

ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА В ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ «В» И «С» И ИХ ИСХОДОВ



Файзуллаев Хайрулло Норкулович¹, Камалов Зайнитдин Сайфутдинович¹,
Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич²

1 - Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан,
г. Ташкент;

2 - Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

СУРУНКАЛИ В ВА С ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРНИНГ КЕЧИШИ ВА ОҚИБАТЛАРИДА ЦИТОКИН ҲОЛАТИНИНГ АҲАМИЯТИ

Файзуллаев Хайрулло Норкулович¹, Камалов Зайнитдин Сайфутдинович¹,
Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич²

1 - Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Иммунология ва одам геномикаси институти,
Тошкент ш.;

2 - Самарқанд Давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

SIGNIFICANCE OF CYTOKINE STATUS DURING CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C AND THEIR OUTCOMES

Fayzullaev Khairullo Norkulovich¹, Kamalov Zainitdin Sayfutdinovich¹,
Ziyadullaev Shukhrat Khudoyberdievich²

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

2 - Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: bak_2006@bk.ru

Резюме. Мазкур ишда сурункали В ва С вирусли гепатитлар ва уларнинг оқибатларида организмда цитокин ҳолатининг аҳамияти таҳлил қилинган. Маълумотлар таҳлили шуни кўрсатадики, Th1-хужайралар индукциясининг етишмаслиги ва Th2-хужайра фаолиятининг ошиши асосан сурункали С вирусли гепатитда вирус персистенцияси билан боғлиқ. В ва С вирусли гепатитларни итаниб олиш ҳамда вируслар репликацияси жараёнларида яллигланиш цитокинларидан IL-2, IL-6 ва альфа-ўсма некрози омилли Т-лимфоцитлар субпопуляцияси мувозанати ва уларнинг фаоллашуви ҳамда яллигланиш цитокиларининг ҳосил бўлишини бошқаришни таъминлайди.

Калит сўзлар: фиброз, цирроз, гепатоцеллюляр карцинома, апоптоз, цитокинлар, хужайравий иммунитет, интерферон, интерлейкинлар.

Abstract. This paper analyzes a review of the literature on the significance of the cytokine profiles of the body in chronic viral hepatitis B and C, as well as in their outcomes. Analysis of the data showed that insufficient induction of Th1 cells and increased Th2 cell activity are often associated with the persistence of the virus in chronic hepatitis C. In the process of recognition of viral hepatitis B and C, as well as suppression of viral replication, proinflammatory cytokines IL-2, IL-6 and tumor necrosis factor- α contribute to the regulation of the balance of T-lymphocyte subpopulations, their activation and the synthesis of anti-inflammatory cytokines.

Key words: fibrosis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, apoptosis, cytokines, cellular immunity, interferon, interleukins.

Постоянное внимание многих ученых до сих пор привлечено к проблемам хронических вирусных гепатитов из-за их широкой распространенности и развития тяжелых исходов в виде

фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, что требует безотлагательной и своевременной диагностики и мониторинга этих этапов развития для раннего вмешательства коррек-

ции протокола лечения. Исходы хронических вирусных гепатитов зависят от иммунореактивности организма хозяина [1, С.687-698].

Цитокины являются ключевыми медиаторами иммунореактивности организма, регулирующими воспалительный процесс и формирования специфического иммунного ответа, который отвечает за естественную элиминацию вируса гепатита из организма [13, С.6-12]. Под контролем этого класса регуляторных белков протекают все клеточные события: пролиферация, дифференцировка, апоптоз, специализированная функциональная активность клеток [14, С.23–27]. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз. Именно цитокинами регулируются большинство иммунных реакций организма, формируется характер иммунологического ответа [15, С. 16-22, 16, С.14-16.]. Антигенная стимуляция приводит к секреции цитокинов “первого поколения” – ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО- α , которые индуцируют биосинтез центрального регуляторного цитокина ИЛ-2, а также ИЛ-3, 4, 5, INF γ и др. В свою очередь, цитокины “второго поколения” влияют на биосинтез ранних цитокинов. Такой принцип действия позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и амплифицировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее число клеток. Основными клетками-продуцентами цитокинов являются Th и макрофаги, которые выполняют главные функции в поддержке приобретенного и врожденного иммунитета. Т-хелперы 1 типа (Th1) продуцируют ИЛ-2 и INF- γ , тогда как Т-хелперы 2 типа (Th2) – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10 и ИЛ-13. Th1 осуществляет хелперную функцию в формировании клеточного иммунитета, а Th2-гуморального. Нарушение баланса цитокинпродуцирующей активности Th1 и Th2 типа играет значительную роль в развитии хронической HCV и HBV-инфекции.

