

ОЦЕНКА УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Бацунов О. К. ^{1, 2},

Арсентьева Н. А. ^{1, 2},

Любимова Н. Е. ¹,

Зыонг Д. Ч. ²,

Басина В. В. ³,

Эсауленко Е. В. ^{1, 3},

Тотолян А. А. ^{1, 2}

¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия.

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия.

**BLOOD PLASMA CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC
VIRAL HEPATITIS B STAGE-DEPENDENT LIVER FIBROSIS**

Batsunov O. K. ^{a, b},

Arsentieva N. A. ^{a, b},

Liubimova N. E. ^a,

Duong D. T. ^b,

Basina V. V. ^c,

Esaulenko E. V. ^{a, c},

Totolian A.A. ^{a, b}

^a Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

^b **Pavlov First Saint Petersburg State Medical University**, St. Petersburg, Russian Federation.

^c Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

Резюме

Введение. Гепатит В – инфекционное воспалительное заболевание печени, развивающееся в результате инфицирования вирусом гепатита В. По оценкам ВОЗ, к 2022 году в мире насчитывалось 254 миллиона человек, живущих с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ). Хроническое течение заболевания характеризуется формированием фиброза печени, который приводит к нарушению ее функционирования. Развитие фиброза печени сопровождается формированием комплекса клеточных взаимодействий между звездчатыми клетками печени, резидентными макрофагами и специализированными иммунными клетками. Регуляторами этих взаимодействий выступают различные гуморальные факторы, среди которых одна из ключевых ролей принадлежит цитокинам. Благодаря этому, анализ цитокинов в периферической крови при хроническом гепатите В дает возможность оценить активность иммунных процессов в печени, интенсивность формирования фиброза и эффективность проводимой терапии. Целью нашей работы стала комплексная оценка широкого спектра цитокинов в плазме крови больных ХВГВ в зависимости от стадии фиброза печени.

Материалы и методы. В исследование было включено 53 пациента с диагнозом хронический вирусный гепатит В. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от стадии фиброза печени. Материалом исследования служила плазма крови. Методом мультиплексного анализа по технологии xMAP определяли концентрации 42 цитокинов. Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием методов непараметрической статистики.

Результаты. У больных ХВГВ по сравнению с группой условно здоровых лиц обнаружены достоверно повышенные концентрации цитокинов IL-6, IL-27, CCL11/Eotaxin, CXCL9/MIG, CXCL-10/IP-10 и M-CSF. У больных ХВГВ по сравнению с группой условно здоровых лиц обнаружены пониженные концентрации цитокинов IL-2, IL-4, IL-12(p70), IL-13, IL-17A, IFN2 α , sCD40L, CCL3/MIP-1 α , CCL7/MCP-3, CXCL1/GRO α , CXCL8/IL-8,

CX3CL1/Fractalkine, EGF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB и VEGF-A. Выявлены достоверные различия в группах пациентов с различными стадиями фиброза печени в содержании цитокинов IL-6, IL-10, IL-12(p70), IL-27, sCD40L, CXCL9/MIG, CXCL-10/IP-10, M-CSF, PDGF-AA и PDGF-AB/BB. Корреляционный анализ выявил положительную связь между тяжестью фиброза печени и содержанием цитокинов IL-6, IL-27, TNF α , CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, а также M-CSF и отрицательную - между тяжестью фиброза печени и содержанием цитокинов IL-12(p70), IFN2 α , sCD40L, CX3CL1/Fractalkine, EGF, PDGF-AA и PDGF-AB/BB. Таким образом, была проведена оценка широкого спектра цитокинов в плазме крови больных ХВГВ и выявлены факторы, вовлеченные в иммунопатогенез ХВГВ, в том числе, значимые для формирования фиброза печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, фиброз печени, иммунопатогенез, цитокины, хемокины, факторы роста.

Abstract

Introduction. Hepatitis B is an infectious inflammatory liver disease resulting from hepatitis B virus infection. According to the WHO estimates, 254 million people with chronic hepatitis B (CHB) were recorded worldwide in 2022. CHB is accompanied by developing liver fibrosis, which leads to impaired liver function. The progression of liver fibrosis involves multilayered cellular interactions between hepatic stellate cells, resident macrophages, and specialized immune cells. this cell interplay is regulated by humoral factors, among which cytokines play a key role. Due to this, the analysis of peripheral blood cytokines in CHB patients allows assessment of immune process activity in the liver, fibrosis progression intensity, and therapeutic effectiveness. The aim of our work was to evaluate blood plasma cytokine spectrum in CHB patients related to liver fibrosis staging. **Materials and methods.** The study included 53 patients diagnosed with chronic viral hepatitis B, subdivided into three groups based on liver fibrosis stage. Blood plasma samples were collected from all study subjects. Concentration for 42 cytokines was assessed by xMAP multiplexing technology. The results underwent statistical processing using nonparametric statistical methods. **Results.** Compared to apparently healthy group, CHB patients showed: significantly elevated concentrations for IL-6, IL-27, CCL11/Eotaxin, CXCL9/MIG, CXCL-10/IP-10, M-CSF; significantly decreased levels for IL-2, IL-4, IL-12(p70), IL-13, IL-17A, IFN2 α , sCD40L, CCL3/MIP-1 α , CCL7/MCP-3, CXCL1/GRO α , CXCL8/IL-8, CX3CL1/Fractalkine, EGF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, VEGF-A. Based on different liver fibrosis stages, significant differences in cytokine levels were found between patient groups for: IL-6, IL-10, IL-12(p70), IL-27, sCD40L, CXCL9/MIG, CXCL-10/IP-10, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB. Correlation analysis revealed a positive relationship between liver fibrosis severity and levels for IL-6, IL-27, TNF α , CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, and M-CSF, and a negative relationship between the severity of liver fibrosis and levels for IL-12(p70), IFN2 α , sCD40L, CX3CL1/Fractalkine, EGF, PDGF-AA and PDGF-AB/BB. Thus, blood plasma cytokine spectrum in CHB patients was evaluated,

identifying factors involved in CHB immunopathogenesis, including those playing a significant role for developing liver fibrosis.

Keywords: chronic viral hepatitis B, liver fibrosis, immunopathogenesis, cytokines, chemokines, growth factors.

1 Введение

Гепатит В – инфекционное воспалительное заболевание печени, развивающееся в результате инфицирования вирусом гепатита В (ВГВ), который отличается чрезвычайно высокой устойчивостью к факторам окружающей среды. Заболевание может быть острым либо хроническим; вероятность развития хронической формы снижается с увеличением возраста пациентов. По оценкам ВОЗ, к 2022 году в мире насчитывалось 254 миллиона человек, живущих с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ), при этом ежегодно происходит около 1,2 миллиона новых случаев инфицирования [3]. Благодаря системе вакцинации в России заболеваемость острым гепатитом В значительно снизилась, однако количество граждан с хронической формой заболевания, по некоторым оценкам, может достигать более восьми миллионов человек [6, 8, 9, 10]. Хроническое течение гепатита В характеризуется формированием фиброза печени – патологического процесса при котором нормальная ткань печени замещается соединительной. При этом нарастание степени фиброза негативно влияет на функцию печени, что определяет ухудшение качества жизни, является основной причиной клинических осложнений и смертности, а также развития гепатоцеллюлярной карциномы, особенно в терминальной стадии процесса, называемой циррозом печени [18, 50, 63].

При развитии фиброза печени в ткани происходит накопление внеклеточного матрикса, сопровождающееся апоптозом гепатоцитов, воспалением и патологическим ангиогенезом, что приводит к разрушению структуры печени и нарушению ее функционирования. Ключевую роль в этом процессе играют звездчатые клетки печени (ЗКП), также называемые клетками Ито, которые в норме являются жирозапасающими клетками, но после активации переходят в форму миофибробластов, продуцирующих коллаген [11, 4, 5, 33, 38, 63, 80]. При этом основным фактором активации для них выступает повреждение ткани печени, особенно гепатоцитов и

сопутствующая этому повреждению активация резидентных макрофагов. В печени они представлены двумя отличающимися популяциями: клетками Купфера и макрофагами, которые образуются из мигрировавших из кровотока моноцитов [74, 77]. Обе группы макрофагов при активации защитных механизмов выделяют широкий спектр цитокинов, многие из которых также служат фактором привлечения в очаг поражения специализированных иммунных клеток. В случае вирусной инфекции к таким клеткам будут относиться CD4 и CD8 Т-лимфоциты, которые при инфильтрации ткани печени также будут выделять присущий им спектр цитокинов и других активирующих и ингибирующих факторов. Таким образом, в случае поражения печени ВГВ, в ее ткани формируются сложные комплексы клеточных взаимодействий, обусловленные значительным количеством различных гуморальных регулирующих факторов, к которым относятся цитокины, способные в заметных количествах выходить в кровоток [4, 44, 54, 69]. Благодаря этому, анализ цитокинов в периферической крови дает возможность оценить активность иммунных процессов в печени, в том числе, интенсивность формирования фиброза [7, 48]. Ранее нами была показана значимость этих параметров для хронического вирусного гепатита С и на ранних стадиях ХВГВ [1, 2].

При этом следует учитывать, что для хронических вирусных инфекций можно условно выделить три этапа развития – начальный, средний и терминальный, на которых активность иммунных и защитных клеточных процессов отличается. В случае ХВГВ, эти этапы можно также условно связать со степенью разрушения печени, которая отражается в оценке степени развития фиброза печени по шкале METAVIR, в которой выделяют пять стадий фиброза (F0-4), где F0 соответствует отсутствию фиброза, а F4 – циррозу печени [57]. Таким образом, начальному уровню развития ХВГВ будет соответствовать стадии F0-1, среднему – F2-3 и терминальному – F4.

Исследование и сравнение профиля цитокинов на этих этапах развития заболевания позволит глубже изучить иммунопатогенез ХВГВ, а также оценить потенциальную значимость цитокинов в качестве биомаркеров поражения печени, развития фиброза, а также эффективности проводимой терапии.

Цель

Целью нашей работы стала комплексная оценка широкого спектра цитокинов в плазме крови больных ХВГВ при различных стадиях фиброза печени.

