

СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ IL-10, IL-4, TNF У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ФИБРОЗА

УСЫЧЕНКО Е.Н., УСЫЧЕНКО Е.М., БАЖОРА Ю.И.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №1. – С. 50-58.

IMMUNE STATUS AND GENE POLYMORPHISM OF CYTOKINES IL-10, IL-4, TNF IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON THE DEGREE OF FIBROSIS

USYCHENKO E.N., USYCHENKO E.M., BAZHORA Y.I.

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Vestnik VGMU. 2017;16(1):50-58.

Резюме.

Цель – изучить полиморфизм генов IL-10 (G1082A), IL-4 (C589T) и TNF α (G308A) и показателей клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+) у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) и здоровых лиц, принадлежащих к этнически однородной группе жителей Одесского региона, а также выявление возможной взаимосвязи определенных генотипов и степени фиброза печени.

Материал и методы. Обследовано 100 пациентов с ХГС. В группу контроля вошли 30 человек, не имеющих заболеваний гепатобилиарной системы. Использованы традиционные методы диагностики, предусмотренные действующим протоколом. Полиморфизм изучался при помощи амплификации соответствующих участков генома методом ПЦР. Структура использованных праймеров описана в базе GenBank. Оценка морфологических изменений в печени (степень активности и выраженность фибротических изменений) определяли по шкале METAVIR с использованием неинвазивного метода Fibrotest.

Результаты. Установлен определенный уровень статистической значимости определенных генотипов цитокинов, показателей клеточного иммунитета и степени фиброза печени. У пациентов с гомозиготным генотипом CC IL-4 отмечаются меньшие фибротические изменения в печени, чем у носителей гомозиготного генотипа TT ($p < 0,01$).

У пациентов с гомозиготным генотипом GG TNF α отмечается меньшая степень фиброза печени, чем у носителей гомозиготного генотипа AA ($p < 0,01$). У пациентов с меньшими изменениями показателей клеточного иммунитета (снижение содержания CD3+, CD4+, CD16+, CD19+) отмечается меньшая степень фиброза печени ($p < 0,01$). У пациентов с более высоким содержанием CD8+ отмечается более выраженный фиброз печени ($p < 0,01$).

Заключение. Наличие взаимосвязи степени фиброза печени и определенных генотипов IL-4 и TNF α позволяет использовать полученную информацию как один из критериев быстроты прогрессирования фибротических процессов печени. Выраженность изменений показателей клеточного иммунитета является дополнительным критерием степени морфологических нарушений в печеночной ткани.

Ключевые слова: хронический гепатит С, полиморфизм генов, фиброз печени, клеточный иммунитет.

Abstract.

Objectives. To study gene polymorphisms of IL-10 (G1082A), IL-4 (C589T) and TNF α (G308A) and cellular immunity indices (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+) in patients with chronic hepatitis C (CHC) and healthy persons belonging to the ethnically homogeneous group of the Odessa region residents, as well as to identify possible association of certain genotypes and the degree of liver fibrosis.

Material and methods. The study included 100 patients with CHC. The control group consisted of 30 people having

no diseases of the hepatobiliary system. Traditional diagnostic methods stipulated by the protocol in effect were used. Polymorphism was studied using amplification of the corresponding regions of the genome by PCR method. The structure of the primers used was described in the data base GenBank. The evaluation of morphological changes in the liver (the degree of activity and the severity of fibrotic changes) was made according to METAVIR scale using a noninvasive method Fibrotest.

Results. A certain level of statistical significance of certain genotypes of cytokines, cellular immunity indices and the degree of liver fibrosis was established. Patients with the homozygous CC genotype IL-4 had smaller fibrotic changes in the liver compared to the carriers of the homozygous TT genotype ($p < 0,01$).

Patients with the homozygous genotype GG TNF α had a lower degree of liver fibrosis in comparison with the carriers of the homozygous genotype AA ($p < 0,01$). Patients with smaller changes in cellular immunity indices (reduction of CD3+, CD4+, CD16+, CD19+) had a lower degree of liver fibrosis ($p < 0,01$). Patients with higher levels of CD8 + had a higher degree of liver fibrosis ($p < 0,01$).

Conclusions. The presence of an interconnection between the degree of liver fibrosis and certain genotypes of IL-4 and TNF α allows to use the received information as a criterion of the progression speed of fibrotic processes in the liver. The expressiveness of the changes in cellular immunity indices is an additional criterion of the degree of morphological disturbances in the liver tissue.

Key words: chronic hepatitis C, gene polymorphism, liver fibrosis, cell-mediated immunity.

