

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи



Сахарова Дарья Александровна

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА
ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Заслуженный работник высшей школы РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Витковский Юрий Антонович

Чита-2019

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. Основные звенья патогенеза хронического вирусного гепатита С	13
1.2. Иммунопатогенез хронического вирусного гепатита С	18
1.3. Иммуногенетические аспекты течения хронического вирусного гепатита С	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1. Общая характеристика клинического материала	46
2.1.1. Характеристика группы пациентов с хроническим вирусным гепатитом С	47
2.1.2. Характеристика группы контроля	50
2.2. Методы исследования	51
2.2.1. Клинические методы исследования	51
2.2.2. Лабораторные методы исследования	52
2.2.3. Методы статистической обработки результатов ...	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	55
3.1. Генетический полиморфизм иммунорегуляторных молекул в патогенезе хронического вирусного гепатита С	55
3.1.1. Генетический полиморфизм С-159Т гена рецептора CD14 среди больных ХВГС и здоровых резидентов Забайкальского края	56

3.1.2. Генетический полиморфизм Toll-like-рецепторов: TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu), TLR4 (Asp299Gly), TLR4 (Thr399Ile), TLR6 (Ser249Pro), TLR9 (T-1237C) и TLR9 (A2848G) среди больных ХВГС и здоровых резидентов Забайкальского края	59
3.1.3. Генетический полиморфизм дефензина бета 1 (G-20A; G-52A) и рецептора к иммуноглобулину G-FCGR2A (His166Arg) среди больных ХВГС и здоровых резидентов Забайкальского края	66
3.2. Показатели клеточного иммунитета при хроническом вирусном гепатите С	70
3.3. Показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при хроническом вирусном гепатите С	76
3.4. Состояние клеточного иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при хроническом вирусном гепатите С в зависимости от носительства разных генотипов мутаций генов рецептора CD14, Toll-like-рецепторов и β -дефензинов	78
3.5. Модель индивидуального прогнозирования развития ХВГС у клинически здоровых лиц на основе анализа полиморфизма генов CD14 (C-159T), TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu), TLR4 (Asp299Gly), TLR4 (Thr399Ile), TLR6 (Ser249Pro), TLR9 (T-1237C), TLR9 (A2848G), FCGR2A (His166Arg), DEFB1 (G-20A; G-52A) .	109
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	113
ВЫВОДЫ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	126

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланиновая аминотрансфераза
АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза
ВГС – вирусный гепатит С
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФН – интерферон
ЛПС – липополисахариды
ЛТА – лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия
МКБ – международная классификация болезней
ОР – относительный риск заболевания
ОШ (OR) – отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
ФНО – фактор некроза опухоли
ХВГС – хронический вирусный гепатит С
ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты
CI – доверительный интервал
НСV – вирус гепатита С
HLA – человеческий лейкоцитарный антиген
IL – интерлейкин
Lymphocytes – лимфоциты
MDR – метод многофакторного уменьшения размерности
SNP – точечные нуклеотидные полиморфизмы
T-cell – Т-клетки
T-help – Т-хелперы
T-killer – Т-киллеры
TLR – Toll-like-рецепторы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) остается одной из актуальных тем современной инфектологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, примерно 1 % населения планеты или 70 миллионов человек инфицировано вирусом гепатита С [297]. В Российской Федерации число таких пациентов может составлять 3,5 млн., это ставит нашу страну на 6 место в мире по этому показателю [16]. Согласно официальным данным Роспотребнадзора, в 2016 году заболеваемость ХВГС в России составила 36,2 на 100 тыс. человек населения, что существенно превышает среднемировой показатель (23,7 на 100 тыс. в 2016 году).

Помимо высокой распространенности HCV-инфекции, серьезной проблемой является высокая частота латентности течения и хронизации, достигающая 85 % [44; 48; 173; 240; 286]. Считается, что это обусловлено «ускользанием» вируса от иммунного надзора [46; 52; 147; 248] ввиду изменчивости возбудителя и интенсивной репликации [23; 102], которая происходит не только в печени [93; 177; 198]. В тоже время, наличие хронической HCV-инфекции является следствием нарушений в иммунной системе человека, осуществляющей защиту организма от инфекции [52; 186; 245; 262], например, выражающихся в неэффективности цитотоксического Т-клеточного иммунного ответа [23; 102; 215].

При этом течение ХВГС является весьма вариабельным – у 15-20 % больных данной инфекцией развивается цирроз печени в течение 15-20 лет от момента инфицирования, а у части пациентов имеет место медленное прогрессирование фиброзирования без формирования цирроза печени на протяжении всей жизни [67; 101; 133]. Данный факт может быть объяснен не столько прямым цитопатическим эффектом вируса, сколько индивидуальным реагированием иммунной системы человека на воздействие инфекционного

агента, что и определяет особенности течения и исходов заболевания [81; 86; 99; 285; 286]. По мнению ряда авторов, именно индивидуальные особенности степени воспалительной реакции на вирус влияют на скорость фиброгенеза [67; 203; 215], а в повреждении клеток печени главную роль играет клеточный иммунный ответ [152]. Стоит учитывать также возможность развития аутоиммунных реакций, связанных с высоким сродством белковых структур вируса и клеток печени [52; 72; 147; 217; 218].

Таким образом, даже после излечения от HCV-инфекции (что стало возможным в последние годы благодаря современным противовирусным препаратам), в печени сохраняются явления фиброза, часто серьезно влияющие на ее функцию [102]. Если хроническое течение данной инфекции в основном обусловлено взаимодействием вируса и иммуногенетических факторов организма человека [23], то патогенез повреждения печени может быть объяснен главным образом иммунным ответом [152]. В этой связи, генетические факторы хозяина являются важными в определении восприимчивости и исхода HCV-инфекции.

Поэтому в последние годы ведется поиск генетических детерминант в качестве прогностических маркеров риска развития фиброзирования и последующего цирроза печени при ХВГС [81; 86; 102]. Несмотря на существенные достижения в изучении иммунопатогенеза хронического вирусного гепатита С, приходится констатировать, что некоторые патогенетические механизмы остаются невыясненными. В частности, в современных источниках отсутствуют комплексные исследования, касающиеся индивидуального генетического прогнозирования риска развития хронического вирусного гепатита С, следовательно, данный аспект проблемы представляет серьезный научный интерес.

Цель исследования: изучение роли полиморфизмов генов рецептора CD14, Toll-like-рецепторов, рецептора к иммуноглобулину G и β -дефензинов в иммунологическом звене патогенеза хронического вирусного гепатита С.

Задачи исследования:

1. Проанализировать характер распределения генотипов и аллельных вариантов гена рецептора CD14 (C-159T), генов Toll-like-рецепторов: TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu), TLR4 (Asp299Gly), TLR4 (Thr399Ile), TLR6 (Ser249Pro), TLR9 (T-1237C) и TLR9 (A2848G), гена рецептора к иммуноглобулину G-FCGR2A (His166Arg), генов дефензина бета 1 (G-20A; G-52A) среди здоровых и лиц с хроническим вирусным гепатитом С в Забайкальском крае.

2. Исследовать популяции и субпопуляции лимфоцитов, лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

3. Изучить состояние клеточного иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от носительства разных генотипов полиморфизмов генов рецептора CD14, Toll-like-рецепторов, рецептора к иммуноглобулину G и β -дефензинов.

4. Разработать модель индивидуального прогнозирования риска развития хронического вирусного гепатита С с использованием изучаемых SNP иммунорегуляторных молекул.

Научная новизна.

Впервые установлена связь полиморфных вариантов гена рецептора CD14 (C-159T), генов TLR4 (Thr399Ile) и TLR9 (A2848G), гена дефензина бета 1 (G-20A) с предрасположенностью к развитию хронического вирусного гепатита С.

Выявлено, что частота встречаемости у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С аллеля Т и генотипа Т/Т SNP гена CD14 (C-159T) выше, чем у здоровых доноров. Генотип Ile/Ile полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) выявлялся только у больных хроническим вирусным

гепатитом С. Аллель G и генотип G/G SNP гена TLR9 (A2848G) чаще обнаруживались при хронической HCV-инфекции в сравнении со здоровыми резидентами. Распространенность аллеля A и генотипа A/A полиморфизма дефензина бета 1 (G-20A) среди больных хроническим вирусным гепатитом С выше, чем у здоровых.

Впервые показано значительное снижение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных хроническим вирусным гепатитом С.

Впервые описано состояние клеточного иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от носительства разных генотипов мутаций гена рецептора CD14, генов Toll-like-рецепторов, гена дефензина бета 1. Впервые обнаружено, что генотипы T/T, C/T и аллель T полиморфизма CD14 (C-159T) ассоциированы со снижением популяций активированных T-лимфоцитов и активированных T-киллеров. Генотип Ile/Ile полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) сопряжен с увеличением содержания активированных T-лимфоцитов, T-хелперов и T-киллеров, T-NK-клеток и увеличением показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Показано, что генотипы G/G, A/G и аллель G полиморфизма TLR9 (A2848G) ассоциированы со снижением числа активированных T-хелперов. Обнаружено, что для носителей генотипа A/A полиморфизма дефензина-β-1 (G-20A) характерно увеличение содержания NK-клеток до контрольных значений.

Теоретическая и практическая значимость.

В исследовании представлены новые данные о распространенности различных аллельных вариантов гена рецептора CD14 (C-159T), генов Toll-like-рецепторов: TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu), TLR4 (Asp299Gly), TLR4 (Thr399Ile), TLR6 (Ser249Pro), TLR9 (T-1237C) и TLR9 (A2848G), гена рецептора к иммуноглобулину G-FCGR2A (His166Arg), генов дефензина бета 1 (G-20A; G-52A) среди здоровых резидентов Забайкальского края и у больных хроническим вирусным гепатитом С.

SNP генов CD14 (C-159T), TLR4 (Thr399Ile), TLR9 (A2848G), DEFB1 (G-20A) ассоциированы с развитием хронического вирусного гепатита С.

Носительство однонуклеотидных мутаций CD14 (C-159T), TLR4 (Thr399Ile), TLR9 (A2848G) и дефензина- β -1 (G-20A) оказывает значительное влияние на состояние клеточного иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию при хроническом вирусном гепатите С.

На основании полученных данных разработана новая модель индивидуального прогнозирования развития хронического вирусного гепатита С. Полученные результаты могут послужить основой для разработки новых подходов к прогнозированию хронической HCV-инфекции у носителей определенных генотипов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Генетическая составляющая подверженности к хроническому вирусному гепатиту С является существенной: полиморфные варианты гена рецептора CD14 (C-159T), генов TLR4 (Thr399Ile) и TLR9 (A2848G), гена дефензина бета 1 (G-20A) ассоциированы с хронической HCV-инфекцией.

2. Вне зависимости от клинических проявлений хронического вирусного гепатита С выявлены общие изменения иммунного статуса и снижение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных, свидетельствующие о нарушении Т-клеточного иммунного ответа при хронической HCV-инфекции.

3. Носительство полиморфных вариантов гена рецептора CD14 (C-159T), генов TLR4 (Thr399Ile) и TLR9 (A2848G), гена дефензина бета 1 (G-20A) вносит существенный вклад в иммунопатогенез хронического вирусного гепатита С при помощи изменений патогенетически значимых количественных признаков клеточного иммунитета: мутации CD14 (C-159T) и TLR9 (A2848G) приводят к снижению активации и дисфункции Т-лимфоцитов; мутация TLR4 (Thr399Ile) наоборот, к патологическому

повышению их активности; мутация дефензина бета 1 (G-20A) оказывает положительное влияние на показатели иммунограммы.

4. Модель многофакторной редукции размерности с использованием сведений об SNP генов CD14 (C159T), DEFB1 (G-20A), TLR9 (A2848G) позволяет провести индивидуальное прогнозирование развития хронического вирусного гепатита С.

Внедрение результатов исследования.

Результаты настоящего исследования о влиянии носительства полиморфных вариантов ряда генов на иммунопатогенез хронического вирусного гепатита С внедрены в научно-исследовательскую деятельность и учебный процесс на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, а также в лечебно-диагностическую работу ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» Забайкальского края.

Апробация диссертации.

Результаты диссертационной работы доложены на межрегиональной научно-практической конференции «Медицинские технологии и оборудование» (Чита, 2012); XVIII Российском конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2013); V-ом ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2013); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины» (Чита, 2013); на Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию Читинской государственной медицинской академии «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины» (Чита, 2018).

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 4 тезисов в сборниках материалов международных, российских и межрегиональных научных конференций.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка литературы. Данные проиллюстрированы 21 таблицей, 2 рисунками. Библиографический указатель включает 309 источников, из них 96 отечественных и 213 зарубежных.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Одной из актуальных проблем современной медицины является мировая пандемия вирусного гепатита С: число лиц, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС, HCV), составляет, по мнению различных авторов, от 70 до 170 миллионов человек [5; 8; 129; 147; 173; 297]. По данным Всемирной организации здравоохранения (2019), примерно 1 % населения Земли имеют хроническую HCV-инфекцию. Считается, что ежегодно около 2 миллионов людей инфицируется данным вирусом и почти 400 тысяч умирает от хронического гепатита С (ХВГС) и его осложнений [297].

Аналогичные результаты наблюдаются и на территории Российской Федерации, где доля пораженных вирусом гепатита С людей достигает почти 1,5 %, а заболеваемость и смертность от хронического вирусного гепатита С и его осложнений имеют высокий уровень и демонстрируют незначительную тенденцию к снижению [11; 16; 23; 71; 141].

Важной особенностью вирусного гепатита С является длительное персистирование возбудителя в организме человека с высокой (до 85 %) частотой хронизации процесса, а также прогрессирующее течение данного заболевания с существенным риском развития осложнений – цирроза печени и первичной гепатокарциномы [51; 52; 55; 73; 99; 101; 102; 167; 173; 222; 286].

1.1. Основные звенья патогенеза хронического вирусного гепатита С.

Вирус гепатита С был идентифицирован в 1988 году группой ученых под руководством М. Houghton, которым удалось секвенировать геном HCV; в 1989 году Q.L. Choo и его коллеги произвели клонирование РНК вируса [23]. Вирус гепатита С относится к роду *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae*. Установлено, что он имеет сферическую форму, размером в диаметре около 50 нм [23; 224]. Геном ВГС представлен одноцепочечной РНК, содержащей около 9400-9600 нуклеотидных остатков [111]. Отличительной особенностью генома HCV является его значительная генетическая неоднородность и полиморфность во многих зонах [202], что связано с недостаточной корректирующей активностью у РНК-полимеразы вируса. Поэтому в процессе репликации вирусной РНК возникают многочисленные ошибки, которые приводят к высокой скорости мутаций [102].

У каждого инфицированного человека вирус гепатита С существует в виде набора квазивариантов («квази» с латинского – ложный, мнимый), которые лишь незначительно различаются по своей нуклеотидной последовательности [111; 170; 190]. Данные антигенные варианты HCV закономерно различаются иммунологически, поэтому иммунная система не успевает продуцировать антитела к непрерывно образующимся новым антигенным вариантам возбудителя [111; 147]. В результате происходит «ускользание» вируса от иммунного надзора, что и вызывает длительную персистенцию вируса гепатита С в организме больного [46; 52; 147; 248; 251; 286].

Учитывая генетическое разнообразие вируса гепатита С, было решено положить в основу классификации область генома вируса, кодирующую белок NS5b [247]. В 1994 году было выделено 6 генотипов и более 100 субтипов ВГС [111], при этом генотипы являлись однородными лишь на 70 %, субтипы – на 80 % [170]. В 2014 году после детального анализа уже было определено 7 генотипов и 67 субтипов вируса [131].

Имеются существенные географические различия в распространении генотипов вируса гепатита С. Так, в Европе преобладает субтип 1b; в Азии преимущественно регистрируются субтипы 1b, 2a и 2b; в Северной Америке – 1a; в Южной Америке – 1b; на Ближнем Востоке – 4-й генотип; в Африке встречаются все генотипы [240]. В России чаще всего регистрируется вирус субтипа 1b, далее в убывающем порядке – 3a, 2a и 1a [22; 23].

Выявлено, что разные генотипы вируса могут по-разному влиять на течение болезни и ее исход, а также на эффективность лечения. Так, при генотипе 1b наблюдается более высокий уровень виремии и хуже ответ на противовирусную терапию [97; 109]. А.В. Колотвин (2014) в своем исследовании также продемонстрировал высокую значимость генотипа вируса гепатита С для ответа на терапию и возможного развития фиброза печени [37].

Существует еще один механизм, обеспечивающий изменчивость генома вируса, – это рекомбинация, которая характерна для всех РНК-содержащих вирусов. Первый случай межгенотипной рекомбинации вируса гепатита С был описан О.В. Калининой в 2002 году [159]. В последующем аналогичные результаты межгенотипной и межсубтипной рекомбинации были зарегистрированы в других странах [171; 175; 199; 259]. Такая генетическая вариабельность позволяет образовывать новые варианты HCV, что затрудняет их распознавание иммунной системой человека, сказываясь и на результатах лечения [37; 147; 221]. Поэтому у лиц, перенесших острый гепатит С, не вырабатывается специфический иммунитет к повторным заражениям другими генотипами и субтипами возбудителя [146; 174].

Следовательно, в патогенезе вирусного гепатита С важное значение имеют биологические свойства HCV [23], его прямое цитопатическое действие [41] при слабой иммуногенности. При этом необходимо учитывать, что, кроме большого генетического разнообразия ВГС, присутствуют индивидуальные генетические особенности инфицированного человека. Некоторые авторы считают этот аспект определяющим для разной скорости

прогрессирования фиброза в печени и разной чувствительности к противовирусной терапии [67; 152; 203; 215].

Основным механизмом заражения ВГС является парентеральный путь, при этом инфицирующая доза в несколько раз больше, чем для вируса гепатита В. Поэтому наибольшую актуальность имеют искусственные пути передачи возбудителя: переливание крови, операции, инвазивные медицинские манипуляции, а также татуаж, пирсинг и инъекционный прием психоактивных веществ.

В результате у человека развивается острый гепатит С, который часто остается нераспознанным, так как протекает латентно или субклинически. Описаны желтушная и безжелтушная формы, в начале которых наблюдаются астеновегетативная и диспепсическая симптоматика. Проявления желтухи и увеличение печени минимальны. Клинически острый вирусный гепатит С протекает преимущественно (в 75-85 % случаев) в легкой, реже – в среднетяжелой форме [23]. Возможно два исхода острого вирусного гепатита С: либо выздоровление, либо развитие хронического вирусного гепатита С (примерно в 85 % случаев) [173; 240; 286].

Хронический вирусный гепатит С в начале протекает, как правило, субклинически, развивается через 6 месяцев после перенесенного острого вирусного гепатита С. Заболевание характеризуется последовательной сменой острой, латентной фаз и фазы реактивации, в дальнейшем возможно формирование цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Клиническая картина ХВГС характеризуется полным или почти полным отсутствием проявлений болезни, что часто продолжается многие годы [23; 28]. В течение всего периода болезни могут диагностироваться астеновегетативный и гепатолиенальный синдромы, синдром мезенхимально-клеточного воспаления, а также синдром цитолиза разной степени выраженности.

Морфологические изменения при хроническом гепатите регистрируются как в паренхиме печени, так и в интерстиции. Наряду с

частыми дегенеративными и дистрофическими явлениями наблюдаются очаговые или диффузные воспалительные проявления [26; 73].

По скорости поражения печени говорят о тяжелой, умеренной и легкой форме ХВГС [20], так как прогрессирование в цирроз может наступать быстро (менее чем за 20 лет), средними темпами (за 20-50 лет) и медленно (более чем за 50 лет) [127; 128]. При этом у трети больных в ближайшее десятилетие формируется цирроз печени, и они являются первоочередными кандидатами для проведения противовирусной терапии [81], тогда как еще у трети пациентов цирроз вовсе не развивается [102; 222]. Такая индивидуальная скорость фиброзирования, как правило, связана с разной выраженностью воспалительных изменений в ткани печени [7].

Многие авторы придают существенное значение факторам со стороны хозяина, которые могут влиять на темпы прогрессирования хронического гепатита С [152; 286]. Одним из таких факторов является длительность инфицирования [127]. Особое значение придается полу и возрасту в момент заболевания. Так, у лиц мужского пола выраженность воспалительных процессов в ткани печени при ХВГС выше [116; 127]. У женщин в молодом возрасте темпы прогрессирования хронического вирусного гепатита С более низкие, но после наступления менопаузы эти особенности нивелируются [231]. Отмечено, что чем старше возраст при инфицировании ВГС, тем быстрее развивается цирроз печени [15; 28].

Важную роль в усугублении течения HCV-инфекции играет алкоголь [83], злоупотребление которым ускоряет как прогрессирование фиброза печени, так и увеличивает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [115; 256; 278; 292; 294]. Кроме того, на риск прогрессии фиброза может влиять курение табака и употребление производных конопли [121]. В тоже время установлена обратная связь между количеством потребляемого кофе и прогрессированием ХВГС [118].

Особое внимание в прогнозе исхода ХВГС и чувствительности к противовирусной терапии придается метаболическим нарушениям у

больных, в основе которых лежит резистентность к инсулину, встречающаяся достаточно часто (в 30-70 % случаев) [56; 127; 142; 220]. Инсулинорезистентность приводит к повышению концентрации жирных кислот и триглицеридов в печени, постепенному развитию жирового гепатоза. Кроме того, вирус гепатита С может сам индуцировать стеатоз печени [201]. У пациентов с метаболическими нарушениями и прогрессированием фиброза печени наблюдается также перегрузка железом. Имеются неоднозначные данные о связи содержания витамина D с утяжелением течения ХВГС: некоторые считают, что дефицит этого витамина может повлиять на течение заболевания [211]; другие – не выявляют отличий [120]. При этом все перечисленные факторы в совокупности увеличивают как риск прогрессии фиброза печени, так и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [7; 216; 220].

В настоящее время широко обсуждается взаимное влияние инфекций. Доказано, что ко-инфекция ВИЧ / HCV может повышать скорость прогрессирования ХВГС и формирования цирроза печени [56; 119; 127; 157].

Таким образом, на скорость прогрессирования фиброза печени при ХВГС и на снижение эффективности противовирусной терапии могут одновременно влиять следующие факторы: мужской пол, инфицирование в возрасте старше 40 лет, не европеоидная раса, ожирение, метаболический синдром, злоупотребление психоактивными веществами, нарушение обмена железа, ко-инфекция (ВИЧ, вирус гепатита В, вирус гепатита D) [56; 127].

Следовательно, существует целый комплекс факторов со стороны вируса гепатита С и со стороны инфицированного человека, которые играют существенную роль в развитии тех или иных исходов хронического вирусного гепатита С и влияют на эффективность противовирусной терапии. В этой связи перспективным выглядит изучение особенностей иммунитета при хроническом гепатите С и поиск генетических предикторов, ускоряющих или замедляющих прогрессирование заболевания [81; 215].

1.2. Иммунопатогенез хронического вирусного гепатита С.

Актуальность изучения вирусного гепатита С обусловлена не только его широкой распространенностью, но и латентностью течения, высокой частотой хронизации [44; 48; 173; 240; 286]. При этом сам факт хронического течения инфекционного процесса является подтверждением нарушений в иммунной системе организма человека [52].

Стоит отметить, что для обеспечения развития иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции необходимы две взаимодействующие части интегрированной системы – врожденный и приобретенный иммунитет [3; 36], что находит свое отражение и при HCV инфекции [102; 245; 262].

Безусловно, важным механизмом «ускользания» вируса от иммунного надзора является высокая изменчивость возбудителя и высокая интенсивность репликации [23], которая происходит не только в печени, но и в клетках костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, а также в клетках иммунной системы, приводя к развитию внепеченочных проявлений гепатита С [93; 177; 198]. Все это усугубляет прямое цитопатическое действие вируса. Кроме того, ввиду изменчивости вируса уже на стадии первичного иммунного ответа отмечается иммунологический сбой – неэффективность презентации антигенов вируса гепатита С [23; 78].

При этом существует мнение, что поражение печени обусловлено в первую очередь иммунологически опосредованным поражением гепатоцитов – в результате цитотоксического действия лимфоцитов и развития аутоиммунных проявлений из-за сродства ряда белковых структур вируса и гепатоцеллюлярной ткани [52; 72; 147; 152; 217; 218].

Иммунный ответ при проникновении вируса гепатита С в организм тесно связан с функцией моноцитов и дендритных клеток. Плазмоцитоидные дендритные клетки распознают вирус через рецепторы врожденного иммунитета [160]. Поэтому многими научными школами стали активно изучаться такие рецепторы, например, Toll-подобные и RIG-подобные рецепторы [3].

Выявлено, что вирус гепатита С активирует RIG-подобные рецепторы сразу после заражения [144; 184], сначала происходит ослабление репликации вируса [254], но затем срабатывают механизмы для инактивации этого сигнального пути, которые полностью не исследованы [147].

Наиболее изучены в настоящее время Toll-like-рецепторы (TLR), которые определяются на различных клетках иммунной системы (лейкоцитах, моноцитах, дендритных клетках и др.), а также на многих других клетках организма [36; 96]. Роль Toll-подобных рецепторов заключается в распознавании консервативных структур микроорганизмов и активации клеточного иммунного ответа.

Что касается печени, то гепатоциты выполняют метаболические и детоксикационные функции, а также являются важными медиаторами ответной реакции острой фазы. По сравнению с другими органами, здоровая печень содержит низкие уровни мРНК TLR, чем можно объяснить высокую толерантность печени к лигандам Toll-like-рецепторов из кишечной микрофлоры (липополисахариды, ЛПС), попаданию которых орган постоянно подвергается. Гепатоциты играют важную роль в усвоении ЛПС и их удалении из системного кровообращения путем секреции ЛПС в желчь.

В этой связи обсуждается возможность влияния продуктов жизнедеятельности бактерий, в первую очередь, эндотоксинов (ЛПС) в усилении воспалительных реакций в печени, их роль описана и у больных хроническим вирусным гепатитом С [107; 194].

Происхождение эндотоксемии может быть связано с нарушениями фагоцитарной функции и снижением Т-клеточного иммунитета при ХВГС [155], а также в результате повышенного выхода эндотоксинов из просвета кишечника ввиду измененной кишечной проницаемости [223]. Поглощение ЛПС гепатоцитами *in vivo* осуществляется через CD14-TLR4-MD2-зависимый механизм [131; 239; 250]. В поврежденной печени увеличивается экспрессия Toll-like-рецепторов (в гепатоцитах и в непаренхиматозных клетках), которые запускают воспалительный каскад в органе [166; 272].

При гепатите С имеющиеся в клетках (Купферовских) печени Toll-подобные рецепторы могут распознавать либо нуклеиновые кислоты вируса (TLR3, TLR7, TLR9), либо его белок (TLR2 и TLR4) [147; 272].

Выявлено, что *in vitro* активация TLR3 и TLR4 в непаренхиматозных клетках печени способна индуцировать ИФН- β и ИФН-стимулированные гены, что приводит к мощному подавлению репликации HCV [181; 241; 271; 272; 287]. Аналогичная картина наблюдается и при активации TLR7 в дендритных клетках и клетках Купфера [125; 200; 206; 257]. В тоже время число TLR2 оказалось сниженным на поверхности инфицированных макрофагов [202]. В других исследованиях установлено увеличение экспрессии моноцитами TLR4 у пациентов с ХВГС, наряду с увеличением продукции цитокинов, при этом количество лимфоцитов у этих больных оказалось значительно более высоким, что коррелировало с генотипом HCV и вирусной нагрузкой [153; 288]. Ряд авторов описали усиленное гепатоцеллюлярное повреждение ввиду усиленной и/или устойчивой активации экспрессии TLR4 на компоненты ВГС [133; 188; 243].

Поэтому высказывается мнение, что HCV «уходит» от иммунного ответа также на стадии презентации вируса, повреждая, вероятно, представленные выше взаимодействия [121; 126; 147; 156; 181; 211].

Считается, что реакция иммунной системы при вирусном гепатите С имеет характерные особенности [23; 33; 39; 102]. Прежде всего, обращает на себя внимание слабая выраженность и неэффективность гуморального иммунного ответа [23; 39; 52; 90]. Такое состояние специфического гуморального иммунитета при HCV-инфекции продиктовано устойчивостью квазивариантов к нейтрализации антителами, их слабой иммуногенностью, поздним и медленным появлением, а также низкими титрами вирусоспецифических антител [275]. При этом на этапе развития ХВГС имеющиеся антитела часто лишены вируснейтрализующих свойств [74; 132].

Ряд авторов считают, что неспецифический гуморальный иммунный ответ является более значимым в формировании внепеченочных проявлений,

приводя к образованию аутоантител и иммунокомплексных реакций [94; 169]. Ситуацию усугубляет возможность ВГС вторгаться и размножаться в клетках иммунной системы, которые могут служить в качестве резервуара для сохранения вируса [198], обуславливая неэффективность лечения противовирусными препаратами [132].

Поэтому динамика и структура гуморального иммунного ответа при HCV-инфекции во многом остаются неизвестными, не полностью исследованы и особенности образования антител к структурным и неструктурным белкам вируса [2].

Детально не изученным остается клеточный иммунный ответ при вирусном гепатите С [39; 45; 59], которому отводится доминирующая роль в патогенезе поражения печени, особенностях клинического течения и разнообразии исходов данного заболевания [23; 45; 152]. Современному состоянию проблемы клеточного иммунитета при хроническом гепатите С будет посвящена дальнейшая часть настоящего раздела.

Считается, что самое важное значение в элиминации ВГС играют Т-лимфоциты [23; 45; 157]. Описанные случаи выздоровления связывают исключительно с активностью Т-клеток [246].

Между тем, эффективное функционирование иммунной системы человека возможно только при балансе реакций Т-хелперов первого типа (Th1) и Т-хелперов второго типа (Th2). В свою очередь, характер иммунного ответа четко зависит от преимущественного участия Th1 или Th2. Активация Т-хелперов первого типа приводит к продукции ИФН- γ , ИЛ-2, ФНО- α , которые выполняют ведущую роль в развитии клеточного иммунного ответа; Т-хелперы второго типа посредством ИЛ-4, 5, 6, 9, 10, 13 стимулируют гуморальный иммунный ответ [84].

Выздоровление при остром гепатите С связывают с преобладающим участием цитокинов Т-хелперов первого типа, которые вызывают сильный, продолжительный и мультиспецифический CD4+-Т-клеточный и ИФН- γ -ответ [114; 123]. Конечно, этот механизм часто оказывается недостаточным,

в результате при хроническом течении ВГС наблюдается снижение способности к пролиферации данных лимфоцитов и к секреции ИФН- γ [160; 190]. Поэтому большое количество цитокинов Т-хелперов второго типа приводит к длительной персистенции вируса гепатита С в организме и к хронизации инфекционного процесса [7; 23; 78; 82; 110].

Между тем, при развитии любого клеточного иммунного ответа происходит формирование популяций антигенспецифических Th1-хелперов CD4+ и антигенспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) (ЦТЛ) [52; 145]. Последние распознают антигены вирусов на поверхности инфицированных клеток, затем уничтожают их. Макрофаги презентуют антиген вируса в комплексе с молекулами МНС II класса Т-хелперам, которые, распознавая антигенные белки, экспрессируют ряд биологически активных молекул. Наиболее изучен и значим ИЛ-2. Источником ИЛ-2 служат не только активированные Т-хелперы, возможна выработка этого цитокина самими активированными CD8+Т-лимфоцитами. Под влиянием ИЛ-2 происходит пролиферация и увеличение числа ЦТЛ [84]. Снижение содержания ИЛ-2 приводит к изменениям иммунного ответа, развивается Т-клеточный дефицит, что как раз и регистрируется при ХВГС [172; 186].

Полагают, что при хроническом вирусном гепатите С наблюдается изменение количественного и качественного состава Т-лимфоцитов [39; 45; 152]. Дефект клеточного иммунного ответа связан с изменчивостью вируса и образованием регуляторных Т-клеток, обладающих Т-клеточным антагонизмом [114; 227].

Так, у больных вирусным гепатитом С число клеток CD4+ значительно меньше, чем у здоровых лиц, а CD8+ клеток значимо больше, особенно на начальных стадиях заболевания [23; 42; 45]. Это подтверждает существование слабого CD4+-Т-клеточного ответа на антигены ВГС в условиях хронической инфекции [75]. В результате дендритные клетки не активируют должным образом CD8+Т-лимфоциты [295], а ЦТЛ-ответ является недостаточным для элиминации ВГС [146; 208]. Подтверждением

является выявленное в одном из исследований у больных ХВГС высокое содержание CD4+CD25+регуляторных клеток, которые подавляют специфические CD8+Т-лимфоциты [253].

В ряде работ было установлено, что вирус гепатита С способен сам снижать хелперную и цитотоксическую активность Т-клеток, индуцируя образование ряда пептидов, являющихся антагонистами Т-лимфоцитарных рецепторов [253; 285; 290].

Описанный дефект Т-клеточного иммунного ответа приводит к хронизации вирусного гепатита С. Это также объясняет клиническую «бледность» проявлений острого гепатита С и слабовыраженное повреждение печени у ряда больных [160; 290]. Еще одним возможным механизмом угнетения Т-клеточного иммунитета со стороны ВГС является инициация апоптоза специфических Т-лимфоцитов [218; 251; 290], причиной которого предполагается иммунная реакция НК- и Т-лимфоцитов на расположенные на поверхности инфицированных клеток антигены HCV [54].

Хроническое течение HCV-инфекции ассоциируется не только с утратой способности этих клеток к пролиферации, но также и со снижением секреции ими ИФН- γ . Это можно объяснить снижением числа ИФН- γ продуцирующих клеток в результате низкой Т-клеточной пролиферации.

Перечисленные факторы приводят к дефекту продолжительного и устойчивого Т-хелперного ответа, что в конечном итоге может способствовать хронической персистенции ВГС [52; 289; 291].

При этом дефект Т-клеточного звена иммунитета следует определять взаимодействием вируса и иммуногенетических факторов организма-хозяина [23]. Так, индивидуальные комбинации молекул HLA у пациентов могут не обеспечивать надежную презентацию антигенов иммунной системе. Мутации белков, взаимодействующих с Т-клеточными рецепторами, могут препятствовать активации цитотоксических лимфоцитов [186; 208; 218; 281].

Между тем, детально об изменениях количественного и качественного состава Т-лимфоцитов, и других, участвующих в иммунном ответе факторах,

связанных с повреждением печени при хронической HCV-инфекции, известно не так много [45; 152].

Существенное значение в поддержании патологического процесса у больных ХВГС придается не только недостаточности CD4+Т-хелперов, но и дисбалансу между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [18; 21; 30; 60; 70; 76]. Цитокины представляют собой регулирующие молекулы, которые играют важную роль в координации ряда физиологических и патологических процессов [24; 91].

Одним из ключевых регуляторов иммунного и воспалительного ответа является интерлейкин-1 (ИЛ-1), который синтезируется макрофагами, моноцитами, Т- и В-лимфоцитами и другими клетками [16]. ИЛ-1 обладает прямой противовирусной активностью и содействует подавлению репликации HCV [60]. Установлено, что ИЛ-1 угнетает активность внеклеточной регуляторной киназы, опосредованно стимулирует синтез интерферона, а также участвует в механизмах формирования фиброзной ткани в печени больных ВГС, стимулируя продукцию коллагена [309].