2 Материалы и методы

Пациенты

В исследование было включено 53 пациента (41,5% мужчин, 58,5% женщин), проходивших стационарное лечение в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» с диагнозом «хронический вирусный гепатит В». Постановку диагноза, клинический осмотр больных, УЗИ органов брюшной полости, клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови и эластометрию печени осуществляли врачи указанного медицинского учреждения. Диагноз ХВГВ был подтвержден обнаружением в периферической крови пациентов постоянного присутствия HbsAg более шести месяцев, а также других серологических маркеров ВГВ – антител анти-HBs IgG, анти-HBcOr IgG и анти-HBeIgG, антигена HBeAg и выявлением ДНК вируса методом ПЦР. Распределение больных по стадиям заболевания проводилось на основании оценки выраженности фиброза в соответствии со стандартизированной системой «METAVIR». Пациенты разделены на три группы: F0-1 – отсутствие/слабо выраженный фиброз (n=28), F2-3 – умеренный (n=6) и F4 – тяжелый/цирроз (n=19). Контрольную группу составили условно здоровые лица (n=32), у которых отсутствовали любые

85 клинико-лабораторные и морфологические признаки поражения печени, а
86 также соматические заболевания.

87 Материалом исследования служила периферическая кровь. Образцы
88 крови забирали в вакуумные пробирки с антикоагулянтом K₂ЭДТА,
89 центрифугировали при 350g в течение 10 минут для отделения плазмы. Плазму
90 отбирали в криопробирки, замораживали и хранили при -80° С до проведения
91 анализа.

92 Все исследования были выполнены в соответствии с требованиями
93 Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические
94 принципы проведения научных и медицинских исследований с участием
95 человека» (с поправками 2008 г.) и нормативными документами «Правила
96 клинической практики в Российской Федерации» (утверждённые Приказом
97 Минздрава РФ № 226 от 19.06.2003 г.) и «Правила надлежащей клинической
98 практики в Российской Федерации» (утверждённые Приказом Минздрава РФ
99 №200н от 01.04.2016 г.). На проведение данного исследования было получено
100 согласие Этического комитета ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ
101 эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», протоколы №25 от
102 03.12.2014 и №32 от 01.12.2016. От всех пациентов перед включением в
103 исследование было получено добровольное информированное согласие.

104 *Анализ цитокинов*

105 В плазме крови определяли концентрации следующих цитокинов:
106 интерлейкинов, интерферонов и факторов некроза опухоли (IL-1 α , IL-1 β , IL-
107 1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-
108 15, IL-17A, IL-17-E/IL-25, IL-17F, IL-18, IL-27, IFN α , IFN γ , TNF α , TNF β ,
109 sCD40L); хемокинов (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL7/MCP-
110 3, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC, CXCL1/GRO α , CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG,
111 CXCL10/IP-10, CX3CL1/Fractalkine) и ростовых факторов (EGF, FGF-2, Flt-3L,
112 G-CSF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, TGF α , VEGF-A). Исследование

проводили методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США) с использованием наборов с магнитными частицами Milliplex HCYTA-60K-PX48 (Merck-Millipore) согласно инструкции фирмы-производителя. Регистрацию и анализ данных проводили на приборе Luminex MAGPIX (Luminex, США).

Исследование проведено с использованием оборудования ЦКП «Цитокины и биомаркеры» ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

Статистическая обработка

Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prism 6 (Dotmatics, США). Поскольку полученные данные не подчинялись нормальному распределению, для анализа выборок использовали методы непараметрической статистики. Для межгрупповых сравнений применяли критерий Краскела-Уоллиса, для корреляционного анализа определяли коэффициент корреляции Спирмена. Достоверными считали различия между группами при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25-Q75).

3 Результаты

Оценка концентрации интерлейкинов, интерферонов и факторов некроза опухоли у больных ХВГВ с различными стадиями фиброза печени

На рис. 1 представлены результаты определения концентрации цитокинов в плазме крови больных ХВГВ с различными стадиями фиброза печени, для которых выявлены достоверные отличия от показателей условно здоровых лиц и/или между группами больных.

В плазме крови пациентов с ХВГВ по сравнению с группой условно здоровых лиц выявлены достоверно повышенные концентрации цитокинов: IL-6 - для группы с фиброзом F4; IL-27 – для групп с фиброзом F0-1, F2-3 и F4. В крови пациентов с ХВГВ по сравнению с группой условно здоровых лиц

141 выявлены достоверно пониженные концентрации цитокинов: sCD40L - для
142 групп с фиброзом F2-3 и F4; IFN2 α и IL-2 - для групп с фиброзом F4; IL-4, IL-
143 12(p70) и IL-17A - для групп с фиброзом F0-1 и F4; IL-13 - для групп с
144 фиброзом F0-1.

145 Анализ цитокинов при различных стадиях фиброза печени выявил
146 достоверно повышенные концентрации IL-6, IL-27 в группе F4, IL-10 в группе
147 F2-3 и пониженные концентрации sCD40L и IL-12(p70) в группе F4 по
148 сравнению с группой F0-1.

149 *Оценка концентрации хемокинов у больных ХВГВ с различными*
150 *стадиями фиброза печени*

151 На рис. 2 представлены результаты определения концентрации
152 хемокинов в плазме крови больных ХВГВ с различными стадиями фиброза
153 печени, для которых выявлены достоверные отличия от показателей условно
154 здоровых лиц и/или между группами больных.

155 В плазме крови пациентов с ХВГВ по сравнению с группой условно
156 здоровых лиц выявлены достоверно повышенные концентрации хемокинов:
157 CCL11/Eotaxin - для групп с фиброзом F0-1 и F4; CXCL10/IP-10 и CXCL9/MIG
158 – для групп с фиброзом F0-1, F2-3 и F4. В крови пациентов с ХВГВ по
159 сравнению с группой условно здоровых лиц выявлены достоверно
160 пониженные концентрации хемокинов: CXCL1/GRO α и CX3CL1/Fractalkine -
161 для групп с фиброзом F0-1 и F4; CCL7/MCP-3, CCL3/MIP-1 α и CXCL8/IL-8 -
162 для групп с фиброзом F0-1.

163 Анализ хемокинов при различных стадиях фиброза печени выявил
164 достоверно повышенные концентрации CXCL9/MIG в группе F4 и
165 CXCL10/IP-10 в группах F2-3 и F4 по сравнению с группой F0-1.

166 *Оценка концентрации ростовых факторов у больных ХВГВ с*
167 *различными стадиями фиброза печени*

На рис. 3 представлены результаты определения концентрации ростовых факторов в плазме крови больных ХВГВ с различными стадиями фиброза печени, для которых выявлены достоверные отличия от показателей условно здоровых лиц и/или между группами больных.

В плазме крови пациентов с ХВГВ по сравнению с группой условно здоровых лиц выявлены достоверно повышенные концентрации ростового фактора М-CSF - для групп с фиброзом F2-3 и F4. В крови пациентов с ХВГВ по сравнению с группой условно здоровых лиц выявлены достоверно пониженные концентрации ростовых факторов: EGF, PDGF-AA и PDGF-AB/BB - для групп с фиброзом F0-1, F2-3 и F4; VEGF-A - для групп с фиброзом F0-1 и F4.

Анализ ростовых факторов при различных стадиях фиброза печени выявил достоверно повышенные концентрации М-CSF в группе F4 и достоверно пониженные концентрации PDGF-AA и PDGF-AB/BB в группе F4 по сравнению с группой F0-1.

Анализ связи между стадией фиброза печени и содержанием цитокинов в плазме крови у больных ХВГВ

Результаты сравнения концентрации цитокинов в плазме крови больных ХВГВ с различными стадиями фиброза печени и условно здоровых лиц представлены в Табл. 1, результаты проведения корреляционного анализа между концентрациями цитокинов и стадиями фиброза печени у больных ХВГВ представлены в Табл. 2.

Корреляционный анализ содержания цитокинов в периферической крови и стадий фиброза печени выявил положительную связь для TNF α , IL-6, IL-10, IL-27 и отрицательную – для IL-12(p70), IFN2 α и sCD40L; для хемокинов положительную – для CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 и отрицательную – для CX3CL1/Fractalkine; для ростовых факторов

положительную – для М-CSF и отрицательную – для EGF, PDGF-AA и PDGF-AB/BB. Эти результаты демонстрируют изменение концентрации некоторых цитокинов по мере прогрессирования фиброза печени у пациентов с ХВГВ.

4 Обсуждение

В результате проделанной работы определены концентрации и проведен последующий анализ широкого спектра цитокинов – интерлейкинов, интерферонов, факторов некроза опухоли, хемокинов и ростовых факторов в плазме крови больных ХВГВ с различными стадиями фиброза печени.

Интерлейкины, интерфероны и факторы некроза опухоли

В настоящем исследовании показано, что в плазме крови пациентов с ХВГВ по сравнению с группой условно здоровых лиц повышены концентрации IL-6, IL-27 и понижены – sCD40L, IL-12(p70) и IL-17A, при прогрессировании фиброза печени концентрации IL-6 и IL-27 – возрастают, а концентрации IL-12(p70) и sCD40L – снижаются.

IL-6 представляет собой цитокин с широким спектром эффектов, активирующий пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов, синтез белков острой фазы, принимающий участие в процессах регенерации, старения и канцерогенеза [74]. Во время воспаления уровень IL-6 может значительно повышаться для индукции синтеза белков острой фазы в печени [30, 64, 68]. В нашем исследовании показано, что концентрация цитокина IL-6 в плазме крови пациентов с ХВГВ при начальных стадиях фиброза печени не отличается от показателей условно здоровых лиц, а у больных с циррозом печени достоверно выше, чем у здоровых доноров и пациентов со стадиями фиброза F0-1. Более того, установлена положительная корреляция высокой степени достоверности между концентрацией IL-6 и стадией фиброза печени у пациентов с ХВГВ, что может отражать смещение процессов от специфической противовирусной защиты в сторону

воспалительных реакций, инициированных поврежденными и погибшими клетками, появляющимися вследствие нарушения структуры и функции печени в процессе формирования фиброза. Полученные результаты согласуются с данными литературы, где отмечено, что экспрессия IL-6 коррелирует со степенью повреждения печени, а его уровень в плазме крови наиболее значительно увеличивается у пациентов с циррозом печени [47, 61, 79]. Кроме того, Вуопото Е.Л. и соавторы обнаружили, что на ранних стадиях заболеваний печени локальный уровень IL-6 может быть даже снижен [26].