В настоящее время установлено, что на прогрессирование и исходы HCV-инфекции оказывает влияние ряд факторов: внешний фактор (патоген), механизм развития фенотипа с преобладающим влиянием цитотоксических Т-клеток, регуляторных Т-клеток или естественных киллеров, а также генотипические особенности пациента [1, 2, 3].

Одним из механизмов длительной персистенции вирусной инфекции является способность HCV к угнетающему влиянию на врожденный (иннантный) иммунитет, что приводит к функциональной недостаточности клеток, которые играют основную роль в элиминации вирусов – дендритные клетки, макрофаги, естественные киллеры и другие [4, 5].

Функциональная недостаточность иннантного иммунитета тесно связана с подавлением клеток адаптивного иммунитета – HCV специфических CD8+ Т-лимфоцитов. При персистирующих вирусных инфекциях происходит расщепление фенотипа CD8+Т-специфических клеток. При этом на клеточном уровне сохраняются функции цитотоксичности и дегрануляции, продукция цитокинов значительно угнетается [4, 6].

Очевидно, что хронический инфекционный процесс развивается вследствие нарушений не в одном, а в нескольких компонентах иммунной системы. Известно, что среди факторов иннантного иммунитета НК – клетки играют ключевую роль в элиминации вирусов.

Кроме того, установлено, что важнейшей функцией НК – клеток является способ-

ность продуцировать цитокины IL-1, IL-2, IL-3, IL-8, TNF α , IFN α , β , γ , что позволяет расценивать эти клетки как важнейший регулятор врожденного и адаптивного иммунитета [7, 8, 9].

Одним из факторов развития фиброза является интенсивный Т-киллерный ответ. В исследованиях ряда авторов показано определенное соответствие между изменениями в крови содержания и функционального состояния ЕК и ЕКТ и стадиями фиброзных изменений в печени [10, 11, 12].

Проведенные исследования по изучению особенностей иммунного ответа у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) показали, что клеточный иммунный ответ играет ведущую роль не только в элиминации вирусов, но и в процессе хронизации HCV – инфекции.

При этой многие авторы отмечают, что дисбаланс продукции цитокинов Th1\Th2 клетками занимает важнейшее место в иммуногенезе хронических гепатитов [3, 4, 13].

В последние годы установлено, что в формировании иммунного ответа важнейшее место принадлежит полиморфным генам цитокинов и генам их рецепторов. В связи с этим продолжают исследования по выявлению генетических маркеров, которые связаны с индивидуальной реактивностью организма на воздействие вирусов гепатита С и В, и которые позволяют прогнозировать скорость прогрессирования фиброза и устойчивость ответа на противовирусную терапию [14, 15, 16].

Показано, что уровень продукции цито-

кинов и их антагонистов, уровень экспрессии рецепторов к тому или иному цитокину определяются унаследованным человеком набором аллельных вариантов генов цитокинов и генов их рецепторов [17, 18].

Особый интерес представляет изучение у пациентов с ХГС транскрипционного контроля гена IL-10, так как он играет основную роль в регуляции воспаления и иммунного ответа. Установлено, что IL-10 ингибирует синтез цитокинов, которые продуцируются Th1: IL-1, IL-2, IL-6, TNF α , IFN γ .

Под влиянием IL-10 подавляется клеточный иммунитет, который регулируется Т-хелперами первого типа и стимулируется гуморальный иммунитет (19, 20, 21). Кроме того, показано, что IL-10 выполняет важную функцию блокады фиброзных изменений в печени [10, 14, 22].

Ген IL-10 отличается высокой степенью полиморфизма. В гене идентифицировано более 100 полиморфных локусов, расположенных в экзонах, интронах и в области промотора [23, 24].

В исследованиях ряда авторов установлено значение полиморфизмов -592 A\C, -1082 G\A, -819 T\C на предрасположенность к гепатиту С, влияние на исход заболевания, а также в ответ на противовирусную терапию [14, 25].

IL-4 является ведущим противовоспалительным цитокином, который ограничивает распространенность и интенсивность воспаления. Дефицит IL-4 способствует увеличению интенсивности воспалительных реакций, активации апоптоза гепатоцитов и моноклеарных клеток и, как следствие, прогрессированию процесса. Вероятно, структурный полиморфизм в области промотора влияет на специфичность связывания факторов транскрипции [26, 27].

TNF α – полифункциональный цитокин, который регулирует процессы воспаления, стимулирует фагоцитарную и цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, активность Т-хелперов и участвует в регуляции апоптоза [14, 28].

Таким образом, в развитии фиброгенеза существенное значение имеют не только генетические факторы вирусов гепатита С и В, но и самого пациента. При этом на течение и исходы хронических вирусных гепатитов оказывает влияние, вероятно, наличие полиморфизма не в одном, а в нескольких генах и опре-

деленная их комбинация [22, 29].