ИЛ-1 и ФНО- α называют ранними ключевыми медиаторами воспаления. Их повышение играет негативную роль в патогенезе ХВГС [91; 196], а противовирусная активность данных цитокинов при персистенции ВГС недостаточна. Более того, значительное повышение концентрации ФНО- α способно оказывать прямое цитотоксическое действие на гепатоциты, что вносит вклад в повреждение ткани печени [52].

ИЛ-2 играет важную роль в реализации механизмов противовирусного иммунного ответа – он участвует в иммунном ответе против внутриклеточно локализованных вирусов [21; 25]. Под влиянием ИЛ-2 происходит пролиферация и увеличение числа ЦТЛ в организме [53; 84]. Как уже указывалось выше, недостаточная продукция интерлейкина-2 и снижение его содержания способствует дефициту Т-лимфоцитов [21; 25] и развитию хронического вирусного гепатита С [20; 172].

К группе противовоспалительных цитокинов принадлежит ИЛ-4. Известно, что ИЛ-4 в комплексе с интерфероном является ключевым фактором, который определяет тип иммунного ответа [24]. Его содержание в периферической крови повышается у больных ХВГС в период обострения заболевания. Во время ремиссии и в процессе терапии уровень ИЛ-4 снижается [18]. Кроме того, установлена связь между содержанием ИЛ-4 и стадией ХВГС [19; 20].

Считается, что ИЛ-6 имеет противовирусную активность, повышает цитотоксичность лимфоцитов, участвует в процессах фиброобразования у больных хроническим гепатитом С. Повышение концентрации этого цитокина у таких пациентов прямо пропорционально степени развития фиброза в печени [163].

Важное значение в патогенезе ХВГС придается в последнее время интерлейкину-10; он обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и иммуносупрессивным действием. Его снижение приводит к избавлению от вирусной инфекции [52; 53]. У больных с хроническим течением наоборот наблюдается высокий уровень ИЛ-10; в результате отмечается снижение числа CD+8 Т-лимфоцитов и увеличение вирусной нагрузки [207]. Доказано, что интерлейкин-10 отвечает за подавление реакции воспаления путем снижения содержания ИЛ-2 и угнетения клеточного иммунитета [52]. Поэтому ИЛ-10 принимает непосредственное участие в механизмах фиброобразования печеночной ткани. Высокая концентрация этого цитокина в сыворотке крови больных ХВГС связана с повышенным риском развития фиброза [20; 94] и гепатоцеллюлярной карциномы [89]. В тоже время применение препарата ИЛ-10 приводит к уменьшению воспалительного процесса и степени фиброза при ХВГС в стадию фибротических изменений [210]. Возможно, это связано с тем, что ИЛ-10 является антагонистом ФНО- α [70].

В одном из исследований продемонстрирована роль уровня продукции ИЛ-12, которая коррелировала с уровнем повреждения гепатоцитов при

хронической HCV-инфекции [85]. Повышение уровня интерлейкина-12 может способствовать снижению выработки ИФН- γ [52].

А.В. Баранов (2009) установил факт гиперпродукции цитокинов ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови больных ХВГС, за исключением показателя ИФН- α [2]. Автор высказал предположение, что повышение концентрации противовоспалительного ИЛ-4 носит скорее компенсаторный характер по отношению к провоспалительным цитокинам. При этом интенсивная репликация ВГС должна стимулировать продукцию ИФН- α , но этого не наблюдается, вероятно, из-за дефекта реагирования на провоспалительные цитокины и продукты метаболизма ВГС [2]. Это еще один элемент, который приводит к хронизации инфекционного процесса при заражении HCV.

Ж.Б. Понежева (2011) также подтвердила нарушения выработки ИФН у лиц с ХВГС – установлено снижение продукции ИФН- α , ИФН- β и ИФН- γ , при гиперпродукции ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-12, уровень которых коррелировал со степенью выраженности воспалительных изменений в печени [52].

Л.Ф. Скляр (2006) описала слабую активацию фагоцитов, что было сопряжено с гиперпродукцией ИЛ-8 и ИЛ-10 при ХВГС [70]. В тоже время при эффективной противовирусной терапии положительный эффект был связан с ростом содержания интерлейкина-2, снижением уровня провоспалительных цитокинов, интерлейкина-10 и уровня оксида азота у больных с отсутствием Т-клеточной энергии [70].

В других исследованиях установлено, что в процессе лечения наблюдается активация клеток макрофагальной системы, сопровождающаяся кратковременным повышением продукции ИЛ-8 [29; 79].

Еще одними антимикробными пептидами, которые имеют ключевое значение в механизмах врожденного иммунитета человека, являются дефензины. Они также могут играть роль медиаторов воспаления, влиять на хемотаксис, обладают иммуномодулирующей и цитотоксической

активностью [6; 293]. Показана их роль при многих заболеваниях человека [40; 180; 265], продемонстрирована способность дефензинов ингибировать вирусную инфекцию [6; 40].

Дефензины стали активно изучаться при хроническом гепатите С – их уровень отрицательно коррелировал с уровнем CD3⁺-лимфоцитов у пациентов. Было высказано предположение, что они могут выступать в качестве дополнительных биомаркеров для оценки воспалительного процесса в печени при вирусных инфекциях [92]. Безусловно, детальная их роль при HCV-инфекции требует дальнейшего исследования.

Таким образом, представленные особенности иммунорегуляции при хроническом вирусном гепатите С свидетельствуют о сложности происходящих процессов в виде дисбаланса межклеточных взаимодействий и несостоятельности адекватного иммунного ответа на ВГС [2].

Исходя из вышеизложенного, несмотря на значимые достижения в изучении иммунопатогенеза при хроническом вирусном гепатите С, приходится констатировать, что некоторые механизмы остаются во многом невыясненными. Это касается состояния системы иммунитета в зависимости от клинических факторов – наличия репликации, активности процесса, стадии и длительности заболевания, наличия сопутствующей патологии, генотипа HCV, что может иметь важное практическое значение [2].

Также в последние годы особое внимание направлено на исследование индивидуальных генетических факторов человека при ХВГС, способных модифицировать скорость прогрессирования заболевания и скорость фиброгенеза [81; 86; 102].

1.3. Иммуногенетические аспекты течения хронического вирусного гепатита С.

Как было сказано выше, естественное течение хронического гепатита С подвержено значительным межиндивидуальным вариациям, в первую очередь это касается темпа прогрессирования фиброза в печени [67; 133; 101; 102]. Данный факт может быть объяснен не столько прямым цитопатическим эффектом вируса, сколько индивидуальным реагированием иммунной системы человека на воздействие инфекционного агента, что и определяет особенности течения и исходов заболевания [81; 86; 99; 285; 286].

По мнению ряда авторов, именно индивидуальные особенности степени воспалительной реакции на вирус влияют на скорость фиброгенеза [1; 67; 203; 215], а в повреждении клеток печени главную роль играет клеточный иммунный ответ [152]. В этой связи, генетические факторы хозяина являются важными в определении восприимчивости и исхода HCV-инфекции.

Выявлено, что самым распространенным изменением в структуре генов является однонуклеотидный полиморфизм (англ. SNP – single-nucleotide polymorphism), представленный точечными мутациями в определенных позициях дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Однонуклеотидный полиморфизм может проявляться в изменении функций кодируемого им белка, что в дальнейшем способствует индивидуальным вариациям защитных реакций, особенностям обмена веществ, метаболизма лекарственных средств, предрасположенности или резистентности к различным заболеваниям, подверженности воздействию факторов внешней среды. При этом точечные мутации способствуют возникновению заболевания лишь в сочетании с другими неблагоприятными факторами. Поэтому проявления однонуклеотидных полиморфизмов зависят от многих обстоятельств.

В последние десятилетия первостепенное значение придается исследованию генетических факторов при хроническом вирусном

гепатите С, способных модифицировать скорость фиброгенеза, на которую решающее значение, по мнению авторов, оказывает степень воспалительной реакции на этиологический агент [67; 152; 203; 302]. Воспаление в ткани печени, приводящее к развитию фиброза, процесс достаточно сложный, и запускаться он может при воздействии на печень различных факторов [139]. При этом изучение фенотипических проявлений SNP генов поможет приоткрыть занавес процесса фиброгенеза у конкретного пациента.

Установлено, что точечные мутации, приводящие к замене аминокислотных участков, взаимодействующих с рецепторами для Т-лимфоцитов, могут привести к Т-клеточной неузнаваемости, и могут противодействовать активации цитотоксических лимфоцитов [285]. Поэтому наиболее эффективным механизмом избегания ЦТЛ-ответа вирусом является появление новых структурных вариантов ЦТЛ-эпитопа, связанного с молекулами HLA I класса той же специфичности, но вызывающих клональную анергию вместо стимуляции [208; 218; 281].

Одним из активно изучаемых полиморфизмов генов является полиморфизм гена рецептора CD14 C-159T (антигена дифференциации моноцитов), который был описан M. Baldini и соавт. в 1999 году [105].

CD14 – ключевой ген иммунной системы, является рецептором для составной части бактериальной клеточной стенки – липополисахарида (ЛПС). Рецептор CD14 может экспрессироваться на моноцитах и макрофагах, в этом случае он называется мембраносвязанный (mCD14).

CD14 не может непосредственно связываться с ЛПС. Сначала ЛПС связывается с липополисахарид-связывающим белком LBP. Затем LPS-LBP комплекс связывается с CD14 и образуется комплекс рецептор-лиганд. Кроме того, CD14 связан с Toll-like-рецептором 4 (TLR-4). Вследствие взаимодействия на мембранном уровне комплекса CD14-LPB / LPS активируется TLR-4. TLR-4 играет важную роль в сигнальной трансдукции (переносе генетического материала из одной клетки в другую) [191]. Важно отметить, что TLR-4 способен активировать фактор транскрипции – NFκB

[191; 274] и высвобождение провоспалительных цитокинов – ФНО- α и ИЛ-1 β [137; 164; 168; 209; 236]. Моноцит-связанные CD14 являются ко-рецепторами для TLR2 и TLR4 в иницировании воспалительных ответов [179].

Существует также растворимый CD14 (sCD14), который присутствует в кровотоке [114; 279]. sCD14, как полагают, играет ключевую роль в качестве промежуточного продукта нейтрализации ЛПС в физиологических условиях. Он ускоряет передачу между ЛПС мицелл и липопротеидов, действуя в качестве переносчика; усиливает высвобождение ЛПС, связанных с моноцитами, ускоряет перенос ЛПС в плазму. Это приводит к снижению клеточного ответа на ЛПС, в частности снижения индукции ФНО и синтеза интерлейкина-6 [299].

По современным взглядам, CD14 является важным регулятором ответов на инфекцию и повреждение, передавая соответствующие сигналы, которые определяют решения о судьбе поврежденных клеток [250].

Несколько исследований указывают на то, что бактериальные продукты, в первую очередь эндотоксины (ЛПС) способны индуцировать и поддерживать печеночное воспаление [194]. Уровень эндотоксина коррелирует с выраженностью алкогольной болезни печени в экспериментальных моделях, а также у пациентов с хроническими заболеваниями печени [211]; при этом при снижении содержания кишечных эндотоксинов уменьшается повреждение печени [205].

Эндогенные ЛПС образуются в кишечнике при гибели грамотрицательных бактерий и всасываются в кишечные капилляры. В низких концентрациях ЛПС может быть также обнаружен в портальной венозной крови у здоровых людей [154]. Повышенные уровни ЛПС были выявлены у больных с алкогольной болезнью печени, а также у пациентов с ВГС [107; 211]. Происхождение эндотоксемии у лиц с ВГС представляется многофакторным, скорее всего, зависит от нарушенной фагоцитарной функции и снижения Т-клеточно-опосредованной антибактериальной активности [155]. Кроме того, эндотоксемии в данных случаях способствуют

повышенная транслокация эндотоксинов ввиду измененной кишечной проницаемости и снижения печеночного клиренса [205].

Установлено, что при хроническом вирусном гепатите в связи с нарушением детоксицирующей функции печени и повышением проницаемости кишечника, развивается синдром избыточного бактериального роста, что может приводить к нарастанию концентрации эндотоксина в кровотоке [13; 92]. В этой связи обсуждается возможность влияния продуктов жизнедеятельности бактерий, в первую очередь, эндотоксинов (ЛПС) в усилении воспалительных реакций в печени [211], их роль описана и у больных хроническим вирусным гепатитом С [107; 194].

Происхождение эндотоксемии может быть связано с нарушениями фагоцитарной функции и снижением Т-клеточного иммунитета при ХВГС [155], а также в результате повышенного выхода эндотоксинов из просвета кишечника ввиду измененной кишечной проницаемости [238]. Циркулирующие эндотоксины обладают высоким сродством к CD14 рецептору, при этом растворимая фракция CD14 (sCD14) играет ключевую роль в качестве промежуточного продукта в нейтрализации липополисахаридов в физиологических условиях. В одном из исследований установлено, что значительное снижение уровня sCD14 у пациентов с HCV-инфекцией может облегчать течение инфекционного процесса [214].

Также было выявлено, что провоспалительные цитокины продуцируют активированные клетки Купфера под регуляцией рецепторов CD14. Кроме того, клинические и экспериментальные данные показывают, что активация клеток Купфера эндотоксинами кишечного происхождения и другими бактериальными продуктами является важным патогенным фактором повреждения печени [153].

Ген, кодирующий рецептор CD14, располагается в 5 хромосоме, где есть также участок, ответственный за образование IgE. Полиморфизм С159Т гена рецептора CD14 связан с замещением в 159 позиции цитозина на тимин. С аллель гена рецептора CD14 ассоциирован с увеличением уровня IgE, а ТТ-

генотип приводит к увеличению содержания sCD14 [105]. Функция растворимой формы рецептора CD14 связана с активацией клеток, у которых данный рецептор отсутствует [212].

SNP рецептора CD14 C-159T оценивали при многих заболеваниях, имеющих воспалительный компонент, в том числе и при болезнях печени. Так, в нескольких исследованиях оценивали связь полиморфизма C159T рецептора CD14 с язвенным колитом [209], астмой [296] и хроническим спондилоартритом [230]. T аллель имеет предположительно ассоциации с инфарктом миокарда [280]. Следует отметить, что все эти болезни имеют воспалительный компонент. В исследовании F.F. Yuan (2008) было обнаружено, что CD14-159CC генотип встречался чаще у пациентов при пневмококковом сепсисе по сравнению с контролем, что указывает на возможную связь между этим генотипом и тяжестью пневмококковой инфекции [304].

При исследовании связи между полиморфизмом гена CD14 и возникновением алкогольного панкреатита было обнаружено, что частота аллеля С была значительно выше у пациентов с алкогольным панкреатитом, чем у пациентов с другими осложнениями алкоголизма. Это предполагает, что аллель С может быть связана с некоторым механизмом, который имеет важное значение в патогенезе панкреатита [306].

Н.Н. Shih и соавторы (2005) исследовали однонуклеотидные полиморфизмы в промоторной области эндотоксин-чувствительных генов CD14. Была показана связь SNP C159T рецептора CD14 с билиарной атрезией и идиопатическим неонатальным холестазом [244].

А.Р. Roullis с соавторами (2003) проанализировали влияние полиморфизма гена CD14 на печеночные пробы и установили, что генотип ТТ может защищать от формирования жировой болезни печени [233]. Это также подтвердили работы, зарегистрировавшие связь между уровнем sCD14 и чувствительностью к инсулину [113].

Следовательно, полиморфизм CD14 играет значительную роль в регуляции сывороточных уровней sCD14, так как ТТ-гомозиготы имеют повышенные уровни sCD14 [105; 209]. Установлено, что увеличение sCD14 может уменьшать воспалительную реакцию моноцитов на эндотоксин [214]. Кроме того, была показана сильная корреляция между sCD14 и эндотоксин-нейтрализующей способностью плазмы [229].

С другой стороны, полиморфизм CD14 может влиять на уровень мембраносвязанных CD14-рецепторов (mCD14) [105; 149]. Высокое содержание mCD14 предрасполагает к усиленной воспалительной реакции в печени, а сами печеночные клетки – к повышенному цитокиновому ответу на эндотоксины [213].

Исследовалась связь полиморфизма С159Т рецептора CD14 с различными формами алкогольного поражения печени. Их результаты показали, что аллель Т и, в частности, ТТ гомозиготы дают повышенный риск алкогольного повреждения печени и имеют высокий риск развития цирроза печени [153].

М. Alizadeh и соавторы (2006) исследовали связь SNP С159Т в промоторной области эндотоксин-реагирующих генов CD14 с хроническим гепатитом В. Была показана его роль в развитии ХГВ: отсутствие гетерозиготного генотипа ТТ считается фактором риска для хронического гепатита В; наличие СС-гомозигот является наоборот протективным [100].

Интересно, что существует ассоциация между экспрессией CD14 и степенью фиброза [252], CD14 экспрессируется на звездчатых клетках печени при их активации [213]. Эти клетки присутствуют при острых и хронических гепатитах, существует положительная корреляция между степенью фиброза и их накоплением. Активированные звездчатые клетки синтезируют и секретируют избыточное количество молекул внеклеточного матрикса и играют важную роль в печеночном воспалении [189].

Считается, что *in vitro* Т аллель более активно транскрибируется, чем С аллель [178], это привело к предположению, что у носителей ТТ печеночные

клетки могут быть склонны к усилению воспалительных реакций после воздействия эндотоксина. В исследовании T. Von Hahn и его коллег (2008) вариант аллеля T был исключительно связан с криптогенными хроническими заболеваниями печени, но взаимосвязи между rs2569190 генотипа TT и прогрессированием болезни печени не наблюдалось [284].

Что касается HCV-инфекции, то в одном исследовании было установлено, что у пациентов с ВГС (TT-гомозигот) наблюдался достоверно выше уровень sCD14. Также sCD14 в сыворотке крови был значительно выше у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени. Однако не было найдено ни одной ассоциации между генотипами полиморфизма рецептора CD14 и гистологическими стадиями [194].

Исследование E. Askar и соавторов (2009) не выявило у больных с хроническим вирусным гепатитом С весомых различий по данному SNP со здоровыми лицами, хотя было отмечено, что у TT-гомозигот по CD14 (C-159T) чаще встречаются лимфоидные агрегаты в печени, которые не коррелируют с выраженностью прогрессирования фиброза печени [103].

Аналогичные данные получены в работе H. Huang и соавторов (2007) – выявлено отсутствие ассоциации между полиморфизмом рецептора CD14 и прогрессированием хронического гепатита С. Авторы определили SNP в пределах семи генов, которые несут в себе наиболее актуальные риски для развития цирроза печени в исходе хронического гепатита С, причем ген рецептора CD14 среди них отсутствовал [148]. В другой работе наоборот установлено, что TT-гомозиготы встречались чаще при ХВГС, а TT-генотип способствовал развитию фиброза [194].

Поэтому SNP CD14 (C159T) может воздействовать на процесс воспаления в ткани печени разнонаправленно путем регуляции содержания мембраносвязанной или растворимой форм рецептора CD14.

Высокий уровень экспрессии mCD14 [191] предрасполагает печеночные клетки к усиленному цитокиновому ответу на эндотоксины и вызывает усиление воспалительных реакций [213; 303]. Повышенное

содержание sCD14 при генотипе TT [223] может уменьшить воспалительную реакцию моноцитов на ЛПС [214]. Хотя в другом исследовании при хроническом вирусном гепатите С степени фиброза или цирроза печени коррелировали с повышенным уровнем sCD14 [155].

Таким образом, данные о влиянии полиморфизма CD14 на развитие и прогрессирование хронического вирусного гепатита С немногочисленны, а иногда противоречивы. Эти обстоятельства требуют продолжения исследований в этом направлении.

Известно, что для обеспечения развития иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции необходимы две взаимодействующие части интегрированной системы – врожденный и приобретенный иммунитет [3; 36; 69]. Поэтому серьезное внимание уделяется исследованию Toll-подобных рецепторов (TLR) – рецепторов врожденного иммунитета. Toll-like-рецепторы расположены не только на различных клетках иммунной системы, но и на большинстве других клеток организма.

Их роль заключается в распознавании консервативных структур микроорганизмов и активации клеточного иммунного ответа, при этом каждый из TLR распознает специфические микробные элементы [58].

В настоящее время у человека выявлено 10 Toll-like-рецепторов. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10 располагаются на мембране клеток и распознают в основном бактериальные компоненты. Рецепторы TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 распознают нуклеиновые кислоты бактериального и вирусного происхождения [43]. Следует отметить, что Toll-like-рецепторы связывают не только структуры микробных клеток и вирусов, но и эндогенные молекулы, вырабатываемые при воспалении и повреждении тканей [193]. Это обеспечивает поддержание антигенного гомеостаза путем удаления из организма человека модифицированных эндогенных молекул.

В последние годы получены данные, что кроме клеток врожденного иммунитета, Toll-like-рецепторы присутствуют на Т-лимфоцитах [138] и В-лимфоцитах [276].

Патологическая активация Toll-like-рецепторов с образованием большого количества провоспалительных цитокинов может приводить к развитию интенсивной воспалительной реакции, дальнейшему повреждению тканей, формированию осложнений основного заболевания, что, вероятно, служит одним из основных механизмов иммунопатогенеза различных заболеваний [38; 80; 242].

Toll-like-рецепторы изучаются на различных уровнях – на уровне структуры гена, синтеза белка или его функции [10]. Например, точечный полиморфизм генов Toll-подобных рецепторов может реализовывать свое действие на первых этапах воспалительного процесса, на характере защитных реакций и предрасположенности к ряду заболеваний [268].

Многими авторами описана существенная роль TLR в патогенезе различных заболеваний человека – в иммунодефицитах, аллергических реакциях, аутоиммунных процессах, разнообразных инфекциях, различных острых деструктивных заболеваниях, атеросклерозе и многих других [36; 96].

В настоящее время имеются работы, указывающие на значение Toll-like-рецепторов при заболеваниях печени различной этиологии. Например, они через продукцию провоспалительных цитокинов способствуют формированию фиброза печени при неалкогольном стеатогепатите, алкогольной болезни печени, гепатитах В и С, циррозе и гепатоцеллюлярной карциноме [103; 200; 243; 271; 301].

Установлено, что активация TLR2, TLR3 и TLR9 вызывает увеличение содержания ИЛ-6, хемокинов и снижение концентрации ИФНа при хроническом вирусном гепатите В [143]. Описано весомое значение TLR3 при хроническом вирусном гепатите С, связь экспрессии TLR2 и TLR7 со степенью воспалительных процессов в печени и развитием фиброза [261]. В исследованиях последних лет также показана роль TLR3 и TLR4 в развитии хронической HCV-инфекции и связанных с ней заболеваний [200; 243], в том числе установлена неоднозначная их роль в эффективности ответа на противовирусную терапию.

Как было указано выше, в настоящее время выделено 10 Toll-like-рецепторов. Toll-like-рецептор 2 расположен в мембране клеток, и после взаимодействия с лигандом (эндотоксины) запускает цепочку реакций, в результате которых увеличивается образование провоспалительных цитокинов [14; 87].

Ген TLR2 расположен на длинном плече хромосомы 4 [266], в котором были определены многие однонуклеотидные полиморфизмы. Среди различных полиморфизмов TLR2 лучше всего охарактеризован Arg753Gln (rs5743708, G2258A). Этот SNP гена TLR2 приводит к замене аргинина на глутамин в положении остатка 753, в результате происходит снижение реакции макрофагов к бактериальным пептидам, это сопровождается ослабленным иммунным ответом у хозяина [185; 283].

Одиночный нуклеотидный полиморфизм Arg753Gln в TLR2 присутствовал в функционально дефектных рецепторах, которые оптимально не реагировали на бактериальные липополисахариды. Установлено, что эта мутация тесно связана с более высокой предрасположенностью к развитию бактериального сепсиса [185], она является фактором риска для туберкулеза, особенно в азиатских популяциях [298].

Кроме того, SNP TLR2 ухудшает функцию белков, связанных с определенными заболеваниями, например, он ассоциирован с повышенным риском инфекционного эндокардита [270], витилиго [161] и атопического дерматита [234]. Результаты одного исследования показали, что полиморфизм TLR2 (Arg753Gln) коррелирует с тяжестью астмы и аллергического ринита [150]. В другой работе продемонстрирована взаимосвязь между цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ) и полиморфизмом TLR2 (Arg753Gln): пациенты с гомозиготностью полиморфизма TLR2 имели более высокие уровни репликации ЦМВ и выраженные клинические проявления данного заболевания, что доказывает возможную роль TLR2 в патогенезе ЦМВ [165].

Поэтому полиморфизм TLR2 (Arg753Gln) тесно связан с развитием инфекционных процессов, причем генотип Arg/Arg часто ассоциирован с усилением воспалительной реакции. Это было показано и в других исследованиях [126].

Одним из основных медиаторов иммунного ответа является Toll-like-рецептор 3, распознающий двухцепочечную РНК вирусов, поэтому он играет важную роль в противовирусной защите организма [36; 43; 57; 308]. TLR3 распознает, в том числе, РНК вируса гепатита С.

В настоящее время известно более 136 точечных мутаций Toll-like-рецептора 3 [277]. В исследованиях ряда авторов установлено, что TLR3 играет важную роль в механизмах патологических процессов при многих болезнях печени [145; 200; 241]. Он экспрессируется на всех типах клеток печеночной ткани, включая гепатоциты [287], эпителий желчных протоков, иммунные клетки [300]. При этом имеющиеся научные работы, касающиеся значения TLR3 в формировании и течении заболеваний печени часто противоречивы [237; 243].

В одном сообщении указано на SNP TLR3 (Leu412Leu) как на маркер восприимчивости к вирусному гепатиту В, а также продемонстрирована связь с тяжелым течением данного заболевания [232]. Результаты, полученные другими авторами, не подтвердили данные выводы. В их работе только один точечный полиморфизм – rs1879026 (G/T) – показал различия в распределении между пациентами с хроническим вирусным гепатитом В и здоровыми людьми [273].

С.В. Романовой и соавторами (2013) было установлено, что SNP TLR3 (Phe412Leu) приводит к снижению эффективности иммунного ответа в виде уменьшения числа CD3-лимфоцитов, увеличения синтеза ИЛ-1 β и ИЛ-6 и IgG и IgA на фоне низкого уровня вирусной нагрузки HBV и HCV у детей. Это могло приводить к хроническому течению инфекционного процесса с отсутствием элиминации вирусов и активацией аутоиммунных агрессивных реакций [57].

Имеются работы, которые продемонстрировали роль точечных мутаций TLR3 при вирусном гепатите С. Так, установлена связь полиморфизма 705A/G с предрасположенностью к HCV-инфекции [181; 192; 268], влияние полиморфизма L412F на ухудшение прогноза при проведении трансплантации печени у больных ХВГС [176]; мутация rs13126816 была ассоциирована с выздоровлением при острой HCV-инфекции [226]. SNP rs5743305 (T/A) и rs3775291 (C/T) не показали своего значения в прогрессировании заболевания при хроническом вирусном гепатите С [103]. Mosaad Y.M. и соавторы (2019) установили, что гетерозиготный СТ-генотип TLR3 rs3775290 может быть фактором риска восприимчивости к хронической HCV-инфекции, а гомозиготный СС и комбинированный генотипы могут быть защитными [200].

Что касается Toll-like-рецептора 4, то это первый обнаруженный рецептор данной группы. TLR4 связывает липополисахарид клеточной стенки бактерий, в результате чего может стимулировать образование интерферонов I типа или инициировать транскрипцию генов ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов и т.д. [14; 38].

Toll-подобный рецептор 4 является одним из древнейших в системе антибактериальной защиты организма [3; 36; 43; 87; 258]. На сегодняшний день идентифицированы несколько одиночных нуклеотидных полиморфизмов в гене TLR4. Два из них, Asp299Gly и Thr399Ile интенсивно изучаются.

У TLR4 нормальная внеклеточная структура может быть разрушена в результате замены аминокислот Asp299Gly, что может привести к пониженной способности распознавать лиганды, взаимодействовать с белками, и реагировать на липополисахарид. В результате, TLR4 не могут транспортироваться к клеточной мембране [122; 269].

Было показано, что аллель 299Gly связана с замедлением прогрессирования атеросклероза [162]; мутация гена рецептора TLR4 Asp299Gly приводит к снижению местной резистентности слизистой

оболочки тонкого кишечника и развитию синдрома избыточного бактериального роста [17]; есть связь с тяжелым течением респираторно-синцитиальной инфекции [225]. Было проанализировано увеличение частот TLR4 (299Gly-399Thr) и G аллелей у больных раком желудка [122].

Кроме того, доказана иммунорегуляторная роль TLR4 при инфекционных заболеваниях, вызванных например *Streptococcus pneumoniae*. Компоненты ее клеточной стенки – липотейхоевая кислота и пневмолизин могут взаимодействовать с TLR2 и TLR4, вызывая воспалительные реакции [185; 187].

В нескольких исследованиях показано, что оба полиморфизма TLR4 Thr399Ile (rs4986791) и Asp299Gly (rs4986790) ассоциированы с защитой от фиброза печени посредством снижения TLR4-связанного воспалительного процесса, фиброгенеза и снижения скорости апоптоза активированных звездчатых клеток печени [140; 204; 305].

В работе I. Sghaier и соавторов (2019) наоборот показано, что генотип G TLR4 (rs4986790) был связан со значимо повышенным риском хронической HCV-инфекции [188; 243].

При функциональном геномном сканировании пациентов с хроническим вирусным гепатитом С исследователи дали оценку риску развития цирроза печени. Аллель TLR4 T399I втрое повышает риск прогрессирования фиброза над носителями варианта T399I [148]. При этом отсутствие TLR4 или экспрессии TLR4 T399I и/или Asp299Gly дает пониженную чувствительность к ЛПС [140]. Таким образом, хотя конкретные полиморфизмы снижают распознавание ЛПС и повышают восприимчивость к инфекции, они также уменьшают вероятность повреждения органов-мишеней от прогрессирующего фиброза [140; 214].

В одном из исследований авторы оценили распределение трех полиморфизмов в генах TLR2 (Arg753Gln) и TLR4 (Asp299Gly / Thr399Ile). Они изучили их влияние на исход противовирусной терапии при ХВГС. Здоровые люди и больные с хронической инфекцией имели подобные

частоты TLR2-Arg753Gln и TLR4-Asp299Gly / Thr399Ile. Гетерозиготные и гомозиготные полиморфизмы TLR4 Asp299Gly / Thr399Ile коррелировали с высокими вирусными нагрузками и низким процентом ответа на противовирусную терапию. Это было первое доказательство, что TLR4 полиморфизм влияет на успех противовирусной терапии [219].

Toll-like-рецептор 6 образует гетеродимерный комплекс с TLR2, он распознает патоген-связанные молекулярные структуры грамположительных бактерий и грибов, в результате чего активируется транскрипция провоспалительных цитокинов [43; 69; 258].

Ген TLR6 расположен на 4-ой хромосоме. Он обнаружен на поверхности моноцитов, эндотелиальных клеток, нейтрофилов и т.д. [14].

Был идентифицирован общий полиморфизм в этом гене, который приводит к обмену с Ser на Pro в положении 249 во внеклеточном домене белка TLR6. В предварительных анализах этот полиморфизм связан с развитием астмы [130; 260]. По данным корейских исследователей, некоторые полиморфизмы в гене TLR6 ассоциированы с ишемическим инсультом, влияют на его тяжесть [242]. Предполагается, что Ser-аллель полиморфизма TLR6 (Ser249Pro) защищает от атеросклероза [104]. Ю.А. Крохалева и соавторы (2014) считают генотип Pro/Pro мутации TLR6 (Ser249Pro) предиктором инсульта, при этом носительство генотипов Ser/Pro и Ser/Ser предположительно выполняет защитную функцию [38]. Работ по изучению SNP TLR6 при хроническом вирусном гепатите С в доступной литературе нам не встретилось.

Ген рецептора TLR9 был открыт в 2000 году. Он располагается на коротком плече 3 хромосомы. Известно, что Toll-like-рецептор 9 располагается на эндоплазматическом ретикулуме внутри клетки и после стимуляции перемещается в эндосомы [77]. TLR9 распознает преимущественно нуклеиновые кислоты вирусов и фрагменты бактериальной ДНК [14]. Передача сигналов от TLR9 ведет к активации IRF-

5, IRF-7, NF- κ B и экспрессии ИНФ- α [3; 87], что может приводить к росту продукции цитокинов и хемокинов.

Однонуклеотидные полиморфизмы TLR9 связаны с предрасположенностью к атеросклерозу [197], к системной красной волчанке, atopическому дерматиту и астме [14], предрасполагают к менингококковому менингиту [235]. Носительство мутантного аллеля TLR9 1237T/C может предрасполагать к цереброваскулярной патологии [38]. Полиморфизмы T1237C и G1635A гена TLR-9 имели связь с хроническими болезнями почек [264]. В китайской популяции не было установлено связи между полиморфными вариантами TLR9-1486T/C и -1237T/C и сахарным диабетом 2 типа [182].

У пациентов с вульгарным псориазом в Омской области присутствие аллеля G гена TLR9 (A2848G) было тесно связано с наличием склонности к экссудации псориазных элементов, меньшим ответом на терапию [49]. Кроме того, мутантная аллель 2848G и гомозиготный патологический генотип TLR9(A2848G) повышали риск развития хронических воспалительных заболеваний легких в зрелом возрасте [61].

Исследования по изучению SNP TLR9 при хроническом вирусном гепатите С единичны. Получены противоречивые результаты об ассоциации TLR9 полиморфизма с риском хронической HCV-инфекции и связанных с ней заболеваний [200]. В современной литературе отсутствуют также комплексные исследования, касающиеся изучения генетического полиморфизма TLR в патогенезе развития и течения хронического вирусного гепатита С [57].

Еще одним из важнейших компонентов иммунитета считаются дефензины. У человека дефензины представлены α и β семействами.

Дефензины являются небольшими катионными антимикробными пептидами с широким спектром активности против грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и вирусов [4; 6; 40; 135]. Они эффективны в отношении РНК и ДНК вирусов, описана их роль в отношении

вируса иммунодефицита человека, герпеса, гриппа, цитомегаловируса и других. Предполагается, что α -дефензины могут ингибировать вирус гепатита С [13; 40].

Кроме собственно антимикробных функций, дефензины являются связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом [6]. α - и β -дефензины могут выступать медиаторами воспаления, а также вызывают индукцию продукции цитокинов, дегрануляцию тучных клеток [6; 13]. Они влияют на хемотаксис, являясь сильными хемоаттрактантами для зрелых дендритных клеток и нейтрофилов [6; 13], способствуют привлечению иммунокомпетентных клеток в очаг инфекции [40].

β -дефензины, контактируя с антигенами, через Toll-подобные рецепторы могут активировать дендритные клетки и запускать механизмы гуморального и клеточного иммунного ответа. Параллельно они активируют макрофаги и усиливают фагоцитоз [6; 13; 108]. Некоторые авторы считают, что дефензины обладают противоопухолевым действием [255].