На сегодняшний день известно, что цитокины, секретируемые иммунными клетками имеют решающее значение в клеточно-опосредованных и гуморальных иммунных реакциях, а также в противовирусной активности, процессах вирусного клиренса, апоптоза и фиброгенеза [55, С.23–27,30, С. 185–193]. Цитокины и иммунные клетки взаимодействуя друг с другом и образуют сложную сеть иммунного ответа, что определяет развитие и прогрессирование гепатитов. Цитокины не только играют ключевую роль в клиренсе [24, С.31–35], но также являются незаменимыми для НК-клеток и цитотоксических Т-клеток, чтобы сбалансировать их функцию в иммунном ответе [58, С.756–763].

Глубокое изучение и изыскание каждого из цитокинов позволит все шире использовать их при диагностике и лечении многих заболеваний.

Th1-ассоциированные цитокины и HBV, HCV-инфекции. Клетки Th1 дифференцируются от нативных CD4+ Т-клеток (Th0-клетки) в присутствии ИЛ-12 и ИЛ-18 и опосредуют клеточные иммунные ответы путем продуцирования провоспалительных цитокинов, таких как INF- γ , ИЛ-2 и ФНО- α [26, С. 894–901]. Th1-ассоциированные цитокины хорошо известны, они играют центральную роль в клиренсе как острой, так и постоянной HBV инфекции, а также вносят вклад в иммунопатологию и влияют на патогенез заболевания печени [44, С.18892].

Интерфероны (IFN) являются первой линией защиты организма от вирусных инфекций и ключевыми цитокинами, которые несут ответственность за индукцию антивирусного состояния в клетках, а также за активацию и регулирование клеточных компонентов врожденного иммунитета, таких как НК-клетки [54, С.373–381.]. IFN играет ключевую роль в разрешении острого гепатита В и может быть основным посредником при нецитолитическом контроле инфекции HBV [36, С.65–91].

IFN I типа (содержат несколько IFN- α и один IFN- β) и IFNs III типа (IFN - γ 1, - γ 2, & - γ 3; также обозначаются как ИЛ29, ИЛ28А и ИЛ28В) продуцируются клетками, инфицированными вирусами и ключевыми дозорными клетками врожденная иммунная система: макрофаги и дендритные клетки (ДК). IFN I и II типа необходимы для защиты от вируса. Действие интерферонов α и β на иммунный ответ проявляется в усилении выработки некоторых цитокинов (в частности, ИЛ-1 и 2), хотя в функциональном отношении интерфероны часто выступают как их антагонисты. В достаточно высоких дозах интерфероны α и β подавляют как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, однако в более умеренных концентрациях оказывают иммунорегуляторное действие, что скорее всего реализуется в естественных условиях *in vivo* [32, С.388–391]. III тип IFN имеет более ограниченную роль, выполняя вирусную защиту на эпителиальных поверхностях дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта [48, С.100-151;49, С.5670–5677]. IFN- γ может способствовать индукции *interferon-stimulated gene* (ISG). IFN- γ был обнаружен в очень высоких концентрациях в сыворотке шимпанзе с острой инфекцией HCV [52, С.2060–2070] и у пациентов с хронической инфекцией HCV [56, С.978–988]. Интерферон-гамма (IFN γ) продуцируется Т-лимфоцитами и натуральными клетками-киллерами (NK). По большинству своих биологических свойств IFN γ сходен с α -IFN, однако его иммуномодулирующие свойства выражены в 100-1000 раз сильнее. γ -ИФН активирует мононуклеарные фагоциты; повышает экспрессию молекул МНС I и II класса; непосредственно влияет на

дифференцировку Т- и В-лимфоцитов; активирует нейтрофилы и NK- клетки. В эксперименте были показаны выраженные антипролиферативные и иммуномодулирующие эффекты $IFN\gamma$ [41, С.10412–10420]. $IFN\gamma$ совместно с другими цитокинами принимает участие в регуляции активности Th1-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. IL-2 активирует пролиферативный и дифференцировочный ответы Т- и В-лимфоцитов, тогда как $IFN\gamma$, ингибируя пролиферативный ответ лимфоцитов, участвует в созревании как Т-, так и В-лимфоцитов и, в частности, повышает их чувствительность к IL-2 путем амплификации его рецепторов [47, С.14–18].