Цель исследования – определение взаимосвязи между полиморфизмом генов IL-4, IL-10, TNF α у пациентов с ХГС и рядом иммунологических показателей в зависимости от степени фиброза печени.

Материал и методы

Обследовано 100 пациентов с ХГС, возраст которых варьировал от 18 до 62 лет. Средний возраст всех пациентов составил $42 \pm 3,08$ года. Пациенты, включенные в данное исследование, находятся на диспансерном учете в гепатоцентре КП «Одесская городская клиническая инфекционная больница». Все пациенты, включенные в исследование, проживают в Одесском регионе, в группах исследования лиц мужского пола было 44%, а лиц женского пола – 56%. Длительность болезни не превышает 10 лет.

Группа контроля представлена 30 практически здоровыми лицами, их средний возраст составляет $32 \pm 1,05$ года. Количество лиц женского и мужского пола было одинаковым (15 человек).

Для подтверждения диагноза хронического гепатита С были использованы: традиционные биохимические тесты (повышение общего билирубина с преобладанием прямой фракции, увеличение активности АЛАТ и АсАТ) и основные серологические маркеры (анти-НСV-IgM, качественное и количественное определение РНК НСV с помощью ПЦР, а также генотипа вируса).

Оценивание имеющихся морфологических изменений в печеночной ткани пациента (степень фибротических изменений и активность патологического процесса) проводилось по шкале METAVIR с применением неинвазивной методики Fibrotest. Степень фиброза определялась в соответствии с уровнем таких показателей, как АсАт, АЛАт, альфа2макроглобулин, ГГТ, аполипопротеин А1, гаптоглобин, общий билирубин.

Молекулярно-генетические исследования включали определение полиморфизма генов IL-10 (G1082A), IL-4 (C589T), TNF α (G308A). Выделение ДНК осуществлялось с помощью «ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь» (НПФ «Литех», РФ). Далее полиморфизм изучался с применением амплификации участков генома

с использованием ПЦР. Использованы структура праймеров и температурных циклов, описанные в соответствующей литературе и геномной базе данных. Молекулярно-генетические исследования обследуемых пациентов проводились на базе немецкого диагностического центра им. Св. Павла (г. Одесса) (табл. 1).

Определение субпопуляций Т и В лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+) проводилось иммунофлюоресцентным методом с помощью набора моноклональных и поликлональных антител для установления дифференциальных антигенов лимфоцитов человека на иммунофлюоресцентном микроскопе «Евростар».

Полученные результаты иммунологических исследований обработаны методами вариационной статистики с помощью программы Excel. Результаты приведены в виде средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической ($\pm m$). С целью выявления корреляционных зависимостей между отдельными показателями был применен коэффициент корреляции Спирмена.

Распределение генотипов по изученным полиморфным локусам проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Частоты аллелей и генотипов в группах сравнивали с применением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на не-

прерывность при числе степеней свободы, равном 1.

Результаты и обсуждение

При исследовании аллельного полиморфизма IL-10 (G1082A), IL-4 (C589T) и TNF α (G308A) выявлены определенные различия в исследуемой и контрольной группах (рис. 1-3).

У здоровых лиц значительно преобладал гомозиготный генотип CC IL-4 (C589T). У пациентов с ХГС также отмечалось его преобладание, но в значительно меньшей его степени ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,77$). Кроме того, у пациентов ХГС значительно чаще встречался гетерозиготный генотип СТ IL-4 (C589T) ($p < 0,05$, $\chi^2 = 6,78$). У здоровых лиц частота аллели С составила 0,9; аллели Т – 0,1. У пациентов с ХГС – соответственно 0,81 и 0,19.

У здоровых людей преобладал гомозиготный генотип CC IL-10 (1082G/A) ($p < 0,05$, $\chi^2 = 9,33$). При исследовании полиморфизма IL-10 (1082G/A) у пациентов с ХГС установлено преобладание гетерозиготной аллели (комбинация GA у 53% пациентов с ХГС) ($p < 0,05$, $\chi^2 = 6,44$). У здоровых лиц частота аллели G составила 0,6; аллели A – 0,4. У пациентов с ХГС – соответственно 0,46 и 0,54.