Считается, что число генов, кодирующих дефензины, может меняться, именно генетический компонент обуславливает индивидуальную устойчивость организма к инфекции [158].

Гены, кодирующие дефензины, располагаются на 6 и 8 хромосомах [6]. Один из генов дефензинов h-BD1 (DEF B1) расположен на хромосоме 8p23.1 и разделен на два экзона [183]. Три частых однонуклеотидных полиморфизма в позициях -52G/A (rs1799946), -44C/G (rs1800972) и -20G/A (rs11362) в 5'-нетранслируемой области гена DEF B1 были описаны Т. Dork и соавторами (1998) в когорте немецких доноров крови. Данные варианты, выявленные авторами, могут влиять на экспрессию и функцию h-BD1 [124].

R. Tesse и соавторами (2008) проведено исследование взаимосвязи этих трех полиморфизмов DEF-B1 с колонизацией синегнойной палочки в дыхательных путях у больных муковисцидозом. Пациенты, несущие -52AA и -20GG генотипы, имели более высокий уровень колонизации синегнойной

палочкой дыхательных путей и хронизации инфекции, чем пациенты, гомозиготные и гетерозиготные по этим аллелям [180; 265].

Дефензины в противовирусном иммунитете могут играть разные роли. Они непосредственно взаимодействуют с оболочками вирусов или оказывают не прямое противовирусное действие за счёт взаимодействия с инфицированными клетками.

Имеются данные о влиянии α -дефензинов на вирус гепатита С [40], причем дефензины благодаря привлечению различных участников иммунных реакций в очаг воспаления способны усиливать альтерацию путем дополнительного повреждения клеток [13].

Другим рецептором, участвующим в иммунном ответе, является рецептор FCGR2A (CD32). Он входит в число рецепторов для иммуноглобулинов G. FCGR2A связывает агрегированные IgG, после чего происходит поглощение комплекса клеткой. В последующем происходит активации макрофага, сопровождаемая образованием цитокинов и других биологически активных молекул.

Ген FCGR2A представлен двумя аллельными изоформами. Наличие гистидина в 131 положении определяет высокую чувствительность рецептора к IgG. Вариант Arg 131 обеспечивает сниженное взаимодействие IgG с рецептором. Установлено, что гомозиготы HisHis более эффективно фагоцитируют IgG-иммунные комплексы, чем гомозиготы ArgArg [106; 263].

Предполагается участие данной мутации гена FCGR2A в активации гемокоагуляции, что может способствовать ишемическому повреждению тканей [35].

В доступной литературе не найдено исследований, касающихся изучения роли мутаций рецептора к иммуноглобулину G и β -дефензинов при хроническом вирусном гепатите С.

Таким образом, в настоящее время является установленным факт, что существенную роль в развитии неблагоприятных исходов ХВГС, в том числе

во влиянии на эффективность лечения [31], оказывает целый ряд факторов, как со стороны вируса, так и со стороны организма человека.

Ситуация осложняется тем, что некоторые иммунопатогенетические механизмы при хроническом гепатите С остаются во многом невыясненными. В этой связи перспективным выглядит изучение особенностей иммунитета при хроническом гепатите С и поиск генетических предикторов, ускоряющих или замедляющих прогрессирование заболевания, способных модифицировать его течение и влиять на скорость фиброгенеза.

Совершенно очевидно, что генетические факторы хозяина являются важными в определении восприимчивости и исхода инфекционных заболеваний, вызванных различными патогенами. В настоящее время в качестве основы предиктивной медицины рассматривается генетический полиморфизм.

Как показал проведенный анализ литературы, в современных источниках отсутствуют комплексные исследования, касающиеся изучения SNP рецептора CD14, Toll-like-рецепторов, рецептора к иммуноглобулину G и β -дефензинов в патогенезе развития и течения хронического вирусного гепатита С, поэтому данный аспект проблемы представляет определенный научный интерес.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, в редакции 2013 года, изменения внесены на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 года) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 года.

Настоящее диссертационное исследование одобрено в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России 11.03.2012 года, протокол № 35.

Исследования проводились в период с марта 2012 года по апрель 2016 года в НИИ «Молекулярной медицины» (в лаборатории молекулярной генетики и лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии) ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (ректор – Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В. Говорин). Набор клинического материала осуществлялся на базе отделения № 4 (гепатологического) ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» Забайкальского края (главный врач – к.м.н. С.В. Юрчук).

Для решения поставленных задач в работу включены 2 группы исследуемых:

а) **клиническая группа** включала 74 пациента в возрасте от 18 до 48 лет с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС);

б) **контрольная группа** из 66 здоровых человек, сопоставимых с клинической группой по полу и возрасту.

Все лица, включенные в исследование – представители европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края.

От всех обследованных получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

2.1.1. Характеристика группы пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

Исходя из цели и задач в программу исследования методом сплошной выборки были включены 74 пациента с хроническим вирусным гепатитом С (по МКБ-10: В 18.2 Хронический вирусный гепатит С).

Возраст наблюдаемых пациентов был в диапазоне от 18 до 48 лет (средний возраст был равен 37 ± 1 лет). Мужчин было 53 человека, женщин – 21. Характеристики обследованных клинической группы представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов с хроническим вирусным гепатитом С по полу и возрасту

Возраст	Пол				Общее количество	
	Мужчины		Женщины		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
18-48 лет	53	71,6	21	28,4	74	100

По национальной принадлежности все обследованные были русскими, родившимися и проживающими в Забайкальском крае.

Диагноз хронического вирусного гепатита С устанавливали на основании данных клинического, биохимического методов, инструментального исследования (ультразвуковое, скинтиграфическое исследование печени, эластометрия печени), серологического и генетического (обнаружения РНК HCV методом полимеразной цепной реакции – ПЦР) методов. Данные обследования были осуществлены в ГУЗ

«Краевая клиническая инфекционная больница» и представлены в историях болезни пациентов.

При постановке диагноза использовали международную классификацию хронических гепатитов, принятую всемирным конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе (1994 год), основанную на этиологическом принципе; а также классификацию хронического гепатита с учетом степени активности и стадии болезни согласно критериям, представленным в клинических рекомендациях по диагностике и лечению больных гепатитом С (2015 год).

Степень активности процесса определялась на основании клинических и биохимических данных. Для этого всем пациентам исследовали биохимические показатели стандартными унифицированными методами. Критерии активности процесса:

- минимальная (1-ая) степень активности – уровень АЛТ в плазме превышает нормальный не более чем в 5 раз;
- умеренная (2-ая) степень активности – 5-10-кратное повышение концентрации АЛТ;
- выраженная (3-я) степень активности – содержание АЛТ более чем в 10 раз превышает норму.

Оценка стадии фиброза проводилась согласно системе METAVIR с учетом данных ультразвуковой эластометрии печени. Стадии фиброза по шкале METAVIR:

- 0 – отсутствие фиброза;
- F1 – портальный фиброз без образования септ;
- F2 – портальный фиброз с единичными септами;
- F3 – множественные порто-центральные септы без цирроза;
- F4 – цирроз.

В результате клинические подгруппы выглядели следующим образом:

1. Длительность заболевания до 5 лет выявлена у 63,5 % (47), свыше 5 лет – у 36,5 %.

2. Стадии фиброза согласно системе METAVIR: F 0-F 1 – у 41,9 % (31); F 2 – у 41,9 % (31); F 3 – у 16,2 % (12).

3. Первая степень биохимической активности процесса определялась у 55,0 % больных ХВГС, вторая – у 45,0 %.

4. Исходя из анализа длительности заболевания и соответствующей ей стадии фиброза, среди пациентов были выделены лица с медленным (20; 27,0 %), средним (47; 63,5 %) и быстрым (7; 9,5 %) прогрессированием фиброза печени. Быстрым прогрессированием считали развитие 3-4 стадии фиброза по METAVIR за 5-7 лет болезни, медленным – наличие 0-1 стадии фиброза после 10 лет заболевания.

Критерии исключения из клинической группы:

- 1) инфицирование другими вирусами гепатитов;
- 2) наличие цирроза печени;
- 3) наличие токсического гепатита;
- 4) наличие аутоиммунного гепатита;
- 5) наличие внепеченочных проявлений вирусного гепатита;
- 6) инфицирование вирусом иммунодефицита человека;
- 7) наличие тяжелой соматической патологии;
- 8) алкоголизм, наркомания;
- 9) воспалительные заболевания любой локализации (острые или хронические в стадию обострения);
- 10) женщины в период беременности и лактации;
- 11) пациенты, получающие противовирусную терапию по поводу хронического вирусного гепатита С.

2.1.2. Характеристика группы контроля.

В контрольную группу методом сплошной выборки были включены 66 относительно здоровых человек (не имели на момент обследования острых или обострения хронических заболеваний), из них 41 мужчина и 25 женщин в возрасте от 20 до 49 лет (средний возраст был равен 39 ± 1 лет; $p > 0,05$ с клинической группой).

По национальной принадлежности все объекты исследования были русскими, родившимися и проживающими на территории Забайкальского края.

Характеристики обследованных лиц контрольной группы представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение представителей контрольной группы по полу и возрасту

Возраст	Пол				Общее количество	
	Мужчины		Женщины		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
20-49 лет	41	62,1	25	37,9	66	100

Критерии включения в контрольную группу:

- отсутствие хронического вирусного гепатита С;
- считающие себя здоровыми люди, проживающие в Забайкальском крае.

Критерии исключения из контрольной группы:

- наличие хронического вирусного гепатита С;
- беременность и лактация;
- острые и хронические заболевания в стадии обострения;
- злокачественные новообразования;
- гематологические заболевания;
- алкоголизм, наркомания.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования.

Диагноз хронического вирусного гепатита С устанавливали на основании данных клинического, биохимического методов, инструментального исследования (ультразвуковое, скинтиграфическое исследование печени, эластометрия печени), серологического и генетического (обнаружения РНК HCV методом полимеразной цепной реакции – ПЦР) методов. Данные обследования были осуществлены в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» и представлены в историях болезни пациентов.

При постановке диагноза использовали международную классификацию хронических гепатитов, принятую всемирным конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе (1994 год), основанную на этиологическом принципе; а также классификацию хронического гепатита с учетом степени активности и стадии болезни согласно критериям, представленным в клинических рекомендациях по диагностике и лечению больных гепатитом С (2015 год).

Длительность заболевания до 5 лет установлена у 63,5 %, свыше 5 лет – у 36,5 %. Оценка стадии фиброза проводилась согласно системе METAVIR: F 0-F 1 была диагностирована у 41,9 % (31); F 2 – у 41,9 % (31); F 3-F 4 – у 16,2 % (12). Степень активности заболевания учитывали по выраженности отклонений показателей цитолиза от нормы.

Кроме того, среди пациентов были выделены лица с медленным (20; 27,0 %), средним (47; 63,5 %) и быстрым (7; 9,5 %) прогрессированием фиброза печени, исходя из анализа длительности заболевания и соответствующей ей стадии фиброза. Быстрым прогрессированием считали развитие 3-4 стадии фиброза по METAVIR за 5-7 лет болезни, медленным – наличие 0-1 стадии фиброза после 10 лет заболевания.

2.2.2. Лабораторные методы исследования.

Молекулярно-генетические исследования.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической венозной крови. Выделение ДНК осуществлялось из цельной крови пациентов с ХВГС и здоровых добровольцев при помощи набора «ДНК-экспресс кровь» (НПФ «Литех», Москва, РФ) согласно инструкции производителя.

Для анализа полиморфизмов генов был использован метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией.

В работе использовались стандартные наборы реактивов для изучения точечных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) Толл-подобного рецептора TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu), TLR4 (Asp299Gly), TLR4 (Thr399Ile), TLR6 (Ser249Pro), TLR9 (T-1237C), TLR9 (A2848G); антигена дифференциации моноцитов CD14 (C159T); рецептора к иммуноглобулину G His166Arg; 1 дефензина бета 1 G -20A; 2 дефензина бета 1 G -52A.

Постановка аллель-специфической ПЦР осуществлялась с помощью стандартных наборов научно-производственной фирмы «Литех» (РФ) согласно инструкции производителя.

Иммунологические исследования.

Кровь для иммунологического обследования получали путем пункции локтевой вены в строго стерильных условиях на 2-3-и сутки стационарного лечения (для клинической группы). Взятие крови осуществляли в утренние часы (8-9 часов) строго натощак. Для иммунофенотипирования кровь забирали в пробирку VACUTAINER (BD), содержащую динатриевую соль ЭДТА объемом 2,5 мл.

Изучались активность и количество лимфоцитов (CD45+), Т-клеток (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), Т-киллеров (CD3+CD8+), активированных Т-клеток (CD3+HLA-DR+), активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLA-

DR+), активированных Т-киллеров (CD3+CD8+HLA-DR+), В-клеток (CD19+), NK-клеток (CD3-CD16+CD56+), Т-NK-клеток (CD3+CD16+CD56+).

Оценку субпопуляционной структуры лимфоцитов осуществляли стандартным методом прямого пяти-параметрического иммунофлюоресцентного окрашивания цельной крови с использованием коммерческого лизирующего/фиксирующего раствора OPTILYSE C (Beckman Coulter) и панели моноклональных антител tetraCHROME™ и IOTest (Beckman Coulter): 1-ая панель – CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5 и HLA-DR-PC7; 2-ая панель – CD45-FITC/CD56-RD1/CD19-ECD/CD3-PC5 и CD16-PC7.

Контрольные пробы инкубировали с иммуноглобулинами, мечеными флуорохромами (FITC, RD1, ECD, PC5, PC7) соответствующего изотипа – мышинные IgG1, IgG2a IOTest (Beckman Coulter).

Цитофлюорометрию осуществляли на проточном цитофлюориметре «Cytomics FC-500» (Beckman Coulter, USA), регистрировали суммарно не менее 10 тыс. событий. Данные анализировали с помощью программы SXP Cytometer (Beckman Coulter).

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия.

Определение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) проводили по методу, предложенному Ю.А. Витковским и соавт. (1999) [9]. Свежую гепаринизированную кровь обследуемых больных наслаивали на градиент урографин-фикол (плотность 1,077) и выделяли лимфоциты. Собирали интерфазное кольцо, содержащее клетки и кровяные пластинки, однократно промывали фосфатно-солевым буфером (рН 7,4) и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 3-4 минут. Надосадочную жидкость сливали, осадок микроскопировали в камере Горяева. Показатель ЛТА выражали числом лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов на 100 клеток. Степень адгезии (ЛТИ) определяли как число кровяных пластинок, адгезированных на поверхности одного лимфоцита.

2.2.3. Методы статистической обработки результатов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2007, Statistica 10,0 (StatSoftInc., США), MDR 3.0 (Multifactor Dimensionality Reduction) и on-line-калькулятора (http://gen-exp.ru/calculator_or.php).

Она включала описание выборки, нахождение средней арифметической, среднеквадратического отклонения и ошибки средней арифметической, определялись частоты встречаемости признаков, группировка данных.

Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность, при помощи методов асимметрии и эксцессов. При сравнении изучаемых клинических и лабораторных показателей использовались непараметрические методы при ненормальном распределении значений в вариационных рядах.

Для описания количественных результатов исследования использовали медиану со стандартным отклонением ($Me \pm SD$). Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного (25-й и 75-й перцентили) интервала.

Сравнение двух несвязанных групп проводили по критерию Манна-Уитни (U-тест), значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Для определения популяционного равновесия частот аллельных вариантов генов применялся закон Харди-Вайнберга. При сравнении распределений частот генотипов и аллелей использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2), статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по величине относительного риска заболевания (ОР) и отношению шансов (ОШ) (odds ratio (OR)). Границы 95 %-го доверительного интервала (CI) вычисляли методом В. Woolf. Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Генетический полиморфизм иммунорегуляторных молекул в патогенезе хронического вирусного гепатита С

Установлено, что естественное течение хронического вирусного гепатита С подвержено значительным индивидуальным вариациям, особенно по темпу прогрессирования фиброза в печени [101; 102; 133]. Данный факт предположительно обусловлен индивидуальным реагированием генотипа человека на воздействие HCV-инфекции, определяя, тем самым, особенности течения и исходов заболеваний [81; 86; 99; 285; 286].

В целом, патогенез гепатита С остаётся во многом неясным, ведь необходимо учитывать целый комплекс факторов как со стороны вируса, так и со стороны организма человека. Нет однозначного описания механизмов повреждения ткани печени в присутствии вируса.

Поэтому в последние десятилетия особое внимание уделяется изучению иммуногенетических факторов человека при ХВГС, способных модифицировать скорость фиброгенеза, на которую решающее значение, по мнению авторов, оказывает степень ответной воспалительной реакции на этиологический агент [67; 152; 203; 302], в том числе опосредованной высокой концентрацией провоспалительных цитокинов [19].

3.1.1. Генетический полиморфизм С-159Т гена рецептора CD14 среди больных ХВГС и здоровых резидентов Забайкальского края.

Одним из активно изучаемых полиморфизмов генов является полиморфизм гена рецептора CD14 С-159Т (антигена дифференциации моноцитов).

Имеющиеся данные о влиянии полиморфизма CD14 на развитие и прогрессирование хронического вирусного гепатита С немногочисленны, а иногда противоречивы. Эти обстоятельства требуют продолжения исследований в этом направлении.

Нами были изучены частоты генетического полиморфизма CD14 (С-159Т) у здоровых и больных хроническим вирусным гепатитом С в Забайкальском регионе [64].

В ходе исследования обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии, которые соответствовали равновесию Харди-Вайнберга, что дает нам возможность сравнивать носительство этих мутаций в исследуемых группах (табл. 3).

В таблице 4 представлены результаты анализа частот распределения генотипов и аллелей мутации антигена дифференциации моноцитов в группе пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и группе относительно здоровых лиц.

Как видно из таблицы 4, распространенность генотипов мутации CD14 (С-159Т) в контрольной группе была следующей: нормальная гомозигота (С/С) – 48,5 %, гетерозигота (С/Т) – 43,9 %, мутантная гомозигота (Т/Т) – 7,6 %.

В исследуемой группе распространенность генотипов мутации CD14 (С-159Т) составила: нормальная гомозигота (С/С) – 32,4 %, гетерозигота (С/Т) – 39,2 %, мутантная гомозигота (Т/Т) – 28,4 %, статистически значимо отличаясь от контрольной группы ($\chi^2 = 10,57$, $p = 0,005$).

Таблица 3

Равновесие Харди-Вайнберга для изучаемого генетического полиморфизма, (χ^2 , df=1)

Генотип	Наблюдаемые частоты	HWE	χ^2	p
контрольная группа, n = 66				
Генотип С/С	0,485	0,496	0,20	0,65
Генотип С/Т	0,439	0,416		
Генотип Т/Т	0,076	0,087		
основная группа, n = 74				
Генотип С/С	0,324	0,271	3,42	0,06
Генотип С/Т	0,392	0,499		
Генотип Т/Т	0,284	0,230		

Таблица 4

Частота генотипов и аллелей мутации CD14 (С-159Т) в исследуемой и контрольной группах

Генотипы и аллели	Пациенты с ХВГС n = 74	Контроль n = 66	χ^2	p	OR (95% CI)
Генотип С/С	0,324	0,485	10,57	0,005	0,51 (0,26-1,01)
Генотип С/Т	0,392	0,439			0,82 (0,42-1,61)
Генотип Т/Т	0,284	0,076			4,83 (1,7-13,71)
Аллель С	0,520	0,705	9,93	0,002	0,45 (0,28-0,75)
Аллель Т	0,480	0,295			2,20 (1,34-3,60)

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 – хи-квадрат, OR – odds ratio (отношение шансов), 95% CI – 95 % доверительный интервал OR, p – уровень значимости различий между группами. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Установлено, что среди здоровых лиц частота встречаемости аллели С гена CD14 (С-159Т) составляла 0,705, а аллели Т – 0,295; у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С аллель С встречалась с частотой 0,520, аллель Т – 0,480 ($\chi^2 = 9,93$; p = 0,002).

Таким образом, в популяции населения Забайкалья среди больных хроническим вирусным гепатитом С в 3,7 раза чаще встречаются носители

мутантного Т/Т-генотипа, для которых степень риска развития заболевания составила 4,83 [CI 95%: 1,7-13,71].

Носители генотипа дикого типа в гомозиготном состоянии преобладали в 1,5 раза среди здоровых резидентов, OR для развития ХВГС составил 0,51 [CI 95%: 0,26-1,01].

Следовательно, для обладателей нормальной аллели С OR равен 0,45 [CI 95%: 0,28-0,75], для носителей мутантной аллели Т степень риска развития хронического вирусного гепатита С составила 2,20 [CI 95%: 1,34-3,60]. Поэтому носительство мутантной аллели в гомозиготном состоянии может предрасполагать к данной патологии, участвуя, в том числе, в иммунопатогенезе заболевания.

3.1.2. Генетический полиморфизм Toll-like-рецепторов: TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu), TLR4 (Asp299Gly), TLR4 (Thr399Ile), TLR6 (Ser249Pro), TLR9 (T-1237C) и TLR9 (A2848G) среди больных ХВГС и здоровых резидентов Забайкальского края.

Известно, что для обеспечения развития иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции необходимы две взаимодействующие части интегрированной системы – врожденный и приобретенный иммунитет [3; 36]. В этой связи, в последнее десятилетие интенсивно изучаются Toll-подобные рецепторы, как основные представители врожденного иммунитета.

При этом в современной литературе отсутствуют комплексные исследования, касающиеся изучения генетического полиморфизма Toll-like-рецепторов в патогенезе развития и течения хронического вирусного гепатита С [57], поэтому данный аспект проблемы представляет серьезный научный интерес.

Мы провели сравнение частоты аллелей и генотипов генетических полиморфизмов TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu), TLR4 (Asp299Gly), TLR4 (Thr399Ile), TLR6 (Ser249Pro), TLR9 (T-1237C) и TLR9 (A2848G) среди относительно здоровых людей и больных хроническим вирусным гепатитом С в Забайкальском крае [65].

В ходе исследования были обнаружены все искомые SNP в гомо- и гетерозиготном состоянии за исключением полиморфизма TLR2 (Arg753Gln) – нами не было выявлено ни одного случая носительства мутантного генотипа Gln/Gln.

Большинство изучаемых мутаций соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (табл. 5). Исключением стали отклонения распределения наблюдаемых и ожидаемых частот полиморфизма TLR2 (Arg753Gln) для основной клинической группы и полиморфизма TLR4 (Asp299Gly) для контрольной, что не дает нам возможность сравнивать носительство этих мутаций в исследуемых группах (табл. 6).

Таблица 5

Равновесие Харди-Вайнберга для изучаемого генетического полиморфизма, (χ^2 , df=1)

Генотип	Наблюдаемые частоты	HWE	χ^2	p
TLR3 (Phe412Leu), контрольная группа, n = 66				
Генотип Phe/Phe	0,530	0,551	0,79	0,37
Генотип Phe/Leu	0,424	0,382		
Генотип Leu/Leu	0,045	0,066		
TLR3 (Phe412Leu), основная группа, n = 74				
Генотип Phe/Phe	0,459	0,494	2,00	0,16
Генотип Phe/Leu	0,486	0,418		
Генотип Leu/Leu	0,054	0,088		
TLR4 (Thr399Ile), контрольная группа, n = 66				
Генотип Thr/Thr	0,682	0,707	2,36	0,12
Генотип Thr/Ile	0,318	0,268		
Генотип Ile/Ile	0,000	0,025		
TLR4 (Thr399Ile), основная группа, n = 74				
Генотип Thr/Thr	0,811	0,795	1,87	0,17
Генотип Thr/Ile	0,162	0,193		
Генотип Ile/Ile	0,027	0,012		
TLR6 (Ser249Pro), контрольная группа, n = 66				
Генотип Ser/Ser	0,182	0,167	0,24	0,63
Генотип Ser/Pro	0,455	0,483		
Генотип Pro/Pro	0,364	0,349		
TLR6 (Ser249Pro), основная группа, n = 74				
Генотип Ser/Ser	0,149	0,128	0,58	0,45
Генотип Ser/Pro	0,419	0,460		
Генотип Pro/Pro	0,432	0,412		
TLR9 (T-1237C), контрольная группа, n = 66				
Генотип T/T	0,758	0,746	0,65	0,42
Генотип T/C	0,212	0,236		
Генотип C/C	0,030	0,019		
TLR9 (T-1237C), основная группа, n = 74				
Генотип T/T	0,770	0,772	0,01	0,92
Генотип T/C	0,216	0,214		
Генотип C/C	0,014	0,015		
TLR9 (A2848G), контрольная группа, n = 66				
Генотип A/A	0,333	0,323	0,12	0,73
Генотип A/G	0,470	0,421		
Генотип G/G	0,197	0,186		

TLR9 (A2848G), основная группа, n = 74				
Генотип A/A	0,095	0,148	3,80	0,052
Генотип A/G	0,581	0,474		
Генотип G/G	0,324	0,379		

Примечание: В таблицу вошли полиморфизмы, соответствующие равновесию Харди-Вайнберга.

Таблица 6

Равновесие Харди-Вайнберга для изучаемого генетического полиморфизма, (χ^2 , df=1)

Генотип	Наблюдаемые частоты	HWE	χ^2	p
TLR2 (Arg753Gln), контрольная группа, n = 66				
Генотип Arg/Arg	0,667	0,694	2,64	0,1
Генотип Arg/Gln	0,333	0,278		
Генотип Gln/Gln	0,000	0,028		
TLR2 (Arg753Gln), основная группа, n = 74				
Генотип Arg/Arg	0,405	0,494	13,25	0,0003
Генотип Arg/Gln	0,595	0,418		
Генотип Gln/Gln	0,000	0,088		
TLR4 (Asp299Gly), контрольная группа, n = 66				
Генотип Asp/Asp	0,864	0,840	6,17	0,01
Генотип Asp/Gly	0,106	0,153		
Генотип Gly/Gly	0,030	0,007		
TLR4 (Asp299Gly), основная группа, n = 74				
Генотип Asp/Asp	0,851	0,844	0,64	0,42
Генотип Asp/Gly	0,135	0,149		
Генотип Gly/Gly	0,014	0,007		

Примечание: В таблицу вошли полиморфизмы с частотным отклонением от равновесия Харди-Вайнберга. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

В таблицах 7 и 8 представлены результаты анализа частот распределения генотипов и аллелей мутаций Толл-подобного рецептора в группе пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и группе относительно здоровых лиц. Все указанные в данных таблицах полиморфизмы соответствовали равновесию Харди-Вайнберга.

Частота генотипов мутаций толл-подобного рецептора в исследуемой и контрольной группах

Генотипы	Пациенты с ХВГС n = 74	Контроль n = 66	χ^2	p	OR (95% CI)
TLR3 (Phe412Leu)					
Генотип Phe/Phe	0,459	0,530	0,70	0,7	0,75 (0,39-1,46)
Генотип Phe/Leu	0,486	0,424			1,29 (0,66-2,51)
Генотип Leu/Leu	0,054	0,045			1,20 (0,26-5,57)
TLR4 (Thr399Ile)					
Генотип Thr/Thr	0,811	0,682	6,16	0,049	2,00 (0,92-4,36)
Генотип Thr/Ile	0,162	0,318			0,41 (0,19-0,93)
Генотип Ile/Ile	0,027	0,000			4,59 (0,22-97,3)
TLR6 (Ser249Pro)					
Генотип Ser/Ser	0,149	0,182	0,75	0,69	0,79 (0,32-1,92)
Генотип Ser/Pro	0,419	0,455			0,87 (0,44-1,69)
Генотип Pro/Pro	0,432	0,364			1,33 (0,68-2,63)
TLR9 (T-1237C)					
Генотип T/T	0,770	0,758	0,47	0,79	1,07 (0,49-2,34)
Генотип T/C	0,216	0,212			1,02 (0,46-2,30)
Генотип C/C	0,014	0,030			0,44 (0,04-4,95)
TLR9 (A2848G)					
Генотип A/A	0,095	0,333	12,56	0,0002	0,21 (0,08-0,53)
Генотип A/G	0,581	0,470			1,57 (0,80-3,06)
Генотип G/G	0,324	0,197			1,96 (0,90-4,26)

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 – хи-квадрат, OR – odds ratio (отношение шансов), 95% CI – 95 % доверительный интервал OR, p – уровень значимости различий между группами. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Как видно из таблиц, нами не получено значимых отличий между исследуемыми группами в распределении частот генотипов и аллелей следующих полиморфизмов: TLR3 (Phe412Leu), TLR6 (Ser249Pro) и TLR9 (T-1237C).

Частота аллелей мутаций толл-подобного рецептора в исследуемой и контрольной группах

Аллели	Пациенты с ХВГС n = 74	Контроль n = 66	χ^2	p	OR (95% CI)
TLR3 (Phe412Leu)					
Аллель Phe	0,703	0,742	0,55	0,46	0,82 (0,48-1,39)
Аллель Leu	0,297	0,258			1,22 (0,72-2,06)
TLR4 (Thr399Ile)					
Аллель Thr	0,892	0,841	1,58	0,21	1,56 (0,78-3,14)
Аллель Ile	0,108	0,159			0,64 (0,32-1,29)
TLR6 (Ser249Pro)					
Аллель Ser	0,358	0,409	0,77	0,38	0,81 (0,50-1,31)
Аллель Pro	0,642	0,591			1,24 (0,77-2,01)
TLR9 (T-1237C)					
Аллель T	0,878	0,864	0,14	0,71	1,14 (0,57-2,30)
Аллель C	0,122	0,136			0,88 (0,44-1,77)
TLR9 (A2848G)					
Аллель A	0,385	0,568	9,38	0,002	0,48 (0,30-0,77)
Аллель G	0,615	0,432			2,10 (1,30-3,39)

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 – хи-квадрат, OR – odds ratio (отношение шансов), 95% CI – 95 % доверительный интервал OR, p – уровень значимости различий между группами. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Исследуя частоту генетического полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) у больных хроническим вирусным гепатитом С, мы не получили значимых отличий с контрольной группой в частоте носительства аллелей. При этом нами выявлена достоверная разница в частоте встречаемости генотипов данного полиморфизма в исследуемых группах ($\chi^2 = 6,16$; $p < 0,05$).

Так, в основной группе отмечается наличие мутантной аллели TLR4 (Thr399Ile) в гомозиготном состоянии, чего не встречается у относительно здоровых людей (табл. 7, 8). Степень риска развития ХВГС у носителей генотипа Ile/Ile составляет 4,59 [CI 95%: 0,22-97,3], у гетерозигот – 0,41 [CI 95%: 0,19-0,93].

Известно, что SNP гена TLR4 могут существенно повлиять на развитие системного воспаления, в частности, из-за нарушения взаимодействия с липополисахаридами клеточной стенки бактерий [14; 38], повышения образования интерферонов I типа или инициирования транскрипции генов ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов и т.д.

Как было указано выше, распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма TLR9 (T-1237C) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С значимо не отличалось от контрольной группы; но мы получили существенные отличия по полиморфизму TLR9 (A2848G) как для частот генотипов, так и для частот аллелей (табл. 7-8).

Распространенность генотипов мутации TLR 9(A2848G) в контрольной группе была следующей: нормальная гомозигота (A/A) – 33,3 %, гетерозигота (A/G) – 47,0 %, мутантная гомозигота (G/G) – 19,7 %.

Среди больных ХВГС распространенность генотипов данной мутации составила: нормальная гомозигота (A/A) – 9,5 %, гетерозигота (A/G) – 58,1 %, мутантная гомозигота (G/G) – 32,4 %, статистически значимо отличаясь от контрольной группы ($\chi^2 = 12,56$; $p = 0,0002$).

Соответственно, среди здоровых лиц частота встречаемости аллели А гена TLR9 (A2848G) составляла 0,568, а аллели G – 0,432; у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С аллель А встречалась с частотой 0,385, аллель G – 0,615 ($\chi^2 = 9,38$; $p = 0,002$).

Как видно из таблиц 7 и 8, среди больных ХВГС в 1,6 раза чаще встречаются носители мутантного G/G-генотипа, для которых степень риска развития заболевания составила 1,96 [CI 95%: 0,90-4,26]. Гетерозигот оказалось также больше, чем среди представителей группы контроля, для них степень риска развития ХВГС определена как 1,57 [CI 95%: 0,80-3,06].

Носители генотипа дикого типа в гомозиготном состоянии преобладали среди здоровых резидентов, OR для развития ХВГС составил 0,21 [CI 95%: 0,08-0,53]. Таким образом, для обладателей нормального аллеля А OR равен 0,48 [CI 95%: 0,30-0,77], для носителей мутантного аллеля G степень риска

развития хронического вирусного гепатита С составила 2,10 [CI 95%: 1,30-3,39]. Следовательно, носительство мутантного аллеля как в гомо-, так и в гетерозиготном состоянии может предрасполагать к данной патологии.

Из источников литературы известно, что TLR9 распознает преимущественно вирус-ассоциированные структуры – нуклеиновые кислоты. Изменение передачи сигналов от TLR9 ведет к нарушению образования таких факторов как IRF-5, IRF-7, NF- κ B и экспрессии ИНФ- α [3; 87], что может влиять на продукцию цитокинов и хемокинов.

Проведенный анализ всех изученных полиморфизмов генов Toll-like-рецепторов у больных хроническим вирусным гепатитом С продемонстрировал возможное влияние генетического статуса на развитие данного патологического процесса. Так, значимо проявили себя SNP TLR9 (A2848G) и TLR4 (Thr399Ile).

Установлено, что среди пациентов с ХВГС в 1,6 раза чаще встречаются носители мутантного G/G-генотипа полиморфизма TLR9 (A2848G), для которых степень риска развития заболевания составила 1,96 раза; риск развития заболевания при носительстве гетерозиготного генотипа определен как 1,57. Таким образом, в целом для носителей мутантной аллели степень риска развития хронического вирусного гепатита С составила 2,10 раза. При изучении полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) выявлена степень риска развития ХВГС у носителей мутантного генотипа Ile/Ile как 4,59 раза.

Представленные сведения наглядно демонстрируют участие генетических особенностей Toll-like-рецепторов в иммунопатогенезе ХВГС, что требует более детального изучения.

3.1.3. Генетический полиморфизм дефензина бета 1 (G-20A; G-52A) и рецептора к иммуноглобулину G-FCGR2A (His166Arg) среди больных ХВГС и здоровых резидентов Забайкальского края.

Важным компонентом иммунной системы являются дефензины. Это большое семейство низкомолекулярных катионных белков, которые способны к киллингу широкого спектра патогенов [6]. Дефензины обладают способностью ингибировать как бактериальную, грибковую, так и вирусную инфекцию [4; 6; 40]. Помимо непосредственного влияния на патогены, дефензины способствуют рекрутированию Т-лимфоцитов, являются хемоаттрактантами для зрелых дендритных клеток и нейтрофилов, вызывают индукцию продукции цитокинов, участвуют в инициации гуморального и клеточного иммунного ответа через Toll-like-рецепторы [6; 13]. Считается, что SNP генов, кодирующих дефензины, могут влиять на индивидуальную устойчивость организма к инфекции [158].