Интерлейкин-1 представлен двумя полипептидами ИЛ-1- α и ИЛ-1- β . Стимуляторами выделения ИЛ-1 являются компоненты клеточных стенок бактерий (липополисахарид) и медиаторы воспаления, выделяемые активированными клетками. Больше всего ИЛ-1 вырабатывают макрофаги. На всех клетках организма имеются рецепторы к ИЛ-1, и это обуславливает его разнообразные эффекты на организм. Обладая снотворным действием, этот цитокин вызывает снижение работоспособности, гиподинамию; стимулирует продукцию кортикотропина и кортикостероидов, подавляет гипоталамическую секрецию соматостатина и стимулирует выработку соматостатина, что вызывает ослабление анаболизма, протеолиз и освобождение аминокислот из скелетных мышц, усиление секреции синовиальной жидкости и резорбтивные изменения в костях и хрящах, что проявляется костно-мышечно-суставными болями, а также снижение продукции инсулина. В настоящее время известно, что дисбаланс в продукции белков семейства интерлейкин-1 (IL-1 β , IL-1RA, IL-1RI), влияет на характер протекания воспалительных заболеваний и является одним из пусковых механизмов патологических процессов [19, С.4–10]. IL-1 β – провоспалительный цитокин, он активирует В- и Т-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, некоторых цитокинов, молекул адгезии и простагландинов [40, С.148–151]. Кроме того, IL-1 β стимулирует хемотаксис, фагоцитоз воспалительных клеток, повышает проницаемость сосудистой стенки, является медиатором взаимодействий между иммунной и нервной системами, индуцирует экспрессию коллагенов I и III типа и обладает митогенным действием на фибробласты посредством стимуляции экспрессии PDGF и его рецептора на поверхности последних [19, С.4–10]. В клетках печени провоспалительные цитокины IL-1A и -1B экспрессируются в основном резидентными тканевыми макрофагами (клетками Купфера) и Т-клетками. Было показано, что уровень IL-1 β в плазме крови значительно повышен при ВГС по сравнению с другими заболеваниями печени [27, С.48–56].

Фактор некроза опухолей, образуется в виде двух фракций. ФНО- α (кахектин) вырабатывается макрофагами, лимфоцитами, тучными клетками и микроглией. ФНО- β (лимфокин) образуется лимфоцитами. Кахектин является мощным пирогеном, тормозит активность центра голода и стимулирует центр насыщения в гипоталамусе, что ведет к потере веса, обладает сильным контринсулярным эффектом, стимулирует синтез белков острой фазы печени, индуцирует апоптоз гепатоцитов и клеток желудочно-кишечного тракта. ФНО α – играет ключевую роль в различных видах вирусных инфекций. ФНО- α секретируется главным образом макрофагами, хотя его способны продуцировать и другие типы клеток, например, Т – и В-лимфоциты. Нарботка ФНО - α регулируется на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях [27, С.48–56]. Он связывается со специфическими мембранными рецепторами, что приводит к активации факторов транскрипции, регулирующих гены интерлейкинов 1 и 6 (IL-1, IL-6), простагландинов, фактора активации тромбоцитов, факторов роста (TGF- β), гормонов, в частности, адреналина. Он считается ключевым цитокином, участвующим в иммунном патогенезе HBV-инфекции [38, С.4788–4793]. ФНО- α не только участвует в иммунном ответе хозяина против HBV, но также опосредует воспаление печени и повреждение гепатоцитов после HBV-инфекции. Например, инфекция HBV приводит к повышенному уровню ФНО- α , что имеет отношение к циррозу и печеночной энцефалопатии (HE) [62, С.577–580; 50, С.110–116]. Исследования показали, что сывороточные уровни ФНО- α и его рецептора значительно увеличиваются у HBV-инфицированных пациентов [57, С.6226–6235.; 61, С.1624–1630]. Развитие патологических процессов, ключевым цитокином в которых является ФНО- α , может быть обусловлено уровнем экспрессии не только его самого, но и его рецепторов. ФНО - α реализует свои эффекты через 2 типа рецепторов, которые могут существовать в мембранно-связанной и в растворимой форме: рецептор TNFI типа (*TNFR1*) известный как p55 или p60, и рецептор TNFII типа (*TNFR2*), обозначаемый как p75 или p80. От уровня их экспрессии зависят биологические эффекты этого медиатора. *TNFR1* конститутивно экспрессируется практически на всех клетках млекопитающих, тогда как *TNFR2* – преимущественно на клетках иммунной системы.

Th2-ассоциированные цитокины и HBV, HCV-инфекции. Th2-клетки связаны с пролиферацией и дифференцировкой В-клеток, а также продукцией антител. Th2-клетки главным образом опосредуют гуморальный иммунный ответ путем секреции цитокинов, таких как как IL-4, IL-6 и т. д. Реакция клеточного типа Th1 может быть огра-

ничена клетками Th2 и вызывают сниженную противовирусную способность у хозяина. Расстройство баланса Th1/Th2 тесно связано с результатами заражения HBV: когда доминирует иммунный ответ типа Th1, организм представляет самоограниченный или острый молниеносный гепатит; однако, когда преобладает иммунный ответ типа Th2, скорее всего, потенциально развитие хронического гепатита. Следовательно, дисбаланс Th1/Th2 является основным фактором, который вызывает развитие хронической инфекции HBV [35, С.5610–5619.; 31, С.1299–1306].