При изучении аллельного полиморфиз-

Таблица 1 – Характеристики полиморфизмов генов

Ген	Полиморфизм	Название праймера	Нуклеотидная последовательность
IL-10	G1082A	rs1800896	5'-CCT ATC CCT ACT TCC CCT-3'
IL-4	C589T	rs2243250	5'-TAAACTTGGGAGAACATGGT-3'
TNF α	G308A	rs1800620	5'-AGG CAA TAG GTT TTG AGG GC-3'

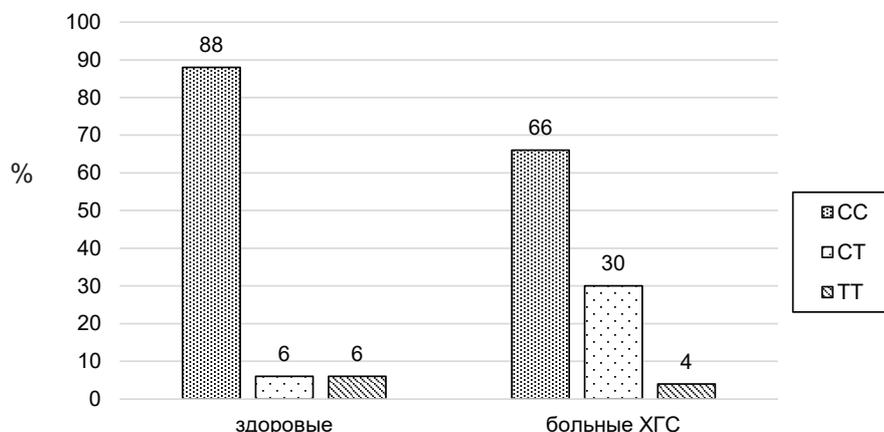


Рисунок 1 – Распределение частоты встречаемости генотипов IL-4 (C589T) у пациентов с ХГС и здоровых лиц.

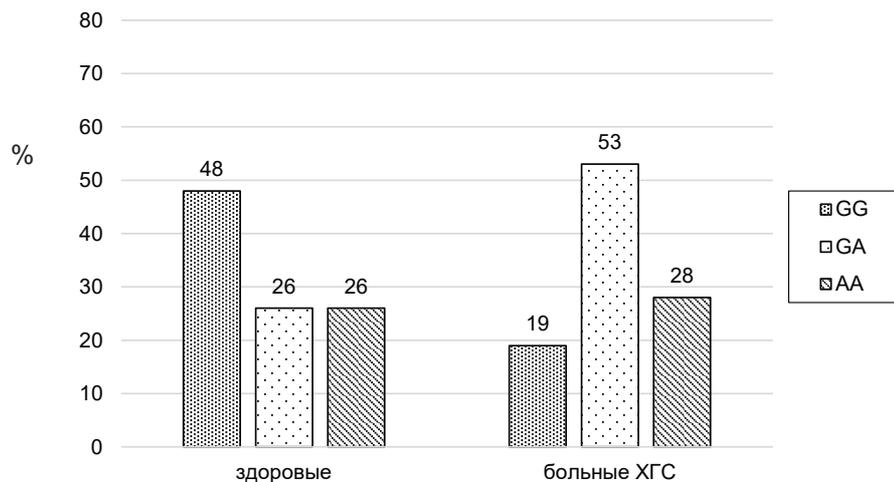


Рисунок 2 – Распределение частот встречаемости генотипов IL-10 (1082G/A) у пациентов с ХГС и здоровых людей.

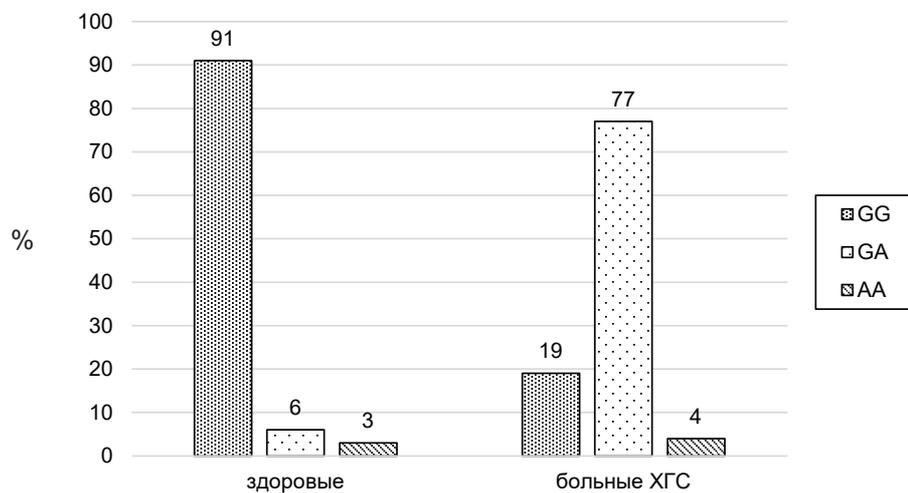


Рисунок 3 – Распределение частот встречаемости генотипов TNF alpha (G308A) у пациентов с ХГС и здоровых людей.