FCGR2A является еще одним рецептором, который участвует в иммунном ответе. SNP гена FCGR2A могут влиять на чувствительность рецептора к иммуноглобулинам класса G и на степень фагоцитарной активности [106; 263].

В доступной литературе нами не найдено исследований, касающихся изучения роли мутаций β -дефензинов и рецептора к иммуноглобулину G при хроническом вирусном гепатите С.

Мы сравнили частоты аллелей и генотипов генетических полиморфизмов рецептора к иммуноглобулину G-FCGR2A (His166Arg) и дефензина бета 1 (G-20A; G-52A) среди относительно здоровых людей и больных хроническим вирусным гепатитом С в Забайкальском крае [66].

В ходе исследования были обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии. При анализе оказалось, что равновесию Харди-Вайнберга соответствует только мутация DEFB1 (G-20A). Отклонения распределения наблюдаемых и ожидаемых частот от равновесия Харди-

Вайнберга выявлено у полиморфизмов G-FCGR2A (His166Arg) и дефензина бета 1 (G-52A) для группы здоровых, что не дает нам возможность сравнивать носительство этих мутаций в исследуемых группах (табл. 9).

Таблица 9

Равновесие Харди-Вайнберга для изучаемого генетического полиморфизма, (χ^2 , df=1)

Генотип	Наблюдаемые частоты	HWE	χ^2	p
FCGR2A (His166Arg), контрольная группа, n = 66				
Генотип His/His	0,530	0,395	22,05	0,0000
Генотип His/Arg	0,197	0,467		
Генотип Arg/Arg	0,273	0,138		
FCGR2A (His166Arg), основная группа, n = 74				
Генотип His/His	0,459	0,438	0,65	0,42
Генотип His/Arg	0,405	0,447		
Генотип Arg/Arg	0,135	0,114		
DEFB1 (G-20A), контрольная группа, n = 66				
Генотип G/G	0,409	0,405	0,02	0,88
Генотип G/A	0,455	0,463		
Генотип A/A	0,136	0,132		
DEFB1 (G-20A), основная группа, n = 74				
Генотип G/G	0,338	0,307	1,15	0,28
Генотип G/A	0,432	0,494		
Генотип A/A	0,230	0,199		
DEFB1 (G-52A), контрольная группа, n = 66				
Генотип G/G	0,652	0,563	14,88	0,0001
Генотип G/A	0,197	0,375		
Генотип A/A	0,152	0,063		
DEFB1 (G-52A), основная группа, n = 74				
Генотип G/G	0,459	0,484	1,02	0,31
Генотип G/A	0,473	0,423		
Генотип A/A	0,068	0,092		

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые результаты (т.е. полиморфизмы с частотным отклонением от равновесия Харди-Вайнберга)

В таблицах 10 и 11 представлены результаты анализа частот распределения генотипов и аллелей мутации дефензина бета 1 (G-20A) в группе пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и группе относительно здоровых лиц.

Таблица 10

Частота генотипов мутаций дефензина бета 1 (G-20A) в исследуемой и контрольной группах

Генотипы	Пациенты с ХВГС n = 74	Контроль n = 66	χ^2	p	OR (95% CI)
DEFB1 (G-20A)					
Генотип G/G	0,311	0,439	5,86	0,049	0,58 (0,29-1,15)
Генотип G/A	0,432	0,455			0,91 (0,47-1,78)
Генотип A/A	0,257	0,106			2,91 (1,14-7,46)

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 – хи-квадрат, OR – odds ratio (отношение шансов), 95% CI – 95 % доверительный интервал OR, p – уровень значимости различий между группами. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таблица 11

Частота аллелей мутаций дефензина бета 1 (G-20A) в исследуемой и контрольной группах

Аллели	Пациенты с ХВГС n = 74	Контроль n = 66	χ^2	p	OR (95% CI)
DEFB1 (G-20A)					
Аллель G	0,527	0,667	5,64	0,02	0,56 (0,34-0,90)
Аллель A	0,473	0,333			1,79 (1,11-2,91)

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 – хи-квадрат, OR – odds ratio (отношение шансов), 95% CI – 95 % доверительный интервал OR, p – уровень значимости различий между группами. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Распространенность генотипов мутации дефензина- β -1 (G-20A) в контрольной группе была следующей: нормальная гомозигота (G/G) – 43,9 %, гетерозигота (A/G) – 45,5 %, мутантная гомозигота (A/A) – 10,6 %.

Среди больных ХВГС распространенность генотипов данной мутации составила: нормальная гомозигота (G/G) – 31,1 %, гетерозигота (A/G) – 43,2 %, мутантная гомозигота (A/A) – 25,7 %, отличия являются значимыми от контрольной группы ($\chi^2 = 5,86$; $p = 0,049$).

Среди здоровых лиц частота встречаемости аллели G гена дефензина- β -1 (G-20A) составила 0,667, а аллели A – 0,333; у пациентов с хроническим вирусным гепатитом C аллель G встречалась с частотой 0,527, аллель A – 0,473 ($\chi^2 = 5,64$; $p = 0,02$).

Как видно из таблиц, среди больных ХВГС в 2,4 раза чаще встречаются носители мутантного A/A-генотипа, для которых степень риска развития заболевания составила 2,91 [CI 95%: 1,14-7,46]. Гетерозиготы и гомозиготы по G/G-генотипу встречались чаще среди представителей группы контроля, но отличия не являлись значимыми. Носители генотипа дикого типа в гомозиготном состоянии преобладали среди здоровых резидентов, OR для развития ХВГС составил 0,58 [CI 95%: 0,29-1,15].

Для обладателей нормальной аллели G OR равен 0,56 [CI 95%: 0,34-0,90], для носителей мутантной аллели A степень риска развития хронического вирусного гепатита C составила 1,79 [CI 95%: 1,11-2,91]. Следовательно, носительство мутантной аллели в гомозиготном состоянии может предрасполагать к данной патологии.

Полученные сведения подтверждают влияние генетических особенностей дефензина- β -1 на патогенез ХВГС.

Таким образом, представленные в этом разделе данные дополняют фундаментальные сведения о генетической компоненте предрасположенности к хронизации вирусного гепатита C. При этом изучение роли представленных полиморфизмов требует дополнительного уточнения с оценкой иммунного статуса пациентов.

3.2. Показатели клеточного иммунитета при хроническом вирусном гепатите С

В настоящее время считается доказанным, что высокая частота встречаемости хронических форм и развития осложнений при HCV-инфекции обусловлена ускользанием вируса от иммунного надзора [44; 48]. При этом ведущую роль в элиминации вируса гепатита С играет Т-клеточное звено иммунитета, которое по многим причинам оказывается несостоятельным [2; 68; 285]. Кроме того, по мнению ряда авторов, именно клеточный иммунный ответ играет главную роль в повреждении клеток печени [67; 152; 215]. Существенное значение в поддержании патологического процесса у больных придается недостаточности CD4⁺ Т-хелперов и дисбалансу цитокинов [70].

Таким образом, многие аспекты иммунного ответа при гепатите С остаются невыясненными, хотя это актуально как в теоретическом, так и в практическом плане.

Нами были изучены некоторые показатели иммунного статуса больных хроническим вирусным гепатитом С вне зависимости от клинических характеристик заболевания [62; 63].

Установлено, что у всех пациентов с хроническим вирусным гепатитом С изменены показатели иммунограммы, по сравнению с нормой. В таблице 12 представлено распределение некоторых показателей иммунного статуса у больных ХВГС в соответствии с нормой показателей.

При анализе показателей иммунограммы больных ХВГС в сопоставлении с нормами установлено, что у 45,6 % обследованных относительное количество лимфоцитов оказалось сниженным, при этом абсолютное число лимфоцитов было снижено только у 5,2 %. Процент субпопуляции Т-help (CD3+CD4⁺) был повышен у 16,0 % пациентов, субпопуляции Т-killer (CD3+CD8⁺) – у 12,3 %, субпопуляции Т-cell (CD3⁺) – у 17,5 %.

**Отклонения от нормы показателей иммунограммы у больных ХВГС
(n=74)**

Показатель	Норма	Распределение, в %		
		ниже нормы	норма	выше нормы
Lymphocytes (CD45+), %	28-36	45,6	47,4	7,0
Lymphocytes (CD45+), Н	1363-2808	5,2	72,0	22,8
T-cell (CD3+), %	61-85	1,8	80,7	17,5
T-cell (CD3+), Н	946-2079	0,0	73,7	26,3
T-help (CD3+CD4+), %	35-55	3,5	80,5	16,0
T-help (CD3+CD4+), Н	576-1336	3,5	71,9	24,6
T-killer (CD3+CD8+), %	19-35	10,5	77,2	12,3
T-killer (CD3+CD8+), Н	372-974	14,0	82,5	3,5
CD4+/CD8+	1,5-2,6	28,1	50,8	21,1
T-cellAktiv (CD3+HLA-DR+), %	0,5-6,0	0,0	63,2	36,8
T-cellAktiv (CD3+HLA-DR+), Н	7-165	0,0	71,9	28,1
T-helpAktiv (CD3+CD4+HLA-DR+), %	4-12	96,5	3,5	0,0
T-killerAktiv (CD3+CD8+HLA-DR+), %	5-18	78,9	21,1	0,0
B-cell (CD19+), %	7-17	28,1	54,4	17,5
B-cell (CD19+), Н	111-376	22,8	57,9	19,3
NK-cell (CD3-CD16+CD56+), %	8-17	82,6	17,4	0,0
NK-cell (CD3-CD16+CD56+), Н	123-369	71,9	28,1	0,0
T-NK-cell (CD3+CD16+CD56+), %	0,5-6,0	54,4	45,6	0,0
T-NK-cell (CD3+CD16+CD56+), Н	7-165	45,6	54,4	0,0

В 49,2 % случаев обнаружены изменения в клеточном звене иммунитета: у 28,1 % больных выявлено снижение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), у 21,1 % больных иммунорегуляторный индекс был повышен. Предполагается, что уменьшение этого показателя является отражением недостаточного пролиферативного ответа Т-лимфоцитов на антигены вируса гепатита С, при этом имеющееся у пациентов увеличение этого индекса может свидетельствовать о дальнейшем прогрессировании воспалительных изменений в печени и прогрессировании фиброза [45].

Субпопуляция В-cell (CD19+) была сниженной в 28,1 % случаев, повышенной – в 17,5 % случаев, что указывает на слабое участие гуморального иммунного ответа в процессе хронического течения гепатита С.

Популяция активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) была существенно увеличена у 36,8 % обследованных. Повышение активированных Т-лимфоцитов у больных с ХВГС связано со стадией заболевания и может характеризовать неблагоприятное течение заболевания.

В 96,5 % случаев установлено снижение процента активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+). Одновременно с этим у 78,9 % пациентов был снижен процент субпопуляции активированных Т-киллеров (CD3+CD8+HLA-DR+). Их содержание отражает активность воспалительного и аутоиммунного процессов, поэтому они увеличиваются при прогрессировании фиброза печени. Их снижение указывает на нарушение активации Т-лимфоцитов, что приводит к неадекватности Т-клеточного ответа на хроническую HCV-инфекцию. Данные изменения приводят к ускользанию вируса от иммунного ответа [42].

Выявлено значительное снижение относительного и абсолютного количества популяции NK-cell (CD3-CD16+CD56+) у 82,6 % и 71,9 % больных соответственно. Это свидетельствует о слабой противовирусной резистентности организма, а также о дисфункции антителзависимого клеточно-опосредованного цитолиза [2; 52]. Некоторые авторы предполагают наличие миграции NK-клеток в печень при ХВГС со снижением их содержания в периферической крови [45; 217].

Процент Т-NK-cell (CD3+CD16+CD56+) был снижен у 54,4 % больных, а абсолютное число – в 45,6 % случаев. Прогрессирование ХВГС в цирроз печени связывают с продукцией Т-NK-клетками профибротических цитокинов 2 типа. Их снижение является прогностически неблагоприятным признаком дальнейшего течения заболевания, отражая снижение механизмов неспецифической противовирусной защиты [145].

Полученные в ходе исследования показатели иммунограммы у больных хроническим вирусным гепатитом С (n=74), в сравнении с контрольной группой (n=66), представлены в таблице 13.

Таблица 13

Значения показателей иммунограммы у здоровых и больных ХВГС

Показатель	Группа	Me (25; 75)	Критерий Манна-Уитни
Lymphocytes (CD45+), %	Контроль	23,9 (15,8; 27,5)	3,2049; p=0,0013
	ХВГС	28,9 (24,2; 32,6)	
Lymphocytes (CD45+), абс	Контроль	1841 (1539; 2082)	1,6278; p=0,1036
	ХВГС	2247 (1747; 2672)	
T-cell (CD3+), %	Контроль	75,5 (71,8; 79,6)	2,1685; p=0,0301
	ХВГС	79,4 (75,3; 83,2)	
T-cell (CD3+), абс	Контроль	1337 (1118; 1619)	2,1629; p=0,0306
	ХВГС	1696 (1374; 2089)	
T-help (CD3+CD4+), %	Контроль	44,1 (36,4; 51,4)	2,3262; p=0,0200
	ХВГС	49,9 (44,3; 54,6)	
T-help (CD3+CD4+), абс	Контроль	859 (673; 1119)	2,3600; p=0,0183
	ХВГС	1045 (819; 1326)	
T-killer (CD3+CD8+), %	Контроль	25,8 (21,9; 31,5)	0,7829; p=0,4337
	ХВГС	26,2 (20,9; 29,8)	
T-killer (CD3+CD8+), абс	Контроль	493 (377; 687)	0,7041; p=0,4814
	ХВГС	551 (450; 693)	
CD4+/CD8+	Контроль	1,7 (1,25; 2,1)	1,6053; p=0,1084
	ХВГС	2,1 (1,5; 2,4)	
T-cellAktiv (CD3+HLA-DR+), %	Контроль	6,3 (4,4; 10,9)	1,2335; p=0,2174
	ХВГС	5,5 (4,2; 7,3)	
T-cellAktiv (CD3+HLA-DR+), абс	Контроль	150 (83; 212)	0,4168; p=0,6768
	ХВГС	128 (90; 172)	
T-helpAktiv (CD3+CD4+HLA-DR+), %	Контроль	2,6 (1,5; 4,7)	2,0559; p=0,0398
	ХВГС	1,8 (1,4; 2,3)	
T-helpAktiv (CD3+CD4+HLA-DR+), абс	Контроль	42 (23; 51)	0,9857; p=0,3243
	ХВГС	34 (20; 43)	
T-killerAktiv (CD3+CD8+HLA-DR+), %	Контроль	2,9 (1,9; 6,5)	2,1798; p=0,0293
	ХВГС	2,3 (1,4; 4,0)	
T-killerAktiv (CD3+CD8+HLA-DR+), абс	Контроль	43 (28; 62)	0,6474; p=0,5172
	ХВГС	47 (31; 83)	
B-cell (CD19+), %	Контроль	9,7 (7,9; 12,9)	0,4900; p=0,6241
	ХВГС	10,0 (6,2; 13,8)	

B-cell (CD19+), абс	Контроль	179 (153; 278)	0,4900; p=0,6241
	ХВГС	186 (116; 350)	
NK-cell (CD3-CD16+CD56+), %	Контроль	7,4 (3,2; 9,5)	3,2725; p=0,0011
	ХВГС	2,5 (0,8; 6,0)	
NK-cell (CD3-CD16+CD56+), абс	Контроль	156 (57; 255)	3,3175; p=0,0009
	ХВГС	53 (16; 147)	
T-NK-cell (CD3+CD16+CD56+), %	Контроль	1,5 (0,6; 3,3)	2,6754; p=0,0074
	ХВГС	0,5 (0,1; 1,5)	
T-NK-cell (CD3+CD16+CD56+), абс	Контроль	30 (8; 39)	2,3713; p=0,0177
	ХВГС	8 (1; 29)	

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Как видно из таблицы, у больных хроническим вирусным гепатитом С существенно изменены показатели иммунограммы, по сравнению с контролем. Значимые изменения характеризовались повышением относительного количества лимфоцитов (близким к достоверному увеличением их абсолютного числа), повышением содержания относительного и абсолютного числа субпопуляций T-cell (CD3+), T-help (CD3+CD4+). Это свидетельствует о наличии воспалительного процесса в печени, что подтверждает их роль в регуляции иммунного ответа на HCV-инфекцию, а на отдаленных этапах может говорить о развитии аутоиммунных процессов в печени. Отсутствие повышения T-killer (CD3+CD8+) свидетельствует о неадекватности иммунного ответа на HCV-инфекцию в условиях хронизации гепатита С, так как киллерные популяции играют ведущую роль в его элиминации, вызывая гибель инфицированных клеток [42].

В целом, повышенным оказался и иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+), хотя он не достиг уровня значимости, вероятно, ввиду небольшой выборки обследованных лиц. Полученные данные являются свидетельством высокого пролиферативного ответа Т-клеток на вирусные антигены и указывают на прогрессирование воспалительных изменений в печени, на дальнейшую прогрессию фиброзирования.

Одновременно отмечено значимое снижение относительного количества активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+), активированных Т-киллеров (CD3+CD8+HLA-DR+), по сравнению с контролем, кратное уменьшение процента и количества субпопуляций лимфоцитов NK-cell (CD3-CD16+CD56+) и Т-NK-cell (CD3+CD16+CD56+). Это демонстрирует нарушение их активации, связанное, в том числе, с дисфункцией Т-клеточного иммунного ответа на ВГС-инфекцию.

Таким образом, противовирусный потенциал у больных хроническим вирусным гепатитом С обеспечивается выраженным ростом популяции лимфоцитов в целом, Т-cell (CD3+) и Т-хелперов (CD3+CD4+) при значительном снижении популяций активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+), активированных Т-киллеров (CD3+CD8+HLA-DR+), NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) и Т-NK-клеток (CD3+CD16+CD56+), что является проявлением дисрегуляции клеточного иммунитета и отражает иммунопатогенез HCV-инфекции.

3.3. Показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при хроническом вирусном гепатите С

Как было представлено выше на примере работ многих исследователей, в патогенезе хронического вирусного гепатита С играет существенную роль иммунная система, но в первую очередь Т-клеточное звено иммунного ответа [2; 152; 215; 285].

В настоящее время широко изучаются межклеточные взаимодействия, особенно между системой иммунитета и гемостаза. Установлено, что тромбоциты имеют непосредственное отношение к протеканию воспалительных реакций: адгезивные взаимодействия между лейкоцитами и тромбоцитами обеспечивают миграцию лейкоцитов в зону повреждения, участие в воспалении, развитии иммунных и репаративных процессов [9]. Этот феномен получил название лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Обнаружено, что клетками, спонтанно взаимодействующими с кровяными пластинками, являются Т-лимфоциты, несущие маркеры CD3⁺ и CD4⁺.

Возможные нарушения адгезивных свойств лимфоцитов отражают дисфункцию Т-клеточного иммунного ответа. Они выражаются или в повышении активности клеток, или в развитии клеточной анергии, которая часто сопровождает тяжелое течение заболевания.

При этом лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия при хроническом вирусном гепатите С остается полностью не изученной.

В нашей работе определение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) проводили по методу, предложенному Ю.А. Витковским и соавт. (1999) [9]. Показатель ЛТА выражали числом лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов на 100 клеток. Степень адгезии (ЛТИ) определяли как число кровяных пластинок, адгезированных на поверхности одного лимфоцита.

В таблице 14 представлено распределение показателей ЛТА и ЛТИ у больных ХВГС в соответствии с нормой показателей.

Отклонения от нормы показателей ЛТА и ЛТИ у больных ХВГС

Показатель	Норма	Распределение, в %		
		ниже нормы	норма	выше нормы
ЛТА, %	14 ± 1	78,6	12,5	8,9
ЛТИ	$3,0 \pm 0,3$	51,9	25,0	23,1

Установлено, что у больных хроническим вирусным гепатитом С общий показатель ЛТА является пониженным – $9,54 \pm 0,66$ % ($p < 0,001$ с нормой). Одновременно с этим на нижней границе нормы было и среднее число тромбоцитов, вступивших в контакт с лимфоцитами – $2,73 \pm 0,16$.

Т.е. показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии был ниже нормы у 78,6 % обследованных пациентов; показатель ЛТИ оказался ниже нормы в 51,9 % случаев.

Таким образом, показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии оказался сниженным у больных ХВГС, что свидетельствует о дисфункции Т-лимфоцитов, проявляющейся в уменьшении их способности к адгезии тромбоцитов. Кроме того, это может свидетельствовать о внутрипеченочном накоплении Т-клеток, которые способствуют поддержанию процессов воспаления и фиброзирования в печени [98]. Тромбоциты также могут быть вовлечены в иммунологические процессы в печени, они, вероятно, привлекают Т-клетки в печень во время ее повреждения при ХВГС [233].

Вышеизложенное позволяет рекомендовать использование теста лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии для дополнительной оценки иммунитета у больных хроническим вирусным гепатитом С.

3.4. Состояние клеточного иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при хроническом вирусном гепатите С в зависимости от носительства разных генотипов мутаций генов рецептора CD14, Toll-like-рецепторов и β -дефензинов

Хронический вирусный гепатит С представляет собой медленную инфекцию, исходом которой является развитие латентного хронического воспаления печени с дальнейшим прогрессированием в цирроз печени, при этом, несмотря на существенный прогресс в этом вопросе, эффективность лечения HCV-инфекции не является стопроцентной. С одной стороны, это связано с высокой антигенной изменчивостью вируса гепатита С, с другой – естественное течение хронической HCV-инфекции подвержено значительным межиндивидуальным вариациям [102; 133].

Считается, что в исходе острой инфекции ключевую роль играет состояние клеточного иммунного ответа [52]. Его значение существенно и на дальнейших этапах развития заболевания [2; 45; 217], особенно в иммунопатогенезе повреждения клеток печени [152]. Стоит отметить, что в настоящее время не в полной мере выяснены вопросы, характеризующие состояние системы клеточного иммунитета в зависимости от ряда генетических полиморфизмов.

В частности, в современных источниках отсутствуют исследования, касающиеся изучения иммунологических особенностей в зависимости от генетического полиморфизма рецептора CD14, Toll-like-рецепторов и β -дефензинов в патогенезе хронического вирусного гепатита С.

В данном разделе представлен анализ показателей иммунограммы и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных ХВГС, в сравнении со здоровыми лицами, в зависимости от носительства генотипов ряда мутаций, которые показали свое значение в представленных нами ранее результатах исследования.

Полученные значения отражены в таблицах 15-19.

Значения показателей иммунограммы в контрольной группе и у больных ХВГС в зависимости от носительства генотипа мутации CD14 (C-159T), Me (25; 75)

Показатель	Группа	Генотип			p-уровень по критерию Манна-Уитни между генотипами
		C/C	C/T	T/T	
Lymphocytes, %	Контроль	22,2 (14,8; 28,1)	23,9 (17,9; 25,2)	21,1 (14,9; 32,5)	p ¹ =0,809894 p ² =0,874826 p ³ =0,885234
	ХВГС	26,5 (23,2; 32,1) p=0,109153	28,8 (24,1; 32,9) p=0,021155	30,9 (25,8; 32,6) p=0,171001	p ¹ =0,891190 p ² =0,481311 p ³ =0,511419
Lymphocytes, H	Контроль	1878 (1682; 2076)	1839 (1418; 1972)	2017 (1535; 2798)	p ¹ =0,596641 p ² =0,874826 p ³ =0,736277
	ХВГС	2247 (1690; 2617) p=0,366550	2017 (1738; 3040) p=0,425831	2254 (1871; 2564) p=0,662174	p ¹ =0,681517 p ² =0,796155 p ³ =0,826746
T-cell, %	Контроль	73,7 (71,1; 77,2)	75,5 (71,4; 84,0)	76,7 (74,6; 79,9)	p ¹ =0,413408 p ² =0,156255 p ³ =0,885234
	ХВГС	80,2 (75,3; 83,9) p=0,024909	80,0 (75,9; 83,5) p=0,378767	78,1 (74,9; 80,3) p=0,662174	p ¹ =0,978173 p ² =0,293476 p ³ =0,208196
T-cell, H	Контроль	1409 (1179; 1524)	1286 (1110; 1619)	1573 (1190; 2139)	p ¹ =0,923342 p ² =0,563524 p ³ =0,596641

	ХВГС	1775 (1262; 2065) p=0,171001	1673 (1374; 2349) p=0,166627	1717 (1460; 2062) p=0,579973	p ¹ =0,978173 p ² =0,972523 p ³ =0,902013
T-help, %	Контроль	39,8 (34,5; 44,6)	43,6 (35,2; 52,6)	49,0 (45,4; 54,8)	p ¹ =0,531668 p²=0,013588 p ³ =0,193932
	ХВГС	48,9 (44,1; 50,0) p=0,013293	50,2 (43,9; 56,4) p=0,120955	52,6 (46,4; 54,7) p=0,838437	p ¹ =0,565594 p ² =0,277935 p ³ =0,641850
T-help, H	Контроль	788 (604; 933)	734 (607; 1119)	1025 (782; 1373)	p ¹ =0,809894 p ² =0,156255 p ³ =0,268473
	ХВГС	969 (813; 1230) p=0,109153	1045 (797; 1582) p=0,111230	1218 (880; 1288) p=0,502900	p ¹ =0,641850 p ² =0,285634 p ³ =0,632086
T-killer, %	Контроль	28,6 (22,2; 32,3)	25,8 (21,2; 39,6)	24,4 (22,4; 26,3)	p ¹ =0,961627 p ² =0,318426 p ³ =0,470487
	ХВГС	26,8 (23,5; 29,2) p=0,930367	27,4 (20,9; 30,4) p=0,585844	23,7 (19,9; 29,2) p=0,748663	p ¹ =0,978173 p ² =0,221427 p ³ =0,239410
T-killer, H	Контроль	526 (421; 636)	473 (360; 979)	534 (351; 711)	p ¹ =1,000000 p ² =0,958122 p ³ =0,736277
	ХВГС	544 (431; 879) p=0,579973	551 (473; 693) p=0,600340	572 (435; 660) p=0,930367	p ¹ =0,869707 p ² =0,617476 p ³ =0,934584

CD4+/CD8+	Контроль	1,4 (1,2; 2,0)	1,7 (0,9; 2,1)	1,9 (1,7; 2,5)	p ¹ =0,961627 p ² =0,083124 p ³ =0,193932
	ХВГС	1,8 (1,5; 2,1) p=0,466498	2,0 (1,4; 2,4) p=0,314459	2,3 (1,7; 2,8) p=0,662174	p ¹ =0,641850 p²=0,047648 p ³ =0,223413
T-cellAktiv, %	Контроль	6,1 (4,4; 10,2)	5,9 (4,0; 13,5)	8,7 (5,7; 14,9)	p ¹ =0,961627 p ² =0,227148 p ³ =0,596641
	ХВГС	7,0 (5,6; 10,8) p=0,704942	4,9 (3,1; 6,3) p=0,356485	5,2 (4,9; 5,6) p=0,038635	p¹=0,023157 p²=0,038772 p ³ =0,338272
T-cellAktiv, H	Контроль	102 (83; 185)	83 (57; 430)	164 (157; 229)	p ¹ =0,809894 p ² =0,156255 p ³ =0,596641
	ХВГС	160 (114; 225) p=0,336447	108 (65; 154) p=0,706013	110 (91; 165) p=0,028921	p¹=0,047304 p²=0,028731 p ³ =0,381298
T-helpAktiv, %	Контроль	2,4 (1,5; 3,9)	2,3 (1,7; 4,6)	3,0 (2,1; 5,7)	p ¹ =0,772830 p ² =0,430898 p ³ =0,360645
	ХВГС	2,1 (1,3; 2,7) p=0,398279	1,9 (1,2; 2,3) p=0,142390	1,8 (1,7; 2,2) p=0,038635	p ¹ =0,511419 p ² =0,666800 p ³ =0,784395
T-helpAktiv, H	Контроль	34 (21; 45)	25 (21; 67)	47 (38; 70)	p ¹ =0,961627 p ² =0,103563 p ³ =0,268473

	ХВГС	38 (23; 57) p=0,976763	28 (17; 43) p=0,675122	34 (24; 39) p=0,011274	p ¹ =0,538164 p ² =0,469487 p ³ =0,773901
T-killerAktiv, %	Контроль	2,9 (1,9; 4,6)	2,9 (1,8; 7,7)	4,7 (2,8; 7,8)	p ¹ =0,885234 p ² =0,430898 p ³ =0,470487
	ХВГС	2,9 (1,3; 5,9) p=0,838437	2,0 (1,3; 2,4) p=0,224185	2,2 (1,6; 2,6) p=0,001829	p¹=0,045799 p²=0,035637 p ³ =0,547233
T-killerAktiv, H	Контроль	41 (25; 52)	29 (21; 188)	75 (60; 91)	p ¹ =0,885234 p²=0,023949 p ³ =0,360645
	ХВГС	58 (32; 100) p=0,294366	33 (23; 51) p=0,675122	39 (32; 56) p=0,003931	p¹=0,045799 p²=0,037176 p ³ =0,584247
B-cell, %	Контроль	9,1 (5,9; 13,7)	9,7 (6,0; 13,9)	9,9 (8,9; 11,5)	p ¹ =0,885234 p ² =0,713192 p ³ =0,736277
	ХВГС	9,9 (5,1; 11,7) p=0,976763	10,7 (7,3; 17,2) p=0,425831	10,0 (5,9; 14,9) p=0,838437	p ¹ =0,396356 p ² =0,469487 p ³ =0,805499
B-cell, H	Контроль	218 (97; 319)	179 (153; 223)	204 (177; 260)	p ¹ =0,736277 p ² =0,874826 p ³ =0,312322
	ХВГС	176 (110; 231) p=0,662174	186 (135; 392) p=0,413756	231 (136; 375) p=0,838437	p ¹ =0,331416 p ² =0,214988 p ³ =0,902013

NK-cell, %	Контроль	8,7 (6,1; 10,7)	5,5 (3,1; 12,1)	5,0 (2,5; 8,4)	p ¹ =0,470487 p ² =0,227148 p ³ =0,470487
	ХВГС	1,8 (0,8; 3,7) p=0,002225	2,0 (0,9; 7,9) p=0,032553	2,9 (0,5; 6,0) p=0,662174	p ¹ =0,468434 p ² =0,617467 p ³ =0,912855
NK-cell, H	Контроль	187 (117; 290)	133 (56; 269)	96 (73; 130)	p ¹ =0,665006 p ² =0,103653 p ³ =0,470487
	ХВГС	48 (14; 76) p=0,002018	53 (18; 160) p=0,038016	64 (9; 159) p=0,748663	p ¹ =0,338272 p ² =0,418272 p ³ =0,989085
T-NK-cell, %	Контроль	1,6 (1,1; 2,5)	2,9 (1,4; 3,9)	0,7 (0,5; 3,2)	p ¹ =0,531668 p ² =0,430898 p ³ =0,360645
	ХВГС	0,5 (0,1; 0,8) p=0,018308	0,5 (0,1; 1,1) p=0,011911	0,6 (0,2; 1,6) p=0,366550	p ¹ =0,784395 p ² =0,248559 p ³ =0,324651
T-NK-cell, H	Контроль	28 (16; 36)	32 (22; 66)	12 (7; 43)	p ¹ =0,563703 p ² =0,318426 p ³ =0,193932
	ХВГС	7 (1; 14) p=0,011274	10 (1; 29) p=0,024940	9 (2; 41) p=0,620481	p ¹ =0,574885 p ² =0,255691 p ³ =0,485384

Примечание: p – значимость различий по критерию Манна-Уитни между группами «Контроль» и «ХВГС»; p¹ – значимость различий между генотипами С/С и С/Т; p² – значимость различий между генотипами С/С и Т/Т; p³ – значимость различий между генотипами С/Т и Т/Т. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Значения показателей иммунограммы в контрольной группе и у больных ХВГС в зависимости от носительства генотипа мутации TLR4 (Thr399Ile), Me (25; 75)

Показатель	Группа	Генотип			p-уровень по критерию Манна-Уитни между генотипами
		Thr/Thr	Thr/Ile	Ile/Ile	
Lymphocytes, %	Контроль	25,2 (18,6; 28,8)	15,3 (13,1; 17,9)	-	p¹=0,026506
	ХВГС	27,8 (23,2; 32,1) p=0,143495	31,6 (29,7; 32,9) p=0,001376	20,4 (19,7; 21,0) -	p¹=0,048585 p ² =0,081290 p³=0,041259
Lymphocytes, H	Контроль	1972 (1784; 2891)	1480 (1418; 1539)	-	p¹=0,072361
	ХВГС	2247 (1738; 2831) p=0,869439	2223 (1871; 2367) p=0,002857	2030 (1512; 2548) -	p ¹ =0,866703 p ² =0,527640 p ³ =0,914458
T-cell, %	Контроль	75,6 (70,4; 78,9)	76,6 (73,3; 81,2)	-	p ¹ =0,726092
	ХВГС	79,5 (75,1; 83,5) p=0,043201	78,5 (76,3; 81,2) p=0,704222	83,1 (82,1; 84,1) -	p ¹ =0,752977 p ² =0,215731 p ³ =0,237369
T-cell, H	Контроль	1566 (1286; 2267)	1114 (1046; 1262)	-	p¹=0,035559
	ХВГС	1696 (1262; 2349) p=0,370348	1668 (1460; 2062) p=0,004049	1674 (1265; 2084) -	p ¹ =0,983261 p ² =0,939583 p ³ =0,914458
T-help, %	Контроль	43,6 (36,4; 49,6)	48,4 (28,7; 58,2)	-	p ¹ =0,726095
	ХВГС	50,0 (44,1; 55,5) p=0,008962	47,5 (46,3; 52,4) p=0,956750	44,4 (42,8; 45,9) -	p ¹ =0,462744 p ² =0,197576 p ³ =0,107124

T-help, H	Контроль	900 (689; 1313)	703 (408; 892)	-	p ¹ =0,128997
	ХВГС	1044 (816; 1455) p=0,162368	1102 (850; 1235) p=0,026180	888 (691; 1086) -	p ¹ =0,991630 p ² =0,433509 p ³ =0,333667
T-killer, %	Контроль	26,3 (21,9; 31,5)	25,4 (20,9; 34,7)	-	p ¹ =0,907039
	ХВГС	26,2 (22,4; 30,4) p=0,532227	26,4 (20,0; 29,2) p=0,625484	35,5 (34,8; 36,3) -	p ¹ =0,585405 p ² =0,081290 p ³ =0,107124
T-killer, H	Контроль	586 (403; 756)	379 (360; 493)	-	p ¹ =0,086769
	ХВГС	551 (435; 758) p=0,736147	602 (473; 652) p=0,014669	714 (545; 883) -	p ¹ =0,690158 p ² =0,433509 p ³ =0,333667
CD4+/CD8+	Контроль	1,7 (1,3; 2,1)	1,9 (0,8; 2,8)	-	p ¹ =0,668524
	ХВГС	2,1 (1,4; 2,4) p=0,109020	2,0 (1,5; 2,4) p=0,870756	1,2 (1,2; 1,3) -	p ¹ =0,858457 p ² =0,123284 p ³ =0,107124
T-cellAktiv, %	Контроль	6,6 (4,0; 13,5)	6,1 (5,9; 10,7)	-	p ¹ =0,968950
	ХВГС	5,2 (4,1; 6,9) p=0,392701	6,3 (4,3; 9,6) p=0,625484	18,7 (16,6; 20,8) -	p ¹ =0,425289 p²=0,024542 p³=0,041259
T-cellAktiv, H	Контроль	164 (75; 259)	99 (83; 164)	-	p ¹ =0,508149
	ХВГС	126 (90; 165) p=0,357323	150 (86; 233) p=0,480796	367 (213; 442) -	p ¹ =0,529067 p²=0,027949 p³=0,043174
T-helpAktiv, %	Контроль	2,6 (1,4; 4,7)	2,7 (1,7; 3,4)	-	p ¹ =0,559305
	ХВГС	1,8 (1,3; 2,3) p=0,126352	1,9 (1,4; 2,8) p=0,254752	4,1 (2,8; 5,3) -	p ¹ =0,599913 p²=0,041731 p ³ =0,107124

