

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЫВОРОТОЧНЫХ УРОВНЕЙ IL-17A И IL-10 У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННЫМ HBV И HCV



Шодиева Гульзода Рабимкуловна¹, Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич¹,
Камалов Зайниддин Сайфиддинович²

1 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд;

2 - Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, г. Ташкент

HBV VA HCV ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИ БЎЛГАН БЕМОРЛАР ЗАРДОБИДА IL-17A VA IL-10 МИҚДОРНИНГ ҚИЁСИЙ ХАРАКТЕРИСТИКАСИ

Шодиева Гульзода Рабимкуловна¹, Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич¹,
Камалов Зайниддин Сайфиддинович²

1 - Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.;

2 – ЎзР ФА одам иммунологияси ва геномикаси институти, Тошкент ш.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SERUM IL-17A AND IL-10 LEVELS IN PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS CAUSED BY HBV AND HCV

Shodieva Gulzoda Rabimkulovna¹, Ziyadullaev Shukhrat Khudoiberdievich¹,
Kamalov Zainiddin Sayfiddinovich²

1 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand;

2 - Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: Gulzoda.shodiyeva@mail.ru

Резюме. Гепатит В (HBV) ва гепатит С (HCV) билан касалланиш Бутун жаҳон соғлиқни сақлашда жиддий муаммолардан бири бўлиб, жигар циррози ва жигар ракига олиб келади ва ҳар йили миллиондан ортиқ кишининг ўлимига сабабчи бўлади. Сурункали гепатитларда жигарнинг зарарланиши, яллигланишнинг даражаси, виремия даражаси ва вирус генотипига боғлиқдир. Ушбу жараёнларда иммун тизим активлиги муҳим аҳамиятга эга. Мақсад: Жигар циррози билан ҳасталанганларда қон зардобиди про-(IL-17A) концентратсиясини ва яллигланишга қарши (IL-10) медиаторлари иммунологик ўзгаришларини аниқлаш. Материал ва услублар: Жигар циррози билан ҳасталанган 72 беморнинг қон зардобиди текширилди. Контрол гуруҳда 28 та соғлом киши қатнашди. Қон зардобиди ИЛ-17А миқдори иммунофермент усулида, ЗАО “ЦИТОКИН” (Россия, Санкт-Петербург) тест-тизимиди аниқланди. Натижа: Жигар циррозининг оғир шакллари, ҳамда сурункали HBV VA HCV инфекциясиясининг авж олишига узвий боғлиқ ҳолда IL-17A и IL-10 гиперэкспрессияланади.

Калит сўзлар: жигар циррози, вирусли гепатит, цитокинлар, зардоб, дисбаланс.

Abstract. Hepatitis B (HBV) and Hepatitis C (HCV) are significant global public health burdens associated with liver cirrhosis, liver cancer and are responsible for over a million deaths yearly. According to modern ideas, liver damage in chronic hepatitis depends on the intensity of inflammatory processes, the level of viremia and the genotype of the virus, while the activity of the immune system plays a leading role. Objective: study of serum concentration of pro- (IL-17A) and anti-inflammatory (IL-10) mediators of immune response in CPU. Material and methods: Serum of 72 patients with CPU. The control group consisted of 28 practically healthy persons of similar age. Serum IL-17A concentration was determined by solid-phase enzyme immunoassay using CYTOKINE CJSC test systems (Russia, Saint Petersburg). Results: Results suggest that IL-17A and IL-10 overexpression are strongly associated with the progression of chronic HBV and HCV infection and therefore severe liver cirrhosis.

Keywords: cirrhosis, viral hepatitis, cytokines, serum, imbalance.

Актуальность. Определение цитокинового статуса при хронических заболеваниях печени имеет важное значение для определения прогноза,

так как уровень цитокинов отражает интенсивность регенераторных процессов в печени и прогрессирование болезни [7]. В процессах регуля-

ции фиброгенеза играют роль большое количество цитокинов [3,8] и потенциально могут служить биомаркерами фиброза печени. Продолжительный синтез цитокинов может стать инициатором прогрессирования патологического процесса в печени [2,6]. При взаимодействии HCV и HBV-инфекций с иммунной системой активируются как адаптивные гуморальные реакции с образованием вирусспецифических антител, так и Т-клеточные реакции с участием цитокинов. При этом ведущим фактором развития хронических вирусных гепатитов HBV, HCV является недостаточная продукция цитокинов и/или снижение чувствительности к ним вирусов и клеток организма, который, возможно, обусловлен влиянием аллельных вариантов полиморфизма генов цитокинов [11].