Таблица 2 – Иммунологические показатели у пациентов с ХГС и здоровых людей (M±m)

Показатели	Пациенты с ХГС, n=100	Здоровые люди, n=30
CD3+, %	32,29±4,66 ⁺	71,81±4,50
CD4+, %	27,97±4,49 ⁺	41,22±4,92
CD8+, %	24,07±4,28 ⁺	20,51±4,04
CD16+, %	7,89±2,70 ⁺	14,14±3,48
CD19+, %	15,29±3,60 ⁺	10,83±3,12

ма TNFα (G308A) в контрольной группе выявлено преобладание гомозиготного типа генотипа GG TNFα (G308A) у 91% ($p < 0,05$, $\chi^2 = 50,88$). У пациентов с ХГС отмечалось преобладание гетерозиготной аллели GA (77%) ($p < 0,05$, $\chi^2 = 47,88$). У здоровых людей частота аллели G составила 0,93; аллели A – 0,07. У па-

циентов с ХГС – соответственно 0,58 и 0,42.

Результаты исследования ряда показателей иммунологического статуса у пациентов с ХГС и здоровых людей представлены в таблице 2.

Для оценки ассоциации выраженности изменений печеночной ткани, показателей

Таблица 3 – Корреляционные связи между иммунологическими показателями, различными генотипами цитокинов и степенью фиброза печени у больных ХГС

	IL 4	IL 10	TNF	F	CD ₃₊	CD ₄₊	CD ₈₊	CD ₁₆₊	CD ₁₉₊
IL 4	1	-0,005	-0,285**	0,501**	-0,288**	-0,182	0,097	-0,047	0,094
IL 10	-0,005	1	0,023	0,059	-0,054	-0,032	-0,007	-0,006	0,08
TNF	-0,285**	0,023	1	-0,392**	0,168	0,052	-0,111	0,136	-0,151
F	0,501**	0,059	-0,392**	1	-0,472**	-0,295**	0,319**	-0,346**	0,294**
CD ₃₊	-0,288**	-0,054	0,168	-0,472**	1	0,627**	-0,535**	0,59**	-0,622**
CD ₄₊	-0,182	-0,032	0,052	-0,295**	0,627**	1	-0,622**	0,656**	-0,666**
CD ₈₊	0,097	-0,007	-0,111	0,319**	-0,535**	-0,622**	1	-0,72**	0,697**
CD ₁₆₊	-0,047	-0,006	0,136	-0,346**	0,59**	0,656**	-0,72**	1	-0,7**
CD ₁₉₊	0,094	0,08	-0,151	0,294**	-0,622**	-0,666**	0,697**	-0,7**	1

клеточного звена иммунитета и аллельного полиморфизма генов все пациенты были разделены на три подгруппы: с отсутствующим или минимальным фиброзом (F0-F1) – 46%, умеренным фиброзом (F2) – 31% и с выраженным фиброзом (F3) – 23%.

Взаимосвязь фиброза печеночной ткани, показателей звена клеточного иммунитета и аллельного полиморфизма изучаемых генотипов оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (табл. 3).

Установлено наличие следующих корреляционных связей:

– прямая корреляционная связь между степенью фиброза и генотипами IL-4, $p < 0,01$ (меньшая степень фиброза отмечается у носителей генотипа CC, большая степень фиброза – у носителей генотипа TT);

– обратная корреляционная связь между степенью фиброза и генотипами TNF α , $p < 0,01$ (меньшая степень фиброза отмечается у носителей генотипа GG, большая степень фиброза – у носителей генотипа AA);

– обратная корреляционная связь между степенью фиброза и относительным содержанием CD3+, CD4+, CD16+, CD19+, $p < 0,01$ (у пациентов с большей степенью фиброза отмечается меньшее содержание вышеуказанных клеток);

– прямая корреляционная связь между степенью фиброза и относительным содержанием CD8+, $p < 0,01$ (у пациентов с большей степенью фиброза отмечается более высокое содержание этих клеток).

Заключение

Наличие взаимосвязи степени фиброза печени и определенных генотипов IL-4 и TNF α позволяет использовать полученную информацию как один из критериев быстроты прогрессирования фибротических процессов печени. Выраженность изменений показателей клеточного иммунитета является дополнительным критерием степени морфологических нарушений в печеночной ткани.

1. У пациентов с гомозиготным генотипом CC IL-4 отмечаются меньшие фибротические изменения в печени, чем у носителей гомозиготного генотипа TT ($p < 0,01$).

2. У пациентов с гомозиготным генотипом GG TNF α отмечается меньшая степень фиброза печени, чем у носителей гомозиготного генотипа AA ($p < 0,01$).

3. У пациентов с меньшими изменениями показателей клеточного иммунитета (снижение содержания CD3+, CD4+, CD16+, CD19+) отмечается меньшая степень фиброза печени

($p < 0,01$).