Интерлейкин-6 (IL-6) является цитокином, участвующим в реализации иммунного ответа и воспаления. ИЛ-6 – важнейший индуктор синтеза белков острой фазы. Мишенью его действия служат гепатоциты, тимоциты и лимфоциты. Он также стимулирует гемопоэз, вызывая продукцию гранулоцитов, моноцитов, тромбоцитов, эритроцитов. Он является ключевым цитокином в иммунной регуляции организма и секретируется главным образом Th2-клетками. Основные биологические эффекты состоят из регуляции роста и дифференцировки В-клеток, способствует синтезу белка острой фазы из гепатоцитов и усилению эффекта убийства клеток CTL и NK, развивая в печени воспаление и иммунное повреждение [25, С.697]. IL-6 играет двойную роль в патогенезе гепатита В. Важно, что он может защитить печень от вирусных инфекций стимулируя иммунные реакции против гепатоцитов. Однако, IL-6 также играет важную роль в индукции гепатита, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (НСС). Многочисленные исследования показали, что экспрессия IL-6 в сыворотке значительно выше у пациентов с ХГБ, чем у практически здоровых лиц, они играют ключевую роль при HBV-инфицировании, индуцируют гуморальный и клеточный иммунный ответ [47, С.273–276.;37, С.3-35]. Параллельно с данным исследованием, в другом исследовании сообщалось, что инфекция HBV приводит к повышению уровня IL-6 у пациентов с ХГБ, которые были резистентными к ламивудину по сравнению с пациентами, поддерживающими нормальный ответ [52, С.414–421]. Кроме того, было установлено, что этот цитокин может участвовать в патологических осложнениях гепатита В [62, С.928–936]. Основываясь на представленных исследованиях, представляется, что IL-6 является благоприятным кандидатом для индуцирования иммунных реакций против HBV.

Исследования показали, что недостаточная индукция Th1-клеток и усиленная Th2-клеточная деятельность может быть связана с вирусной персистенцией при хронической инфекции HCV. Связь между Th1/Th2 цитокинами и клиническими проявлениями также была проанализирована. Уровень IL-6 был прямо пропорционален сыворо-

точным уровням ALT, тогда как уровень был обратно пропорционален нагрузке РНК HCV. Тяжелые пациенты проявляли высокий уровень IL-4 и IL-6 по сравнению со случаями легкого течения заболевания. Пациенты с генотипом 1 имели более высокий уровень ИЛ-6 сыворотки крови, чем у пациентов с генотипом 2, тогда как у пациентов с генотипом 2а был низкий уровень сывороточной концентрации IL-2, чем у пациентов с генотипом 2b. Эти данные свидетельствуют о том, что цитокины Th2 могут играть важную роль в воспалении печени при HCV-инфекции. IL-6 был связан не только с хронической инфекцией HCV, но и с активным воспалением печени. Однако до сих пор неизвестно, является ли это также одним из факторов, способствующих более высокой скорости развития осложнений у пациентов с инфекцией HCV генотипа 1 по сравнению с генотипом 2 [22, С.939-944].

Treg-ассоциированные цитокины и инфекции HBV, HCV. Treg-клетки являются основным подмножеством Т-клеток с иммуносупрессивными функциями, которые в основном продуцируют иммуносупрессивные цитокины, такие как TGF- β , IL-10 и IL-35, и ингибируют активацию клеток Th1 или Th2, подавляют иммунный ответ, индуцируют иммунную толерантность хозяина, приводя к долгосрочной персистенции вируса [21, С.80]. При высокой вирусной нагрузке в дополнение к индукции клеток Treg было показано подавление CD4+ и CD8+ Т-клеток у пациентов с хронической инфекцией HBV [21, С.5595–5602; 59, С.739–747]. Уровень периферических клеток Treg значительно повышен у пациентов с хроническим гепатитом В. TGF- β , IL-10, и IL-35, секретируемые клетками Treg, сильно связаны с циррозом печени и первичной гепатоцеллюлярной карциномой, вызванной хроническим гепатитом В [45, С.1–5].

Проведенные исследования всех 4 функциональных групп цитокинов, вовлеченных в патогенез воспалительного процесса – про/противовоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF α , IL-1 α , IL-10), иммунорегуляторные цитокины (IL-2, IFN γ , IL-12, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, IL-15, IL-17), ростовые факторы (G-CSF, IL-7, FGF- β , PDGF, VEGF) и хемокины (IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, Eotaxin) показали, что у больных ЦП являются активными продуцентами цитокинов и характеризуются повышенной секрецией цитокинов из всех 4 функциональных групп. Усиление продукции многих цитокинов ассоциировано с тяжестью ЦП и вирусной этиологией ЦП. При этом возрастание как спонтанной, так и ЛПС-стимулированной секреции цитокинов свидетельствует о сохранной реактивности клеток крови к эндотоксину [11, С. 539-552].