Материал и методы исследования. В настоящее исследование были включены 72 пациента установленным диагнозом цирроз печени, вызванным вирусными гепатитами (HBV=40 и HCV=32). Группу контроля составили 28 практически здоровых лиц, аналогичного возраста.

Иммунологические исследования у обследуемых женщин и мужчин проводились в лабора-

тории иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Концентрацию интерлейкина-17А (ИЛ-17/IL-17) и интерлейкина-10 (ИЛ-10/IL-10) в сыворотке периферической крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «ЦИТОКИН» (Россия, Санкт-Петербург).

Результаты и их обсуждения. Проведенные иммунологические исследования по определению сывороточного содержания IL-17А и IL-10 у пациентов с ЦП показали достоверно повышенные значения, которые приведены ниже в таблице 1 и в таблице 2.

Клетки Th17 представляют собой подтип провоспалительных клеток. Формирование, развитие и функция клеток Th17 отличаются от клеток Th1 и Th2 [10]. Интерлейкин 17 (IL-17) представляет собой новое семейство цитокинов, состоящее из шести членов семейства (называемых от IL-17А до IL-17F), которые кодируются отдельными генами. IL-17А был охарактеризован как главный эффекторный цитокин, который секретируется клетками Th17 [12,16]. IL-17А играет двойную роль в иммунных реакциях на инфекцию.

Таблица 1. Сывороточное содержание IL-17А у обследованных больных с ЦП

| Показатель | M±m, пг/мл | Me [Q1; Q3] | Min, пг/мл | Max, пг/мл |
|--------------------------|----------------|---------------------------|------------|------------|
| Контрольная группа, n=28 | | | | |
| IL-17А | 17,59±1,35 | 17,45 [12,12; 23,60] | 5,9 | 31,4 |
| с ЦП при HBV, n=40 | | | | |
| IL-17А | 114,56±6,10*** | 106,50 [80,92; 152,85] | 56,9 | 183,2 |
| с ЦП при HCV, n=32 | | | | |
| IL-17А | 96,61±3,53*** | 96,75 [82,52; 110,35] | 59,8 | 137,3 |

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001). Me – медиана, Q1(перцентиль) –25%, Q3 (перцентиль) – 75%

Таблица 2. Сывороточное содержание IL-10 у обследованных больных с ЦП

| Показатель | M±m, пг/мл | Me [Q1; Q3] | Min, пг/мл | Max, пг/мл |
|--------------------------|---------------|------------------------|------------|------------|
| Контрольная группа, n=28 | | | | |
| IL-10 | 11,28±0,46 | 10,70 [9,47; 13,12] | 7,7 | 17,1 |
| с ЦП при HBV, n=40 | | | | |
| IL-10 | 43,74±1,54*** | 41,9 [35,85; 51,55] | 28,7 | 59,9 |
| с ЦП при HCV, n=32 | | | | |
| IL-10 | 37,05±1,34*** | 37,25 [31,15; 42,0] | 21,9 | 49,1 |

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001). Me – медиана, Q1(перцентиль) –25%, Q3 (перцентиль) – 75%

Первая роль приносит пользу хозяину в борьбе с инфекцией [13,14]; однако он также связан с негативными эффектами, такими как аутоиммунные и др. связанные с иммунитетом расстройства [15].

В исследованиях GeDetal (2008) было выявлено, что почти все типы клеток печени экспрессируют рецептор IL-17 (IL-17R), включая билиарные эпителиальные клетки, гепатоциты, клетки Купфера, билиарные эпителиальные клетки и синусоидальные эндотелиальные клетки печени [9].

Как видно из таблицы 1, сывороточная концентрация IL-17A в данной выборке пациентов была достоверно повышенная. Анализ полученных данных установил, что уровень изученного провоспалительного медиатора иммунного ответа в группе с HBV был повышен в 6,5 раз со средним значением $114,56 \pm 6,10$ пг/мл, с индивидуальным размахом от 56,9 до 183,2 пг/мл, по сравнению с показателями контрольной группы $17,59 \pm 1,35$ пг/мл ($P < 0,001$).

Кроме того, анализ полученных данных, выявил достоверно повышенные значения почти 5,5 раз в группе пациентов с HCV. Так сывороточный уровень IL-17A в группе пациентов с ЦП при HCV в среднем составил $96,61 \pm 3,53$ пг/мл, с индивидуальным размахом в пределах от 59,8 до 137,8 пг/мл, тогда как в группе контроля данный показатель составил $17,59 \pm 1,35$ пг/мл ($P < 0,001$).