T-helpAktiv, H	Контроль	42 (24; 67)	33 (19; 47)	-	p ¹ =0,585789
	ХВГС	34 (20; 43) p=0,253297	33 (24; 56) p=0,870756	63 (58; 67) -	p ¹ =0,752977 p²=0,048905 p ³ =0,107124
T-killerAktiv, %	Контроль	2,9 (1,2; 7,7)	3,0 (2,8; 6,5)	-	p ¹ =0,785257
	ХВГС	2,2 (1,4; 2,9) p=0,103680	2,4 (1,5; 4,9) p=0,254752	10,4 (8,8; 11,9) -	p ¹ =0,690158 p²=0,024542 p³=0,041259
T-killerAktiv, H	Контроль	52 (21; 135)	37 (29; 82)	-	p ¹ =0,876270
	ХВГС	43 (28; 60) p=0,383663	48 (22; 79) p=0,956750	167 (151; 183) -	p ¹ =0,614581 p²=0,020180 p³=0,043174
B-cell, %	Контроль	9,7 (8,3; 13,9)	9,3 (6,0; 12,3)	-	p ¹ =0,668524
	ХВГС	10,6 (6,9; 13,8) p=0,729960	9,4 (5,1; 18,4) p=0,870756	7,9 (6,1; 9,8) -	p ¹ =0,833816 p ² =0,433509 p ³ =0,914458
B-cell, H	Контроль	229 (158; 311)	144 (98; 179)	-	p ¹ =0,086769
	ХВГС	186 (115; 360) p=0,862974	191 (116; 332) p=0,212270	176 (95; 257) -	p ¹ =0,793119 p ² =0,613355 p ³ =0,747262
NK-cell, %	Контроль	6,0 (2,4; 12,2)	8,2 (4,0; 9,5)	-	p ¹ =0,459559
	ХВГС	2,8 (0,8; 6,0) p=0,010842	1,5 (0,5; 3,2) p=0,034425	7,5 (5,6; 9,4) -	p ¹ =0,437573 p ² =0,164666 p ³ =0,452099
NK-cell, H	Контроль	186 (56; 321)	130 (57; 177)	-	p ¹ =0,612840
	ХВГС	60 (16; 147) p=0,003718	37 (9; 64) p=0,044792	167 (87; 247) -	p ¹ =0,443790 p ² =0,164666 p ³ =0,237369

T-NK-cell, %	Контроль	1,4 (0,5; 3,3)	2,5 (0,8; 5,6)	-	$p^1=0,370641$
	ХВГС	0,5 (0,1; 1,5) $p=0,031299$	0,3 (0,1; 0,9) $p=0,026180$	8,4 (4,5; 12,3) -	$p^1=0,372557$ $p^2=0,024542$ $p^3=0,041259$
T-NK-cell, H	Контроль	27 (10; 39)	34 (8; 66)	-	$p^1=0,668524$
	ХВГС	8 (1; 31) $p=0,039127$	6 (1; 15) $p=0,034425$	161 (60; 262) -	$p^1=0,475626$ $p^2=0,031755$ $p^3=0,047837$

Примечание: p – значимость различий по критерию Манна-Уитни между группами «Контроль» и «ХВГС»; p^1 – значимость различий между генотипами Thr/Thr и Thr/Pe; p^2 – значимость различий между генотипами Thr/Thr и Pe/Pe; p^3 – значимость различий между генотипами Thr/Pe и Pe/Pe. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Значения показателей иммунограммы в контрольной группе и у больных ХВГС в зависимости от носительства генотипа мутации TLR9 (A2848G), Me (25; 75)

Показатель	Группа	Генотип			p-уровень по критерию Манна-Уитни между генотипами
		A/A	A/G	G/G	
Lymphocytes, %	Контроль	19,2 (13,8; 25,2)	24,0 (17,3; 26,6)	18,4 (13,3; 27,5)	p ¹ =0,482406 p ² =1,000000 p ³ =0,606468
	ХВГС	19,7 (16,7; 22,7) p=1,000000	28,8 (24,3; 32,0) p=0,014552	29,7 (25,6; 34,6) p=0,017577	p¹=0,007495 p²=0,010773 p ³ =0,202087
Lymphocytes, H	Контроль	1841 (1580; 2082)	1905 (1480; 2798)	1843 (1704; 1916)	p ¹ =0,888275 p ² =1,000000 p ³ =0,673417
	ХВГС	2410 (1532; 3288) p=1,000000	2303 (1773; 2872) p=0,403062	1980 (1741; 2617) p=0,459559	p ¹ =0,822340 p ² =0,960122 p ³ =0,455378
T-cell, %	Контроль	75,6 (59,9; 81,2)	75,1 (72,5; 80,9)	74,7 (70,4; 78,9)	p ¹ =0,743059 p ² =0,810181 p ³ =0,743059
	ХВГС	79,9 (73,3; 86,5) p=0,455546	80,2 (77,9; 83,5) p=0,042287	75,5 (74,0; 81,5) p=0,612840	p ¹ =0,951170 p ² =0,726339 p ³ =0,060058
T-cell, H	Контроль	1482 (937; 1566)	1372 (1114; 2139)	1324 (1286; 1619)	p ¹ =0,425976 p ² =0,936186 p ³ =0,962649

	ХВГС	1980 (1118; 2842) p=0,455546	1802 (1421; 2359) p=0,207786	1589 (1262; 2010) p=0,413687	p ¹ =0,698138 p ² =0,960122 p ³ =0,208852
T-help, %	Контроль	41,5 (33,6; 59,2)	43,9 (33,1; 49,6)	47,3 (40,4; 52,9)	p ¹ =0,743059 p ² =0,810181 p ³ =0,281448
	ХВГС	49,8 (44,1; 55,5) p=0,455546	49,8 (44,5; 55,4) p=0,015452	50,0 (46,4; 54,1) p=0,559305	p ¹ =0,951170 p ² =0,880765 p ³ =0,755177
T-help, H	Контроль	859 (526; 1080)	813 (618; 1173)	809 (691; 1119)	p ¹ =0,743059 p ² =0,575174 p ³ =0,814871
	ХВГС	1249 (673; 1826) p=0,455546	1062 (813; 1478) p=0,038068	957 (852; 1218) p=0,258973	p ¹ =0,951170 p ² =0,960122 p ³ =0,466870
T-killer, %	Контроль	21,9 (20,6; 33,1)	26,7 (23,2; 37,2)	25,6 (21,2; 30,9)	p ¹ =0,206091 p ² =0,810181 p ³ =0,542670
	ХВГС	26,0 (25,0; 27,0) p=0,455546	26,4 (21,7; 31,2) p=0,379075	23,9 (20,0; 28,8) p=0,508149	p ¹ =0,951170 p ² =0,726339 p ³ =0,277193
T-killer, H	Контроль	377 (343; 687)	526 (392; 857)	516 (356; 586)	p ¹ =0,174449 p ² =0,810181 p ³ =0,512076
	ХВГС	634 (381; 887) p=0,109820	571 (477; 686) p=0,879163	462 (391; 758) p=0,907039	p ¹ =0,886380 p ² =0,880765 p ³ =0,153634

CD4+/CD8+	Контроль	1,5 (1,2; 2,7)	1,6 (0,9; 1,9)	2,0 (1,2; 2,4)	p ¹ =0,373597 p ² =0,936186 p ³ =0,174449
	ХВГС	1,9 (1,8; 2,1) p=0,465546	2,0 (1,4; 2,4) p=0,034213	2,1 (1,6; 2,7) p=0,640429	p ¹ =0,822340 p ² =0,342113 p ³ =0,545350
T-cellAktiv, %	Контроль	6,3 (4,0; 10,9)	10,2 (5,9; 16,4)	3,7 (2,6; 4,5)	p ¹ =0,373597 p²=0,020241 p³=0,023351
	ХВГС	11,4 (3,5; 19,3) p=0,915106	5,2 (4,2; 7,3) p=0,009449	5,7 (4,0; 7,3) p=0,047126	p ¹ =0,638723 p ² =0,582320 p ³ =0,740857
T-cellAktiv, H	Контроль	115 (83; 170)	182 (117; 362)	75 (57; 89)	p ¹ =0,174449 p²=0,030640 p³=0,013067
	ХВГС	204 (114; 294) p=0,455546	134 (88; 175) p=0,044881	108 (89; 160) p=0,017577	p ¹ =0,228462 p ² =0,211300 p ³ =0,583659
T-helpAktiv, %	Контроль	3,2 (1,5; 4,7)	3,0 (2,0; 5,3)	1,3 (1,2; 1,4)	p ¹ =0,482406 p²=0,040365 p³=0,002335
	ХВГС	5,0 (2,1; 8,0) p=0,455546	1,8 (1,2; 2,3) p=0,001259	2,0 (1,7; 2,7) p=0,039111	p¹=0,035512 p²=0,040365 p ³ =0,349551
T-helpAktiv, H	Контроль	44 (24; 47)	47 (28; 81)	23 (19; 27)	p ¹ =0,606468 p²=0,030640 p³=0,044046

	ХВГС	78 (68; 89) p=0,014215	34 (19; 43) p=0,031545	28 (20; 42) p=0,330493	p¹=0,002054 p²=0,005960 p ³ =0,984922
T-killerAktiv, %	Контроль	3,1 (0,9; 6,3)	4,3 (2,8; 8,4)	1,5 (0,9; 3,0)	p ¹ =0,373597 p ² =0,338478 p³=0,027738
	ХВГС	5,0 (0,8; 9,1) p=0,915106	2,2 (1,6; 3,4) p=0,000677	2,7 (1,4; 4,7) p=0,559305	p ¹ =0,951170 p ² =0,726339 p ³ =0,590164
T-killerAktiv, H	Контроль	46 (14; 59)	67 (36; 144)	22 (19; 40)	p ¹ =0,101209 p ² =0,575174 p³=0,039353
	ХВГС	62 (24; 101) p=0,455546	45 (28; 60) p=0,043402	34 (24; 66) p=0,275759	p ¹ =0,638723 p ² =0,802588 p ³ =0,864944
B-cell, %	Контроль	9,7 (3,3; 14,4)	8,9 (6,9; 11,5)	12,0 (8,4; 14,3)	p ¹ =0,606468 p ² =0,575174 p ³ =0,241707
	ХВГС	8,2 (4,0; 12,3) p=0,915106	9,9 (7,1; 14,1) p=0,367418	10,7 (4,4; 15,4) p=0,612840	p ¹ =0,425984 p ² =0,582320 p ³ =0,977385
B-cell, H	Контроль	158 (66; 328)	177 (133; 253)	236 (179; 311)	p ¹ =0,743059 p ² =0,378478 p ³ =0,348972
	ХВГС	143 (110; 176) p=0,915106	186 (121; 367) p=0,427936	197 (74; 348) p=0,533417	p ¹ =0,261573 p ² =0,342113 p ³ =0,623177

NK-cell, %	Контроль	9,0 (8,3; 21,1)	6,7 (3,6; 10,8)	2,7 (2,1; 7,4)	$p^1=0,101209$ $p^2=0,013066$ $p^3=0,035091$
	ХВГС	3,9 (0,5; 7,4) $p=0,014215$	2,1 (0,8; 5,0) $p=0,003031$	3,2 (0,9; 6,1) $p=0,845687$	$p^1=0,886380$ $p^2=0,880765$ $p^3=0,478521$
NK-cell, H	Контроль	189 (177; 342)	134 (73; 247)	53 (33; 255)	$p^1=0,146584$ $p^2=0,030640$ $p^3=0,067800$
	ХВГС	59 (14; 105) $p=0,014215$	52 (16; 148) $p=0,005084$	60 (14; 171) $p=0,612840$	$p^1=0,854240$ $p^2=0,802588$ $p^3=0,583659$
T-NK-cell, %	Контроль	2,1 (1,6; 23,1)	2,2 (0,7; 4,3)	0,7 (0,1; 1,5)	$p^1=0,888275$ $p^2=0,005075$ $p^3=0,146584$
	ХВГС	0,4 (0,1; 0,8) $p=0,014215$	0,4 (0,1; 1,5) $p=0,002448$	0,5 (0,4; 1,6) $p=0,559305$	$p^1=0,425984$ $p^2=0,342113$ $p^3=0,132993$
T-NK-cell, H	Контроль	30 (27; 34)	31 (12; 68)	12 (1; 39)	$p^1=0,888275$ $p^2=0,378478$ $p^3=0,281448$
	ХВГС	4 (1; 8) $p=0,014215$	6 (1; 31) $p=0,008057$	11 (4; 21) $p=0,726095$	$p^1=0,380089$ $p^2=0,040365$ $p^3=0,226477$

Примечание: p – значимость различий по критерию Манна-Уитни между группами «Контроль» и «ХВГС»; p^1 – значимость различий между генотипами А/А и А/Г; p^2 – значимость различий между генотипами А/А и Г/Г; p^3 – значимость различий между генотипами А/Г и Г/Г. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Значения показателей иммунограммы в контрольной группе и у больных ХВГС в зависимости от носительства генотипа мутации DEFБ1 (G-20A), Me (25; 75)

Показатель	Группа	Генотип			p-уровень по критерию Манна-Уитни между генотипами
		G/G	G/A	A/A	
Lymphocytes, %	Контроль	24,2 (13,1; 27,5)	18,6 (16,7; 22,5)	23,9 (15,8; 27,8)	p ¹ =0,397102 p ² =1,000000 p ³ =0,593803
	ХВГС	29,4 (24,1; 32,0) p=0,036795	29,7 (24,4; 33,1) p=0,002907	29,0 (25,1; 33,5) p=0,126406	p ¹ =0,862490 p ² =1,000000 p ³ =0,795012
Lymphocytes, H	Контроль	1916 (1429; 2101)	1704 (1532; 1841)	1902 (1784; 3306)	p ¹ =0,289823 p ² =0,745333 p ³ =0,230140
	ХВГС	2179 (1800; 2617) p=0,108747	2305 (1806; 2573) p=0,022412	2626 (1856; 3050) p=0,957967	p ¹ =0,908073 p ² =0,368066 p ³ =0,583361
T-cell, %	Контроль	75,5 (71,4; 77,5)	71,2 (59,9; 75,6)	74,4 (73,8; 84,0)	p ¹ =0,244278 p ² =0,745333 p ³ =0,230140
	ХВГС	79,8 (77,3; 83,6) p=0,031670	79,0 (72,8; 82,3) p=0,012332	79,0 (73,5; 82,3) p=0,957967	p ¹ =0,772830 p ² =0,142681 p ³ =0,976970
T-cell, H	Контроль	1337 (1046; 1885)	1267 (1118; 1482)	1619 (1312; 2441)	p ¹ =0,525359 p ² =0,515952 p ³ =0,161514

	ХВГС	1706 (1439; 2034) p=0,115583	1814 (1338; 2075) p=0,028381	1923 (1474; 2359) p=0,957967	p ¹ =0,839860 p ² =0,857137 p ³ =0,795012
T-help, %	Контроль	41,5 (28,7; 48,2)	44,1 (33,6; 52,6)	43,6 (40,4; 45,0)	p ¹ =0,525359 p ² =0,626118 p ³ =0,789726
	ХВГС	51,4 (44,3; 57,1) p=0,016819	48,1 (40,9; 52,0) p=0,112018	48,7 (44,1; 52,5) p=0,316640	p ¹ =0,225347 p ² =0,425316 p ³ =0,839860
T-help, H	Контроль	859 (408; 1159)	734 (673; 925)	1119 (718; 1313)	p ¹ =1,000000 p ² =0,515952 p ³ =0,182423
	ХВГС	1108 (816; 1280) p=0,108747	1006 (841; 1234) p=0,039007	1175 (872; 1517) p=0,493243	p ¹ =0,707454 p ² =0,777262 p ³ =0,623605
T-killer, %	Контроль	30,9 (23,8; 34,7)	22,5 (20,9; 25,8)	29,8 (24,9; 31,5)	p¹=0,026225 p ² =1,000000 p ³ =0,230140
	ХВГС	26,6 (22,4; 29,2) p=0,122752	27,0 (21,4; 32,4) p=0,784086	25,4 (22,7; 29,6) p=0,429196	p ¹ =0,772830 p ² =0,589155 p ³ =0,839860
T-killer, H	Контроль	586 (493; 687)	381 (360; 465)	560 (473; 979)	p ¹ =0,090339 p ² =0,935283 p ³ =0,286123
	ХВГС	558 (465; 660) p=0,649886	574 (497; 772) p=0,249818	594 (493; 744) p=0,957967	p ¹ =0,729035 p ² =0,738135 p ³ =0,750832

CD4+/CD8+	Контроль	1,2 (0,8; 2,2)	1,9 (1,7; 2,1)	1,5 (1,3; 2,1)	p ¹ =0,289823 p ² =0,626118 p ³ =0,423711
	ХВГС	2,0 (1,6; 2,6) p=0,138127	1,9 (1,2; 2,4) p=0,647913	2,0 (1,3; 2,2) p=0,562083	p ¹ =0,452921 p ² =0,979483 p ³ =0,885234
T-cellAktiv, %	Контроль	5,9 (4,7; 6,6)	9,7 (4,4; 10,9)	13,5 (3,0; 14,5)	p ¹ =0,397102 p ² =0,626118 p ³ =0,893930
	ХВГС	5,2 (4,1; 7,0) p=0,649886	5,6 (4,0; 11,0) p=0,182382	5,7 (5,0; 7,8) p=0,493243	p ¹ =0,386477 p ² =0,625106 p ³ =0,976970
T-cellAktiv, H	Контроль	90 (83; 164)	170 (75; 212)	259 (57; 443)	p ¹ =0,458719 p ² =0,626118 p ³ =0,689157
	ХВГС	112 (91; 165) p=0,585957	140 (88; 282) p=0,453901	144 (120; 170) p=0,562083	p ¹ =0,355612 p ² =0,471475 p ³ =0,953960
T-helpAktiv, %	Контроль	1,7 (1,4; 2,7)	3,2 (2,6; 4,9)	3,2 (1,3; 4,7)	p¹=0,034259 p ² =0,745333 p ³ =0,789726
	ХВГС	2,0 (1,5; 2,3) p=0,975859	1,7 (1,3; 2,2) p=0,007249	1,9 (1,3; 2,3) p=0,370265	p ¹ =0,729035 p ² =0,554188 p ³ =0,795012
T-helpAktiv, H	Контроль	24 (19; 43)	44 (29; 67)	42 (21; 114)	p¹=0,019874 p ² =0,626118 p ³ =0,946847

	ХВГС	34 (23; 51) p=0,545028	35 (23; 49) p=0,046476	36 (25; 46) p=0,712178	p ¹ =0,729035 p ² =0,918067 p ³ =0,976970
T-killerAktiv, %	Контроль	2,8 (2,8; 3,0)	3,1 (1,9; 6,3)	7,7 (1,2; 10,3)	p ¹ =0,458719 p ² =0,515952 p ³ =0,893930
	ХВГС	2,3 (1,8; 2,9) p=0,214711	2,8 (1,4; 6,3) p=0,035672	2,3 (1,8; 4,6) p=0,493243	p ¹ =0,603332 p ² =0,816961 p ³ =0,623605
T-killerAktiv, H	Контроль	40 (29; 69)	46 (41; 66)	135 (19; 188)	p ¹ =0,525359 p ² =0,515952 p ³ =0,789726
	ХВГС	42 (29; 62) p=0,879734	51 (28; 106) p=0,281157	51 (36; 61) p=0,493243	p ¹ =0,435731 p ² =0,897685 p ³ =0,707454
B-cell, %	Контроль	9,1 (7,9; 14,4)	9,7 (8,4; 12,9)	8,3 (5,2; 10,1)	p ¹ =0,915700 p ² =0,329860 p ³ =0,789726
	ХВГС	9,7 (6,2; 12,9) p=0,785351	10,6 (6,8; 13,3) p=0,728543	11,1 (8,3; 13,5) p=0,268382	p ¹ =0,908073 p ² =0,680724 p ³ =0,795012
B-cell, H	Контроль	229 (113; 328)	176 (153; 265)	179 (161; 208)	p ¹ =0,340763 p ² =0,569765 p ³ =0,789726
	ХВГС	195 (135; 332) p=0,879734	167 (144; 295) p=0,647913	250 (142; 486) p=0,316640	p ¹ =0,953960 p ² =0,520270 p ³ =0,312322

NK-cell, %	Контроль	4,0 (2,4; 9,5)	8,7 (6,0; 9,0)	5,5 (3,2; 12,2)	p ¹ =0,397102 p ² =0,745333 p ³ =0,593803
	ХВГС	1,9 (0,5; 5,8) p=0,049185	1,4 (0,6; 5,4) p=0,005194	3,7 (1,4; 8,5) p=0,316640	p ¹ =0,729035 p²=0,042189 p³=0,037668
NK-cell, H	Контроль	87 (57; 189)	177 (105; 321)	226 (56; 255)	p ¹ =0,397102 p ² =0,745333 p ³ =0,946847
	ХВГС	45 (10; 99) p=0,045799	33 (12; 102) p=0,003680	127 (38; 170) p=0,316640	p ¹ =0,839860 p²=0,022090 p³=0,028241
T-NK-cell, %	Контроль	0,6 (0,3; 5,6)	2,0 (1,3; 3,1)	1,5 (1,3; 3,9)	p ¹ =0,596628 p ² =1,000000 p ³ =0,789726
	ХВГС	0,5 (0,1; 1,8) p=0,380172	0,1 (0,1; 0,5) p=0,015122	0,6 (0,2; 1,5) p=0,268382	p ¹ =0,786106 p ² =0,958979 p³=0,046387
T-NK-cell, H	Контроль	16 (3; 66)	31 (22; 35)	32 (23; 77)	p ¹ =0,427263 p ² =0,371752 p ³ =0,640739
	ХВГС	11 (1; 31) p=0,505571	2 (1; 5) p=0,020349	10 (2; 40) p=0,316640	p ¹ =0,908073 p ² =0,856137 p³=0,037668

Примечание: p – значимость различий по критерию Манна-Уитни между группами «Контроль» и «ХВГС»; p¹ – значимость различий между генотипами G/G и G/A; p² – значимость различий между генотипами G/G и A/A; p³ – значимость различий между генотипами G/A и A/A. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Значения показателей ЛТА и ЛТИ у больных ХВГС в зависимости от носительства генотипа изучаемых мутаций, M±m

CD14 (C-159T)				
Показатель	Генотип			p-уровень по критерию Манна-Уитни между генотипами
	C/C (1)	C/T (2)	T/T (3)	
ЛТА, %	10,13±0,98	8,48±0,85	13,07±2,36	p ¹ =0,158476 p ² =0,277648 p³=0,027665
ЛТИ	2,83±0,18	2,86±0,26	3,33±0,66	p ¹ =0,963322 p ² =0,960643 p ³ =0,766032
TLR4 (Thr399Ile)				
Показатель	Генотип			p-уровень по критерию Манна-Уитни между генотипами
	Thr/Thr (1)	Thr/Ile (2)	Ile/Ile (3)	
ЛТА, %	9,62±0,74	8,25±1,57	18,50±0,50	p ¹ =0,444828 p²=0,041570 p³=0,048799
ЛТИ	2,88±0,21	2,32±0,33	3,20±0,80	p ¹ =0,259880 p ² =0,639680 p ³ =0,293326

TLR9 (A2848G)				
Показатель	Генотип			p-уровень по критерию Манна-Уитни между генотипами
	A/A (1)	A/G (2)	G/G (3)	
ЛТА, %	12,00±1,15	8,76±0,78	11,47±1,37	p ¹ =0,240378 p ² =1,000000 p ³ =0,109931
ЛТИ	2,90±0,06	2,74±0,24	2,93±0,27	p ¹ =0,917493 p ² =0,739810 p ³ =0,529079
DEFB1 (G-20A)				
Показатель	Генотип			p-уровень по критерию Манна-Уитни между генотипами
	G/G (1)	G/A (2)	A/A (3)	
ЛТА, %	10,27±1,53	10,15±1,04	8,81±1,49	p ¹ =0,557206 p ² =0,826666 p ³ =0,453842
ЛТИ	3,04±0,47	2,69±0,26	3,08±0,30	p ¹ =0,779357 p ² =0,207982 p ³ =0,206238

Примечание: p¹ – значимость различий между генотипами 1 и 2; p² – значимость различий между генотипами 1 и 3; p³ – значимость различий между генотипами 2 и 3. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Как указывалось выше, CD14 представляет собой многофункциональный рецептор, который играет роль в различных биологических и патофизиологических процессах, таких как апоптоз и воспалительные заболевания. CD14 на моноцитах и макрофагах может быть вовлечен в провоспалительные пути через высвобождение цитокинов.

Однонуклеотидный полиморфизм C159T рецептора CD14 может влиять на уровень экспрессии мембраносвязанных рецепторов CD14, высокий уровень которой предрасполагает клетки печени к повышенному цитокиновому ответу на эндотоксины и вызывает усиление воспалительной активности [213; 250]. Так, у носителей TT печеночные клетки могут быть склонны к усилению воспалительных реакций после воздействия эндотоксина [178].

С другой стороны, полиморфизм CD14 играет значительную роль в регулировании уровня растворимого CD14, увеличение которого может уменьшить воспалительную реакцию моноцитов на эндотоксины [214; 223].

При анализе данных таблицы 15 установлены следующие изменения показателей иммунограммы у больных ХВГС в сопоставлении с контролем в зависимости от генотипа мутации CD14 (C159T).

У пациентов обнаружено некоторое увеличение относительного количества лимфоцитов, субпопуляций T-cell (CD3+) и T-help (CD3+CD4+) и T-killer (CD3+CD8+) у больных ХВГС, которое не отличалось от контрольных значений. Это говорит об отсутствии адекватного иммунного ответа на HCV-инфекцию в условиях хронизации гепатита С [42].

Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) оказался повышенным у больных с хронической HCV-инфекцией, хотя различия не достигли уровня значимости. При этом установлены достоверные отличия этого показателя у больных между генотипами C/C и T/T: у представителей с генотипом T/T он был выше – Me=2,3 (p=0,047648). Это свидетельствует о высоком пролиферативном ответе T-клеток при генотипе T/T мутации CD14 (C159T) на вирусные антигены и прогрессировании воспалительных изменений в

печени, что может свидетельствовать также о дальнейшей прогрессии фиброзирования [45].

При мутантном генотипе T/T наблюдалось снижение популяции активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+) и активированных Т-киллеров (CD3+CD8+HLA-DR+), в сравнении с контролем.

У больных выявлены значимые отличия по содержанию популяции активированных Т-лимфоцитов и активированных Т-киллеров между генотипами. Присутствует высокое содержание CD3+HLA-DR+ при генотипе C/C (Me=160) и значимое снижение при генотипах C/T (Me=108; p=0,047304) и T/T (Me=110; p=0,028731). Аналогично, при генотипе C/C Me содержания CD3+CD8+HLA-DR+ равна 58, при C/T – 33 (p=0,045799), при T/T – 39 (p=0,037176).

Это указывает, что мутантная аллель T способствует нарушению активации Т-лимфоцитов, и, следовательно, приводит к неадекватности Т-клеточного ответа на хроническую HCV-инфекцию. Описанные изменения, вероятно, приводят к ускользанию вируса от иммунного ответа, так как киллерные популяции играют ведущую роль в его элиминации, вызывая гибель инфицированных клеток [145].

Подтверждением этому обстоятельству является значимое снижение относительного и абсолютного количества популяций NK-cell (CD3-CD16+CD56+) и T-NK-cell (CD3+CD16+CD56+) у больных ХВГС, в сравнении с контролем, являясь отражением снижения механизмов неспецифической противовирусной защиты. При этом нами не выявлено отличий между этими показателями в зависимости от генотипа мутации CD14 (C159T) (табл. 15).

В таблицах 16-17 представлены изменения иммунограммы у больных ХВГС и здоровых при показавших свое значение в прошлой главе мутациях Toll-подобных рецепторов TLR4 (Thr399Ile) и TLR9 (A2848G).

Роль TLR заключается в распознавании консервативных структур микроорганизмов и активации клеточного иммунного ответа. Чрезмерная активация Toll-like-рецепторов и выработка большого количества провоспалительных цитокинов может способствовать поддержанию воспалительной реакции.

Установлено, что аллель Thr полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) втрое повышает риск прогрессирования фиброза над носителями варианта Ile [148]. Это связано с повышенной чувствительностью к ЛПС и увеличению вероятности повреждения органов-мишеней от прогрессирующего фиброза [140]. Кроме того, эта мутантная аллель коррелировала с более высокими вирусными нагрузками и низким процентом вирусологического ответа на противовирусную терапию ХВГС [219].

Полиморфизмы TLR9 связаны с восприимчивостью к системной красной волчанке, атеросклерозу и астме [197], предполагается связь с восприимчивостью к менингококковому менингиту [235]. Исследования по изучению SNP TLR9 при хроническом вирусном гепатите С единичны. Получены противоречивые результаты об ассоциации TLR9 полиморфизма с риском хронической HCV-инфекции и связанных с ней заболеваний [200].

Учитывая полное отсутствие в группе контроля генотипа Ile/Ile полиморфизма TLR4 (Thr399Ile), сравнение с основной группой было не возможно (табл. 16).

При генотипах Thr/Thr и Thr/Ile среди больных ХВГС, в отличие от контрольной группы, присутствовало незначительное увеличение количества лимфоцитов, субпопуляций T-cell (CD3+), T-help (CD3+CD4+) и T-killer (CD3+CD8+), наблюдалось незначимое повышение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+).

При этом регистрировалось значимое снижение относительного и абсолютного количества популяций NK-cell (CD3-CD16+CD56+) и T-NK-cell (CD3+CD16+CD56+) у больных ХВГС. Описанные изменения иммунного статуса являлись общими для всех пациентов.

Однако, если сравнивать исследуемые параметры в зависимости от генотипа данного полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) у больных ХВГС, то при генотипе Ile/Ile наблюдается тенденция к снижению T-help (CD3+CD4+) и увеличению T-killer (CD3+CD8+), иммунорегуляторный индекс в сравнении с другими генотипами также снижен (Me=1,2), но отличия не показали значимости.

Достоверно увеличивается (кратно) содержание популяции активированных Т-лимфоцитов, активированных Т-хелперов и активированных Т-киллеров. Также достоверно увеличивается относительное и абсолютное количество популяции Т-NK-cell (CD3+CD16+CD56+) у больных ХВГС при генотипе Ile/Ile, в сравнении с генотипами Thr/Thr и Thr/Ile (табл. 16). Имеется тенденция к увеличению NK-cell (CD3-CD16+CD56+), но отличия не являются значимыми.

Указанные изменения при генотипе Ile/Ile могут показаться благоприятными, демонстрируя адекватность Т-клеточного ответа на HCV-инфекцию, что может способствовать элиминации вируса, но это важно только на ранних этапах заболевания.

При хроническом вирусном гепатите С Т-NK-клетки выполняют важнейшую роль в повреждении печени, вовлекая Т-лимфоциты и макрофаги в иммуноопосредованное воспаление [52; 217]. Поэтому можно утверждать, что наличие генотипа Ile/Ile полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) у пациентов с ХВГС может способствовать поддержанию чрезмерной воспалительной реакции в печени и прогрессированию фиброза печени.

При анализе показателей иммунограммы при разных генотипах однонуклеотидного полиморфизма TLR9 (A2848G) у больных ХВГС, в сравнении с группой контроля, вновь выявлены общие изменения. Присутствовало значимое увеличение относительного количества лимфоцитов, особенно при генотипах A/G и G/G. При этом отмечены достоверные ($p < 0,01$) отличия от генотипа A/A в основной группе обследованных (табл. 17). Вне зависимости от генотипов у больных ХВГС

имелась тенденция к увеличению субпопуляций T-cell (CD3+), T-help (CD3+CD4+) и T-killer (CD3+CD8+).

У гетерозигот основной группы, в отличие от контроля, наблюдалось значимое повышение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), снижение содержания популяций активированных T-лимфоцитов, активированных T-хелперов и активированных T-киллеров. При генотипах A/A и A/G у больных ХВГС присутствовало значительное снижение относительного и абсолютного количества популяций NK-cell (CD3-CD16+CD56+) и T-NK-cell (CD3+CD16+CD56+). При генотипе G/G таких изменений не наблюдалось, они были неотличимы от группы контроля.

При этом, у пациентов с хронической HCV-инфекцией при носительстве генотипов A/G и G/G, в сравнении с носителями генотипа A/A, присутствовало значимое уменьшение абсолютного и относительного числа активированных T-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+), тенденция к снижению активированных T-лимфоцитов и активированных T-киллеров. Это указывает, что мутантная аллель G вносит вклад в нарушение активации T-лимфоцитов, и, следовательно, приводит к неадекватности T-клеточного ответа на хроническую HCV-инфекцию.

Еще одним полиморфизмом, который продемонстрировал свое значение при ХВГС в прошлой главе, был однонуклеотидный полиморфизм дефензина бета 1 (G-20A).

Дефензины обладают как самостоятельной активностью против бактерий, грибов и вирусов [135], так и играют роль медиаторов воспаления, являются хемоаттрактантами для моноцитов, T-лимфоцитов и дендритных клеток, обладают иммуномодулирующей активностью [6]. β -дефензины могут регулировать функции дендритных клеток с помощью Toll-подобных рецепторов и запускать механизмы антиген-специфичного гуморального и клеточного иммунитета [108].

Имеются данные о влиянии α -дефензинов на вирус гепатита C [40], причем дефензины благодаря привлечению различных участников иммунных

реакций в очаг воспаления способны усиливать альтерацию путем дополнительного повреждения клеток [13].

Анализ значений показателей иммунограммы у больных ХВГС, в сравнении с контрольной группой выявил следующие особенности в зависимости от носительства генотипа мутации дефензина бета 1 (G-20A). Присутствует значимое увеличение относительного количества лимфоцитов, субпопуляций T-cell (CD3+) и T-help (CD3+CD4+) у больных ХВГС, особенно при генотипах G/G и G/A (табл. 18).