Такую же зависимость от стадии фиброза печени при ХВГВ продемонстрировал цитокин IL-27. У пациентов при всех стадиях фиброза выявлена его повышенная концентрация по сравнению с группой условно здоровых лиц. Гетеродимерный цитокин IL-27 состоит из двух субъединиц, IL-27p28 и EBI3 [55]. Он синтезируется антигенпредставляющими клетками, в частности макрофагами, В-клетками и дендритными клетками. IL-27 взаимодействует с собственным специфическим гетеродимерным рецептором IL-27R, состоящим из субъединиц WSX-1 и гликопротеина gp130, последний также входит в состав гетеродимерного рецептора для IL-6, благодаря чему два этих цитокина имеют пересекающиеся функции и относятся к одной группе (суперсемейство IL-6) [43]. Основной провоспалительный эффект IL-27 связан с активацией индукции интерферонов всех трех типов в ответ на активацию Toll-подобных рецепторов, а также с тем, что его влияние на клетки-мишени во многом подобно влиянию интерферона [23, 35]. Предположительно, подобное перекрытие функций позволяет иммунной системе осуществлять эффективную противовирусную защиту в случае ингибирования IFN-зависимых механизмов под влиянием вируса [49]. Второй значительный провоспалительный эффект IL-27 чаще проявляется на поздней стадии инфекции и при хронических заболеваниях и связан с поддерживающим влиянием IL-27, выделенного В-клетками, на вирусспецифические CD4-клетки, особенно на Т-фолликулярные хелперы [14,

20, 58]. Этот механизм связан с возможным нарастанием гуморального ответа, в ущерб клеточному [13]. В обследованной группе пациентов с ХВГВ концентрации IFN2 α и IFN γ значительно ниже, чем у здоровых доноров, а концентрации IL-27, достоверно выше при всех стадиях фиброза печени. Это может быть связано как с нарушением работы интерферон-зависимых механизмов иммунной защиты и развитием компенсаторных реакций с участием IL-27, так и смещения иммунной защиты в сторону гуморального иммунного ответа в случае длительного течения ХВГВ.

Противовоспалительные эффекты IL-27 связаны с его воздействием на регуляторные Т-лимфоциты, однако это влияние неоднородно – с одной стороны их активность может ингибироваться посредством активации механизмов STAT1 и STAT3, с другой стороны возможна активация Т-регуляторных клеток 1-го типа, производящих противовоспалительный цитокин IL-10 [52]. Поскольку для IL-10 не показано достоверных отличий от значений условно здоровых лиц, можно предположить преобладание ингибирующего влияния IL-27 на активность регуляторных Т-клеток при ХВГВ.

Цитокин IL-12 является гликопротеином, состоящим из двух субъединиц. Биологическую активность имеют полная молекула IL-12(p70) и субъединица IL-12(p40), которая способна связываться с рецептором без его активации, т.е. возможно имеет ингибирующий эффект [36]. Для молекулы IL-12(p70) установлено, что она является ключевым цитокином в развитии лимфоцитов Th1-типа, а следовательно – клеточных вариантов иммунного ответа [24]. В нашем исследовании показано снижение концентрации IL-12(p70) при нарастании стадии фиброза печени у пациентов с ХВГВ, что подтверждается наличием достоверной отрицательной корреляции между этими параметрами. Кроме того, концентрации этого цитокина в группах с фиброзом F0-1 и F4 достоверно ниже, чем в контрольной. Для IL-12(p40) не

выявлено достоверных отличий от значений в контрольной группе, но обнаружена слабая положительная корреляция с развитием фиброза. Эти данные могут свидетельствовать о возможном угнетении под действием ВГВ защитных механизмов связанных с IL-12, среди которых наиболее вероятным является цитотоксический клеточный иммунный ответ – наиболее эффективный при вирусной инфекции.

sCD40L – это растворимая форма костимулирующей молекулы CD40L, экспрессирующейся на многих иммунных клетках, в первую очередь на активированных Т-лимфоцитах [46]. С помощью CD40L эти клетки через молекулу CD40 способны передавать активационный костимулирующий сигнал как антигенпрезентирующим клеткам, так и В-лимфоцитам, способствуя их созреванию [45]. Также CD40L на различных иммунных клетках и тромбоцитах способна индуцировать экспрессию молекул адгезии, цитокина IL-8 и хемокина CCL2/MCP-1 в клетках эндотелия. Растворимая форма CD40L образуется совместно с мембранной формой, но не имеет такого активирующего воздействия. Это может указывать на ингибирующее влияние sCD40L на клетки, несущие CD40 и на участие sCD40L в формировании петли отрицательной обратной связи, предотвращающей излишнюю активацию, вызываемую молекулой CD40L [37]. Понижение концентрации sCD40L у пациентов с ХВГВ по сравнению с условно здоровыми лицами и отрицательная корреляция его концентрации с развитием фиброза печени может свидетельствовать о снижении активности костимулирующих процессов, основанных на взаимодействии молекул CD40-CD40L в ходе развития фиброза печени, опосредованного ХВГВ.

Хемокины

В настоящем исследовании показано, что в плазме крови пациентов с ХВГВ по сравнению с группой условно здоровых лиц повышены концентрации CCL11/Eotaxin, CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10, при

прогрессировании фиброза печени концентрации CCL11/Eotaxin, CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 – возрастают, а концентрация CX3CL1/Fractalkine – снижается.

CCL11/Eotaxin – хемокин из семейства CC-хемокинов, отличающийся способностью активировать хемотаксис эозинофилов посредством связывания с хемокиновыми рецепторами CCR2, CCR3 и CCR5, с наибольшим сродством к CCR3. Согласно современным исследованиям, этот хемокин может быть синтезирован широким спектром клеток, к которым относятся эндотелиальные и эпителиальные клетки, Т- и В-клетки, эозинофилы, фибробласты и макрофаги. При этом CCL11/Eotaxin способен воздействовать на любые клетки, несущие рецептор CCR3, особенно на активированные Т-клетки, в которых помимо активации хемотаксиса, он в присутствии IL-2 и IL-4 способен увеличивать экспрессию молекул адгезии [39]. Синтез CCL11/Eotaxin также может быть активирован цитокинами Th2-клеток – IL-4, IL-10, IL-13 [73]. Для этих цитокинов не обнаружено достоверно повышенных концентраций в группе пациентов по сравнению с группой условно здоровых лиц, что может указывать на иной путь увеличения экспрессии CCL11/Eotaxin у пациентов с ХВГВ. В экспериментах с культурой ЗКП и на мышинных моделях, было показано, что CCL11/Eotaxin является одним из ключевых факторов перехода ЗКП в форму миофибробластов, а среди индукторов его экспрессии в печени, присутствуют TGF- β и PDGF [41]. Однако в нашем исследовании концентрации CCL11/Eotaxin не продемонстрировали достоверной корреляции с прогрессированием фиброза, но были повышены по сравнению с группой условно здоровых лиц.

Хемокины CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 относятся к группе CXC-хемокинов, взаимодействующие с общим рецептором CXCR3, синтез которых индуцируют интерфероны [25]. Эти белки индуцируют хемотаксис цитотоксических и хелперных Т-лимфоцитов, естественных киллеров (NK),

335 НКТ-клеток, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток, участвуют в
336 поляризации хелперных Т-лимфоцитов в тип Th1 и влияют на адгезию
337 лимфоцитов к эндотелиальным клеткам, то есть способствуют инфильтрации
338 лейкоцитов в пораженную ткань [15, 32, 67]. Для CXCL9/MIG главным
339 индуктором выступает IFN γ , в то время как на синтез CXCL10/IP-10 также
340 влияют интерфероны I-го типа [65, 72]. В обследованной группе концентрации
341 CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 повышены по сравнению с группой условно
342 здоровых лиц, однако концентрации цитокинов IFN2 α и IFN γ не показали
343 подобного повышения. Мы наблюдали подобную картину ранее при
344 исследовании пациентов с ХВГВ и начальными стадиями фиброза печени [2].
345 Наблюдаемое нарушение взаимосвязи экспрессии интерферонов и
346 индуцируемых ими хемокинов может объясняться тем, что синтез
347 интерферонов первого типа, к которым относится IFN2 α , происходит в
348 значительной степени локально в ткани печени, инфицированной ВГВ, в то
349 время как хемокины CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 выходят в кровоток,
350 создавая там градиент концентрации для привлечения различных лейкоцитов
351 в очаг инфицирования. При этом, низкий уровень IFN γ , возможно, является
352 одной из причин хронизации острого гепатита В и затем сохраняется при
353 ХВГВ [62]. Недостаток IFN γ , одного из ключевых цитокинов
354 противовирусного ответа, может сопровождаться развитием альтернативных
355 путей противовирусной активации, к которым относится, например, синтез
356 большого количества IL-27, чье действие сходно с действием интерферонов и
357 описано выше. Результатом такой компенсации будет возможное наличие
358 высоких концентраций CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 на фоне низкого
359 содержания IFN γ .

360 Хемокин CX3CL1/Fractalkine, состоит из нескольких доменов и в
361 настоящее время известен в двух формах. Растворимый фракталкин является
362 сильным хемоаттрактантом для Т-клеток и моноцитов, а связанный с
363 мембраной клеток – фактором адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток.

Он экспрессируется различными клетками, в том числе и эндотелиальными, а значит в печени может синтезироваться холангиоцитами. По некоторым данным этот хемокин участвует во взаимодействии холангиоцитов и моноцитов и способствует пополнению пула моноцитарных макрофагов в печени [21]. При повреждениях ткани печени синтез CX3CL1/Fractalkine активируется цитокинами IL-1 β , TNF- α и TGF- β . В свою очередь, растворимый CX3CL1/Fractalkine активирует экспрессию CX3CR1 и других активирующих молекул, которые способствуют превращению ЗКП в миофибробласты [29]. При этом дефицит экспрессии CX3CR1 приводит к снижению экспрессии и противовоспалительных факторов – IL-10 и аргиназы-1 [16]. В ходе текущего исследования у пациентов с ХВГВ выявлена отрицательная корреляция концентрации CX3CL1/Fractalkine и стадии фиброза печени, его концентрация ниже концентрации у условно здоровых лиц, что подтверждают полученные нами ранее результаты [17].

Ростовые факторы

В настоящем исследовании показано, что в плазме крови пациентов с ХВГВ по сравнению с группой условно здоровых лиц повышена концентрация М-CSF и понижены – EGF, PDGF-AA, PDGF-AA/BB и VEGF-A, при прогрессировании фиброза печени концентрация М-CSF – возрастает, а концентрации EGF, PDGF-AA и PDGF-AA/BB – снижаются.