4. У пациентов с более высоким содержанием CD8+ отмечался более выраженный фиброз печени ($p < 0,01$).

Таким образом, комплексный подход к обследованию пациентов с ХГС с применением не только генетических, но и иммунологических критериев позволит составить более полную картину о степени изменений печеночной ткани, составить индивидуальные критерии необходимой терапии.

Литература

- Ивашкин, В. Т. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени / В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 2. – С. 8–13.
- Маев, И. В. Хронический вирусный гепатит С – этиология, патогенез, лечение / И. В. Маев, Т. Е. Полунина, Е. В. Полунина // Клин. медицина. – 2009. – Т. 87, № 11. – С. 12–17.
- Имунопатогенез вирусного гепатита С. Иммунологические маркеры прогрессирования заболевания / Ю. В. Лобзин [и др.] // Журн. микробиологии. – 2007. – № 6. – С. 75–84.
- Ивашкин, В. Т. Иммунная система и повреждения печени при хроническом гепатитах В и С / В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 6. – С. 4–10.
- Liver sinusoidal endothelial cells veto CD8 T cell activation by antigen – presenting dendritic cell / F. A. Schildberg [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2008 Apr. – Vol. 38, N 4. – P. 957–967.
- Особенности цитокинового профиля и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных хроническими вирусными гепатитами В и С в сопоставлении с выраженностью морфологических изменений печени / А. С. Лазарева [и др.] // Терапевт. архив. – 2009. – Т. 81, № 4. – С. 55–60.
- Сепиашвили, Р. И. Физиология естественных киллеров / Р. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова. – М.: Медицина-Здоровье, 2005. – 456 с.
- Natural killers cell functional dichotomy in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C virus infection / B. Olivero [et al.] // Gastroenterology. – 2009 Sep. – Vol. 137, N 3. – P. 1551–1160.
- Соотношение субпопуляций ЕК/ЕКТ как прогностический критерий хронического гепатита С / И. П. Балмасова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 340–343.
- Wynn, T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T. A. Wynn // J. Pathol. – 2008 Jan. – Vol. 214, N 2. – P. 199–210.
- CD56+ лимфоциты и иммунопатогенез хронического гепатита С / Е. С. Малова [и др.] // Иммунология. – 2010. – Т. 31, № 6. – С. 310–314.
- Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при хронических диффузных заболеваниях печени, ассоциированных с HCV-инфекцией / Т. С. Морозова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 70.
- Собчак, Д. М. Оценка показателей реактивности иммунной системы у больных хроническим гепатитом С / Д. М. Собчак, О. В. Корочкина // Терапевт. архив. – 2008. – Т. 80, № 2. – С. 61–66.
- Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени / Л. И. Николаева [и др.] // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2012. – № 5. – С. 7–13.
- Тихонова, Н. Ю. Значение аллельных вариантов гена интерлейкина-28В при хроническом вирусном гепатите С / Н. Ю. Тихонова, Э. З. Бурневич, Т. Н. Краснова // Терапевт. архив. – 2013. – Т. 85, № 12. – С. 106–113.
- Имуногенетические предикторы быстрого вирусологического ответа на противовирусную терапию больных хроническим гепатитом С / Н. Д. Юшук [и др.] // Терапевт. архив. – 2012. – Т. 84, № 11. – С. 11–16.
- Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
- Разработка методов для проведения широкомасштабных исследований полиморфизма генов, регулирующих различные компоненты иммунного ответа / И. В. Сергеев [и др.] // Физиология и патология иммун. системы. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 21–26.
- The IL-10 and IFN-gamma pathways are essential to the potent immunosuppressive activity of cultured CD8+ NKT-like cells / L. Zhai [et al.] // Genome Biol. – 2008. – Vol. 9, N 7. – P. R119.
- Полиморфизм генов – модификаторов иммунного ответа при заболеваниях печени различной этиологии / И. А. Гончарова [и др.] // Мед. генетика. – 2010. – Т. 9, № 12. – С. 20–24.
- Impact of genetic concentrative nucleoside transporter variants on peg-interferon/ribavirin therapy response and ribavirin serum levels in Hepatitis C patients / M. Rau [et al.] // J. Hepatol. – 2012 Apr. – Vol. 56. – P. S455–S456.
- IL28b genetic variants and gender are associated with spontaneous clearance of Hepatitis C virus infection / H. Y. Rao [et al.] // J. Viral. Hepat. – 2012 Mar. – Vol. 19, N 3. – P. 173–181.
- Полиморфизм -627С>А гена интерлейкина 10: анализ ассоциаций с сердечно-сосудистыми заболеваниями // О. Е. Мустафина [и др.] // Мед. генетика. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 12–17.
- Полиморфизм одиночных нуклеотидов в генах цитокинов и их рецепторов: биологический эффект и методы идентификации / Д. Д. Абрамов [и др.] // Иммунология. – 2011. – № 5. – С. 275–280.
- Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan / M. S. Afzal [et al.] // J. Infect. Dev. Ctries. – 2011 Jul. – Vol. 5, N 6. – P. 473–479.
- Генетические факторы подверженности к хронизации вирусного гепатита и фиброзу печени / И. А. Гончарова [и др.] // Молекуляр. биология. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 238–241.
- Хаитов, Р. М. Иммунология: атлас / Р. М. Хаитов, А. А. Ярилин, Б. В. Пинегин. – М.: ГЭОТАР-Медиа,