Прослеживается тенденция к снижению активированных T-лимфоцитов, активированных T-хелперов и активированных T-киллеров у носителей мутантной аллели A относительно контрольных показателей.

При носительстве генотипов G/G и G/A наблюдается значимое снижение абсолютного и относительного числа NK-cell (CD3-CD16+CD56+) и T-NK-cell (CD3+CD16+CD56+). У носителей генотипа A/A их количество увеличивается и показатели становятся не отличимы от контрольных значений.

Анализ показателей иммунограммы у больных ХВГС в зависимости от носительства генотипов мутации дефензина бета 1 (G-20A) не выявил значимых изменений между группами, за исключением относительного и абсолютного числа NK-клеток (CD3-CD16+CD56+): их числократно увеличивалось у носителей генотипа A/A, но оставаясь ниже контрольных значений. У носителей этого генотипа можно отметить тенденцию к увеличению абсолютного числа лимфоцитов и абсолютного числа В-клеток.

Исходя из изложенного, можно предполагать, что генотип A/A мутации дефензина бета 1 (G-20A) благоприятно влияет на показатели иммунограммы больных ХВГС.

В таблице 19 отражены показатели лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и лимфоцитарно-тромбоцитарного индекса у больных с хронической HCV-инфекцией при разных генотипах изучаемых полиморфизмов.

При однонуклеотидных полиморфизмах TLR9 (A2848G) и дефензина-β-1 (G-20A) показатель ЛТА является сниженным вне зависимости от носительства разных генотипов. Это свидетельствует о дисфункции Т-лимфоцитов, проявляющейся в уменьшении их способности к адгезии тромбоцитов. Показатель ЛТИ находится на нижней границе нормы.

Кроме того, это может свидетельствовать о внутрипеченочном накоплении Т-клеток, которые поддерживают процессы воспаления в печени [98]. Тромбоциты также участвуют в привлечении Т-клеток в печень во время ее повреждения при ХВГС [233].

При полиморфизме CD14 (C-159T) показатель ЛТА не достигает нормальных значений у носителей генотипов C/C и C/T, однако, при генотипе T/T ЛТА увеличивается до нормальных значений и составляет в среднем $13,07 \pm 2,36$ % (норм 13-15 %).

При полиморфизме TLR4 (Thr399Ile) носители генотипов Thr/Thr и Thr/Ile аналогично характеризуются низкими показателями ЛТА при нормальных показателях ЛТИ. При носительстве генотипа Ile/Ile выявлено кратное достоверно значимое повышение показателя ЛТА, в сравнении с другими генотипами и значениями нормы. Это указывает на высокую активность Т-лимфоцитов у данной группы пациентов и согласуется с изменениями иммунограммы, описанными выше при этом генотипе. Следовательно, носительство генотипа Ile/Ile полиморфизма TLR4(Thr399Ile) у пациентов с ХВГС может способствовать поддержанию чрезмерной воспалительной реакции в печени и прогрессированию фиброза печени за счет высокой активности Т-лимфоцитов, что подтверждается показателем ЛТА. Поэтому тест лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии может использоваться для оценки иммунитета у больных хроническим вирусным гепатитом С.

Таким образом, проведенный в этом разделе анализ продемонстрировал важные и новые иммуногенетические аспекты патогенеза ХВГС.

Были подтверждены общие изменения иммунограммы у больных хроническим вирусным гепатитом С, которые нами определялись вне зависимости от проявлений клинической картины заболевания и не зависели от наличия однонуклеотидных полиморфизмов: тенденция к увеличению содержания лимфоцитов (CD45+), субпопуляций Т-клеток и Т-хелперов (CD3+CD4+). Это свидетельствует о поддержании активности иммунного ответа на HCV-инфекцию в условиях хронизации гепатита С.

Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+), как правило, был повышенным и указывал на повышенный ответ Т-клеток на вирусные антигены. Данные показатели характеризуют поддержание воспалительных изменений в печени. Одновременно с этим наблюдалось снижение популяций NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) и Т-NK-клеток (CD3+CD16+CD56+) у больных ХВГС, что является отражением снижения механизмов неспецифической противовирусной защиты и вносит вклад в ускользание вируса от иммунного ответа. При этом определяется сниженный показатель ЛТА, свидетельствующий о дисфункции Т-лимфоцитов и их внутрипеченочном накоплении.

В тоже время, было выявлено значимое снижение содержания популяций активированных Т-лимфоцитов и активированных Т-киллеров (CD3+CD8+HLA-DR+), у носителей генотипов С/Т и Т/Т полиморфизма CD14 (С-159Т), в сравнении с их количеством у носителей генотипа С/С. Это указывает, что мутантная аллель Т вносит вклад в нарушение активации Т-лимфоцитов и, следовательно, приводит к неадекватности Т-клеточного ответа на хроническую HCV-инфекцию.

При носительстве генотипа Ile/Ile полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) у больных ХВГС установлено достоверно значимое увеличение содержания популяций активированных Т-лимфоцитов, активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+), активированных Т-киллеров (CD3+CD8+HLA-DR+) и Т-NK-клеток (CD3+CD16+CD56+), в сравнении с генотипами Thr/Thr и Thr/Ile. Это сопровождается существенным увеличением показателя ЛТА при

носителем генотипа Ile/Ile. Следовательно, наличие генотипа Ile/Ile полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) у пациентов с ХВГС способствует поддержанию чрезмерной воспалительной реакции в печени и, вероятно, прогрессированию фиброза печени посредством увеличения содержания Т-НК-клеток и последующего вовлечения Т-лимфоцитов и макрофагов в иммуноопосредованное воспаление.

Было выявлено, что у пациентов с хронической HCV-инфекцией при носительстве генотипов A/G и G/G полиморфизма TLR9 (A2848G), в сравнении с носителями генотипа A/A, присутствовало значимое снижение числа активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+), тенденция к снижению активированных Т-лимфоцитов и активированных Т-киллеров (CD3+CD8+HLA-DR+). Это указывает, что мутантная аллель G может вносить вклад в снижение активации Т-лимфоцитов при ХВГС.

Носители генотипа A/A мутации дефензина бета 1 (G-20A), в сравнении с носителями генотипов G/G и G/A, характеризовались увеличением содержания НК-клеток (CD3-CD16+CD56+) до уровня, не отличимого от контрольных значений, тенденцией к росту Т-НК-клеток (CD3+CD16+CD56+). Поэтому можно предполагать, что генотип A/A оказывает благоприятное влияние на ряд показателей иммунограммы больных ХВГС.

Полученные результаты показали значимость влияния изученных мутаций на клеточный иммунный ответ при хронической HCV-инфекции и актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

3.5. Модель индивидуального прогнозирования развития ХВГС у клинически здоровых лиц на основе анализа полиморфизма генов CD14 (C-159T), TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu), TLR4 (Asp299Gly), TLR4 (Thr399Ile), TLR6 (Ser249Pro), TLR9 (T-1237C), TLR9 (A2848G), FCGR2A (His166Arg), DEFB1 (G-20A; G-52A)

Выявление ассоциации сочетания генетических вариантов, связанных с развитием хронического вирусного гепатита С, проводили методом многофакторного уменьшения размерности – MDR (Multifactor Dimensionality Reduction). Метод MDR создан для выявления неаддитивных взаимодействий между дискретными переменными, влияющими на двоичный результат. Он является непараметрическим и выступает как альтернатива традиционным статистическим методам, например, логистической регрессии.

Моделирование генетических взаимодействий позволяет оценить вклад каждого из исследуемых генотипов, учитывая как снижающие, так и усиливающие влияния отдельных показателей на возникновение заболевания. Вклад каждого гена и/или их взаимодействия оценивается величиной энтропии H (мерой неопределенности, беспорядка в терминах теории информации), выраженной в %. При этом 100% – генотип однозначно определяет, к какому классу (больных или здоровых) относится индивид, соответственно 0% – генотип не играет никакой роли в предрасположенности к заболеванию.

Путем многократного перекрестного пересчета вводимых первичных данных в MDR выбирали оптимальную модель ген-генного взаимодействия, позволяющую с высокой точностью предсказать наличие или отсутствие предрасположенности человека к определенному заболеванию. Для каждой из этих моделей определяли сбалансированную точность (Balanced Accuracy, Bal. Acc.), исходя из специфичности (Specificity, Sp) и чувствительности (Sensitivity, Se), отражающую не только возможность предсказания того или

иногo события (в частности, наличия или отсутствия заболевания), но и вероятность (точность) развития данного события [151]. Для оценки вероятности развития события рассчитывали показатель отношения шансов (odds ratio, OR) с расчетом для него 95 % доверительного интервала (CI). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

В анализе ассоциаций выявлены лучшие модели комбинаций генотипов со значимыми показателями отношения шансов по критерию χ^2 при тестировании ($p < 0,05$). Установлено, что модель с максимальной сбалансированной точностью (Bal.Асс. = 87 %), чувствительностью (Se = 80 %), специфичностью (Sp = 94 %) и воспроизводимостью результата 10/10 – это комбинация полиморфных вариантов генов CD14 (C159T), DEFB1 (G-20A) и TLR9 (A2848G) ($\chi^2 = 5,12$; $p = 0,02$, OR = 38,7), увеличивающая риск развития хронического вирусного гепатита С в среднем в 17,5 раз (табл. 20).

Таблица 20

Модель Multifactor Dimensionality Reduction для прогнозирования развития хронического вирусного гепатита С

Модель	Баланс точности кроссвалидации подготовки	Баланс точности кроссвалидации тестирования	Взаимо-согласованность кроссвалидации
CD14 (C159T), DEFB1 (G-20A), TLR9 (A2848G)	0,8716	0,8026	10/10

Результат моделирования взаимодействий исследуемых генов представлен в таблице 21. Выявленные комбинации генотипов отражают степень риска развития заболевания.

С риском развития хронического вирусного гепатита С ассоциированы следующие сочетания полиморфных вариантов:

- 159CT CD14 / -20AA DEFB1 / -2848GA TLR9;
- 159CT CD14 / -20AA DEFB1 / -2848GG TLR9;

-159CT CD14 / -20GA DEFB1 / -2848GG TLR9;
 -159TT CD14 / -20GG DEFB1 / -2848AA TLR9;
 -159TT CD14 / -20AA DEFB1 / -2848AG TLR9;
 -159TT CD14 / -20AA DEFB1 / -2848GG TLR9;
 -159TT CD14 / -20AA DEFB1 / -2848GG TLR9;
 -159TT CD14 / -20AA DEFB1 / -2848AA TLR9;
 -159TT CD14 / -20GG DEFB1 / -2848AG TLR9;
 -159TT CD14 / -20GG DEFB1 / -2848AA TLR9;
 -159CC CD14 / -20AA DEFB1 / -2848AG TLR9;
 -159CC CD14 / -20GG DEFB1 / -2848AA TLR9.

Однако обнаружено, что имеются и протективные комбинации генов, максимально снижающие риск возникновения хронического вирусного гепатита С (табл. 21):

- 1) -159CT CD14 / -20GA DEFB1 / -2848AA TLR9;
- 2) -159CT CD14 / -20GG DEFB1 / -2848AA TLR9;
- 3) -159CC CD14 / -20GA DEFB1 / -2848AA TLR9.

Таблица 21

Отношение шансов (OR) генетической предрасположенности к ХВГС для модели CD14 (C159T), DEFB1 (G-20A), TLR9 (A2848G)

Комбинация генотипов CD14 (C159T), DEFB1 (G-20A), TLR9 (A2848G)	OR	Предрасположенность к ХВГС (0-нет; 1-есть)
CT, GA, AG	1,0	0
CT, GA, GG	1,3333	1
CT, GA, AA	0,0	0
<i>CT, AA, GA</i>	∞	1
<i>CT, AA, GG</i>	∞	1
CT, GG, AG	0,1429	0
<i>CT, GG, AG</i>	∞	1
CT, GG, AA	0,0	0
<i>TT, GG, AA</i>	∞	1
<i>TT, GA, GG</i>	∞	1
<i>TT, AA, AG</i>	∞	1
<i>TT, AA, GG</i>	∞	1

<i>TT, AA, AA</i>	∞	1
<i>TT, GG, AG</i>	∞	1
<i>TT, GG, AA</i>	∞	1
TT, GG, AA	0,0	0
CC, GA, AG	0,5	0
CC, GA, GG	5,0	1
CC, GA, AA	0,0	0
<i>CC, AA, AG</i>	∞	1
CC, AA, GG	1,0	0
CC, GG, AG	0,1	0
<i>CC, GG, AA</i>	∞	1
CC, GG, AA	0,05	0

Примечание: жирным шрифтом с курсивом обозначены рисковые комбинации генотипов, связанные с развитием ХВГС

Таким образом, определение генов CD14 (C159T), DEFB1 (G-20A), TLR9 (A2848G) может использоваться в диагностическом процессе на доклинической стадии заболевания для повышения достоверности прогнозирования развития хронического вирусного гепатита С, что положительно скажется на всем комплексе медицинских мероприятий при данном инфекционном процессе.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одной из актуальных проблем современной медицины является мировая пандемия хронического вирусного гепатита С: примерно 1 % населения Земли имеют хроническую HCV-инфекцию, из которых почти 400 тыс. умирает ежегодно [297]. Сопоставимые показатели наблюдаются и на территории России, где доля пораженных вирусом гепатита С людей достигает 1,5 %, а заболеваемость и смертность от ХВГС и его осложнений имеют более высокий уровень [11; 23; 71; 141].

При этом важной особенностью вирусного гепатита С является высокая частота хронического течения со значительным риском развития цирроза печени при отсутствии терапии [51; 52; 73; 99; 101; 102; 167; 173; 222; 286].

В настоящее время установлено, что существенную роль в развитии неблагоприятных исходов ХВГС оказывает взаимодействие целого комплекса факторов со стороны вируса и организма человека. К первым относятся особенности HCV-инфекции: изменчивость и интенсивная репликация [23], приводящие к «ускользанию» вируса от иммунного надзора [52; 147; 248]. Ко вторым, в первую очередь нарушение в одном или нескольких компонентах иммунной системы организма-хозяина [102; 245; 262].

Поэтому иммунорегуляция при хроническом течении HCV-инфекции является крайне сложной, включая нарушение межклеточных взаимодействий и несостоятельность собственного иммунного ответа [2; 152]. Приходится констатировать, что многие механизмы остаются до сих пор невыясненными.

Кроме того, в последние годы важное значение придается изучению генетических факторов человека при ХВГС, способных модифицировать скорость прогрессирования заболевания и скорость фиброгенеза [81; 86; 102].

Совершенно очевидно, что генетические факторы хозяина являются важными в определении восприимчивости и исхода инфекционных заболеваний, вызванных различными патогенами, в том числе и вирусом гепатита С. В настоящее время в качестве основы предиктивной медицины рассматривается генетический полиморфизм.

Как показал проведенный анализ литературы, в современных источниках отсутствуют комплексные исследования, касающиеся изучения генетического полиморфизма рецептора CD14, Toll-like-рецепторов, рецептора к иммуноглобулину G и β -дефензинов в иммунопатогенезе течения хронического вирусного гепатита С, поэтому данному аспекту проблемы была посвящена настоящая работа.

При анализе встречаемости изучаемых генетических полиморфизмов среди здоровых и больных ХВГС резидентов Забайкальского края было установлено следующее.

Генотип T/T и аллель T мутации CD14 (C-159T) встречаются существенно чаще у больных хроническим вирусным гепатитом С. Степень риска развития заболевания для носителей мутантного T/T-генотипа определена как 4,83; для носителей аллели T – как 2,20. Поэтому носительство мутантной аллели SNP CD14 (C-159T) в гомозиготном состоянии может предрасполагать к данной патологии, внося свой вклад в иммунопатогенез заболевания.

Проведенный анализ SNP генов Toll-like-рецепторов: TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu), TLR4 (Asp299Gly), TLR4 (Thr399Ile), TLR6 (Ser249Pro), TLR9 (T-1237C) и TLR9 (A2848G) у больных хроническим вирусным гепатитом С и здоровых продемонстрировал влияние на развитие данного патологического процесса у полиморфизмов TLR4 (Thr399Ile) и TLR9 (A2848G).

Исследуя частоту SNP TLR4 (Thr399Ile), мы выявили достоверную разницу в частоте встречаемости генотипов данного полиморфизма в исследуемых группах. Так, в основной группе отмечается наличие мутантной

аллели в гомозиготном состоянии, чего не встречается у здоровых людей. Степень риска развития ХВГС у носителей генотипа *Pe/Pe* составляет 4,59, у гетерозигот – 0,41.

Нами были получены существенные отличия по полиморфизму TLR9 (A2848G) как для частот генотипов, так и для частот аллелей между группами. Среди больных ХВГС в 1,6 раза чаще встречаются носители G/G-генотипа SNP TLR9 (A2848G), для которых степень риска развития заболевания составила 1,96. Гетерозигот оказалось также больше, чем среди представителей группы контроля, для них степень риска ХВГС определена как 1,57. Носительство мутантной аллели G в основной группе встречалось в 1,4 раза чаще, степень риска развития хронического вирусного гепатита С составила 2,10. В целом, присутствие аллели G в 4,3 раза увеличивает риск развития ХВГС, по сравнению с носителями аллеля A гена TLR9 (A2848G).

Представленные сведения наглядно демонстрируют участие генетических особенностей Toll-like-рецепторов в иммунопатогенезе ХВГС.

Мы сравнили также частоты аллелей и генотипов генетических полиморфизмов рецептора к иммуноглобулину G-FCGR2A (His166Arg) и дефензина бета 1 (G-20A; G-52A) среди здоровых людей и больных хроническим вирусным гепатитом С в Забайкальском крае.

Значимые отличия были получены только для однонуклеотидной мутации DEFB1 (G-20A).

Среди больных ХВГС в 2,4 раза чаще встречаются носители мутантного A/A-генотипа, для которых степень риска развития заболевания составила 2,91. Гетерозиготы и гомозиготы по G/G-генотипу встречаются чаще среди представителей группы контроля, но отличия не являются значимыми. Носители генотипа дикого типа в гомозиготном состоянии преобладают среди здоровых резидентов, OR для развития ХВГС составил 0,58. Распространенность аллели A SNP DEFB1 (G-20A) при HCV-инфекции была в 1,4 раза больше, чем у здоровых, степень риска развития хронического вирусного гепатита С составила 1,79. Риск развития ХВГС у

носителей аллели А определялся в 3,2 раза выше, по сравнению с обладателями аллели G. Поэтому носительство мутантной аллели в гомозиготном состоянии может предрасполагать к данной патологии.

В ходе выполнения исследования нами была разработана MDR-модель с использованием сведений об SNP изучаемых генов. Установлено, что модель с максимальной сбалансированной точностью (87 %), чувствительностью (80 %), специфичностью (94 %) и воспроизводимостью результата 10/10 – это комбинация полиморфных вариантов генов CD14 (C159T), DEFB1 (G-20A) и TLR9 (A2848G), которая увеличивает риск развития ХВГС в среднем в 17,5 раз.

Эти данные полностью подтверждают значение исследуемых SNP в иммунопатогенезе ХВГС, а их определение может использоваться для повышения достоверности индивидуального прогнозирования развития хронического вирусного гепатита С.

Полученные данные дополняют фундаментальные сведения о генетической компоненте предрасположенности к хронизации вирусного гепатита С. Результаты могут в перспективе использоваться и в клинической практике для разработки новых подходов к оценке риска развития и прогнозирования хронической HCV-инфекции у носителей определенных генотипов. В частности, установленные сведения о наличии полиморфизмов CD14 (C-159T), TLR4 (Thr399Ile), TLR9 (A2848G) и DEFB1 (G-20A) могут быть включены в генетический профиль индивидуумов и использоваться для оценки риска развития хронического вирусного гепатита С.

Стоит отметить, что изучение роли представленных полиморфизмов иммунорегуляторных молекул требует дополнительного уточнения с оценкой иммунного статуса пациентов. В настоящем исследовании нами были изучены показатели клеточного иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С вне зависимости от проявлений клинической картины заболевания, но во взаимосвязи с представленными выше генетическими полиморфизмами.

Изменения показателей иммунограммы больных ХВГС характеризовались следующим: повышение количества лимфоцитов, субпопуляций T-cell (CD3+), T-help (CD3+CD4+) при отсутствии повышения T-killer (CD3+CD8+), что свидетельствует о наличии воспалительного процесса в печени при неадекватности в целом иммунного ответа на хроническую HCV-инфекцию. Данные изменения способствуют ускользанию вируса от иммунного ответа [42].

Повышенным оказался и иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+), который является свидетельством высокого пролиферативного ответа T-клеток на вирусные антигены, подтверждая прогрессирование воспалительных изменений и фиброзирования в печени.

Одновременно с этим, у подавляющего количества больных ХВГС было зарегистрировано значительное снижение количества активированных T-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+) и активированных T-киллеров (CD3+CD8+HLA-DR+), что характеризует наличие нарушений в активации T-лимфоцитов и приводит к неадекватности T-клеточного ответа на хроническую HCV-инфекцию.

Было установлено кратное (в 3 раза) уменьшение процента и количества субпопуляций лимфоцитов NK-cell (CD3-CD16+CD56+) и T-NK-cell (CD3+CD16+CD56+), по сравнению с контролем, что также свидетельствует о нарушении их активации и дисфункции антителзависимого клеточно-опосредованного цитолиза в условиях хронической HCV-инфекции [145]. Некоторые авторы предполагают наличие миграции NK-клеток в печень при ХВГС со снижением их содержания в периферической крови [45; 217].

Т.е. неспецифическая противовирусная защита организма является сниженной в условиях дисрегуляции клеточного иммунитета, это является прогностически неблагоприятным признаком дальнейшего течения заболевания и отражает иммунопатогенез хронического вирусного гепатита С.

Подтверждением полученных данных является выявленное снижение в 1,5 раза показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных хроническим вирусным гепатитом С, в целом такое снижение присутствовало у 78,6 % обследованных пациентов. При этом на нижней границе нормы было и среднее число тромбоцитов, вступивших в контакт с лимфоцитами, показатель ЛТИ оказался ниже нормы в 51,9 % случаев.

Выявленные изменения показателя ЛТА подтверждают присутствующую у больных ХВГС дисфункцию Т-лимфоцитов, которая проявляется, в частности, уменьшением их способности к адгезии тромбоцитов. Поэтому тест ЛТА может использоваться для дополнительной оценки иммунитета у больных хроническим вирусным гепатитом С.

Кроме того, это может свидетельствовать о внутрипеченочном накоплении Т-клеток, которые способствуют поддержанию процессов воспаления и фиброзирования в печени [98]. Тромбоциты также могут быть вовлечены в иммунологические процессы в печени, привлекая Т-клетки в печень во время ее повреждения [233].

Продолжением установленных фактов стало исследование иммуногенетических аспектов патогенеза хронического вирусного гепатита С.

Развитие иммунного ответа при инфицировании ВГС и влияние изученной генетической составляющей на клеточный иммунный ответ представлено на рисунках 1 и 2 соответственно.

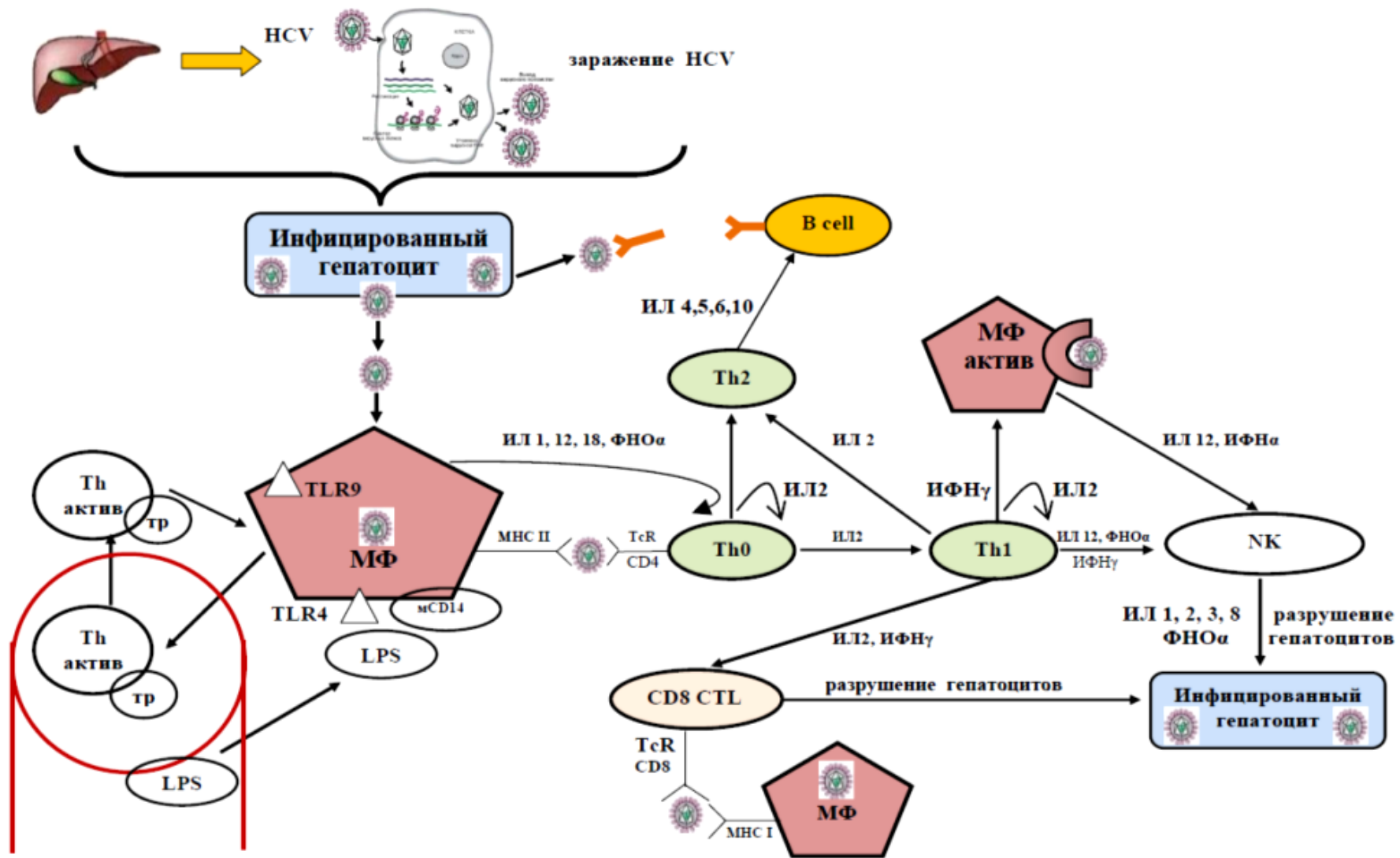


Рис. 1. Развитие иммунного ответа при инфицировании ВГС

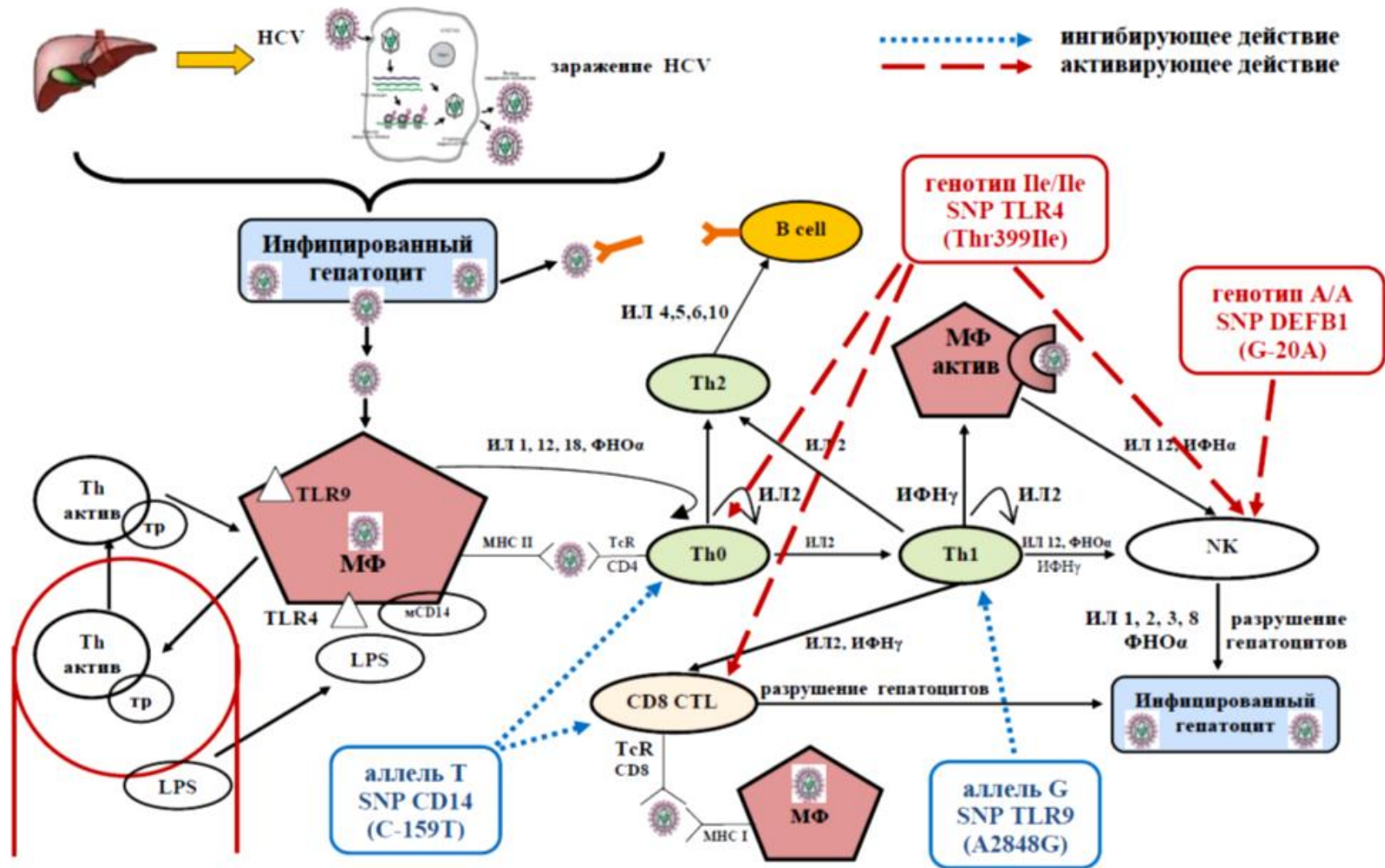


Рис. 2. Влияние генетической составляющей на клеточный иммунный ответ при ХВГС

В норме рецептор CD14 на моноцитах и макрофагах вовлечен в провоспалительные пути через высвобождение цитокинов (рис. 1). CD14 связан с Toll-like-рецептором 4. Вследствие взаимодействия на мембранном уровне комплекса CD14-LPB / LPS активируется TLR-4, который инициирует высвобождение провоспалительных цитокинов [191], таких как фактор некроза опухоли- α и интерлейкина-1b, которые активирует Т-лимфоциты [137; 164; 168; 209; 236]. Поэтому CD14 является важным регулятором ответов на инфекцию, передавая соответствующие сигналы внутрь клетки, опосредованно принимая участие в клеточном иммунном ответе [250].

Нами было выявлено, что при ХВГС происходит значимое снижение содержания популяций активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и активированных Т-киллеров (CD3+CD8+HLA-DR+) у носителей генотипов С/Т и Т/Т полиморфизма CD14 (С-159Т), в сравнении с их количеством у носителей генотипа С/С. Можно предположить, что мутантная аллель Т приводит к нарушению функции макрофагов, которая выражается в снижении активации Т-лимфоцитов (рис. 2) и, следовательно, приводит к неадекватности Т-клеточного ответа на хроническую HCV-инфекцию.

Toll-like-рецептор 9 в норме также активно участвует в клеточном звене иммунного ответа. Он распознает преимущественно вирус-ассоциированные структуры и передает сигналы, ведущие к росту продукции цитокинов и хемокинов с последующей активацией Т-лимфоцитов [3; 87].

У пациентов с хронической HCV-инфекцией при носительстве генотипов А/Г и Г/Г полиморфизма TLR9 (А2848G), в сравнении с носителями генотипа А/А, присутствовало значимое снижение числа активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+) (рис. 2). Это указывает, что мутантная аллель G, приводя к изменению сигнала от TLR9, вносит вклад в снижение активации Т-лимфоцитов при ХВГС, снижая быстрый иммунный ответ, необходимый для киллинга патогенна.

Toll-like-рецептор 4 в норме экспрессируется на поверхности макрофагов, дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов. TLR-4 активируется в

частности комплексом CD14-LPB / LPS, после чего инициирует высвобождение провоспалительных цитокинов, приводя к активации Т-лимфоцитов, фагоцитоза и клеточных эффекторных функций [57].

У больных ХВГС при носительстве генотипа Ile/Ile полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) (рис. 2) установлено достоверно значимое увеличение содержания популяций активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+), активированных Т-киллеров (CD3+CD8+HLA-DR+) и Т-NK-клеток (CD3+CD16+CD56+), в сравнении с генотипами Thr/Thr и Thr/Ile. Это сопровождается существенным (в 2 раза) увеличением показателя ЛТА. Можно предположить, что наличие генотипа Ile/Ile SNP TLR4 (Thr399Ile) у пациентов с ХВГС способствует поддержанию чрезмерной воспалительной реакции в печени посредством увеличения содержания Т-NK-клеток (CD3+CD16+CD56+) и последующего вовлечения Т-лимфоцитов и макрофагов в иммуноопосредованное воспаление. Данные проявления могут повышать риск прогрессирования фиброза печени.

Известно, что дефензины могут непосредственно взаимодействовать с оболочками вирусов, а также могут оказывать непрямое противовирусное действие: они привлекают различных участников иммунных реакций в очаг воспаления, при этом усиливая альтерацию путем дополнительного повреждения клеток [13].

При ХВГС носители генотипа A/A мутации дефензина бета 1 (G-20A), в сравнении с носителями генотипов G/G и G/A, характеризовались увеличением содержания NK-клеток до уровня, не отличимого от контрольных значений (рис. 2). Поэтому можно утверждать, что генотип A/A SNP DEFD1 (G-20A) оказывает благоприятное влияние на ряд показателей иммунограммы в условиях хронической HCV-инфекции.

Следовательно, носительство однонуклеотидных мутаций CD14 (C-159T), TLR4 (Thr399Ile), TLR9 (A2848G) и DEFD1 (G-20A) оказывает существенное влияние на состояние клеточного иммунитета и

лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию при хроническом вирусном гепатите С.

Мутации CD14 (C-159T) и TLR9 (A2848G) приводят к снижению активации и дисфункции Т-лимфоцитов; мутация TLR4 (Thr399Ile) наоборот, к патологическому повышению их активности; мутация дефензина- β -1 (G-20A) оказывает положительное влияние на показатели иммунограммы.