Как известно, вирусы способны модулировать иммунный ответ хозяина, что приводит к развитию вторичного иммунодефицита, проявляющегося дисбалансом иммунологических функций. При персистентных вирусных инфекциях иммунный ответ оказывается достаточно сильным для развития аутоиммунных осложнений и недостаточным для элиминации вируса. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что гиперэкспрессия IL-17A вероятно тесно связана с прогрессированием хронической инфекции HBV и HCV и, следовательно, тяжелым проявлением цирроза печени. Согласно литературным данным, с которыми согласуются наши результаты, высокий уровень IL-17A в сыворотке крови указывает на тяжесть повреждения печени и фиброз, что является неблагоприятным предиктором [17].

Согласно литературным данным IL-10, важный противовоспалительный цитокин, играет иммунодепрессивную роль в фиброгенезе. Полученные нами результаты, приведенные в Табл. 2. свидетельствуют о неадекватном иммунном ответе, указывающим на хронизацию и фиброгенез.

IL-10 ингибирует различные иммунные функции, такие как презентация антигена, продукция цитокинов, активация макрофагов и пролиферация антиген-специфических Т-клеток [3]. Основные продуценты некоторые типы регуля-

торных Т-клеток, цитотоксические Т-лимфоциты, В1-лимфоциты, моноциты/макрофаги, дендритные и тучные клетки. Согласно функциональной активности, IL-10 ингибирует активацию Th1 и функциональную активность цитотоксических клеток, а также стимулирует продукцию коллагена звездчатыми клетками печени, что является одним из ключевых событий в развитии фиброза/цирроза печеночной паренхимы [7].

Анализ концентрации изученного противовоспалительного IL-10 в группе пациентов с ЦП при HBV определил достоверно повышенное значение в 3,8 раза, со средним показателем $43,74 \pm 1,54$ пг/мл, с индивидуальным размахом от 28,70 до 59,90 пг/мл, тогда как в контрольной группе данный показатель составил $11,28 \pm 0,46$ пг/мл ($P < 0,001$).

Также, оценка сывороточного уровня IL-10 установила, что в группе пациентов с HCV синтез изученного противовоспалительного цитокина был выше контрольных значений почти в 3,3 раза. Так, сывороточная концентрация IL-10 в группе больных в среднем составила $37,05 \pm 1,34$ пг/мл, с индивидуальным диапазоном от 21,9 до 49,1 пг/мл, против контрольных значений $11,28 \pm 0,46$ пг/мл ($P < 0,001$).

Наши результаты позволяют предположить, что вероятно его повышенное содержание IL-10 у больных с циррозом печени связано с действием иммуносупрессорных механизмов, потому как, исход инфекции определяется сбалансированностью Th режима функционирования иммунной системы с целью элиминации вирусинфицированных клеток путем запуска апоптоза. Недостаточная активность иммунной системы, а также ее неадекватность (преобладание антиапоптозных факторов, иммунная девиация в сторону Th2-лимфоцитов и др.) способствуют неполному уничтожению инфицированных клеток с персистенцией возбудителя, снижением гистологической активности гепатита, хронизацией процесса, повышением риска формирования цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы

Таким образом, в группах пациентов с циррозом печени, вызванным HBV и HCV наблюдается дисбаланс иммунной системы, при котором регистрируется одновременное возрастание продукции цитокинов в Th17/Th2 системе. Цитокины играют важную роль в патогенезе ЦП, детерминируя тяжесть заболевания, развитие печеночных и внепеченочных осложнений. Анализ результатов цитокинового статуса в нашем исследовании ещё раз указывает на то, что вирусы способны модулировать иммунный ответ хозяина, приводящий к развитию вторичного иммунодефицита, проявляющегося дисбалансом иммунологических функций с выраженной гиперсекрецией IL-17A и IL-10.

Выводы:

1. У больных с ЦП регистрируется одновременное возрастание продукции цитокинов в Th17/Th2 системе.

2. Установлено достоверное повышение сывороточной концентрации IL-17A в группе пациентов с ЦП при HBV в 6,5 раза и 5,5 раза в группе пациентов с ЦП при HCV.

3. Выявлено достоверно повышенное значение IL-10 в группе пациентов с ЦП при HBV в 3,8 и в группе пациентов с ЦП при HCV 3,3 раза в сыворотке крови.