EGF - один из важнейших ростовых факторов, не только регулирующий рост и пролиферацию клеток, но также влияющий на степень их жизнеспособности, миграцию и специфическую дифференцировку. При этом он является членом большого семейства EGF, в котором присутствуют и другие медиаторы со сходным, либо отличающимся от EGF эффектом воздействия, как например TGF- α и способные взаимодействовать с рецептором EGFR [28, 60]. Активный синтез EGF описан для тканей, участвующих в регенерации и поддержании целостности слизистых оболочек

желудочно-кишечного тракта [31, 34, 42, 76]. В процессах регенерации тканей печени и формировании фиброза важны такие эффекты EGF как: активация миграции эпителиальных клеток и фибробластов к местам повреждения ткани; стимуляция заживления ран путем индукции активации и пролиферации миофибробластов; стимуляция реэпителизации и ангиогенеза; влияние на пролиферацию гепатоцитов [27, 53]. Сложность и многообразие эффектов EGF также обусловлено способностью активированного рецептора EGFR взаимодействовать с другими рецепторными комплексами, например, с PDGFR- β [22]. В группе обследованных пациентов, значения концентраций EGF достоверно ниже, чем в группе контрольных доноров, а также есть отрицательная корреляция с нарастанием стадии фиброза печени, при этом концентрации фактора TGF α у пациентов не отличается от показателей контрольной группы. Эти данные могут свидетельствовать о повышенном ингибировании EGF, выходящего из поврежденной печени в кровоток, либо возможно, о перекрестном ингибировании EGF и PDGF в самой ткани печени.

M-CSF – это макрофагальный ростовой фактор, который индуцирует дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток в макрофаги или другие родственные типы клеток. Известно, что нейтрализация рецептора M-CSF у мышей приводит к обеднению популяций резидентных макрофагов во всем организме, в том числе и клеток Купфера в печени [66]. Это может указывать на то, что в печени M-CSF выступает фактором поддержания постоянства популяции этих клеток. При различных повреждениях печени, в том числе при вирусных гепатитах В и С отмечается повышение его уровня [1, 59, 70, 75, 78], такие же данные получены в текущем исследовании. Также обнаружена положительная корреляция высокой степени достоверности между концентрацией M-CSF и стадией фиброза у пациентов. При ХВГВ такое повышение может быть связано с необходимостью восполнять истощающийся по мере разрушения печени пул клеток Купфера в ходе развития заболевания.

PDGF – это фактор роста тромбоцитов, который влияет на рост и пролиферацию различных клеток, в том числе фибробластов. Он может состоять из двух субъединиц А (PDGF-AA), двух субъединиц В (PDGF-BB) или по одной каждой из них (PDGF-AB) [12]. PDGF способен индуцировать хемотаксис, пролиферацию и активацию фибробластов в случае повреждения ткани и ускорять образование внеклеточного матрикса и коллагена [56]. В процессе формирования фиброза печени высокая концентрация PDGF является одним из наиболее значимых факторов перехода ЗКП в активированную форму. При этом, PDGF-BB показал наибольший среди прочих типов этого фактора эффект в эксперименте с клетками *in vitro*, наиболее эффективно увеличивая концентрацию мРНК для всех факторов активации внутри ЗКП, однако при этом их экспрессия увеличивалась не так значительно. Этот факт может свидетельствовать о необходимости дополнительных активационных сигналов, кроме воздействия PDGF-BB, для реализации его активирующего потенциала [19, 40]. В нашем исследовании форма AA и совместно определяемые формы AB и BB этого фактора продемонстрировали достоверное снижение концентрации при прогрессировании фиброза печени.

VEGF-A – это димерный гликопротеин, член семейства VEGF и считающийся наиболее значимым фактором роста кровеносных сосудов. При этом механизмы активации ангиогенеза в настоящий момент изучены не до конца, но основным активатором этого процесса у взрослых считается гипоксия тканей. Влияние VEGF-A среди других белков семейства наиболее разнообразно. Помимо активации миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, он также стимулирует миграцию моноцитов, влияет на проницаемость сосудов и активность некоторых интегринов, а также участвует в активации матриксных металлопротеаз [51, 71]. Все это указывает на возможную роль данного цитокина в процессе формирования фиброза печени не только в качестве ангиогенного фактора, но и в качестве хемоаттрактанта для

моноцитов, а также прямого участника процессов накопления и расщепления коллагена. В текущем исследовании концентрации VEGF-A в плазме крови пациентов с ХВГВ достоверно ниже, чем в контрольной группе. Это может объясняться высокой активностью ингибирования факторов сосудистого роста в кровотоке при их усиленном синтезе в поврежденном органе, для достижения высокого уровня локализации ангиогенеза.

5 Заключение

В случае поражения печени при ХВГВ, в ее ткани формируются сложные комплексы клеточных взаимодействий, обусловленные в том числе значительным количеством различных гуморальных регулирующих факторов, к которым относятся такие группы цитокинов как: интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли, хемокины и ростовые факторы. Они участвуют в патогенезе ХВГВ и развитии фиброза печени, а их анализ может помочь в оценке интенсивности этих процессов. В настоящем исследовании проведен анализ широкого спектра цитокинов в плазме крови больных ХВГВ на разных стадиях фиброза печени, а также поиск корреляционных взаимосвязей между ними. У больных ХВГВ по сравнению с группой условно здоровых лиц обнаружены достоверно повышенные концентрации цитокинов IL-6, IL-27, CCL11/Eotaxin, CXCL9/MIG, CXCL-10/IP-10 и M-CSF. У больных ХВГВ по сравнению с группой условно здоровых лиц обнаружены пониженные концентрации цитокинов IL-2, IL-4, IL-12(p70), IL-13, IL-17A, IFN2 α , sCD40L, CCL3/MIP-1 α , CCL7/MCP-3, CXCL1/GRO α , CXCL8/IL-8, CX3CL1/Fractalkine, EGF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB и VEGF-A. Выявлены достоверные различия в группах пациентов с различными стадиями фиброза печени в содержании цитокинов IL-6, IL-10, IL-12(p70), IL-27, sCD40L, CXCL9/MIG, CXCL-10/IP-10, M-CSF, PDGF-AA и PDGF-AB/BB. Корреляционный анализ выявил положительную связь между тяжестью фиброза печени и содержанием цитокинов IL-6, IL-27, TNF α , CXCL8/IL-8,

477 CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, а также M-CSF и отрицательную - между
478 тяжестью фиброза печени и содержанием цитокинов IL-12(p70), IFN2 α ,
479 sCD40L, CX3CL1/Fractalkine, EGF, PDGF-AA и PDGF-AB/BB. Таким образом,
480 была проведена оценка широкого спектра цитокинов в плазме крови больных
481 ХВГВ и выявлены факторы, вовлеченные в иммунопатогенез ХВГВ, в том
482 числе, значимые для формирования фиброза печени.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Сравнение содержания цитокинов в плазме крови у больных ХВГВ с различными степенями фиброза F0-1 (n=28), F2-3 (n=6), F4 (n=19) и у условно здоровых лиц. Для межгрупповых сравнений применяли критерий Краскела-Уоллиса. Направление стрелок указывает повышение, либо понижение уровня в первой группе, по сравнению со второй. Отличие с достоверностью $P < 0,05$ обозначено одной стрелкой, $P < 0,01$ – двумя, $P < 0,0001$ – тремя.

Table 1. Comparison of cytokine content in blood plasma in patients with chronic hepatitis B with different degrees of fibrosis F0-1 (n=28), F2-3 (n=6), F4 (n=19) and in conditionally healthy individuals (CHI). The Kruskal-Wallis test was used for intergroup comparisons. The direction of the arrows indicates an increase or decrease in the level in the first group compared to the second. The difference with reliability $P < 0.05$ is indicated by one arrow, $P < 0.01$ – by two, $P < 0.0001$ – by three.

ХВГВ CVHB	F2-3 / F0-1	F4 / F0-1	F4 / F2-3	F0-1 / УЗД F0-1 / CHI	F2-3 / УЗД F2-3 / CHI	F4 / УЗД F4 / CHI
IL-1 α				↓		
IL-1 β						↓
IL-2						↓↓
IL-4				↓↓		↓↓
IL-5				↓		
IL-6	↑	↑↑↑	↑		↑	↑↑↑
IL-10	↑↑	↑			↑	
IL-12(p40)						↑
IL-12(p70)		↓↓		↓↓		↓↓↓
IL-13				↓↓		↓

ЦИТОКИНЫ ПРИ ГЕПАТИТЕ В
CYTOKINES IN HEPATITIS B

IL-17A		↓		↓↓		↓↓
IL-27		↑↑↑		↑↑	↑↑	↑↑↑
IFN2α		↓	↓	↓		↓↓↓
IFNγ						
TNFα	↑	↑			↑	
sCD40L		↓↓			↓↓	↓↓↓
CCL2/ MCP-1						↑
CCL3/ MIP-1α				↓↓		↓
CCL7/ MCP-3				↓↓		
CCL11/ Eotaxin				↑↑	↑	↑↑↑
CCL22/ MDC				↑		
CXCL1/ GROα				↓↓		↓↓
CXCL8/IL-8		↑		↓↓		
CXCL9/MIG		↑↑		↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
CXCL10/ IP-10	↑↑	↑↑		↑↑	↑↑↑	↑↑↑
CX3CL1/ Fractalkine		↓		↓↓		↓↓
EGF		↓		↓↓↓	↓↓	↓↓↓
FGF-2						↓
M-CSF		↑↑			↑↑	↑↑↑
PDGF-AA		↓↓		↓↓	↓↓	↓↓↓

PDGF- AB/BB	↓	↓↓↓		↓↓	↓↓↓	↓↓↓
VEGF-A				↓↓		↓↓

Примечание: В таблице отсутствуют цитокины, для которых не обнаружено достоверных отличий по указанному критерию - IL-1RA, IL-7, IL-9, IL-15, IL-17E/ IL-25, IL-17F, IL-18, TNF β , CCL4/ MIP-1 β , Flt-3L, G-CSF, TGF α .

Note: The table does not include cytokines for which no reliable differences were found according to the specified criterion - IL-1RA, IL-7, IL-9, IL-15, IL-17E/ IL-25, IL-17F, IL-18, TNF β , CCL4/ MIP-1 β , Flt-3L, G-CSF, TGF α .

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между концентрациями цитокинов и стадиями фиброза печени при ХВГВ.