В процессе распознавания ВГВ или ВГС и подавления репликации, важную роль имеют провоспалительные цитокины - интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (TNF α), которые способствуют регуляции равновесия субпопуляций Т-лимфоцитов, их активации, дифференциации эффекторных клеток и синтезу противовоспалительных цитокинов [7, С.110-123]. Активация провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, TNF α начинается с момента активной репликации ВГВ или ВГС и нарастания титра вириемии.

Многочисленные разрозненные данные касаются многофункционального провоспалительного цитокина TNF α , интерес к которому продиктован его закономерным участием в генезе воспалительного процесса. Степень выраженности воспалительных изменений в ткани печени тесно связана с формированием фиброза. Известно, что противовоспалительный цитокин TGF β является ключевым фактором регуляции фиброгенеза [53, С.146]. Более того, выявлена прямая связь между повышением содержания TGF β в сыворотке крови и выраженностью фиброза различных органов [12, С. 316-323]. Это обстоятельство особенно существенно с точки

Гиперфункция иммунной системы, а именно нарушение регуляции выработки провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, определяет многие патологические процессы. Наибольшую роль в развитии заболеваний печени играют следующие провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8). Все провоспалительные цитокины являются взаимными индукторами: IL-1 усиливает продукцию самого IL-1, а также интерлейкинов 6, 8 и TNF α . Последний, в свою очередь, индуцирует синтез интерлейкинов 1, 6 и 8 [1, С.1101-1110]. Выявлена прямая достоверная связь между уровнем TNF α в сыворотке и выраженностью цитолиза, выраженностью воспалительного процесса в печени [12, С.40-47].

Установлено, что активированные HCV-специфичные клоны цитотоксических Т-лимфоцитов секретируют ряд цитокинов усиливающих процессы прогрессирования фиброза и портального воспаления у больных ХГС [55, С.23-27].

Именно хроническое воспаление и является, как полагают, ведущим промотирующим фактором в формировании ГЦК [7, С.110-123]. Функциональная активность В-системы иммунитета при HCV инфекции также имеет свои особенности. С одной стороны, в ходе инфекции антитела определяются ко всем структурным и неструктурным белкам HCV, однако их протективная эффективность существенно ограничена и не

обеспечивает элиминацию возбудителя [1, С.1101—1110]. С другой стороны, В-лимфоцитами вырабатываются антинуклеарные, антигладкомышечные и антимиохондриальные аутоантитела, которые приводят к манифестации таких аутоиммунных внепеченочных проявлений как ревматоидные синдромы, васкулиты, мембранозно пролиферативный гломерулонефрит, смешанная криоглобулинемия, кератоконъюнктивит, синдром Шегрена, что придает ХГС характер системного заболевания [62, С.577-580]. Частота выявления нарушений толерантности к глюкозе и диабета типа 2 у больных ХГС также существенно выше, чем в целом в популяции, что связывают с иммуноопосредованной активизацией TNF α [61, С.1624-1630].

В настоящее время считается, что иммуноопосредованные механизмы играют важную роль в формировании ХВГ В и С. В данном процессе первостепенное значение имеют фактор некроза опухоли- α (TNF α) и интерлейкин-6 (ИЛ6), которые проявляют биологические эффекты классических провоспалительных цитокинов. В последние годы показана роль данных цитокинов в патогенезе ХВГ В и С [43, С.666—75; 29, С. 239—40; 42, С.207—9; 33, С. 239—46.; 46, С. 341—9]. Установлено, что прогноз неблагоприятного течения ХВГ В и С в значительной мере определяется показателями, характеризующими выраженность и темп фиброобразования печени [34, С. 14562—7]. В то же время конкретные механизмы этого процесса изучены недостаточно.

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 В и С является недостаточная продукция цитокинов и/или снижение чувствительности к ним вирусов и клеток организма, который, возможно, обусловлен влиянием аллельных вариантов полиморфизма генов цитокинов [6, с.42-48; 39, с.413-418].

В заключении необходимо отметить, что в развитии хронических вирусных гепатитов обращает на себя внимание тот факт, что направленность патологического процесса определяется не повышением или снижением уровня отдельных цитокинов. Именно определение соотношения цитокинов с различным биологическим спектром действия, то есть оценка степени разбалансировки цитокиновой системы, дает возможность прогнозировать характер течения и исход заболевания. Повышение выработки цитокинов (активация цитокиновой системы) свидетельствует об активности, прогрессировании патологического процесса, а дефицит их — об угнетении неспецифической

защиты, что также негативно сказывается на течении основного заболевания. Это еще раз подтверждает справедливость объединения множества цитокинов с разнообразными свойствами в одну систему. Более полное понимание роли цитокинов должно, без сомнения, увеличить их клиническое значение. Изучение цитокинового статуса в различные стадии заболевания и под воздействием фармакотерапии актуально с позиции повышения качества диагностики, прогнозирования течения и исхода заболевания, а также выработки патогенетических подходов к лечению и разработки новых препаратов с целенаправленной коррекцией клеточного цитокинового ответа.