Литература:

1. Vito-Peter, B., et al. (2023) Seroprevalence and Associated Risk Factors of Hepatitis B and C among Inmates of Port Harcourt Maximum Security Custodial Centre. *Advances in Infectious Diseases*, **13**, 159-182.
2. Мамаев С.Н. Лукина Е.А., Шульпекова Ю.О. Механизмы иммунного «ускользания» при хроническом гепатите С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002 - №2. – с.55-60
3. Abmad A., Abmad R. Understanding the mechanism of hepatic fibrosis and potential therapeutic approaches. *Saudi. J. Gastroenterol.* 2012; 18: 155-167.
4. Chen C.J., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Lu S.N., Huang G.T., Iloeje U.H., REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 2006, Vol. 295, № 1, pp. 65-73.
5. Chen Ji., Wang Y., Wu J., Wang G.Q. Down-regulation of PD-1 expression on lymphocytes in chronic hepatitis B patients with pegylated interferon α -2b treatment and the correlation with cytokines. *J. Hepatology*. 2010; 52 (1): 239-240
6. Dooley James, Lok Anna S.F., Garcia-Tsao Guadalupe, Pinzani Massimo, eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*, 13th Edition. Hoboken, NJ: Wiley. - 2018. – 816 p.
7. Farci P., Wollenberg K., Diaz G. et al. Profibrogenic chemokines and viral evolution predict rapid progression of hepatitis C to cirrhosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2012; 109: 14562-14567
8. Friedman S.L. Liver fibrosis in 2012: Convergent pathways that cause hepatic fibrosis in NASH. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 10: 71-72
9. Ge D, You Z. Expression of interleukin-17RC protein in normal human tissues. *Int Arch Med*. 2008;1:19. doi: 10.1186/1755-7682-1-19. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*. 2005; 6:1123–1132.

11. Rabimkulovna S. G., Erkinovna K. Z. Virus etiologiyali jigar sirrozining klinik xususiyatlari //IQRO. – 2023. – Т. 2. – №. 2. – С. 123-125.

12. Шодиева Г. Р. Роль Цитокинов у больных циррозом печени вирусной этиологии //Вестник науки и образования. – 2020. – №. 10-4 (88). – С. 104-106.

13. Rabimkulovna S. G. Value of ultrasonic elastometry in diagnosis of chronic liver diseases. – 2022.

14. Hunter C.A., Reiner S.L. Cytokines and T cells in host defense // *Curr. Opin. Immunol.* – 2000. – N 12. – P. 413-418

15. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, Cua DJ, Littman DR. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*. 2006;126:1121–1133.

16. Marques JM, Rial A, Munoz N, Pellay FX, Van Maele L, Leger H, Camou T, Sirard JC, Benecke A, Chabalgoity JA (2012) Protection against *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 acute infection shows a signature of Th17- and IFN- γ -mediated immunity. *Immunobiology* 217:420–429

17. Marwaha AK, Leung NJ, McMurchy AN, Levings MK (2012) TH17 cells in autoimmunity and immunodeficiency: protective or pathogenic? *Front Immunol* 3:129 PubMed Central PubMed Google Scholar

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЫВОРОТОЧНЫХ УРОВНЕЙ IL-17A И IL-10 У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННЫМ HBV И HCV

Шодиева Г.Р., Зиядуллаев Ш.Х., Камалов З.С.

Резюме. Гепатит В (HBV) и гепатит С (HCV) представляют собой серьезное глобальное бремя для общественного здравоохранения, связанное с циррозом печени и раком печени и ежегодно уносят более миллиона жизней. Согласно современным представлениям, повреждение печени при хронических гепатитах зависит от интенсивности воспалительных процессов, уровня виремии и генотипа вируса, при этом ведущую роль играет активность иммунной системы. Цель: изучение сывороточной концентрации про- (IL-17A) и противовоспалительного (IL-10) медиаторов иммунного ответа при ЦП. Материал и методы: Сыворотка крови 72 пациентов с ЦП. Контрольную группу составили 28 практически здоровых лиц аналогичного возраста. Концентрацию IL-17A в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «ЦИТОКИН» (Россия, Санкт-Петербург). Результаты: результаты свидетельствуют о том, что гиперэкспрессия IL-17A и IL-10 тесно связана с прогрессированием хронической инфекции HBV и HCV и, следовательно, тяжелым проявлением цирроза печени.

Ключевые слова: цирроз печени, вирусный гепатит, цитокины, сыворотка, дисбаланс.