Table 2. Values of the correlation coefficient between cytokine concentrations and the severity of liver fibrosis in chronic hepatitis B.

	r	P
Интерлейкины, интерфероны и факторы некроза опухоли Interleukins, interferons and tumor necrosis factors		
IL-6	0,65	<0,0001
IL-10	0,30	0,029
IL-12(p70)	-0,44	0,001
IL-27	0,59	<0,0001
IFN2α	-0,31	0,024
TNFα	0,34	0,014
sCD40L	-0,40	0,003
Хемокины Chemokines		
CXCL8/IL-8	0,29	0,039
CXCL9/MIG	0,40	0,003
CXCL10/IP-10	0,42	0,002
CX3CL1/Fractalkine	-0,29	0,038
Факторы роста Growth factors		
EGF	-0,34	0,012
M-CSF	0,45	0,0007
PDGF-AA	-0,48	0,0002
PDGF-AB/BB	-0,54	<0,0001

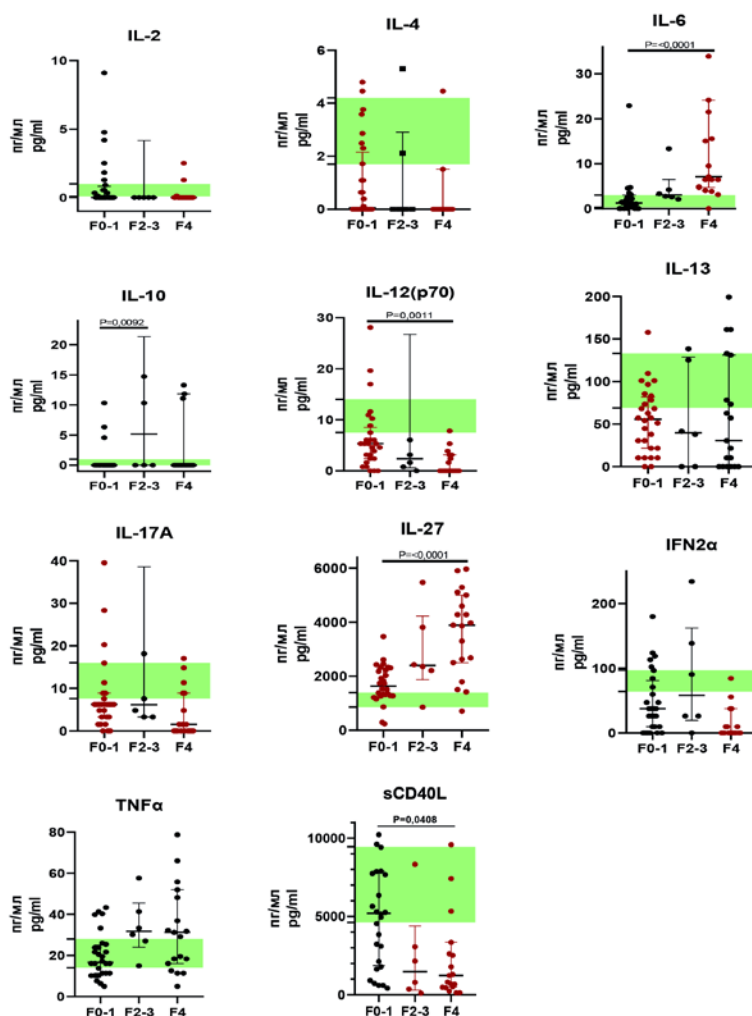
Примечание: В таблице отсутствуют цитокины, для которых не обнаружено достоверных отличий по указанному критерию - IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-12(p40), IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-17F, IL-18, IFN γ , TNF β , CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC, CXCL1/GRO α , FGF-2, Flt-3L, G-CSF, TGF α , VEGF-A.

Note: The table does not include cytokines for which no reliable differences were found according to the specified criterion - IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-12(p40), IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-17F, IL-18, IFN γ , TNF β , CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC, CXCL1/GRO α , FGF-2, Flt-3L, G-CSF, TGF α , VEGF-A.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Концентрации цитокинов: IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17-E/IL-25, IL-17F, IL-18, IL-27, IFN2 α , IFN γ , TNF α , TNF β , sCD40L в плазме крови больных ХВГВ с различными стадиями фиброза печени: F0-1 (n=28), F2-3 (n=6), F4 (n=19)

Figure 1. Concentrations of cytokines: IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17-E/IL-25, IL-17F, IL-18, IL-27, IFN2 α , IFN γ , TNF α , TNF β , sCD40L in the blood plasma of patients with chronic hepatitis B with different stages of liver fibrosis: F0-1 (n=28), F2-3 (n=6), F4 (n=19)

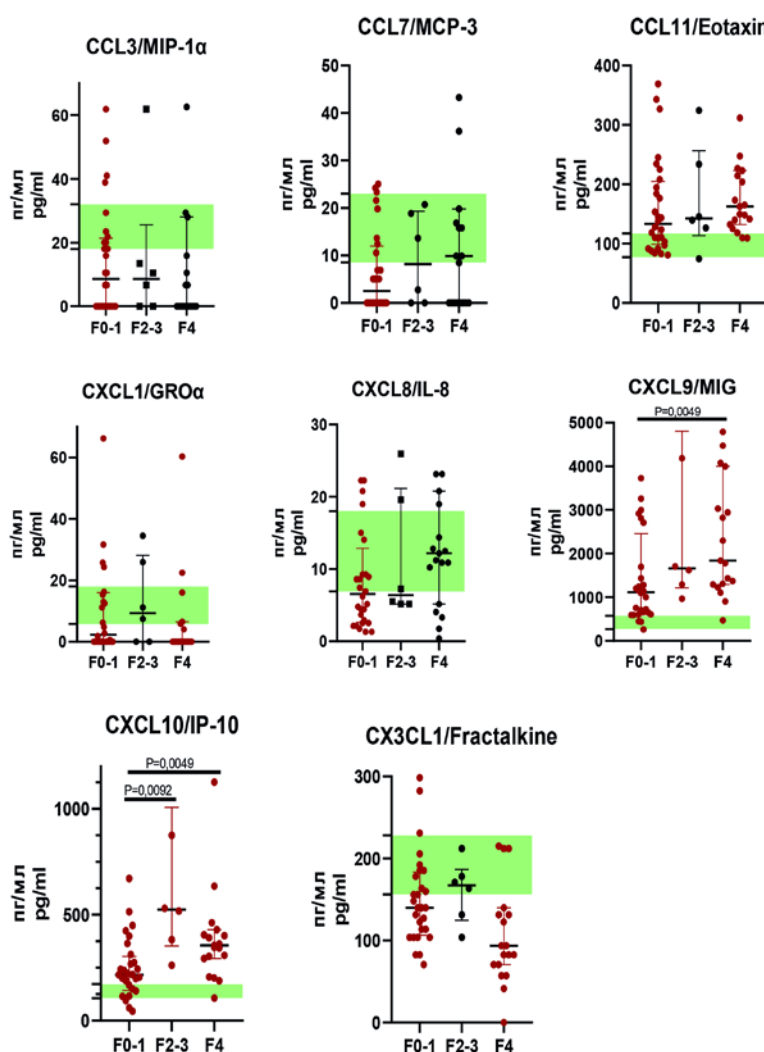


Примечание. Зеленая горизонтальная полоса обозначает межквартильный интервал (Q25–Q75) для условно здоровых лиц (n=32). Красным цветом выделены группы, которые продемонстрировали статистически значимые различия по сравнению с условно здоровыми лицами. Для межгрупповых сравнений применяли критерий Краскела-Уоллиса.

Note. The green horizontal bar indicates the interquartile range (Q25–Q75) for conditionally healthy individuals (n=32). The groups that demonstrated statistically significant differences compared to conditionally healthy individuals are highlighted in red. The Kruskal-Wallis test was used for intergroup comparisons.

Рисунок 2. Концентрации хемокинов CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC, CXCL1/GRO α , CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CX3CL1/Fractalkine в плазме крови больных ХВГВ с различными стадиями фиброза печени: F0-1 (n=28), F2-3 (n=6), F4 (n=19)

Figure 2. Concentrations of chemokines CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL22/MDC, CXCL1/GRO α , CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CX3CL1/Fractalkine in the blood plasma of patients with chronic hepatitis B with different stages of liver fibrosis: F0-1 (n=28), F2-3 (n=6), F4 (n=19)



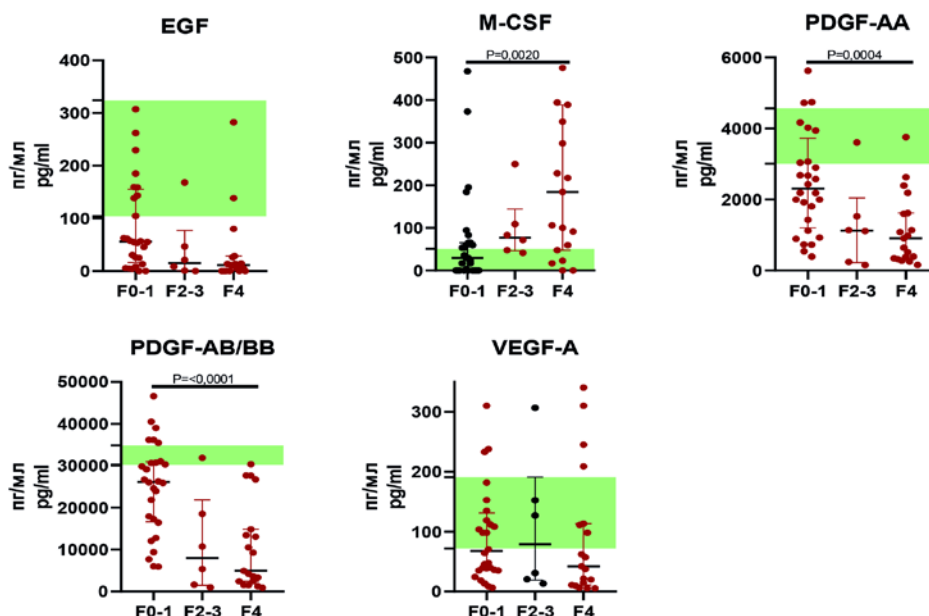
Примечание. Зеленая горизонтальная полоса обозначает межквартильный интервал (Q25–Q75) для условно здоровых лиц (n=32). Красным цветом

выделены группы, которые продемонстрировали статистически значимые различия по сравнению с условно здоровыми лицами. Для межгрупповых сравнений применяли критерий Краскела-Уоллиса.