Литература:

1. Арсентьева Н. А., Семенов А. В., Тотолян А. А. Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С // *Инфекция и иммунитет.* – 2012. – 2 – С. 687-698.
2. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Цитокины — общая система гомеостатической регуляции клеточных функций // *Цитология.*—2001.— № 12.— С. 1101—1110 Petrov V.V., Fagard R., Lijnen P. Effect of angiotensin 11 and transforming growth factor- β on collagen secretion in cardiac fibroblasts // *Am. J.Hypertens.* – 1998. – Vol. 11. – P. 146A
3. Горбаков В.В., Хазанов А.И., Блохина Н.П. и др. Естественное течение сочетанных вирусных гепатитов В и С. *Болезни и возбудители* 2007; 3: 237—246.
4. Иванова М.Р., Чуланов В.П., Жемухова Р.Х. Клинико-эпидемиологическая характеристика и показатели апоптоза у больных хроническими вирусными гепатитами. *Инфекционные болезни* 2009; 7(3): 5—7.
5. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Буеверов А.О. и др. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2000. – Т. 10, № 5. – С. 7–13.
6. Курамшин Д.Х., Толоконская Н.П., Кожевников В.С. и др. Субпопуляции лимфоцитов и уровень провоспалительных цитокинов в крови больных вирусным гепатитом С и сочетанным вариантом С+В // *Журн. микробиол.* – 2002. – № 1. – С. 42-48.
7. Лупашко Ю. Хронические гепатиты и другие формы хронических диффузных заболеваний печени // *Кишинев. Издательство Эрикон*, 2014. Стр. 110-123
8. Маркелова Е. В., и др. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2008. – Т. 3. – С. 24-9.
9. Матрос О.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика микст-гепатитов в сравнении с моно-гепатитами А, В и С в Алтайском крае. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2006.- 26с.
10. Мирхайдаров Р. Ш. и др. Особенности иммунного статуса больных хроническим вирусным гепатитом. // *Геронтология.* – 2015. – Т. 7. – С. 26.
11. Останин А.А., Старостина Н.М., Меледина И.В., Шипунов М.В., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я., Черных Е.Р. Мультиплексный анализ 26 цитокинов, секретируемых клетками крови больных циррозом печени // *Медицинская иммунология* 2015, Т. 17, № 6, стр. 539-552
12. Редькин Ю.В., Дронь Е.В. Иммунный и цитокиновый статус у больных хроническим вирусным гепатитом С при использовании противовирусного средства Панавир и иммуномодулятора Галавит // *Цитокины и воспаление*, 2007, Том 6 № 1, стр. 40-47
13. Семенов А. В., Арег А., Арсентьева Н. А. Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С // *Инфекция и иммунитет.* – 2012. – Т. 2. – №. 4., С.6-12
14. Сенников С. В., Силков А. Н. Методы определения цитокинов // *Цитокины и воспаление.*— 2005.— Т. 4, № 1.— С. 23–27.
15. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // *Цитокины и воспаление.*- 2004.- Т. 3(2). -С. 16-22,
16. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления. // *Цитокины и воспаление.*- 2005.- № 1.-С.14-16.
17. Симбирцев А. С. Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма // *Журнал Цитокины и воспаление.* – 2002. – №1. - С. 3-5.
18. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // *Журнал Цитокины и воспаление.* – 2004. – №2. - С. 5-6.
19. Симбирцев А.С., Рыдловская А.В. Функциональный полиморфизм гена TNFA и патология // *Цитокины и воспаление.* – 2005. – Т.4, № 3. – С. 4–10
20. Стилиди Е., Кляритская И. Прогностическая значимость провоспалительных цитокинов при хронических вирусных гепатитах В и С // *Врач.*- 2013(3), 75-78.
21. Aalaei-Andabili SH, Alavian SM (2012) Regulatory T cells are the most important determinant factor of hepatitis B infection prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 30:5595–5602 82.,
22. Amoroso P, Rapicetta M, Tosti ME, Mele A, et al. (1998). Correlation between virus genotype and chronicity rate in acute hepatitis C. *J. Hepatol.* 28: 939-944.