2011. – 624 с.

28. Tumor necrosis factor-alpha promoter gene polymorphism affects the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B / D. Lee [et al.] // J. Hepatol. – 2010 Apr. – Vol. 52, N 1. – P. S223–

S224.

29. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection / E. Patin [et al.] // Gastroenterology. – 2012 Nov. – Vol. 143, N 5. – P. 1244–1252.

Поступила 20.01.2017 г.

Принята в печать 13.02.2017 г.

References

- Ivashkin VT. Mechanisms of immune tolerance and pathology of a liver. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2009;19(2):8-13. (In Russ.)
- Maev IV, Polunina TE, Polunina EV. A chronic viral hepatitis With - an etiology, a pathogenesis, treatment. Klin Meditsina. 2009;87(11):12-7. (In Russ.)
- Lobzin YuV, Nikitin VYu, Mitin YuA, Sukhina IA, Tsygan VN. Immunopathogenesis of viral hepatitis C. Immunological markers of disease progression. Zhurn Mikrobiologii. 2007;(6):75-84. (In Russ.)
- Ivashkin VT. Immune system and injuries of a liver at chronic hepatitis B and C. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2009;19(6):4-10. (In Russ.)
- Schildberg FA, Hegenbarth SI, Schumak B, Scholz K, Limmer A, Knolle PA. Liver sinusoidal endothelial cells veto CD8T cell activation by antigen – presenting dendritic cell. Eur J Immunol. 2008 Apr;38(4):957-67. doi: 10.1002/eji.200738060.
- Lazareva AS, Volchkova EV, Umbetova KT, Chulanov VP, Parkhomenko YuG, Kiselevskiy MV, i dr. Features of a tsitokinovy profile and subpopulation structure of lymphocytes of a peripheral blood at patients with a chronic viral hepatitis In and With in comparison to expression of morphological changes of a liver. Terapevt Arkhiv. 2009;81(4):55-60. (In Russ.)
- Sepiashvili RI, Balmasova IP. Physiology of natural killers. Moscow, RF: Meditsina-Zdorov'e; 2005. 456 p. (In Russ.)
- Oliviero B, Varchetta S, Paudice E, Michelone G, Zaramella M, Mavilio D, et al. Gastroenterology. 2009 Sep;137(3):1151-60, 1160.e1-7. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.047.
- Balmasova IP, Yushchuk ND, Znoyko OO, Shmeleva EV, Dunda NI, Eremina OF, i dr. Ratio of subpopulations of EK/EKT as prognostic criterion of chronic hepatitis C. Allergologiya Immunologiya. 2009;10(3):340-3. (In Russ.)
- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol. 2008 Jan; 214(2): 199–210. doi: 10.1002/path.2277.
- Malova ES, Yushchuk ND, Balmasova IP, Shmeleva EV. CD56 + lymphocytes and immunopathogenesis of chronic hepatitis C. Immunologiya. 2010;31(6):310-4. (In Russ.)
- Morozova TS, Grishina IF, Postnikova TN, Gurikova IA. Assessment of subpopulation structure of lymphocytes of a peripheral blood at the chronic diffuse diseases of a liver associated with a HCV infection. Allergologiya Immunologiya. 2014;15(1):70. (In Russ.)
- Sobchak DM, Korochkina OV. Assessment of indicators of a reactivity of immune system at patients with chronic hepatitis C. Terapevt Arkhiv. 2008;80(2):61-6. (In Russ.)
- Nikolaeva LI, Kolotvin AV, Samokhodskaya LM, Sapronov GV, Makashova VV, Samokhvalov EI, i dr. The analysis of influence of genetic factors of a virus of hepatitis C and a polymorphism of genes of the infected people on development of a fibrosis of a liver. Epidemiologiya Infekts Bolezni. 2012;(5):7-13. (In Russ.)
- Tikhonova NYu, Burnevich EZ, Krasnova TN. Value of allelic options of a gene interleukina-28B at a chronic viral hepatitis C. Terapevt Arkhiv. 2013;85(12):106-13. (In Russ.)
- Yushchuk ND, Znoyko OO, Balmasova IP, Fedoseeva NV, Shmeleva EV, Dudina KR, i dr. Immunogenetic predictors of the prompt virologic reply to antiviral therapy of patients with chronic hepatitis C. Terapevt Arkhiv. 2012;84(11):11-6. (In Russ.)
- Ketlinskiy SA, Simbirtsev AS. Cytokines. Saint Petersburg, RF: Foliant; 2008. 552 p. (In Russ.)
- Sergeev IV, Khaitov MR, Trofimov DYu, Abramov DD, Grudakova EG, Goncharova EV, i dr. Development of methods for carrying out large-scale researches of a polymorphism of the genes regulating various components of an immune response. Fiziologiya Patologiya Immun Sistemy. 2009;13(4):21-6. (In Russ.)
- Zhou L, Wang H, Zhong X, Jin Y, Mi QS, Sharma A, et al. The IL-10 and IFN-gamma pathways are essential to the potent immunosuppressive activity of cultured CD8+ NKT-like cells. Genome Biol. 2008;9(7):R119. doi: 10.1186/gb-2008-9-7-r119.
- Goncharova IA, Gamal'Abd El'-Aziz Nasr X, Beloborodova EV, Ozhegova DS, Stepanov VA, Puzyrev VP. A polymorphism of genes - modifiers of an immune response at diseases of a liver of various etiology. Med Genetika. 2010;9(12):20-4. (In Russ.)
- Rau M, Weisskopf M, Stickel F, Geier A. Impact of genetic concentrative nucleoside transporter variants on peg-interferon/ribavirin therapy response and ribavirin serum levels in Hepatitis C patients. J Hepatol. 2012 Apr;56:S455-6. doi: 10.1016/S0168-8278(12)61164-7
- Rao HY, Sun DG, Jiang D, Yang RF, Guo F, Wang JH, et al. IL28b genetic variants and gender are associated with spontaneous clearance of Hepatitis C virus infection. J Viral Hepat. 2012 Mar;19(3):173-81. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01497.x.
- Mustafina OE, Timasheva YaR, Tulyakova GK, Nasibullin TR, Tuktarova IA, Pauk VV, i dr. Polymorphism -627C>A interleukin-10 gene: analysis of Association with cardiovascular disease. Med Genetika. 2010;9(5):12-7.
- Abramov DD, Kofiad IA, Utkin KV, Trofimov DYu, Khaitov RM, Alekseev LP. A single nucleotide polymorphism in the genes of cytokines and their