Note. The green horizontal bar indicates the interquartile range (Q25–Q75) for conditionally healthy individuals (n=32). The groups that demonstrated statistically significant differences compared to conditionally healthy individuals are highlighted in red. The Kruskal-Wallis test was used for intergroup comparisons.

Рисунок 3. Концентрации ростовых факторов: EGF, FGF-2, Flt-3L, G-CSF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, TGF α , VEGF-A в плазме крови больных ХВГВ с различными стадиями фиброза печени: F0-1 (n=28), F2-3 (n=6), F4 (n=19)

Figure 3. Concentrations of growth factors: EGF, FGF-2, Flt-3L, G-CSF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, TGF α , VEGF-A in the blood plasma of patients with chronic hepatitis B with different stages of liver fibrosis: F0-1 (n=28), F2-3 (n=6), F4 (n=19)



Примечание. Зеленая горизонтальная полоса обозначает межквартильный интервал (Q25–Q75) для условно здоровых лиц (n=32). Красным цветом

выделены группы, которые продемонстрировали статистически значимые различия по сравнению с условно здоровыми лицами. Для межгрупповых сравнений применяли критерий Краскела-Уоллиса.

Note. The green horizontal bar indicates the interquartile range (Q25–Q75) for conditionally healthy individuals (n=32). The groups that demonstrated statistically significant differences compared to conditionally healthy individuals are highlighted in red. The Kruskal-Wallis test was used for intergroup comparisons.

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Бацунов Олег Константинович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

лаборант кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия;

адрес: 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14;

телефон: +79062276857;

e-mail: batsunov@gmail.com

Batsunov Oleg Konstantinovich, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; assistant of the Department of immunology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

address: 197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str. 14 ;

telephone: +79062276857;

e-mail: batsunov@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Арсентьева Н.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, доцент кафедры иммунологии;

Arsentieva Natalia Alexandrovna, PhD in Biological sciences, senior researcher laboratory of molecular immunology, associate professor of the Department of immunology;

Любимова Н.Е., к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Lyubimova Natalia Evgenevna, PhD in Biological sciences, researcher laboratory of molecular immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Зыонг Дык Чонг, врач-инфекционист отдела эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Duong Duc Trong., infectious disease doctor of the Department of epidemiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Басина В.В., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

Basina Valentina Vladimirovna, PhD in Medical sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of Adults and Epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Эсауленко Е.В., д.м.н., профессор, заведующая лабораторией вирусных ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

Esaulenko Elena Vladimirovna, MD, professor, Head of the Laboratory of Viral Hepatitis, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Department of Infectious Diseases of Adults and Epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

Тотолян А.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; Заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия; **Totolian Areg Artemovich**, Academician of Russian Academy of Science, MD, professor; Head of Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Chair of Department of Immunology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

Блок 3. Метаданные статьи

ОЦЕНКА УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
СТАДИЯХ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

CYTOKINE LEVELS IN BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH CHRONIC
VIRAL HEPATITIS B AT VARIOUS STAGES OF LIVER FIBROSIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЦИТОКИНЫ ПРИ ГЕПАТИТЕ В

CYTOKINES IN HEPATITIS B

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, фиброз печени,
иммунопатогенез, цитокины, хемокины, факторы роста.

Keywords: хронический вирусный гепатит В, фиброз печени,
иммунопатогенез, цитокины, хемокины, факторы роста.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 18,

количество таблиц – 2,

количество рисунков – 3.

22.06.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1	Арсентьева Н. А., Бацунов О. К., Любимова Н. Е., Басина В.В., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Профиль цитокинов плазмы крови больных хроническим вирусным гепатитом С // Медицинская иммунология. 2024. Т. 26, № 6. С. 1235-1248	Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Lyubimova N.E., Basina V.V., Esaulenko E.V., Totolian A.A. Cytokine profiling of plasma in patients with viral hepatitis C. Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia). 2024, vol. 26, no. 6, pp. 1235-1248. (In Russ.)	doi: 10.15789/1563-0625-CPO-3117
2	Бацунов О.К., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Эсауленко Е.В., Семенов А.В., Тотолян А.А. Содержание некоторых цитокинов и хемокинов в крови пациентов с хроническим гепатитом В на ранних стадиях фиброза печени. Медицинская иммунология. 2020. Т. 22, № 6. С. 291-300	Batsunov O.K., Arsentieva N.A., Lyubimova N.E., Esaulenko E.V., Semenov A.V., Totolyan A.A. Content of certain cytokines and chemokines in blood of patients with chronic hepatitis B in the early stages of liver fibrosis. Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology	doi: 10.15789/1563-0625-COC-1964

		(Russia). 2020, vol. 22, no. 2, pp. 291-300. (In Russ.)	
3	Всемирная организация здравоохранения. Гепатит В		URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b
4	Ефремова Н.А., Грешнякова В.А., Горячева Л.Г., Современные представления о патогенетических механизмах фиброза печени // Журнал инфектологии, 2023. Т. 15, №1, С. 16-24	Efremova N.A., Greshnyakova V.A., Goryacheva L.G. Modern concepts on pathogenetic mechanisms of liver fibrosis. Zhurnal infektologii = Journal of Infectology, 2023, vol. 15, no. 1, pp. 16-24. (In Russ.)	doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-1-16-24
5	Ивкова А.Н., Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Фиброз печени: от теории к практике // Лечебное дело, 2003, №1, С. 60-70	Ivkova A.N., Nikitin I.G., Storojakov G.I. Liver fibrosis: from theory to practice. Lechebnoe delo = The Journal Of General Medicine, 2003, no. 1, pp. 60-70. (In Russ.)	URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_17301823_98464333.pdf

6	Острый и хронический вирусный гепатит в России		URL: https://tass.ru/infographics/9925
7	Семенов А.В., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Тюленев С.В., Басина В.В., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Роль цитокинов и хемокинов в лабораторной диагностике хронического вирусного гепатита С, Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т. 60, № 8 С. 45–51	Semenov A.V., Arsentieva N.A., Lubimova N.E., Tulienev S.V., Basina V.V., Esaulenko E.V., Totolyan A.A. The role of cytokines and hemokines in laboratory diagnostic of chronic viral hepatitis C. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika= Clinical laboratory diagnostics (Russia). 2015, vol. 60, no. 8, pp. 45-51. (In Russ.)	URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_24157097_38014809.pdf
8	Эсауленко Е.В., Басина В.В., Новак К.Е., Иброхимова А.Д., Прийма Е.Н., Скворода В.В. Хронические вирусные гепатиты: осложнения и исходы. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный	Esaulenko E.V., Basina V.V., Novak K.E., Ibrohimova A.D., Priyma E.N., Skvoroda V.V. Chronic viral hepatitis: complications and outcomes. Saint Petersburg: Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2024. 60 p.	https://elibrary.ru/item.asp?id=67884716

	педиатрический медицинский университет, 2024. 60 с.		
9	Эсауленко Е.В., Лялина Л.В., Останкова Ю.В., Трифонова Г.Ф., Беляков Н.А., Иброхимова А.Д., Скворода В.В., Зоткин Н.Н., Кузин С.Н., Клушкина В.В., Кудрявцева Е.Н., Корабельникова М.И. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 2024. 196 с.	Esaulenko E.V., Lyalina L.V., Ostankova U.V., Trifonova G.F., Belyakov N.A., Ibrohimova A.D., Skvoroda V.V., Zotkin N.N., Kuzin S.N., Klushkina V.V., Kudryavtseva E.N., Korabelnikova M.I. Viral hepatitis in the Russian Federation. Saint Petersburg: Saint-Petersburg Pasteur Institute, 2024. 196 p.	URL: https://www.pasteurorg.ru/files/materials/news/2025/_VirHep_v_RF_2024_.pdf
10	Эсауленко Е.В., Лялина Л.В., Семенов А.В., Трифонова Г.Ф., Бушманова А.Д., Скворода В.В., Иванова Н.В., Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Комарова С.В. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический	Esaulenko E.V., Lyalina L.V., Semenov A.V., Trifonova G.F., Bushmanova A.D., Skvoroda V.V., Ivanova N.V., Chulanov V.P., Pimenov N.N., Komarova S.V. Viral hepatitis in the Russian Federation:	URL: https://www.pasteurorg.ru/files/materials/photo/2020/VirHep2018.pdf

	обзор, 11 выпуск. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 2018. 112 с.	Analytical review, issue 11. Saint Petersburg: Saint-Petersburg Pasteur Institute, 2018. 112 p.	
11	Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Дземова А.А., Лялина Л.В., Цинзерлинг В.А., Федуняк И.П. Вирусные циррозы печени: клинический профиль современного пациента, танатогенез и патоморфология // Инфекционные болезни. 2023. Т. 21, № 1. С. 70-79	Esaulenko E.V., Novak K.E., Dzemova A.A., Lyalina L.V., Tsinkerling V.A., Fedunyak I.P. Virus-related liver cirrhosis: clinical profile of a patient, thanatogenesis, and pathomorphology. Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases (Russia).2023, vol. 21, no. 1, pp. 70-79. (In Russ.)	doi: 10.20953/1729-9225-2023-1-70-78
12	Alvarez R.H., Kantarjian H.M., Cortes J.E. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. Mayo Clin. Proc., 2006, vol. 81, no. 9, pp. 1241–1257		doi:10.4065/81.9.1241

13	Amsden H., Kourko O., Roth M., Gee K. Antiviral Activities of Interleukin-27: A Partner for Interferons? Front. Immunol., 2022, no. 13:902853		doi: 10.3389/fimmu.2022.902853
14	Andres-Martin F, James C, Catalfamo M. IL-27 expression regulation and its effects on adaptive immunity against viruses. Front Immunol. 2024, no. 15:1395921.		doi: 10.3389/fimmu.2024.1395921
15	Angiolillo A.L., Sgadari C., Taub D.D., Liao F., Farber J.M., Maheshwari S., Kleinman H.K., Reaman G.H., Tosato G. Human interferon-inducible protein 10 is a potent inhibitor of angiogenesis in vivo. J. Exp. Med., 1995, vol. 182, no. 1, pp. 155-162.		doi: 10.1084/jem.182.1.155
16	Aoyama T., Inokuchi S., Brenner D.A., Seki E. CX3CL1-CX3CR1 interaction prevents carbon tetrachloride-induced liver inflammation and		doi: 10.1002/hep.23795

	fibrosis in mice. Hepatology, 2010, vol. 52, no. 4, pp. 1390-1400.		
17	Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Batsunov O.K., Lyubimova N.E., Basina V.V., Esaulenko E.V., Totolian A.A. CX3CL1/Fractalkine: A Potential Biomarker for Liver Fibrosis in Chronic HBV Infection. Curr. Issues. Mol. Biol., 2024, vol. 46, no. 9, pp. 9948-9957.		doi: 10.3390/cimb46090593
18	Asrani, S.K., Devarbhavi, H., Eaton, J. Kamath, P.S. Burden of liver diseases in the world. J. Hepatol. 2019, vol. 70, no. 1, pp. 151–171.		doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
19	Bai Q., An J., Wu X., Wu X., You H., Ma H., Liu T., Gao N., Jia J. HBV promotes the proliferation of hepatic stellate cells via the PDGF-B/PDGFR- β signaling pathway in vitro. Int. J. Mol. Med., 2012, vol. 30, no. 6, pp. 1443-1450		doi: 10.3892/ijmm.2012.1148