23. Antonelli A., Ferri C., Ferrari S. et al. High interleukin-6 and tumor necrosis factor- α serum levels in hepatitis C infection associated or not with mixed cryoglobulinemia // *Clin. Rheumatol.* 2009. № 28. P 1179–1185.
24. Arababadi MK, Pourfathollah AA, Jafarzadeh A, Hassanshahi G (2010) Serum levels of IL-10 and IL-17A in occult HBV-infected South-East Iranian patients. *Hepat Mon* 10:31–35.
25. Barathan M, Mariappan V, Shankar EM, Abdullah BJ, Goh KL, Vadivelu J (2013) Hypericin-photodynamic therapy leads to interleukin-6 secretion by HepG2 cells and their apoptosis via recruitment of BH3 interacting-domain death agonist and caspases. *Cell Death Dis* 4:e697.
26. Bauer T, Sprinzl M, Protzer U (2011) Immune control of hepatitis B virus. *Dig Dis* 29:423–433., Huang Z, van Velkinburgh JC, Ni B, Wu Y (2012) Pivotal roles of the interleukin-23/T helper 17 cell axis in hepatitis B. *Liver Int* 32:894–901
27. Bihl M.P., Heinemann K., Rudiger J.J. et al. Identification of a novel IL-6 isoform binding to the endogenous IL-6 receptor. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2002. – V. 27(1). – P. 48–56.
28. Buke AC, Buke M, Altuglu IE et al (2004) Tumor necrosis factor α and interleukin 6 productions in response to platelet-activating factor in chronic hepatitis B virus infection. *Med Princ Pract* 13: 273–276.
29. Chen J., Wang Y., Wu X. et al. 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. Hepatol.* – 2010; 52 (1): 239–40.
30. Corry DB, Kheradmand F (2002) Biology and therapeutic potential of the interleukin-4/interleukin-13 signaling pathway in asthma. *Am J Respir Med* 1:185–193
31. Dong Y, Xi H, Yu Y, Wang Q, Jiang K, Li L (2002) Effects of oxymatrine on the serum levels of T helper cell 1 and 2 cytokines and the expression of the S gene in hepatitis B virus S gene transgenic mice: a study on the anti-hepatitis B virus mechanism of oxymatrine. *J Gastroenterol Hepatol* 17:1299–1306.
32. Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, Fieschi C, Al-Mohsen IZ, Al-Jumaah S, et al. Impaired response to interferon- α /beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. *Nat Genet* 2003;33:388–391.
33. Falleti E., Fabris C., Toniutto P. et al. Genetic polymorphisms of inflammatory cytokines and liver fibrosis progression due to recurrent hepatitis C // *Int. Cyt. Res.* – 2007; 27 (3): 239–46.
34. 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. USA.* – 2012; 109: 14562–7.
35. Gao QJ, Liu DW, Zhang SY et al (2009) Polymorphisms of some cytokines and chronic hepatitis B and C virus infection. *World J Gastroenterol* 15:5610–5619 77.
36. Guidotti LG, Chisari FV (2001) Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol* 19:65–91.
37. Gur A, Dikici B, Nas K, Bosnak M, Haspolat K, Sarac AJ (2005) Bone mineral density and cytokine levels during interferon therapy in children with chronic hepatitis B: does interferon therapy prevent from osteoporosis? *BMC Gastroenterol* 5:30.
38. He YL, Zhao YR, Zhang SL, Lin SM (2006) Host susceptibility to persistent hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 12: 4788–479.
39. Hunter C.A., Reiner S.L. Cytokines and T cells in host defense // *Curr. Opin. Immunol.* – 2000. – N 12. – P. 413–418.
40. Huttyrova B., Pantelidis P., Drabek J., Zúrková M., Kolek V., Lenhart K., Welsh K.I., Du Bois R.M., Petrek M. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis // *Am J. Respir Crit Care Med.* 2002. V.165. P.148–151.
41. Jegaskanda S, Ahn SH, Skinner N et al (2014) Down-regulation of IL-18 mediated cell signalling and IFN- γ expression by the hepatitis B virus e antigen. *J Virol* 88:10412–10420.
42. Kasprzak A., Seidel J., Spachacz R. et al. Intracellular expression of proinflammatory cytokines (IL-1 α , TNF- α , and IL-6) in chronic hepatitis // *Rocz. Akad. Med. Białymst.* – 2004; 49 (2): 207–9.
43. Li K., Li N., Wei D. et al. Activation of chemokine and inflammatory cytokine response in hepatitis C virus-infected hepatocytes depends on Toll-like receptor 3 sensing of hepatitis C virus double-stranded RNA intermediates // *Hepatology.* – 2012; 55 (3): 666–75.
44. Lian JQ, Yang XF, Zhao RR et al (2014) Expression profiles of circulating cytokines, chemokines and immune cells in patients with hepatitis B virus infection. *Hepat Mon* 14:e18892 Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defence. *Immunity* 2006;25:373–381.
45. Liu F, Tong F, He Y, Liu H (2011) Detectable expression of IL-35 in CD4+ T cells from peripheral blood of chronic hepatitis B patients. *Clin Immunol* 139:1–5.
46. Mishra P., Bhargava A., Vashista P. et al. Mediators of the immune system and their possible role in pathogenesis of chronic hepatitis B and C viral infections // *AsPac. J. Mol. Biol. Biotechnol.* – 2010; 18 (3): 341–9.
47. Missale G, Ferrari C, Fiaccadori F (1995) Cytokine mediators in acute inflammation and chronic course of viral hepatitis. *Ann Ital Med Int* 10:14–18
48. Mordstein M, Kochs G, Dumoutier L, Renaud JC, Paludan SR, Klucher K, et al. Interferon- λ contributes to innate immunity of mice against influ-

enza A virus but not against hepatotropic viruses. PLoSPatog 2008;4: e1000151.