Мутантная аллель Т полиморфизма CD14 (C-159T) и мутантная аллель G полиморфизма TLR9 (A2848G) ведут к недостаточности макрофагального звена иммунного ответа, снижению активности и функций Т-лимфоцитов, что приводит к хронизации течения вирусного гепатита С. Генотип Ile/Ile полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) способствует поддержанию чрезмерной воспалительной реакции в печени. Представленные иммуногенетические механизмы могут также способствовать повышению риска прогрессирования фиброза печени.

Таким образом, полученные нами данные существенно дополняют фундаментальные сведения об иммуногенетической компоненте предрасположенности к хронизации вирусного гепатита С, когда различные генетические варианты иммунорегуляторных молекул обеспечивают индивидуальное реагирование иммунной системы при инфицировании вирусом гепатита С. Эти сведения позволяют персонифицировать диагностику, прогнозирование, а в недалеком будущем – и лечение хронического вирусного гепатита С.

ВЫВОДЫ

1. У больных хроническим вирусным гепатитом С аллель Т и генотип ТТ полиморфизма гена CD14 (С-159Т) встречается чаще, чем у здоровых лиц. Наличие аллеля Т увеличивает риск развития ХВГС в 5 раз по сравнению с носительством аллели С SNP CD14 (С-159Т).

2. Генотип Пе/Пе полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) повышает риск развития ХВГС у его обладателей в 4,6 раза.

3. У пациентов с ХВГС чаще, чем у здоровых лиц обнаруживается аллель G и генотип G/G полиморфизма гена TLR9 (A2848G). Присутствие аллели G в 4,3 раза увеличивает риск развития ХВГС, по сравнению с носителями аллели А гена TLR9 (A2848G).

4. Распространенность генотипа А/А полиморфизма гена дефензина бета 1 (G-20A) у больных ХВГС в 2,4 раза, аллели А в 1,4 раза выше, чем у здоровых. Риск развития ХВГС у носителей аллели А в 3,2 раза выше, чем аллели G SNP гена дефензина β1 (G-20A).

5. Хроническое течение HCV-инфекции характеризуется снижением количества активированных Т-хелперов, активированных Т-киллеров, НК-клеток и Т-НК-клеток и снижением лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии.

6. Носительство SNP генов иммунорегуляторных молекул оказывает влияние на содержание иммунокомпетентных клеток у больных ХВГС. Аллель Т и генотипы Т/Т, С/Т SNP CD14 (С-159Т) ассоциируются со снижением популяции активированных Т-лимфоцитов и активированных Т-киллеров. Генотип Пе/Пе полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) сопряжен с увеличением содержания активированных Т-лимфоцитов, активированных Т-киллеров, Т-НК клеток и повышением лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. У носителей аллели G и генотипов G/G, А/G SNP TLR9 (A2848G) снижается число активированных Т-хелперов. Присутствие генотипа А/А

SNP гена дефензина $\beta 1$ (G-20A) сопровождается увеличением содержания NK-клеток до контрольных значений.

7. Общим иммунопатогенетическим звеном хронического вирусного гепатита С является ось: гены рецептора CD14, TLR9 – недостаточный Т-клеточный иммунный ответ – низкая лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия.

8. Разработана MDR-модель прогнозирования развития хронического вирусного гепатита С, в соответствии с которой рисковыми комбинациями является сочетание отдельных SNP генов CD14 (C159T), DEFB1 (G-20A), TLR9 (A2848G).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев С.М. Полиморфизм гена НТЕ-кофактор при прогрессировании фиброза у больных хроническим гепатитом С русской этнической принадлежности / С.М. Абдуллаев, А.В. Балацкий, А.Ю. Ефименко // Вестник РГМУ. – 2006. – № 2. – С. 49.
2. Баранов А.В. Эпидемиологические факторы и клиничко-иммунологические аспекты патогенеза хронического гепатита С : специальность 14.00.10 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Баранов Александр Викторович ; Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. – Москва, 2009. – 47 с.
3. Бережная Н.М. Toll-like рецепторы и онкогенез / Н.М. Бережная // Онкология. – 2013. – Т. 13, № 2. – С. 76-87.
4. Болатчиев А.Г. Дефензины. Роль в патологии человека и перспективы применения / А.Г. Болатчиев, В.А. Батурич // Вестник молодого ученого. – 2016. – № 4. – С. 17-22.
5. Блюм Х.Е. Гепатит С : современное состояние проблемы / Х.Е. Блюм // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 1. – С. 20-26.
6. Будихина А.С. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека / А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 2. – С. 31-40.
7. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А.О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 4. – С. 21-25.
8. Вирусные гепатиты в РФ / И.В. Шахгильдян, А.А. Ясинский, М.И. Михайлов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, приложение № 1. – С. 234-235.

9. Витковский Ю.А. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования / Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник, А.В. Солпов // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 35-37.
10. Ганковская О.А. Ассоциация полиморфных маркеров G(-20)A, C(-44)G и G(-52)A гена DEFB1 с развитием преждевременных родов и внутриутробным инфицированием плода / О.А. Ганковская, И.В. Бахарева, Л.В. Ганковская, В.В. Зверев // Российский иммунологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 26-33
11. Гайдаренко А.Д. Прогнозирование проявлений эпидемического процесса гепатита С на основе компьютерного моделирования : специальность 14.00.30 «Эпидемиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гайдаренко Антонина Дмитриевна ; Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи. – Москва, 2009. – 24 с.
12. Геномные основы подверженности инфекционным заболеваниям / М.Б. Фрейдин, И.А. Гончарова, А.А. Рудко [и др.] // Молекулярная медицина. – 2006. – № 3. – С. 39-46.
13. Гидаятובה З.Г. Роль эндогенных антимикробных пептидов при оценке тяжести течения гепатита С в сочетании с пневмонией / З.Г. Гидаятובה, Г.И. Азизова, А.Р. Дадашова // Клиническая и экспериментальная медицина. – 2017. – Вып. 1 (135). – С. 121-124.
14. Гималова Г.Ф. Молекулярно-генетические аспекты дерматита / Г.Ф. Гималова, А.С. Карунас, Э.К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. – 2012. – № 12. – С. 18-26.
15. Гусев Д.А. Хронический гепатит С : течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях : специальность 14.00.10 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Гусев Денис

- Александрович ; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2006. – 46 с.
16. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 3. – С. 20-33.
 17. Дорофеева А.А. Точечная мутация генов Toll-подобных рецепторов (TLR3 и TLR4) и синдром избыточного бактериального роста / А.А. Дорофеева // Мир медицины и биологии. – 2014. – № 4 (47). – С. 35-38.
 18. Дьяченко А.А. Пролиферативная активность лимфоцитов и цитокиновый профиль при хронических гепатитах / А.А. Дьяченко // Аллергология и иммунология. – 2000. – № 2. – С. 108.
 19. Емельянова А.Н. Полиморфизм генов цитокинов ИЛ2 (Т330G), ИЛ10 (С819Т) и ИЛ10 (G1082A) при хроническом вирусном гепатите С / А.Н. Емельянова, Ю.А. Витковский // Молекулярная медицина. – 2013. – № 3. – С. 41-44.
 20. Емельянова А.Н. Иммуногенетические механизмы патогенеза некоторых инфекционных заболеваний : специальность 14.03.03 «Патологическая физиология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Емельянова Альвина Николаевна ; Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 2015. – 238 с.
 21. Ершов Ф.И. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях / Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский, М.В. Мезенцева // Цитокины и воспаление. – 2004. – Том 3, № 1. – С. 3-6.
 22. Жданов К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : специальность 14.00.10 «Инфекционные болезни» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Жданов Константин Валерьевич. – Санкт-Петербург, 2000. – 327 с.

23. Жданов К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев, К.В. Козлов. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2011. – 304 с.
24. Жибурт Е.Б. Цитокины в кроветворении, иммуногенезе и воспалении / Е.Б. Жибурт, Н.Б. Серебрянная, И.В. Каткова, В.В. Дьякова // Терра Медика Нова. – 1996. – № 3. – С. 11-14.
25. Журкин А.Т. Влияние интерлейкина-2 на иммунологические и биохимические показатели больных хроническим гепатитом С / А.Т. Журкин, С.Л. Фирсов, М.В. Маркова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 5. – С. 28-31.
26. Игнатова Т.М. Хронический гепатит С: клинико-морфологическая характеристика, течение, лечение : специальность 14.00.47 «Гастроэнтерология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Игнатова Татьяна Михайловна. – Москва, 2000. – 45 с.
27. Игнатова Т.М. Патогенез хронического гепатита С / Т.М. Игнатова, В.В. Серов // Архив патологии. – 2001. – № 3. – С. 54-59.
28. Игнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 2. – С. 20-30.
29. Изменение показателей оксидантного и цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С и В при лечении препаратом рекомбинантного интерлейкина 1 β человека / В.Г. Конусова, Е.С. Романова, И.В. Чурилова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2003. – Том 2, № 1. – С. 20-28.
30. Ивашкин В.Т. Классические провоспалительные цитокины и их биологические эффекты при заболеваниях печени / Т.В. Ивашкин, Ю.О. Шульпекова, Е.А. Лукина // Молекулярная медицина. – 2003. – № 3. – С. 34-43.

31. Ивашкин В.Т. Механизмы устойчивости вируса гепатита С к противовирусным препаратам / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, А.Е. Грязин // Молекулярная медицина. – 2004. – № 2. – С. 18-23.
32. Иммунологическая характеристика стадий хронического гепатита С и оценка факторов иммунной системы как прогностических критериев течения заболевания / В.Ю. Никитин, И.А. Сухина, В.Н. Цыган, Д.А. Гусев // Журнал инфектологии. – 2009. – № 1. – С. 30-40.
33. Иммунный ответ больных хроническим гепатитом С в отдаленном периоде / С.Д. Кузнецов, В.В. Макашова, С.В. Шабалина, А.И. Флоряну // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2010. – № 17. – С. 64-70.
34. Калинина О.В. Молекулярная эпидемиология гепатита С / О.В. Калинина, С.Л. Мукомолов // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 2000. – № 3. – С. 9-15.
35. Князева А.С. Частота полиморфизма генов некоторых противовоспалительных цитокинов и FCGR2A(His-166Arg) у больных хронической ишемией головного мозга в Забайкальском крае / А.С. Князева, Н.Н. Страмбовская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 83-85.
36. Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 234 с.
37. Колотвин А.С. Прогностическая значимость генетического полиморфизма патогена и хозяина для оценки эффективности терапии и развития фиброза печени при хроническом гепатите С : специальность 03.01.03 «Молекулярная биология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Колотвин Андрей Васильевич ; Научно-исследовательский институт вирусологии им. Д.И. Ивановского. – Москва, 2014. – 173 с.

38. Крохалева Ю.А. Генетический полиморфизм Toll-рецепторов у больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае / Ю.А. Крохалева, Н.Н. Страмбовская, А.Е. Алферова // Забайкальский медицинский вестник : Электронное научное издание. – 2014. – № 4. – С. 66-72. – URL : <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 20.09.2019).
39. Кузнецов С.Д. Особенности иммунного ответа больных хроническим гепатитом С / С.Д. Кузнецов, В.В. Макашова, С.В. Шабалина // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 68-72.
40. Мамчур В.И. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами / В.И. Мамчур, А.Э. Левых // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Том 15, № 2. – С. 315-321.
41. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: практическое руководство (пер. с немецкого) / К.П. Майер. – Москва : Медицина, 1999. – 432 с.
42. Масло Е.Ю. Иммунный статус и уровень перекрестно реагирующих аутоантител к внутренним органам при хронических вирусных гепатитах В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией : специальность 14.00.16 «Патологическая физиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Масло Елена Юрьевна ; Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 2007. – 106 с.
43. Меджитов Р.А. Врожденный иммунитет / Р.А. Меджитов, Ч.И. Джаневей // Казанский медицинский журнал. – 2004. – 85 (3). – С. 161-167.
44. Мухин Н.А. «Трудный» больной в гепатологии / Н.А. Мухин // Гепатологический форум. – 2005. – № 1. – С. 6-8.
45. Никитин В.Ю. Иммунопатогенез и иммунологические критерии прогрессирования хронического вирусного гепатита С : специальности 14.00.36 «Аллергология и иммунология», 14.00.46 «Клиническая лабораторная диагностика» : автореферат диссертации на соискание

- ученой степени доктора медицинских наук / Никитин Владимир Юрьевич ; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2007. – 42 с.
46. Никитин И.Г. Клиника, диагностика и этиопатогенетическое лечение хронического HCV-гепатита : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Никитин Игорь Геннадьевич. – Москва, 2000. – 36 с.
47. Онищенко Г.Г. Ситуация и меры борьбы с вирусными гепатитами в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко // Медицинская кафедра. – 2002. – № 2. – С. 18-22.
48. Орлова И.И. Хронический гепатит С / И.И. Орлова, З.М. Зайнудинов, Б.С. Каганов // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 37-47.
49. Петрова Е.А. Клиническая характеристика и прогнозирование течения вульгарного псориаза у пациентов с полиморфизмом генов Toll-рецепторов 4 и 9 типов / Е.А. Петрова, В.А. Охлопков // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 435-439.
50. Подгорнова Д.В. Клинико-морфологические и иммунологические особенности течения хронического вирусного гепатита С на фоне опиоидной наркомании : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Подгорнова Дина Владимировна ; Сибирский государственный медицинский университет. – Томск, 2011. – 154 с.
51. Покровский В.И. Хронический гепатит С: современные представления о пато- и морфогенезе. Концепция противовирусной стратегии гепатоцитов / В.И. Покровский, Г.И. Непомнящих, Н.П. Толоконская // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 135, № 4. – С. 364-376.

52. Понежева Ж.Б. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза хронического гепатита С и пути оптимизации терапии : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Понежева Жанна Бетовна ; Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова. – Москва, 2011. – 31 с.
53. Попович А.М. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в России / А.М. Попович. – Санкт-Петербург : Скиф, 2005. – 56 с.
54. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами / М.П. Потапнев // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 237-243.
55. Рахманова А.Г. Вирусные гепатиты: (этиопатогенез, эпидемиология, клиника, диагностика и терапия) : пособие для врачей / А.Г. Рахманова, В.А. Неверов, Г.И. Кирпичникова и др. – Санкт-Петербург : Кольцово, 2003. – 57 с.
56. Рекомендации по диагностике и ведению взрослых больных гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23, № 2. – С. 41-70.
57. Роль генетического полиморфизма TLR3 при хронических вирусных гепатитах В и С у детей / С.В. Романова, Т.А. Видманова, Е.А. Жукова [и др.] // Иммунология. – 2013. – Т. 34, № 6. – С. 330-335.
58. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека / Л.В. Ковальчук, О.А. Свитич, Л.В. Ганковская [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 2. – С. 147-153.
59. Романова Е.Б. Клинико-иммунологические и иммуногенетические аспекты фиброза печени при хроническом гепатите С : специальность 14.00.10 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Романова Елена

- Борисовна ; Ростовский государственный медицинский университет. – Москва, 2008. – 39 с.
60. Рыкало Н.А. Функционирование системы цитокинов при вирусных гепатитах у детей / Н.А. Рыкало // Международный медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 83-87.
 61. Руденко К.А. Специфичности HLA-DR B1, полиморфизмы генов цитокинов и TLR, ассоциированные с бронхиальной астмой у жителей Республики Адыгея : специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Руденко Ксения Андреевна ; Адыгейский государственный университет. – Майкоп, 2014. – 135 с.
 62. Сахарова Д.А. Состояние клеточного иммунитета при хроническом вирусном гепатите С в зависимости от некоторых клинических характеристик / Д.А. Сахарова, Ю.А. Витковский, П.П. Терешков // Врач-аспирант. – 2013. – № 6.3 (61). – С. 481-488.
 63. Сахарова Д.А. Клеточный иммунитет у больных хроническим вирусным гепатитом С / Д.А. Сахарова, Ю.А. Витковский, П.П. Терешков // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 21-24.
 64. Сахарова Д.А. Генетический полиморфизм С-159Т гена рецептора CD4 у больных хроническим вирусным гепатитом С / Д.А. Сахарова, А.В. Марковский, Ю.А. Витковский // Забайкальский медицинский вестник : Электронное научное издание. – 2015. – № 3. – С. 61-66. – URL : <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 10.09.2019).
 65. Сахарова Д.А. Генетический полиморфизм Toll-рецепторов у больных хроническим вирусным гепатитом С в Забайкальском крае / Д.А. Сахарова, Ю.А. Витковский // Молекулярная медицина. – 2016. – Том 14, № 2. – С. 30-34.
 66. Сахарова Д.А. Распространенность полиморфизмов гена Дефензина-β-1 (G-20A; G-52A) среди больных хроническим вирусным гепатитом С в

- Забайкальском крае / Д.А. Сахарова, А.В. Марковский, Ю.А. Витковский // Забайкальский медицинский вестник : Электронное научное издание. – 2017. – № 4. – С. 118-123. – URL : <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 10.09.2019).
67. Семенова Н.А. Роль полиморфизма генов APOE, HFE, SOD2 и IL6 в патогенезе хронического вирусного гепатита С : специальность 14.03.03 «Патологическая физиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Семенова Надежда Андреевна ; Сибирский государственный медицинский университет. – Томск, 2010. – 118 с.
68. Семененко Т.А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С / Т.А. Семененко // Вирусные гепатиты. – 2000. – № 1. – С. 11-17.
69. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 2005. – № 26 (6). – С. 368-376.
70. Скляр Л.Ф. Система цитокинов и показатели оксидативного стресса при хроническом гепатите С с учетом иммунокорректирующей терапии : специальность 14.00.36 «Аллергология и иммунология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Скляр Лидия Федоровна ; Владивостокский государственный медицинский университет. – Владивосток, 2006. – 270 с.
71. Современная эпидемиология гепатита С в России / С.Л. Мукомолов, И.А. Лавакова, Л.Г. Сулягина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 6. – С. 1-6.
72. Сологуб Т.В. Выявление антимитохондриальных и антиглиадиновых аутоантител у больных хроническими гепатитами / Т.В. Сологуб, А.Н. Ефанов, М.Е. Антоневиц // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов. – Санкт-Петербург : ВМедА, 2003. – С. 364.

73. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты / С.Н. Соринсон. – Санкт-Петербург, 1998. – 331 с.
74. Спектр антител к различным антигенам HCV при разных вариантах течения хронической HCV-инфекции / И.В. Круглов, О.О. Знойко, О.Л. Огиенко [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2002. – № 2. – С. 11-15.
75. Сравнительная характеристика показателей иммунитета у больных хроническим вирусным гепатитом С и больных с коинфекцией С + ВИЧ / Н.Н. Цыбиков, Е.Ю. Масло, В.Я. Розенберг [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 54-56.
76. Субпопуляционная структура иммунокомпетентных клеток периферической крови и содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных вирусным гепатитом С и сочетанным вариантом С+В / Д.Х. Курамшин, Н.П. Толоконская, В.С. Кожевников [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. – 2002. – № 1. – С. 42- 48.
77. Сульская Ю.В. Генетический полиморфизм Толл-рецепторов 4 типа у больных сахарным диабетом 2 типа / Ю.В. Сульская // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – № 3. – С. 72-74.
78. Сухина И.А. Характеристика противовирусного иммунитета у больных хроническим вирусным гепатитом С : специальность 14.00.46 «Клиническая лабораторная диагностика» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Сухина Ирина Александровна ; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2004. – 20 с.
79. Терапия хронического гепатита С с учетом иммунопатогенетических механизмов / М.Г. Романцов, Н.В. Кремень, А.Н. Наровлянский [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 9. – С. 37-44.
80. Толстопятова М.А. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей /

- М.А. Толстопятова, Г.А. Буслаева, И.Г. Козлов // Педиатрия. – 2009. – № 1. – С. 115-120.
81. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С / К.Р. Дудина, К.А. Царук, С.А. Шутько [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 10. – С. 1-5.
82. Фридлянд И.Ф. Показатели иммунитета при вирусном гепатите и их использование для прогнозирования исходов и лечения : специальность 14.00.10 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Фридлянд Ирина Федоровна. – Новосибирск, 1998. – 18 с.
83. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени / А.И. Хазанов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 2. – С. 6-15.
84. Хаитов Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 496 с.
85. Характеристика цитокинового профиля сыворотки крови больных хроническим вирусным гепатитом С / Ю.Б. Шульпекова, С.Б. Маммаев, Е.А. Лукина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2002. – Том 4, № 2. – С. 268.
86. Хеба Г.А. Структурно-функциональная характеристика генов-модификаторов иммунного ответа при заболеваниях печени различной этиологии : специальность 03.02.07 «Генетика» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Хеба Гамаль Абд Ель-Азиз Наср ; Сибирский государственный медицинский университет. – Томск, 2011. – 23 с.
87. Хорева М.В. Комплексный анализ системы Толл-подобных рецепторов при различных патологических состояниях человека : специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : диссертация на

- соискание ученой степени доктора медицинских наук / Хорева Марина Викторовна. – Москва, 2012. – 52 с.
88. Цитокины и противовирусный иммунитет / Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, В.В. Белоконь [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2006. – Т. 37, № 4. – С. 1-11.
89. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени / В.И. Совалкин, Г.Р. Бикбаева, Н.А. Жуков [и др.] // Гепатология. – 2005. – № 1. – С. 4-7.
90. Шифф Ю.Р. Болезни печени по Шиффу. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания / Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддей. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010 – С. 299-307.
91. Экспрессия генов и продукция основных иммунорегуляторных цитокинов при вирусном гепатите С / С.В. Сенников, Д.Х. Курамшин, Н.П. Толоконская [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2003. – Том 2, № 4. – С. 10-13.
92. Эфендиев А.М. Роль иммунного статуса и эндогенных антимикробных пептидов в патогенезе хронического гепатита С / А.М. Эфендиев, З.Г. Хидаятова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Том 96, № 2. – С. 186-191.
93. Ягода А.В. Системные проявления хронического вирусного гепатита С / А.В. Ягода, П.В. Корой, Д.М. Борлакова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 1. – С. 49-59.
94. Яковенко М.А. Клинико-патогенетическое значение системы иммунитета в оценке эффективности противовирусной терапии у больных ХГС : специальности 14.00.10 «Инфекционные болезни» и 14.00.36 «Аллергология и иммунология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Яковенко Марина Александровна ; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2007. – 22 с.

95. Яковенко Э.П. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии / Э.П. Яковенко, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов // Фарматека. – 2011. – № 12. – С. 1-6.
96. Ярилин А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 562 с.
97. Abbas Z. Effect of cytokine gene polymorphism on histological activity index, viral load and response to treatment in patients with chronic hepatitis C genotype 3 / Z. Abbas, T. Moatter, A. Hussainy // World J. Gastroenterology. – 2005. – Vol. 11, № 42. – P. 6656-6661.
98. Aiolfi R. Chronic hepatitis B: role of anti-platelet therapy in inflammation control / R. Aiolfi, G. Sitia // Cellular & Molecular Immunology. – 2015. – № 12. – P. 264-268.
99. Alberti A. Natural history of initially mild chronic hepatitis C / A. Alberti, L. Benvegna, S. Boccato // Dig. Liver Dis. – 2004. – Vol. 36, № 10. – P. 646-654.
100. Alizadeh M. Association of promoter polymorphism of the CD14 C (-159) T endotoxin receptor gene with chronic hepatitis B / M. Alizadeh, M. Ranjbar, M. Hajilooi, F. Fallahian // World Journal of Gastroenterology. – 2006. – Vol. 12 (35). – P. 5717-5720.
101. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection / M.J. Alter // World J. Gastroenterology. – 2007. – Vol. 13, № 17. – P. 2436-2441.
102. Alter M.J. The Gordon Wilson lecture: the Hepatitis C virus: from Hippocrates to cure / M.J. Alter // Trans Am Clin. Climatol Assoc. – 2019. – № 130. – P. 104-118.
103. Askar E. Endotoxin receptor CD14 gene variants and histological features in chronic HCV infection / E. Askar, G. Ramadori, S. Mihm // World Journal of Gastroenterology. – 2009. – Vol. 15 (31). – P. 3884-3890.
104. Association of a common TLR-6 polymorphism with coronary artery disease – implications for healthy ageing / L. Hamann, A. Koch, S. Sur [et al.] // Immunity and Ageing. – 2013. – Vol. 10 (1). – P. 43.

105. Baldini M. A Polymorphism in the 5' Flanking Region of the CD14 Gene Is Associated with Circulating Soluble CD14 Levels and with Total Serum Immunoglobulin E / M. Baldini, I.C. Lohman, M. Halonen // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 1999. – Vol. 20, № 5. – P. 976-983.
106. Berdeli A. Involvement of immunoglobulin FcγRIIA and FcγRIIIB gene polymorphisms in susceptibility to rheumatic fever / A. Berdeli, H.A. Celik, R. Ozyürek // *Clinical Biochemistry*. – 2004. – Vol. 37 (10). – P. 925-929.
107. Biological and clinical significance of endotoxemia in the course of hepatitis C virus infection / L. Caradonna, M.L. Mastronardi, T. Magrone [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2002. – Vol. 8. – P. 995-1005.
108. Biragyn A. Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by β-defensin 2 / A. Biragyn // *Science*. – 2002. – Vol. 298, № 10. – P. 1025-1029.
109. Bochud P.Y. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C / P.Y. Bochud // *Journal of Hepatology*. – 2009. – № 51 (4). – P. 655-666.
110. Boyton R.J. Natural killer cells, killer immunoglobulin-like receptors and human leucocyte antigen class in disease / R.J. Boyton, D.M. Altmann // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2007. – Vol. 149 (1). – P. 1-8.
111. Bukh J. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes / J. Bukh, R.H. Miller, R.H. Purcell // *Semin Liver Dis*. – 1995. – Vol. 15. – P. 41-63.
112. Cai Y. Association of Toll-like receptor 2 polymorphisms with gout / Y. Cai, Y.H. Peng, Z. Tang // *Biomedical Reports*. – 2014. – Vol. 2. – P. 292-296.
113. CD14 monocyte receptor, involved in the inflammatory cascade, and insulin sensitivity / J.M. Fernández-Real, M. Broch, C. Richart [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – Vol. 88. – P. 1780-1784.

114. CD14 is a pattern recognition receptor / J. Pugin, I.D. Heumann, A. Tomasz [et al.] // *Immunity*. – 1994. – Vol. 1. – P. 509-516.
115. Chen C.L. Oncogenic signaling pathways and origins of tumor-initiating stem-like cells of hepatocellular carcinomas induced by hepatitis C virus, alcohol and/or obesity / C.L. Chen, H. Tsukamoto, K. Machida // *Hepatol Int*. – 2014. – Vol. 8 (3). – P. 330-338.
116. Chiba T. Multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis / T. Chiba, Y. Matsuzaki, M. Abei // *J. Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 31. – P 552-558.
117. Clinical and epidemiological features of 147 Chilean patients with chronic hepatitis C / A. Soza, M. Arrese, R. Gonzalez [et al.] // *Ann Hepatol*. – 2004. – Vol. 3 (4). – P. 146-151.
118. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C / N.D. Freedman, J.E. Everhart, K.L. Lindsay // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50. – P 1360-1369.
119. Cooper C.L. HIV/hepatitis C virus coinfection management: changing guidelines and changing paradigms / C.L. Cooper, M.B. Klein // *HIV Med*. – 2014. – Vol. 15 (10). – P. 621-624.
120. Corey K.E. Serum vitamin D levels are not predictive of the progression of chronic liver disease in hepatitis C patients with advanced fibrosis / K.E. Corey, H. Zheng, J. Mendez-Navarro // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (2). – e27144.
121. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C / C. Hezode, F. Roudot-Thoraval, S. Nguyen [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 63-71.
122. De Oliveira J.G. Polymorphisms of the TLR2 and TLR4 genes are associated with risk of gastric cancer in a Brazilian population / J.G. De Oliveira, A.E. Silva // *World Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 18. – P. 1235-1242.

123. Day C.L. Broad specificity of virus-Specific CD4+ T-helper-cell responses in resolved hepatitis C virus infection / C.L. Day, G.M. Lauer, G.K. Robbins // *J. Virol.* – 2002. – Vol. 76, № 24. – P. 12584-12595.
124. Dork T. Polymorphisms of the human beta-defensin-1 gene / T. Dork, M. Stuhmann // *Molecular and Cellular Probes.* – 1998. – Vol. 12. – P. 171-173.
125. Dreux M. Short-range exosomal transfer of viral RNA from infected cells to plasmacytoid dendritic cells triggers innate immunity / M. Dreux, U. Garaigorta, B. Boyd, E. Decembre // *Cell Host Microbe.* – 2012. – Vol. 12. – P. 558-570.
126. Duesberg U. Cell activation by synthetic lipopeptides of the hepatitis c virus (HCV) – core protein is mediated by toll like receptors (TLRs) 2 and 4 / U. Duesberg, A. Bussche, C. Kirsching // *Immunol. Lett.* – 2002. – Vol. 84. – P. 89-95.
127. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *Journal of Hepatology.* – 2011. – Vol. 55. – P. 245-264.
128. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // *Journal of Hepatology.* – 2012. – Vol. 57. – P. 167-185.
129. Edlin B.R. Towards a more accurate estimate of the prevalence of hepatitis C in the United States / B.R. Edlin, B.J. Eckhardt, M.A. Shu. – DOI: 10.1002/hep.27978 // *Hepatology.* – 2015. – P. 78-79.
130. Evaluation of the toll-like receptor 6 Ser249Pro polymorphism in patients with asthma, atopic dermatitis and chronic obstructive pulmonary disease / S. Hoffjan, S. Stemmler, Q. Parwez [et al.] // *BMC Medical Genetics.* – 2005. – Vol 6. – P. 34.
131. Expanded classification of hepatitis C Virus into 7 genotypes and 67 Subtypes: updated criteria and assignment web resource / D.B. Smith, J. Bukh, C. Kuiken [et al.] // *Hepatology.* – 2014. – Vol. 59. – P. 318-327.
132. Flint M. In search of hepatitis C virus receptor(s) / M. Flint, E.R. Quinn, S. Levy // *Clin. Liver Dis.* – 2001. – Vol. 5. – P. 873-893.

133. Friedman S.L. Toll-like receptor 4 signaling in liver injury and hepatic fibrogenesis / S.L. Friedman, J. Guo // *Fibrogenesis & Tissue Repair*. – 2010. – Vol. 3. – P 21.
134. Gal-Tanamy M. Vitamin-D: An innate antiviral agent suppressing Hepatitis C virus in human hepatocytes / M. Gal-Tanamy, L. Bachmetov, A. Ravid // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 54 (5). – P. 1570-1579.
135. Ganz T. Defensins and host defense / T. Ganz. – *Science*. – 1999. – Vol. 286. – P. 420-421.
136. Genetic variation in IL28 B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge, J. Fellay, A.J. Thompson [et al.] // *Nature*. – 2009. – Vol. 461 (7262). – P. 399-401.
137. Gibot S. Association between a genomic polymorphism within the CD14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate / S. Gibot, A. Cariou, L. Drouet, M. Rossignol, L. Ripoll // *Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 30. – P. 969-973.
138. Gibson J. Expression and function of innate pattern recognition receptors in T and B cells / J. Gibson, N. Gow, S.Y. Wong // *Immunology, Endocrine & Metabolic Agents. – Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 10. – P. 11-20.
139. Gressner O.A. Evolving concepts of liver fibrogenesis provide new diagnostic and therapeutic options / O.A. Gressner, R. Weiskirchen, A.M. Gressner // *Comp Hepatol*. – 2007. – Vol. 6. – P. 7-10.
140. Guo J. Toll-like receptor 4 signaling in liver injury and hepatic fibrogenesis / J. Guo, S.L. Friedman // *Fibrogenesis & Tissue Repair*. – 2010. – Vol. 3. – P. 21.
141. Hanafiah M. Probable hepatic tuberculosis masquerading as Klatskin tumour in an immunocompetent patient / M. Hanafiah, S.M. Alhabshi, T. Bag, S.F. Low. – DOI: 10.1136/bcr-2013-010262 // *BMJ. Case. Rep*. – 2013.
142. Harrison S.A. Insulin resistance among patients with chronic hepatitis C: etiology and impact on treatment / S.A. Harrison // *Clin Gastroenterology Hepatology*. – 2008. – Vol. 6 (8). – P. 864-876.

143. Heiber I.L. Pattern recognition receptor responses in children with chronic hepatitis B virus infection / I.L. Heiberg, T.N. Winther, S.R. Paludan, B. Hogh // *Journal of Clinical Virology*. – 2012. – Vol. 54 (3). – P. 229-234.
144. Hepatitis C virus reveals a novel early control in acute immune response / N. Arnaud, S. Dabo, D. Akazawa [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2011. – № 7. – e1002289.
145. Hepatitis C virus-induced natural killer cell proliferation involves monocyte-derived cells / J. Pollmann, J.J. Gotz, D. Rupp [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2018. – Vol. 68 (3). – P. 421-430.
146. Hepatitis C: Epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy / N.N. Zein, J. Rarela, E.L. Krawitt [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 125 (8). – P. 634-639.
147. Horner S.M. Activation and evasion of antiviral innate immunity by hepatitis C virus / S.M. Horner // *J. Mol Biol.* – 2014. – Vol. 426 (6). – P. 1198-1209.
148. Huang H. A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / H. Huang, M.L. Shiffman, S. Friedman // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 297-306.
149. Hubacek J. Is the CD14 receptor gene a marker for smoking dependence / J. Hubacek, J. Pitha, Z. Skodova, R. Poledne // *Medical Science Monitor*. – 2002. – Vol. 8. – P. 172-174.
150. Hussein Y.M. Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 polymorphisms and susceptibility to asthma and allergic rhinitis: a case-control analysis / Y.M. Hussein, H.A. Awad, S.M. Shalaby // *Cell Immunology*. – 2012. – Vol. 274. – P. 34-38.
151. Inghammar M. Recurrent erysipelas – risk factors and clinical presentation / M. Inghammar, A. Rasmussen, A. Linder // *BMC Infectious Diseases*. – 2014. – № 1. – P. 1-6.

152. Irshad M. Immunopathogenesis of liver injury during Hepatitis C virus infection / M. Irshad, P. Gupta, K. Irshad // *Viral Immunol.* – 2019. – № 32 (3). – P. 112-120.
153. Järveläinen H.A. Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene as a risk factor for alcoholic liver disease / H.A. Järveläinen, A. Orpana, M. Perola // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 33. – P. 1148-1153.
154. Jacob A.I. Endotoxin and bacteria in portal blood / A.I. Jacob, P.K. Goldberg, N. Bloom // *Gastroenterology.* – 1977. – Vol. 72. – P. 1268-1270.
155. Jirillo E. The role of the liver in the response to LPS: experimental and clinical findings / E. Jirillo, D. Caccavo, T. Magrone [et al.] // *Journal of Endotoxin Research.* – 2002. – Vol. 8. – P. 319-327.
156. Isatoribine, an agonist of TLR7, reduces plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection / Y. Horsmans, T. Berg, J.P. Desager [et al.] // *Journal of Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – P. 724-731.
157. Judge C.J. Brief Report: CD14^{bright}CD16⁻monocytes and sCD14 level negatively associate with CD4-memory T-cell frequency and predict HCV-decline on therapy / C.J. Judge, J.K. Sandberg, N.T. Funderburg [et al.] // *J. Acquir Immune Defic Syndr.* – 2016. – Vol. 1, № 73 (3). – P. 258-262.
158. Kaiser V. Expression of mammalian defensin genes / V. Kaiser, G. Diamond // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2000. – Vol. 68. – P. 779-784.
159. Kalinina O. Spread of the natural hepatitis C virus recombinant outside Russia / O. Kalinina, C. Jern, T. Tallo // *J. Clin. Virol.* – 2006. – Vol 36, Suppl. 2. – P. 120-121.
160. Kanto T. Immunopathogenesis of C Virus Infection: Multifaceted Strategies Subverting Innate and Adaptive Immunity / T. Kanto, N. Hayashi // *Intern. Med.* – 2006. – Vol. 45, № 4. – P. 183-191.
161. Karaca N. TLR2 and TLR4 gene polymorphisms in Turkish vitiligo patients / N. Karaca, G. Ozturk, B. T. Gerceker // *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2013. – Vol. 27. – P. 85-90.