20	Batten M., Ramamoorthi N., Kljavin N.M., Ma C.S., Cox J.H., Dengler H.S., Danilenko D.M., Caplazi P., Wong M., Fulcher D.A., Cook M.C., King C., Tangye S.G., de Sauvage F.J., Ghilardi N. IL-27 supports germinal center function by enhancing IL-21 production and the function of T follicular helper cells. J. Exp. Med., 2010, vol. 207, no. 13, pp. 2895-2906		doi: 10.1084/jem.20100064
21	Bazan J.F., Bacon K.B., Hardiman G., Wang W., Soo K., Rossi D., Greaves D.R., Zlotnik A., Schall T.J. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. Nature, 1997, vol. 385, no. 6617, pp. 640-644		doi: 10.1038/385640a0
22	Berlanga-Acosta J., Gavidondo-Cowley J., López-Saura P., González-López T., Castro-Santana M.D., López-Mola E., Guillén-Nieto G., Herrera-Martinez L. Epidermal growth		doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00622.x

	factor in clinical practice - a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. Int. Wound J., 2009, vol. 6, no. 5, pp. 331-346		
23	Bender H., Wiesinger M.Y., Nordhoff C., Schoenherr C., Haan C., Ludwig S., Weiskirchen R., Kato N., Heinrich P.C., Haan S. Interleukin-27 Displays Interferon-Gamma-Like Functions in Human Hepatoma Cells and Hepatocytes. Hepatology, 2009, vol. 50, no. 2, pp. 585–591		doi: 10.1002/hep.22988
24	Boersma B., Poinot H., Pommier A. Stimulating the Antitumor Immune Response Using Immunocytokines: A Preclinical and Clinical Overview. Pharmaceutics 2024, vol. 16, no. 8, p. 974		doi: 10.3390/pharmaceutics16080974

25	Booth V., Keizer D.W., Kamphuis M.B., Clark-Lewis I., Sykes B.D. The CXCR3 binding chemokine IP-10/CXCL10: structure and receptor interactions. <i>Biochemistry</i> , 2002, vol. 41, no. 33, pp. 10418–10425		doi:10.1021/bi026020q
26	Buonomo E.L., Mei S., Guinn S.R., Leo I.R., Peluso M.J., Nolan M.A., Schildberg F.A., Zhao L., Lian C., Xu S., Misdraji J., Kharchenko P.V., Sharpe A.H. Liver stromal cells restrict macrophage maturation and stromal IL-6 limits the differentiation of cirrhosis-linked macrophages. <i>J. Hepatol.</i> , 2022, vol. 76, no. 5, pp. 1127–1137		doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.036
27	Cao S., Pan Y., Tang J., Terker A.S., Arroyo Ornelas J.P., Jin G.N., Wang Y., Niu A., Fan X., Wang S., Harris R.C., Zhang M.Z. EGFR-mediated activation of adipose tissue		doi: 10.1038/s41467-022-32348-3

	macrophages promotes obesity and insulin resistance. Nat. Commun., 2022, vol.13, no. 1, p. 4684		
28	Chen J., Zeng F., Forrester S.J., Eguchi S., Zhang M.Z., Harris R.C. Expression and Function of the Epidermal Growth Factor Receptor in Physiology and Disease. Physiol. Rev., 2016, vol. 96, no. 3, pp. 1025-1069		doi: 10.1152/physrev.00030.2015
29	Chen X., Yang Y., Sun S., Liu Q., Yang Y., Jiang L. CX3C chemokine: Hallmarks of fibrosis and ageing. Pharmacol. Res., 2024, no. 208:107348		doi: 10.1016/j.phrs.2024.107348
30	Del Giudice M., Gangestad S.W. Rethinking. IL-6 and CRP: why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. Brain Behav. Immun. 2018, vol. 70, pp. 61–75		doi: 10.1016/j.bbi.2018.02.013

31	Dembiński A., Warzecha Z., Konturek P.C., Ceranowicz P., Stachura J., Tomaszewska R., Konturek S.J. Epidermal growth factor accelerates pancreatic recovery after caerulein-induced pancreatitis. Eur. J. Pharmacol., 2000, vol. 398, no. 1, pp. 159-168		doi: 10.1016/s0014-2999(00)00301-0
32	Dufour J.H., Dziejman M., Liu M.T., Leung J.H., Lane T.E., Luster A.D. IFN-gamma-inducible protein 10 (IP-10; CXCL10)-deficient mice reveal a role for IP-10 in effector T cell generation and trafficking. Journal of Immunology, 2002, vol. 168, no. 7, pp. 3195–3204		doi:10.4049/jimmunol.168.7.3195
33	Elpek, G.O. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. World J. Gastroenterol. 2014, vol. 20, no. 23, pp. 7260–7276		doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7260

34	Girdler N.M., McGurk M., Aqual S., Prince M. The effect of epidermal growth factor mouthwash on cytotoxic-induced oral ulceration. A phase I clinical trial. Am. J. Clin. Oncol., 1995, vol. 18, no. 5, pp. 403-406		doi: 10.1097/00000421-199510000-00009
35	Guzzo C., Jung M., Graveline A., Banfield B.W., Gee K. IL-27 Increases BST-2 Expression in Human Monocytes and T Cells Independently of Type I IFN. Sci. Rep., 2012, vol. 2, p. 974		doi: 10.1038/srep00974
36	Gubler, U., Chua, A.O., Schoenhaut, D.S., Dwyer, C.M., McComas, W., Motyka, R., Nabavi, N., Wolitzky, A.G., Quinn, P.M., Familletti, P.C. Coexpression of Two Distinct Genes Is Required to Generate Secreted Bioactive Cytotoxic Lymphocyte Maturation		doi: 10.1073/pnas.88.10.4143

	Factor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1991, vol. 88, no. 10, pp. 4143–4147		
37	Hassan G.S., Salti S., Mourad W. Novel Functions of Integrins as Receptors of CD154: Their Role in Inflammation and Apoptosis. Cells, 2022, vol. 11, no. 11, p. 1747		doi: 10.3390/cells11111747
38	Iredale, J.P. Models of liver fibrosis: Exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. J. Clin. Investig. 2007, vol. 117, no. 3, pp. 539–548		doi: 10.1172/JCI30542
39	Kindstedt E., Holm C.K., Sulniute R., Martinez-Carrasco I., Lundmark R., Lundberg P. CCL11, a novel mediator of inflammatory bone resorption. Sci. Rep., 2017, vol. 7, no.1, p. 5334		doi: 10.1038/s41598-017-05654-w
40	Kocabayoglu P., Lade A., Lee Y.A., Dragomir A.C., Sun X., Fiel M.I., Thung S., Aloman C.,		doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.03

	Soriano P., Hoshida Y., Friedman S.L. β -PDGF receptor expressed by hepatic stellate cells regulates fibrosis in murine liver injury, but not carcinogenesis. J. Hepatol., 2015, vol. 63, no. 1, pp. 141-147		
41	Kong M., Dong W., Kang A., Kuai Y., Xu T., Fan Z., Shi L., Sun D., Lu Y., Li Z., Xu Y. Regulatory role and translational potential of CCL11 in liver fibrosis. Hepatology, 2023, vol. 78, no. 1, pp. 120-135		doi: 10.1097/HEP.00000000000000287
42	Konturek J.W., Brzozowski T., Konturek S.J.. Epidermal growth factor in protection, repair, and healing of gastroduodenal mucosa. J. Clin. Gastroenterol., 1991, vol. 13, no. 1, pp. 88-97		doi: 10.1097/00004836-199112001-00015
43	Kourko O., Seaver K., Odoardi N., Basta S., Gee K. IL-27, IL-30, and IL-35: A Cytokine		doi: 10.3389/fonc.2019.00969

	Triumvirate in Cancer. Front Oncol., 2019, vol. 9, p. 969		
44	Krenkel O., Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. Nat. Rev. Immunol. 2017, vol. 17, no. 5, pp. 306-321		doi: 10.1038/nri.2017.11
45	Lederman S., Yellin M.J., Cleary A.M., Pernis A., Inghirami G., Cohn L.E., Covey L.R., Lee J.J., Rothman P., Chess L. T-BAM/CD40-L on helper T lymphocytes augments lymphokine-induced B cell Ig isotype switch recombination and rescues B cells from programmed cell death. J. Immunol., 1994, vol. 152, no. 5, pp. 2163–2171		doi:10.4049/jimmunol.152.5.2163
46	Lederman S., Yellin M.J., Krichevsky A., Belko J., Lee J.J., Chess L. Identification of a novel surface protein on activated CD4+ T cells that induces contact-dependent B cell		doi:10.1084/jem.175.4.1091

	differentiation (help). J. Exp. Med., 1992, vol. 175, no. 4, pp. 1091–1101		
47	Lee F.Y., Lu R.H., Tsai Y.T., Lin H.C., Hou M.C., Li C.P., Liao T.M., Lin L.F., Wang S.S., Lee S.D. Plasma interleukin-6 levels in patients with cirrhosis. Relationship to endotoxemia, tumor necrosis factor-alpha, and hyperdynamic circulation. Scand. J. Gastroenterol., 1996, vol. 31, no. 5, pp. 500-505		doi: 10.3109/00365529609006772
48	Li M.H., Lu Y., Zhang L., Wang X.Y., Ran C.P., Hao H.X., Zhang D., Qu X.J., Shen G., Wu S.L., Cao W.H., Qi T.L., Liu R.Y., Hu L.P., Chang M., Hua W.H., Liu S.A., Wan G., Xie Y. Association of Cytokines with Alanine Aminotransferase, Hepatitis B Virus Surface Antigen and Hepatitis B Envelope Antigen		doi: 10.4103/0366-6999.237394