49.Mordstein M, Neugebauer E, Ditt V, Jessen B, Rieger T, Falcone V, et al. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections. J Virol 2010;84:5670–567.

50.Odeh M, Sabo E, Srugo I, Oliven A (2004) Serum levels of tumor necrosis factor-alpha correlate with severity of hepatic encephalopathy due to chronic liver failure. Liver Int 24:110–116

51.Park Y, Han KH, Kim HS (2011) Serum cytokine levels in patients with chronic hepatitis B according to lamivudine therapy. J Clin Lab Anal 25:414–421

Kao JT, Lai HC, Tsai SM et al (2012) Rather than interleukin-27, interleukin-6 expresses positive correlation with liver severity in naive hepatitis B infection patients. Liver Int 32:928–936.

52.Park, H., Serti, E., Eke, O., Muchmore, B., Prokunina-Olsson, L., Capone, S., Folgori, A., and Rehermann, B. (2012a). IL-29 is the dominant type III interferon produced by hepatocytes during acute hepatitis C virus infection. Hepatology 56, 2060–2070.

53.Petrov V.V., Fagard R., Lijnen P. Effect of angiotensin 11 and transforming growth factor- β on collagen secretion in cardiac fibroblasts // Am. J.Hypertens. – 1998. – Vol. 11. – P. 146A.

54.Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defence. Immunity 2006;25:373–381.

55.Szkaradkiewicz A, Jopek A, Wysocki J (2005) Effects of IL-12 and IL-18 on HBcAg-specific cytokine production by CD4 T lymphocytes of children with chronic hepatitis B infection. Antiviral Res 66:23–27,

56.Thomas, E., Gonzalez, V.D., Li, Q., Modi, A.A., Chen, W., Nouredin, M., Rotman, Y., and Liang, T.J. (2012). HCV infection induces a unique hepatic innate immune response associated with robust production of type III interferons. Gastroenterology 142, 978–988.

57.Tuncbilek S (2014) Relationship between cytokine gene polymorphisms and chronic hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol 20:6226–6235.

58.Wynn TA (2004) Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. Nat Rev Immunol 4:583–594, Meier R, Golovko D, Tavri S et al (2011) De-

picating adoptive immunotherapy for prostate cancer in an animal model with magnetic resonance imaging. MagnReson Med 65:756–763.

59.Xu D, Fu J, Jin L et al (2006) Circulating and liver resident CD4+ CD25+ regulatory T cells actively influence the antiviral immune Clin Rev Allerg Immunol response and disease progression in patients with hepatitis B. J Immunol 177:739–747.

60.Zhang J, Alcaide P, Liu L, et al Regulation of Endothelial Cell Adhesion Molecule Expression by Mast Cells, Macrophages and Neutrophils//PLoS ONE.-2011.-6(1).-P.459-463.

61.Zhang G, Li Z, Han Q et al (2011) Altered TNF-alpha and IFN-gamma levels associated with PD1 but not TNFA polymorphisms in patients with chronic HBV infection. Infect Genet Evol 11:1624–1630.

62.ZhangW, Yue B,Wang GQ, Lu SL (2002) Serum and ascites levels of macrophage migration inhibitory factor, TNF-alpha and IL-6 in patients with chronic virus hepatitis B and hepatitis cirrhosis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 1:577–580.

63.Kao JT, Lai HC, Tsai SM et al (2012) Rather than interleukin-27, interleukin-6 expresses positive correlation with liver severity in naive hepatitis B infection patients. Liver Int 32:928–936.

ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА В ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ «В» И «С» И ИХ ИСХОДОВ

Файзуллаев Х.Н., Камалов З.С., Зиядуллаев Ш.Х.

Резюме. В данной работе анализированы обзор литературы по значимости цитокиновой профили организма при хронических вирусных гепатитах В и С, а также при их исходах. Анализ данных показал, что недостаточная индукция Th1-клеток и повышенная Th2-клеточная деятельность часто связана с персистенцией вируса при хроническом гепатите С. В процессе распознавания вирусного гепатита В и С, а также подавления репликации вирусов, провоспалительные цитокины IL-2, IL-6 и фактор некроза опухоли- α способствуют регуляции равновесия субпопуляций Т-лимфоцитов, их активации и синтезе противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома, апоптоз, цитокины, клеточный иммунитет, интерферон, интерлейкины.