162. Kiechl S. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis / S. Kiechl, E. Lorenz, M. Reindl [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 347. – P. 185-192.
163. Kido M. Differential induction of serum interleukin-6 and -12 by interferon-alpha and -beta administration in chronic hepatitis C patients / M. Kido, N. Kumagai, K. Toda [et al.] // *Hepatology Res.* – 2003. – Vol. 27, № 2. – P. 101-108.
164. Kielian T.L. CD14 and other recognition molecules for lipopolysaccharide: a review / T.L. Kielian, F. Blecha // *Immunopharmacology*. – 1995. – Vol. 29. – P. 187-205.
165. Kijpittayarit S. Relationship between Toll-like receptor 2 polymorphism and cytomegalovirus disease after liver transplantation / S. Kijpittayarit, A.J. Eid, R.A. Brown // *Clinical Infectious Diseases*. – 2007. – Vol. 44 (10). – P. 1315-1320.
166. Kitazawa T. Expression of Toll-like receptor 4 in various organs in rats with D-galactosamine-induced acute hepatic failure / T. Kitazawa, T. Tsujimoto, H. Kawaratani [et al.] // *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2008. – Vol. 23. – P. 494-498.
167. Khullar V. Hepatitis C cirrhosis: New perspectives for diagnosis and treatment / V. Khullar, R.J. Firpi // *World J. Hepatology*. – 2015. – Vol. 7 (14). – P. 1843-1855.
168. Klein W. A polymorphism in the CD14 gene is associated with Crohn disease / W. Klein, A. Tromm, T. Griga [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 37. – P. 189-191.
169. Krasilova I. New views on immunopathology of viral hepatitis B and C / I. Krasilova, L. Vitek, L. Muchova // *Cas Lek Cesk.* – 2003. – Vol. 142. – P. 590-594.
170. Kuiken C. Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus / C. Kuiken, P. Simmonds // *Methods Mol Biol.* – 2009. – Vol. 510. – P. 33-53.

171. Kurbanov F. Detection of hepatitis C virus natural recombinant RF1_2k/1b strain among intravenous drug users in Uzbekistan / F. Kurbanov, Y. Tanaka, D. Avazova [et al.] // *Hepatology Res.* – 2008. – Vol. 38 (5). – P. 457-464.
172. Large M.K. Suppression of host immune response by the core protein of hepatitis C virus: possible implications for hepatitis C virus persistence / M.K. Large // *J. Immunology.* – 1999. – Vol. 162. – P. 931-938.
173. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C / D. Lavanchy // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, Suppl 1. – P. 74-81.
174. Lau J. Hepatitis C virus: from epidemiology and molecular virology, to immunology / J. Lau // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 20. – P. 760-762.
175. Lee Y.M. Molecular epidemiology of HCV genotypes among injection drug users in Taiwan: Full-length sequences of two new subtype 6w strains and a recombinant form_2b6w / Y.M. Lee, H.J. Lin, Y.J. Chen [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2010. – Vol. 82 (1). – P. 57-68.
176. Lee S.O. Association between a functional polymorphism in Toll-like receptor 3 and chronic hepatitis C in liver transplant recipients / S.O. Lee, R.A. Brown, R.R. Razonable // *Transplant Infectious Diseases.* – 2012. – Vol. 15 (2). – P. 111-119.
177. Leone N. Mixed cryoglobulinaemia and chronic hepatitis C virus infection: the rheumatic manifestations / N. Leone, R. Pellicano, I. A. Maiocco // *J. Med. Virol.* – 2002. – Vol. 66. – P. 200-203.
178. Le Van T.D. A common single nucleotide polymorphism in the CD14 promoter decreases the affinity of Sp protein binding and enhances transcriptional activity / T.D. LeVan, J.W. Bloom, T.J. Bailey [et al.] // *Journal of Immunology.* – 2001. – Vol. 167. – P. 5838-5844.
179. Leung T.F. CD14 and toll-like receptors: potential contribution of genetic factors and mechanisms to inflammation and allergy / T.F. Leung, N.L. S. Tang, G.W.K. Wong, T.F. Fok // *Current drug targets. Inflammation and allergy.* – 2005. – Vol. 4. – P. 169-175.

180. Leung T.F. Asthma and atopy are associated with DEFB1 polymorphisms in Chinese children / T.F. Leung, C.Y. Li, E.K. Liu [et al.] // *Genes Immun.* – 2006. – Vol. 7. – P. 59-64.
181. Li K. 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 / K. Li, N.L. Li, D. Wei // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 55. – P. 666-675.
182. Liu F. Frequency of TLR 2, 4, and 9 gene polymorphisms in Chinese population and their susceptibility to type 2 diabetes and coronary artery disease / F. Liu, W. Lu, Q. Qian [et al.]. – DOI: 10.1155/2012/373945 // *Journal Biomedicine and Biotechnology.* – 2012.
183. Liu L. The human beta-defensin-1 and alpha-defensins are encoded by adjacent genes: two peptide families with differing disulfide topology share a common ancestry / L. Liu, C. Zhao, H.H. Heng, T. Ganz // *Genomics.* – 1997. – Vol. 43. – P. 316-320.
184. Loo Y.M. Viral and therapeutic control of IFN-beta promoter stimulator 1 during hepatitis C virus infection / Y.M. Loo, D.M. Owen, K. Li [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2006. – Vol. 103. – P. 6001-6006.
185. Lorenz E. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with Gram-negative septic shock / E. Lorenz, J.P. Mira, K. L. Frees, D.A. Schwartz // *Archives of Internal Medicine.* – 2002. – Vol. 162. – P. 1028-1032.
186. Luxenburger H. HCV-specific T-Cell responses during and after chronic HCV infection / H. Luxenburger, C. Neumann-Haefelin, R. Thimme // *Viruses.* – 2018. – Vol. 17, № 10 (11). – P. 645.
187. Malley R. Recognition of pneumolysin by toll-like receptor 4 confers resistance to pneumococcal infection / R. Malley, P. Henneke, S. C. Morse [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* – 2003. – Vol. 100. – P. 1966-1971.

188. Machida K. Toll-like receptor 4 mediates synergism between alcohol and HCV in hepatic oncogenesis involving stem cell marker Nanog / K. Machida, H. Tsukamoto, H. Mkrtychyan [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 2009. – Vol. 106. – P. 1548-1553.
189. Marra F. Hepatic stellate cells and the regulation of liver inflammation / F. Marra // Journal of Hepatology. – 1999. – Vol. 31. – P. 1120-1130.
190. Martell M. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution / M. Martell, J.L. Esteban, J. Quer [et al.] // J. Virol. – 1992. – Vol. 66. – P. 3225-3239.
191. Matsuura K. Upregulation of mouse CD14 expression in Kupffer cells by lipopolysaccharide / K. Matsuura, T. Ishida, M. Setoguchi // Journal of Experimental Medicine. – 1994. – Vol. 179. – P. 1671-1676.
192. Medhi S. Promoter region polymorphism expression profile of toll like receptor-3 (TLR3) gene in chronic hepatitis C virus (HCV) patients from India / S. Medhi, M. Deka, P. Deka [et al.] // Indian Journal of Medical Research. – 2011. – Vol. 134. – P. 200-207.
193. Medzhitov R. Innate immunity / R. Medzhitov, C. Janeway // N. Engl. J. Med. – 2000. – № 343. – P. 338-344.
194. Meiler C. Different effects of a CD14 gene polymorphism on disease outcome in patients with alcoholic liver disease and chronic hepatitis C infection / C. Meiler, M. Muhlbauer, M. Johann [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2005. – Vol. 11, № 38. – P. 6031-6037.
195. Mencin A. Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases / A. Mencin, J. Kluwe, R.F. Schwabe // International Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2009. – Vol. 58 (5). – P. 704-720.
196. Meurs E. Mechanisms of antiviral action of interferon / E. Meurs // Virologie. – 1997. – Vol. 1. – P. 481-498.

197. Misch E.A. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to human disease / E.A. Misch, T.R. Hawn // *Clinical Science (London)*. – 2008. – Vol. 114. – P. 347-360.
198. Mohammed A.S. Hepatitis C Virus Infection of Human T Lymphocytes Is Mediated by CD5 / A.S. Mohammed, N.Q. Tram, Y. Chen, T.I. Michalak // *Journal of Virology*. – 2012. – Vol. 86 (7). – P. 3723–3735.
199. Moreau I. Correlation between pre-treatment quasispecies complexity and treatment outcome in chronic HCV genotype 3a / I. Moreau, J. Levis, O. Crosbie // *J. Virol.* – 2008. – Vol. 5. – P. 78.
200. Mosaad Y.M. Association between Toll-Like Receptor 3 (TLR3) rs3775290, TLR7 rs179008, TLR9 rs352140 and Chronic HCV / Y.M. Mosaad, S.S. Metwally, R.E. Farag // *Immunol Invest.* – 2019. – Vol. 48. – P. 321-332.
201. Moucari R. Steatosis during chronic hepatitis C: the role of insulin resistance and viral factors / R. Moucari, P. Marcellin, T. Asselah // *Gastroenterology Clin. Biol.* – 2007. – Vol. 31. – P. 643-654.
202. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease / M. Houghton, A. Weiner, J. Han, [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 1991. – Vol. 14. – P. 381-388.
203. Muhlbauer M. A novel MCP-1 gene polymorphism is associated with hepatic MCP-1 expression and severity of HCV-related liver disease / M. Muhlbauer, A. K. Bosserhoff, A. Hartmann [et al.] // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 125. – P. 1085-1093.
204. Multiple variants in Toll like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection / Y. Li, M. Chang, O. Abar [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2009. – Vol. 51. – P. 750-757.
205. Nanji A.A. Severity of liver injury in experimental alcoholic liver disease. Correlation with plasma endotoxin, prostaglandin E2, leukotriene B4, and thromboxane B2 / A.A. Nanji, U. Khettry, S.M. Sadrzadeh, T. Yamanaka // *The American Journal of Pathology*. – 1993. – Vol. 142. – P. 367-373.

206. Negash A.A. IL-1beta Production through the NLRP3 Inflammasome by Hepatic Macrophages Links Hepatitis C Virus Infection with Liver Inflammation and Disease / A.A. Negash, H.J. Ramos, N. Crochet [et al.] // PLoS Pathog. – 2013. – Vol. 9. – e1003330.
207. Nelson D.R. Long-term interleukin 10 therapy in chronic hepatitis C patients has a proviral and anti-inflammatory effect / D.R. Nelson // Hepatology. – 2003. – Vol. 38, № 4. – P. 859-868.
208. Nissi C. Accumulation of dysfunctional effector CD8+ T Cells in the liver of patients with chronic HCV infection / C. Nissi, M. Tempestilli, S. Agrati // Journal of Hepatology. – 2006. – Vol. 44. – P. 475-483.
209. Obana N. Ulcerative colitis is associated with a promoter polymorphism of lipopolysaccharide receptor gene, CD14 / N. Obana, S. Takahashi, Y. Kinouchi [et al.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2002. – Vol. 37. – P. 699-704.
210. Oleksyk T.K. Single nucleotide polymorphisms and haplotypes in the IL10 region associated with HCV clearance / T.K. Oleksyk // Genes Immun. – 2005. – Vol. 6. – P. 347-357.
211. Plasma endotoxin concentrations in patients with alcoholic and non-alcoholic liver disease: reevaluation with an improved chromogenic assay / H. Fukui, B. Brauner, J.C. Bode, C. Bode // Journal of Hepatology. – 1991. – Vol. 12. – P. 162-169.
212. Paalsson-McDermott E.M. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4 / E.M. Paalsson-McDermott, L.A. O'Neill // Immunology. – 2004. – Vol. 113 (2). – P. 153-162.
213. Paik Y.H. Toll-Like receptor 4 mediates et al. Toll-Like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells / Y.H. Paik, R.F. Schwabe, R. Bataller [et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 37. – P. 1043-1055.
214. Parisi S.G. Soluble CD163 and soluble CD14 plasma levels but not cellular HIV-DNA decrease during successful interferon-free anti-HCV therapy in

- HIV-1-HCV co-infected patients on effective combined anti-HIV treatment / S.G. Parisi, S. Andreis, C. Mengoli, N. Menegotto, S. Cavinato // *Med Microbiol Immunol.* – 2018. – Vol. 207 (3-4). – P. 183-194.
215. Patra T. Strategies to circumvent host innate immune response by hepatitis C virus / T. Patra, R. B. Ray, R. Ray // *Cells.* – 2019. – Vol. 22, № 8 (3). – P. 274.
216. Pekow J. R. Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis / J.R. Pekow, A.K. Bhan, H. Zheng, R.T. Chung // *Cancer.* – 2007. – Vol. 109. – P. 2490-2496.
217. Peng H. NK cells in liver homeostasis and viral hepatitis / H. Peng, Z. Tian // *Sci China Life Sci.* – 2018. – Vol. 61 (12). – P. 1477-1485.
218. Penna A. Molecular basis for the defective cytotoxic response in chronic HCV infection / A. Penna, M. Pilli, A. Zerbini // *Journal of Hepatology.* – 2005. – Vol. 42 (2). – P. 164-165.
219. Perić M. Polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 4 in chronically infected hepatitis C patients from north-east Croatia / M. Perić, Z. Bošnjak, B. Šarkanj [et al.] // *Archives of Virology.* – 2015. – Vol. 160. – P. 297-304.
220. Persico M. Clinical expression of insulin resistance in hepatitis C and B virus-related chronic hepatitis: differences and similarities / M. Persico, M. Masarone, V. La Mura [et al.] // *World J. Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 15 (4). – P. 462-466.
221. Pineiro D. RNA structural elements of hepatitis C virus controlling viral RNA translation and the implications for viral pathogenesis / D. Pineiro, E. Martinez-Salas // *Viruses.* – 2012. – Vol. 4(10). – P. 2233-2250.
222. Poynard T. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance / T. Poynard, V. Ratziu, Y. Benmanov // *Seminars in Liver Disease.* – 2000. – Vol. 20 (1). – P. 47-55.
223. Poullis A.P. Effect of the CD14 promoter polymorphism on liver function tests and its association with alcohol and obesity / A.P. Poullis, A.K. Shetty,

- P.D. Risley [et al.] // European Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2003. – Vol. 15. – P. 1317-1322.
224. Prince A.M. Visualization of hepatitis C virions and putative defective interfering particles isolated from low-density lipoproteins / A.M. Prince, T. Huima-Byron, T.S. Parker, D.M. Levine // J. Viral Hepat. – 1996. – Vol. 3 (1). – P. 11-17.
225. Puthothu B. TLR-4 and CD14 polymorphisms in respiratory syncytial virus associated disease / B. Puthothu, J. Forster, A. Heinzmann, M. Krueger // Disease Markers. – 2006. – Vol. 22 (5-6). – P. 303-308.
226. Qian F. Impaired toll-like receptor 3-mediated immune responses from macrophages of patients chronically infected with hepatitis C virus / F. Qian, C.R. Bolen, C. Jing [et al.] // Clinical and Vaccine Immunology. – 2013. – Vol. 20 (2). – P. 146-155.
227. Rallon N.I. Adaptive cell immune response against the hepatitis C virus infection / N.I. Rallon, V. Soriano, J.M. Benito // Journal of Clinical Medicine. – 2007. – Vol. 129 (12). – P. 469-476.
228. Rauch A. Genetic variation in IL28 B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study / A. Rauch, Z. Kutalik, P. Descombes [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138 (4). – P. 1338-1345.
229. Release of endotoxin-binding proteins during major elective surgery: role of soluble CD14 in phagocytic activation / N. Hiki, D. Berger, Y. Mimura [et al.] // World Journal of Surgery. – 2000. – Vol. 24. – P. 499-506.
230. Repo H. CD14 and TNfa promoter polymorphisms in patients with acute arthritis. Special reference to development of chronic spondyloarthritis / H. Repo, K. Anttonen, S.K. Kilpinen [et al.] // Scandinavian Journal of Rheumatology. – 2002. – Vol. 31. – P. 355-361.
231. Rigamonti C. Gender and liver fibrosis in chronic hepatitis: the role of iron status / C. Rigamonti, S. Andorno, E. Maduli // Aliment Pharmacol Ther. – 2005. – Vol. 21. – P. 1445-1451.

232. Rong Y. Association of toll-like receptor 3 polymorphisms with chronic hepatitis B and hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure / Y. Rong, H. Song, S. You [et al.] // *Inflammation*. – 2013. – Vol. 36 (2). – P. 413-418.
233. Rossaint J. Platelets in leucocyte recruitment and function / J. Rossaint, A. Zarbock // *Cardiovascular Res*. – 2015. – Vol. 1, № 107. – P. 386-395.
234. Salpietro C. TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and atopic dermatitis in Italian children: a multicenter study / C. Salpietro, L. Rigoli, Miraglia M. Del Giudice [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. – 2011. – Vol. 24. – P. 33-40.
235. Sanders M.S. Single Nucleotide Polymorphisms in TLR9 Are Highly Associated with Susceptibility to Bacterial Meningitis in Children / M.S. Sanders, G.T.J. van Well, S. Ouburg // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 52 (4). – P. 475-480.
236. Schlegel R.A. CD14 is a component of multiple recognition systems used by macrophages to phagocytose apoptotic lymphocytes / R.A. Schlegel, S. Krahlung, M.K. Callahan, P. Williamson // *Cell Death & Differentiation*. – 1999. – Vol. 6. – P. 583-592.
237. Schröder M. TLR3 in antiviral immunity: key player or bystander / M. Schröder, A.G. Bowie // *Trends in Immunology*. – 2005. – Vol. 26 (9). – P. 462-468.
238. Schwabe R.F. Toll-like receptor signaling in the liver / R.F. Schwabe, E. Seki, D.A. Brenner // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130. – P. 1886-1900.
239. Scott M.J. Beta2-integrin-induced p38 MAPK activation is a key mediator in the CD14/TLR4/MD2-dependent uptake of lipopolysaccharide by hepatocytes / M.J. Scott, T.R. Billiar // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2008. – Vol. 283. – P. 29433-29446.
240. Seeff L.B. The history of the «natural history» of hepatitis C (1968-2009) / L.B. Seeff // *Liver Int*. – 2009. – Vol. 29. – P. 89-99.

241. Seki E. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update / E. Seki, D. A. Brenner // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 48. – P. 322-335.
242. Seung-Ae Y. Association of TLR6 single nucleotide polymorphisms and clinical features of ischemic stroke in Korean population / Y. Seung-Ae // *Journal Exercise Rehabilitation*. – 2013. – Vol. 9. – C. 526-531.
243. Sghaier I. TLR3 and TLR4 SNP variants in the liver disease resulting from hepatitis B virus and hepatitis C virus infection / I. Sghaier, S. Zidi, L. Mouelhi [et al.] // *Br J Biomed Sci*. – 2019. – Vol. 76 (1). – P. 35-41.
244. Shih H.H. Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene is associated with biliary atresia and idiopathic neonatal cholestasis / H.H. Shih, T.M. Lin, J.H. Chuang [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 116. – P. 437-441.
245. Shoukry N.H. Cell-mediated immunity and the outcome of hepatitis C virus infection / N.H. Shoukry, A.G. Cawthon, C.M. Walker // *Annual review of microbiology*. – 2004. – Vol. 58. – P 391-424.
246. Sili U. HCV-specific lymphocyte responses in individuals with positive anti-HCV but negative HCV-RNA / U. Sili, A. Kaya, S. Aydin // *J Clin Virol*. – 2015. – Vol. 67. – P. 73-77.
247. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus / P. Simmonds // *Journal of Hepatology*. – 1999. – Vol. 31 (1). – P. 54-60.
248. Skums P. Antigenic cooperation among intrahost HCV variants organized into a complex network of cross-immunoreactivity / P. Skums, L. Bunimovich, Y. Khudyakov // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2015. – Vol. 112 (21). – P. 6653-6658.
249. Smith D.B. Consensus proposals for classification of the family hepeviridae / D.B. Smith, P. Simmonds, S. Jameel // *J. Gen. Virol*. – 2014. – Vol. 95. – P. 2223-2232.
250. Schmidt F.I. CD14-New Tricks of an Old Acquaintance / F.I. Schmidt, E. Latz // *Immunity*. – 2017. – Vol. 17, № 47. – P. 606-608.

251. Spengler U. Immune responses in hepatitis C virus infection / U. Spengler, M. Lechmann, B. Irrgang // *Journal of Hepatology*. – 1996. – Vol. 24 (2). – P. 20-25.
252. Su G.L. CD14 and lipopolysaccharide binding protein expression in a rat model of alcoholic liver disease / G.L. Su, A. Rahemtulla, P. Thomas [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 1998. – Vol. 152. – P. 841-849.
253. Sugimoto K. Suppression of HCV-specific T-cells without differential hierarchy demonstrated ex vivo in persistent HCV infection / K. Sugimoto, F. Ikeda, J. Stadanlick [et al.] // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38, № 6. – P. 1437-1448.
254. Sumpter R.Jr. Regulating intracellular antiviral defense and permissiveness to hepatitis C virus RNA replication through a cellular RNA helicase, RIG-I / R.Jr. Sumpter, Y.M. Loo, E.Foy [et al.] // *J. Virol*. – 2005. – Vol. 79. – P. 2689-2699.
255. Sun C.Q. Human B-defensin-1, a potential chromosome 8p tumor suppressor: control of transcription and induction of apoptosis in renal cell carcinoma / C.Q. Sun, R. Arnold, C. Fernandez-Golarz // *Cancer Res*. – 2006. – Vol. 66, № 8. – P. 8542-8549.
256. Tagger A. Case-control study on hepatitis C virus (HCV) as a risk factor for: hepatocellular carcinoma the role of HCV genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. Brescia HCC Study / A. Tagger, F. Donato, M.L. Ribero // *Int J Cancer*. – 1999. – Vol. 81. – P. 695-699.
257. Takahashi K. Plasmacytoid dendritic cells sense hepatitis C virus-infected cells, produce interferon, and inhibit infection / K. Takahashi, S. Asabe, S. Wieland [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2010. – Vol. 107. – P. 7431-7436.
258. Takeda K. Toll-like receptors / K. Takeda, T. Kaisho, S. Akira // *Ann. Rev Immunol*. – 2003. – P. 35-76.

259. Tallo T. Genetic characterization of hepatitis C virus strains in Estonia: fluctuations in the predominating subtype with time / T. Tallo, H. Norder, V. Tefanova [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2007. – Vol. 79. – P. 374-382.
260. Tantisira K. Toll-like receptor 6 gene (TLR6): single-nucleotide polymorphism frequencies and preliminary association with the diagnosis of asthma / K. Tantisira, W.T. Klimecki, R. Lazarus [et al.] // *Genes and Immunity.* – 2004. – Vol. 5. – P. 343-346.
261. Tarantino G. In vivo liver expression of TLR2, TLR3 and TLR7 in chronic hepatitis C / G. Tarantino, A.Di Cristina, R. Pipitone [et al.] // *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents.* – 2013. – Vol. 27 (1). – P. 233-239.
262. Tarr A.W. The role of humoral innate immunity in hepatitis C virus infection / A.W. Tarr, R.A. Urbanowicz, J.K. Ball // *Viruses.* – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 1-27.
263. The Fc gammaRIIa polymorphism in Turkish children with asthma bronchial and allergic rhinitis / F. Gulen, R. Tanac, S. Altinoz, A. Berdeli, D. Zeyrek, H. Koksoy, E. Demir // *Clinical Biochemistry.* – 2007. – Vol. 40 (5-6). – P. 392-396.
264. The T-1237C polymorphism of the Toll-like receptor-9 gene is associated with chronic kidney disease in a Han Chinese population / K.C. Lu, H.Y. Yang, Y.F. Lin [et al.] // *Tohoku Journal Experimental Medicine.* – 2011. – Vol. 225 (2). – P. 109-116.
265. Tesse R. Association of beta-defensin-1 gene polymorphisms with *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis / R. Tesse, F. Cardinale, T. Santostasi [et al.] // *Genes Immun.* – 2008. – Vol. 9. – P. 57-60.
266. Texereau J. The importance of Toll-like receptor 2 polymorphisms in severe infections / J. Texereau, J.D. Chiche, W. Taylor // *Clinical Infectious Diseases.* – 2005. – Vol. 41. – P. 408-415.

267. TLR9 polymorphisms in African populations: no association with severe malaria, but evidence of cis-variants acting on gene expression / S. Campino, J. Forton, S. Auburn [et al.] // *Malaria Journal*. – 2009.
268. TLR3 gene polymorphisms and liver disease manifestations in chronic hepatitis C / E. Askar, R. Bregadze, J. Mertens [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2009. – Vol. 81 (7). – P. 1204-1211.
269. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans / N.C. Arbour, E. Lorenz, B.C. Schutte [et al.] // *Natural Genetics*. – 2000. – Vol. 25. – P. 187-191.
270. Toll-like receptor 2 ARG753GLN polymorphisms are associated with an increased risk of infective endocarditis / J. Bustamante, E. Tamayo, S. Flórez [et al.] // *Revista Espanola de Cardiologia*. – 2011. – Vol. 64. – P. 1056-1059.
271. Toll-like receptor-stimulated non-parenchymal liver cells can regulate hepatitis C virus replication / R. Broering, J. Wu, Z. Meng [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2008. – Vol. 48. – P. 914-922.
272. Toll-like receptor-induced innate immune responses in non-parenchymal liver cells are cell type-specific / J. Wu, Z. Meng, M. Jiang [et al.] // *Immunology*. – 2009. – Vol. 129. – P. 363-374.
273. Toll-like receptor 3 polymorphism and its association with hepatitis B virus infection in Saudi Arabian patients / A. Al-Qahtani, M. Al-Ahdal, A. Abdo [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2012. – Vol. 84 (9). – P. 1353-1359.
274. Tortorella D. Viral subversion of the immune system / D. Tortorella, B. E. Gewurz, M. H. Furman // *Annual Review of Immunology*. – 2000. – Vol. 18. – P. 861-926.
275. Toyoda H. Changes in hepatitis C virus (HCV) antibody status in patients with chronic hepatitis C after eradication of HCV infection by interfero therapy / H. Toyoda, S. Kumada, S. Kiriyaama // *Clinical Infectious Diseases*. – 2005. – Vol. 40 (6). – P. 49-54.

276. Trembl L.S. TLR stimulation modifies BlyS receptor expression in follicular and marginal zone B cells / L.S. Trembl, G. Carlesso, K.L. Hoek [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2007. – Vol. 178. – P. 7531-7539.
277. Trizzino A. L'immunità innata e l'insorgenza delle patologie ematologiche maligne in età pediatrica: studio dei polimorfismi dei geni TLRs e prospettive di immunoterapia / A. Trizzino // *Borsa di studio fondazione alazio*. – 2009. – P. 10-12.
278. Tsui J.I. Hepatitis C and hospital outcomes in patients admitted with alcohol-related problems / J. I. Tsui, M. J. Pletcher, E. Vittinghoff // *J. Hepatology*. – 2006. – Vol. 44 (2). – P. 262-266.
279. Ulevitch R.J. Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin / R.J. Ulevitch, P.S. Tobias // *Annual Review of Immunology*. – 1995. – Vol. 13. – P. 437-457.
280. Unkelbach K. A new promoter polymorphism in the gene of lipopolysaccharide receptor CD14 is associated with expired myocardial infarction in patients with low atherosclerotic risk profile / K. Unkelbach, A. Gardemann, M. Kostrzewa // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1999. – Vol. 19. – P. 932-938.
281. Urbani S. Role of viral escape from cytotoxic T cell surveillance in HCV infection / S. Urbani, B. Amadei, P. Fiscaro // *Journal of Hepatology*. – 2004. – Vol. 40 (1). – P. 23-24.
282. Virta M. Interaction between CD14-159C>T polymorphism and *Helicobacter pylori* is associated with serum total immunoglobulin E / M. Virta, T. Pessi, M. Helminen [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2008. – Vol. 38. – P. 1929-1934.
283. Von Aulock S. Heterozygous Toll-like receptor 2 polymorphism does not affect lipoteichoic acid-induced chemokine and inflammatory responses / S. Von Aulock, N.W. Schroder, S. Traub // *Infection and Immunity*. – 2004. – Vol. 72. – P. 1828-1831.

284. Von Hahn T. Relevance of endotoxin receptor CD14 and TLR4 gene variants in chronic liver disease / T. Von Hahn, J. Halangk, H. Witt [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 43. – P. 584-592.
285. Vranjkovic A. Direct-Acting Antiviral Treatment of HCV Infection Does Not Resolve the Dysfunction of Circulating CD8+ T-Cells in Advanced Liver Disease / A. Vranjkovic, F. Deonarine, S. Kaka [et al.] // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 13, № 10. – P. 19-26.
286. Walker M.R. Clearance of hepatitis C virus is associated with early and potent but narrowly-directed, Envelope-specific antibodies / M.R. Walker, P. Leung, A.A. Eltahla [et al.] // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 16, № 9. – P. 13300.
287. Wang N. Toll-like receptor 3 mediates establishment of an antiviral state against hepatitis C virus in hepatoma cells / N. Wang, Y. Liang, S. Devaraj // *J. Virol*. – 2009. – Vol. 83. – P. 9824-9834.
288. Wang J.P. Circulating Toll-like receptor (TLR) 2, TLR4, and regulatory T cells in patients with chronic hepatitis C / J.P. Wang, Y. Zhang, X. Wei [et al.] // *APMIS*. – 2010. – Vol. 118. – P. 261-270.
289. Watson M.W. Interferon-gamma response by peripheral blood mononuclear cells to hepatitis C virus core antigen is reduced in patients with liver fibrosis / M.W. Watson, A. Jaksic, P. Price // *J. Infect. Dis*. – 2003. – Vol. 188, № 10. – P. 1533-1536.
290. Wedemeyer H. Impaired Effector Function of Hepatitis C Virus-Specific CD8+ T Cells in Chronic Hepatitis C Virus Infection / H. Wedemeyer, X.S. He, M. Nascimbeni // *J. Immunology*. – 2002. – Vol. 169, № 6. – P. 3447-3458.
291. Wenner C. Roles of IFN- γ and IFN- α in IL-12-induced T-helper cell-1 development / C. Wenner // *J. Immunology*. – 1996. – Vol. 156. – P. 1442-1447.

292. Westin J. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection / J. Westin, L. M. Lagging, F. Spak // *J. Viral Hepatology*. – 2002. – Vol. 15. – P. 235-241.
293. Wiesner J. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system / J. Wiesner, A. Vilcinskas // *Virulence*. – 2010. – Vol. 1. – P. 440-464.
294. Wiley T.E. Impact of alcohol on histological and clinical progression of hepatitis C infection / T.E. Wiley, M. Maccarthy, L. Breidi // *Journal of Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 805-809.
295. Woitas R.P. CD3 induction and cytokine profiles in hepatitis C virus core-specific peripheral blood T-lymphocytes / R.P. Woitas, M. Lechmann, G. Jung // *J. Immunology*. – 1997. – Vol. 159, № 2. – P. 1012-1018.
296. Woo J.G. The -159 C; T polymorphism of CD14 is associated with nonatopic asthma and food allergy / J.G. Woo, A. Assa'ad, A.B. Heizer, J.A. Bernstein, G.K. Hershey // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2003. – Vol. 112. – P. 438-444.
297. World Health Organization «Hepatitis C fact sheet». – 2019.
298. Wu H. Arg753Gln polymorphisms in Toll-Like Receptor 2 gene are associated with tuberculosis risk: a meta-analysis / H. Wu, L. Yang // *Medical Science Monitor*. – 2015. – Vol. 21. – P. 2196-2202.
299. Wurfel M.M. Soluble CD14 acts as a shuttle in the neutralization of lipopolysaccharide (LPS) by LPS-binding protein and reconstituted high density lipoprotein / M.M. Wurfel, E. Hailman, S.D. Wright // *The Journal of Experimental Medicine*. – 1995. – Vol. 181. – P. 1743-1754.
300. Xiao X. Inflammatory regulation by TLR3 in acute hepatitis / X. Xiao, P. Zhao, D. Rodriguez-Pinto [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2009. – Vol. 183. – P. 3712-3719.
301. Yang L. Toll-like receptors in liver fibrosis: cellular crosstalk and mechanisms / L. Yang, E. Seki // *Frontiers in Physiology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 138.

302. Yee L.J. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in patients with cirrhosis from chronic hepatitis C virus infection / L.J. Yee, J. Tang, J. Herrera [et al.] // *Genes and Immunity*. – 2000. – Vol. 1. – P. 386-390.
303. Yin M. Reduced early alcohol-induced liver injury in CD14-deficient mice / M. Yin, B.U. Bradford, M.D. Wheeler [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2001. – Vol. 166. – P. 4737-4742.
304. Yuan F.F. Clinical relevance of TLR2, TLR4, CD14 and FcγRIIA gene polymorphisms in *Streptococcus pneumoniae* infection / F.F. Yuan, K. Marks, M. Wong [et al.] // *Immunology and Cell Biology*. – 2008. – Vol. 86. – P. 268-270.
305. Yonghong L. Multiple variants in toll-like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection / L. Yonghong, M. Chang, O. Abar [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2009. – Vol. 51 (4). – P. 750-757.
306. You-Chen C. CD14 promoter polymorphism in Chinese alcoholic patients with cirrhosis of liver and acute pancreatitis / C. You-Chen, C. Heng-Cheng, C. Wei-Kuo // *World Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 11 (38). – P. 6043-6048.
307. Yuan F.F. Clinical relevance of TLR2, TLR4, CD14 and FcγRIIA gene polymorphisms in *Streptococcus pneumoniae* infection / F.F. Yuan, K. Marks, M. Wong [et al.] // *Immunology and Cell Biology*. – 2008. – Vol. 86. – P. 268-270.
308. Zarembek K. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leucocytes in response to microbes, their products, and cytokines / K. Zarembek, P. Godowski // *J. Immunology*. – 2002. – Vol. 168. – P. 554-561.
309. Zhu H. Interleukin-1 inhibits hepatitis C virus subgenomic RNA replication by activation of extracellular regulated kinase pathway / H. Zhu, C. Liu // *J. Virology*. – 2003. – Vol. 77, № 9. – P. 5493-5498.