- receptors: biological effects and methods of identification. *Immunologiya*. 2011;(5):275-80. (In Russ.)
25. Afzal MS, Tahir S, Salman A, Baig TA, Shafi T, Zaidi NU, et al. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan. *J Infect Dev Ctries*. 2011 Jul;5(6):473-9.
26. Goncharova IA, Beloborodova EV, Freydin MB, Beloborodova EI, Chernogoryuk GE, Puzyrev VP. Genetic factors in the susceptibility to chronic viral hepatitis and liver fibrosis. *Molekular Biologiya*. 2008;42(2):238-41. (In Russ.)
27. Khaitov RM, Yarilin AA, Pinegin BV. *Immunology: atlas*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2011. 624 p. (In Russ.)
28. Lee D, Chung Y-H, Kim JA, Kim SE, Choi J-K, Yoo D-J. et al. Tumor necrosis factor-alpha promoter gene polymorphism affects the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2010 Apr;52(1):S223-4.
29. Patin E, Kutalik Z, Guergnon J, Bibert S, Nalpas B, Jouanguy E, M, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology*. 2012 Nov;143(5):1244-52.e1-12. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.097.

Submitted 20.01.2017

Accepted 13.02.2017

Сведения об авторах:

Усыченко Е.Н. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Одесский национальный медицинский университет;

Усыченко Е.М. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Одесский национальный медицинский университет;

Бажора Ю.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии, генетики и медицинской биологии, Одесский национальный медицинский университет.

Information about authors:

Usychenko E.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Infectious Diseases, Odessa National Medical University;

Usychenko E.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Infectious Diseases, Odessa National Medical University;

Bazhora Y.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Clinical Immunology, Genetics & Medical Biology, Odessa National Medical University.

Адрес для корреспонденции: Украина, 65062, г.Одесса, ул. Фонтанская дорога, д. 67А, кв. 160. E-mail: usichenko2006@mail.ru – Усыченко Екатерина Николаевна.

Correspondence address: *Ukraine, 65062, Odessa, 67A Fontanskaya doroga str.,160. E-mail: usichenko2006@mail.ru – Ekaterina N. Usychenko.*