	Levels in Chronic Hepatitis B. Chin. Med. J. (Engl), 2018, vol. 131, no. 15, pp. 1813-1818		
49	Liu L., Cao Z., Chen J., Li R., Cao Y., Zhu C., Wu K., Wu J., Liu F., Zhu Y. Influenza a Virus Induces Interleukin-27 Through Cyclooxygenase-2 and Protein Kinase a Signaling. J. Biol. Chem., 2012, vol. 287, no. 15, pp. 11899–11910		doi: 10.1074/jbc.M111.308064
50	Llovet, J.M., Zucman-Rossi, J., Pikarsky, E., Sangro, B., Schwartz, M., Sherman, M., Gores, G. Hepatocellular carcinoma. Nat. Rev. Dis. Primers 2016, vol. 2, pp. 16-18		doi: 10.1038/nrdp.2016.18
51	Mackenzie F., Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. Development, 2012, vol. 139, no. 8, pp. 1371-1380		doi: 10.1242/dev.072348
52	Murugaiyan G., Mittal A., Lopez-Diego R., Maier L.M., Anderson D.E., Weiner H.L. IL-27		doi: 10.4049/jimmunol.0900568

	is a key regulator of IL-10 and IL-17 production by human CD4+ T cells. J. Immunol., 2009, vol. 183, no. 4, pp. 2435-2443		
53	Orofiamma L.A., Vural D., Antonescu C.N. Control of cell metabolism by the epidermal growth factor receptor. Biochim. Biophys. acta. Mol. Cell Res., 2022, vol. 1869, no. 12:119359		doi: 10.1016/j.bbamcr.2022.119359
54	Pellicoro A., Ramachandran P., Iredale J.P., Fallowfield J.A. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. Nat. Rev. Immunol., 2014, vol. 14, no. 3, pp. 181-194		doi:10.1038/nri3623
55	Pflanz S., Timans J.C., Cheung J., Rosales R., Kanzler H., Gilbert J., Hibbert L., Churakova T., Travis M., Vaisberg E., Blumenschein W.M., Mattson J.D., Wagner J.L., To W., Zurawski S., McClanahan T.K., Gorman D.M.,		doi: 10.1016/s1074-7613(02)00324-2

	Bazan J.F., de Waal Malefyt R., Rennick D., Kastelein R.A. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4 ⁺ T cells. <i>Immunity</i> . 2002, vol. 16, no. 6, pp. 779-790		
56	Pierce G.F., Mustoe T.A., Altmann B.W., Deuel T.F., Thomason A. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. <i>J. Cell Biochem.</i> , 1991, vol. 45, no. 4, pp. 319-326		doi: 10.1002/jcb.240450403
57	Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. <i>Lancet</i> . 1997, vol. 349, no. 9055, pp. 825-832		doi: 10.1016/s0140-6736(96)07642-8
58	Pratumchai I., Zak J., Huang Z., Min B., Oldstone M.B.A., Teijaro J.R. B cell-derived IL-27 promotes control of persistent LCMV		doi: 10.1073/pnas.2116741119

	infection. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2022, vol. 119, no. 3:e2116741119		
59	Preisser L., Miot C., Le Guillou-Guillemette H., Beaumont E., Foucher E.D., Garo E., Blanchard S., Frémaux I., Croué A., Fouchard I., Lunel-Fabiani F., Boursier J., Roingeard P., Calès P., Delneste Y., Jeannin P. IL-34 and macrophage colony-stimulating factor are overexpressed in hepatitis C virus fibrosis and induce profibrotic macrophages that promote collagen synthesis by hepatic stellate cells. Hepatology, 2014, vol. 60, no. 6, pp. 1879-1890		doi: 10.1002/hep.27328
60	Radmanić L., Zidovec-Lepej S. The Role of Stem Cell Factor, Epidermal Growth Factor and Angiopoietin-2 in HBV, HCV, HCC and NAFLD. Life (Basel), 2022, vol. 12, no. 12, p. 2072		doi: 10.3390/life12122072

61	Remmler J., Schneider C., Treuner-Kaueroff T., Bartels M., Seehofer D., Scholz M., Berg T., Kaiser T. Increased level of interleukin 6 associates with increased 90-day and 1-year mortality in patients with end-stage liver disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2018, vol. 16, no. 5, pp. 730-737		doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.017
62	Ribeiro C.R.A., Beghini D.G., Lemos A.S., Martinelli K.G., de Mello V.D.M., de Almeida N.A.A., Lewis-Ximenez L.L., de Paula V.S. Cytokines profile in patients with acute and chronic hepatitis B infection. Microbiol. Immunol., 2022, vol. 66, no. 1, pp. 31-39		doi: 10.1111/1348-0421.12947
63	Roehlen N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. Cells. 2020, vol. 9, no. 4, p. 875		doi:10.3390/cells9040875

64	Rose-John S. The soluble interleukin 6 receptor: advanced therapeutic options in inflammation. Clin. Pharmacol. Ther. 2017, vol. 102, no. 4, pp. 591-598		doi: 10.1002/cpt.782
65	Rubinstein A., Kudryavtsev I., Arsentieva N., Korobova Z.R., Isakov D., Totolian A.A. CXCR3-Expressing T Cells in Infections and Autoimmunity. Front. Biosci. (Landmark Ed.), 2024, vol. 29, no. 8, p. 301		doi: 10.31083/j.fbl2908301
66	Sauter K.A., Pridans C., Sehgal A., Tsai Y.T., Bradford B.M., Raza S., Moffat L., Gow D.J., Beard P.M., Mabbott N.A., Smith L.B., Hume D.A. Pleiotropic effects of extended blockade of CSF1R signaling in adult mice. J. Leukoc. Biol., 2014, vol. 96, no. 2, pp. 265–274		doi: 10.1189/jlb.2A0114-006R
67	Schoenborn J.R., Wilson C.B. Regulation of Interferon- γ during innate and adaptive immune		doi:10.1016/s0065-2776(07)96002-2

	responses. <i>Advances in Immunology</i> , 2007, vol. 96, pp. 141–101		
68	Schumacher N., Yan K., Gandraß M., Müller M., Krisp C., Häsler R., Carambia A., Nofer J.R., Bernardes J.P., Khouja M., Thomsen I., Chalupsky K., Bolik J., Hölscher C., Wunderlich T., Herkel J., Rosenstiel P., Schramm C., Schlüter H., Renné T., Mittrücker H.W., Rose-John S., Schmidt-Arras D. Cellautonomous hepatocyte-specific GP130 signaling is sufficient to trigger a robust innate immune response in mice. <i>J. Hepatol.</i> , 2021, vol. 74, no. 2, pp. 407–418		doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.021
69	Seki E., Schwabe R.F. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways. <i>Hepatology</i> , 2015, vol. 61, no. 3, pp. 1066-1079		doi:10.1002/hep.27332

70	Shoji H., Yoshio S., Mano Y., Kumagai E., Sugiyama M., Korenaga M., Arai T., Itokawa N., Atsukawa M., Aikata H., Hyogo H., Chayama K., Ohashi T., Ito K., Yoneda M., Nozaki Y., Kawaguchi T., Torimura T., Abe M., Hiasa Y., Fukai M., Kamiyama T., Taketomi A., Mizokami M., Kanto T. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Sci. Rep., 2016, no. 6:28814		doi: 10.1038/srep28814
71	Stockmann C., Doedens A., Weidemann A., Zhang N., Takeda N., Greenberg J.I., Cheres D.A., Johnson R.S. Deletion of vascular endothelial growth factor in myeloid cells accelerates tumorigenesis. Nature, 2008, vol. 456, no. 7223, pp. 814-818		doi: 10.1038/nature07445

72	Tokunaga R., Zhang W., Naseem M., Puccini A., Berger M.D., Soni S., McSkane M., Baba H., Lenz H.J. CXCL9, CXCL10, CXCL11/CXCR3 axis for immune activation - A target for novel cancer therapy. Cancer Treat. Rev., 2018, vol. 63, pp. 40-47		doi: 10.1016/j.ctrv.2017.11.007
73	Wang C., Wang J., Zhu Z., Hu J., Lin Y. Spotlight on pro-inflammatory chemokines: regulators of cellular communication in cognitive impairment. Front. Immunol., 2024, no. 15:1421076		doi: 10.3389/fimmu.2024.1421076
74	Wang M.J., Zhang H.L., Chen F., Guo X.J., Liu Q.G., Hou J. The double-edged effects of IL-6 in liver regeneration, aging, inflammation, and diseases. Hematol Oncol. 2024, vol. 13, no. 1, p. 62		doi: 10.1186/s40164-024-00527-1

75	72. Wang Y.Q., Cao W.J., Gao Y.F., Ye J., Zou G.Z. Serum interleukin-34 level can be an indicator of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. World J. Gastroenterol., 2018, vol. 24, no. 12, pp. 1312-1320		doi: 10.3748/wjg.v24.i12.1312
76	Warzecha Z., Kownacki P., Ceranowicz P., Dembinski M., Cieszkowski J., Dembinski A. Ghrelin accelerates the healing of oral ulcers in non-sialoadenectomized and sialoadenectomized rats. J. Physiol. Pharmacol., 2013, vol. 64, no. 5, pp. 657-668		PMID: 24304579 URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24304579/
77	Weston C.J., Zimmermann H.W., Adams D.H. The role of myeloid-derived cells in the progression of liver disease. Front Immunol. 2019, vol. 10, p. 893		doi: 10.3389/fimmu.2019.00893

78	Xiang C., Li H., Tang W. Targeting CSF-1R represents an effective strategy in modulating inflammatory diseases. Pharmacol. Res., 2023, no. 187:106566		doi: 10.1016/j.phrs.2022.106566
79	Yakut M., Özkan H., Karakaya M.F., Erdal H. Diagnostic and prognostic role of serum interleukin-6 in malignant transformation of liver cirrhosis. Euroasian. J. Hepatogastroenterol. 2018, vol. 8, no. 1, pp. 23-30		doi: 10.5005/jp-journals-10018-1253
80	Zhou, W.C., Zhang, Q.B., Qiao, L. Pathogenesis of liver cirrhosis. World J. Gastroenterol. 2014, vol. 20, no. 23, pp. 7312–7324		doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7312