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>), В2 (CD45<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>) и В-клеток памяти (CD45<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>) у больных ХВГС (АБ) и практически здоровых доноров (ВГ)**