

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В**Е.Н. Усыченко, Е.М. Усыченко, Ю.И. Бажора, В.А. Гудзь**

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Ключевые слова:*хронический гепатит В, полиморфизм генов, фиброз печени, клеточный иммунитет.**Буковинский медицинский вестник. Т.23, № 1 (89). С. 93-100.***DOI:***10.24061/2413-0737.XXIII.1.19.2019.14***E-mail:** *usichenko2006@gmail.com***Цель работы** — провести комплексную оценку иммуногенетических и биохимических показателей у больных ХГВ, проживающих в Одесском регионе.**Материал и методы.** Обследован 41 больной хроническим гепатитом В. Определены традиционные биохимические и иммунологические показатели, содержание цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, TNF α и полиморфизм генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, TNF α .**Результаты.** Для оценки взаимосвязи непараметрических и параметрических показателей (изменений иммунологического статуса, биохимических показателей и цитокинового профиля) больные были разделены на группы в соответствии с выявленными полиморфизмами генов цитокинов. С применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена установлены определенные связи. У пациентов с гомозиготным полиморфизмом СС ИЛ-4 отмечались более выраженные изменения цитокинового профиля, иммунологического статуса и более высокий уровень активности АлАт и АсАт.**Выводы.** Выявленная взаимосвязь уровня АлАт и АсАт, показателей иммунологического статуса и цитокинового профиля с определенными генотипами TNF α и ИЛ-4 позволяет предположить генетическую предрасположенность определенных больных ХГВ к более тяжелому течению. Полученная информация может быть применена как один из дополнительных критериев активности воспалительных изменений печеночной ткани.**Ключові слова:***хронічний гепатит В, поліморфізм генів, фіброз печінки, клітинний імунітет.**Буковинський медичний вісник. Т.23, № 1 (89). С. 93-100.***ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОГЕНЕТИЧНОГО ПРОФІЛЮ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В****К.М. Усиченко, О.М. Усиченко, Ю.І. Бажора, В.А. Гудзь****Мета роботи** — провести комплексну оцінку імуногенетичних і біохімічних показників у хворих на ХГВ, які проживають в Одеському регіоні.**Матеріал і методи.** Обстежений 41 хворий на хронічний гепатит В. Визначено традиційні біохімічні та імунологічні показники, вміст цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10, TNF α та поліморфізм генів цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10, TNF α .**Результати.** Для оцінки взаємозв'язку непараметричних та параметричних показників (змін імунологічного статусу, біохімічних показників та цитокінового профілю) хворі були розподілені на групи відповідно до виявлених поліморфізмів генів цитокінів. Із застосуванням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена встановлені певні зв'язки. У пацієнтів з гомозиготним поліморфізмом СС ІЛ-4 відзначалися більш виразні зміни цитокінового профілю, імунологічного статусу і більш високий рівень активності АлАТ і АсАТ.**Висновки.** Виявлений взаємозв'язок рівня АлАТ і АсАт, показників імунологічного статусу та цитокінового профілю з певними генотипами TNF α та ІЛ-4 дозволяє припустити генетичну схильність певних хворих

Оригінальні дослідження

на ХГВ до більш тяжкого перебігу. Отримана інформація може бути застосована як один із додаткових критеріїв визначення активності запальних змін печінкової тканини.

Keywords: chronic hepatitis B, gene polymorphism, liver fibrosis, cellular immunity.

Bukovinian Medical Herald. V.23, № 1 (89). P. 93-100.

THE FEATURES OF IMMUNOGENETIC PROFILE AND BIOCHEMICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

E.N. Usychenko, E.M. Usychenko, Yu.I. Bazhora, V.A. Hutz

The aim of the work is to conduct a comprehensive assessment of immunogenetic and biochemical parameters in patients with chronic hepatitis B living in the Odessa region.

Material and methods. A total of 41 patients with chronic hepatitis B were examined. The traditional biochemical and immunological parameters, the content of cytokines IL-4, IL-10, TNF α and the gene polymorphism of cytokines IL-4, IL-10, TNF α were determined.

Results. To assess the relationship of non-parametric and parametric indicators (changes in the immunological status, biochemical parameters and cytokine profile), the patients were divided into groups in accordance with the identified polymorphisms of cytokine genes. With the use of the Spearman's rank correlation coefficient, certain relationships have been established. In patients with homozygous SS polymorphism of IL-4, more pronounced changes in the cytokine profile, immunological status and a higher level of ALA and AsAt activity were noted.

Conclusions. The revealed relationship between the ALA and Asat levels, the immunological status and cytokine profile indicators with certain TNF α and IL-4 genotypes suggests a genetic predisposition of certain patients with chronic hepatitis B to a more severe course. The information obtained can be applied as one of the additional criteria for the activity of inflammatory changes in the liver tissue.

Введение. Несмотря на определенные достижения в вопросах диагностики, лечения и профилактики HBV-инфекции, хронический гепатит В продолжает оставаться одной из важнейших проблем для здоровья человека. По данным ВОЗ в мире вирусом гепатита В инфицировано более 450 миллионов человек, в то время как больные ХГС составляют 170 миллионов [1, 2, 3].

Хронический вирусный гепатит В (ХГВ) является одной из главных причин диффузных заболеваний печени. Кроме того, у больных ХГВ большой риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [4, 5].

В настоящее время установлено, что у больных, инфицированных вирусом гепатита В, развитие гепатокарциномы возможно на стадии хронического гепатита до формирования цирроза печени [4, 6, 7].

В исследованиях последних лет показано, что генетические факторы как вирусов, так и макроорганизма оказывают влияние на исходы хронических вирусных гепатитов. В связи с этим продолжается поиск генетических маркеров, которые позволяют прогнозировать скорость развития фиброза печени, формирование стойкого биохимического и вирусоло-

гического ответа на проводимую противовирусную терапию.

Цитокины играют важнейшую роль в реализации иммунного ответа, осуществляя передачу межклеточных сигналов. Важную роль в функционировании цитокинов является полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов.

В настоящее время установлено, что наличие замещенных одиночных нуклеотидов в регуляторной части гена может вызвать изменение уровня его экспрессии и количества продукта (белка), что отражается на характере иммунного ответа [8, 9].

В исследованиях ряда авторов установлено, что генетический статус человека по полиморфным вариантам некоторых генов является фактором, который определяет уровень биохимических показателей крови и количественное содержание цитокинов [10, 11, 12, 13].

Показано, что полиморфизм таких генов иммунной системы как ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, TNF α , ИЛ-12 оказывает влияние на прогрессирование хронических вирусных гепатитов и процессы фиброгенеза [14, 15, 16, 17].

Установлено, что при хронической HBV-инфекции

наблюдается высокая концентрация вируса (до 1010–1012 копий ДНК в мл и его частиц, содержащих поверхностный антиген HBsAg). Продукция этих частиц в 4–6 раз превышает концентрацию полных вирионов [18].

Известно, что основное значение в повреждении печени при HBV-инфекции принадлежит специфическим цитотоксическим лимфоцитам (CTL). Длительная персистенция HBV приводит к неспособности CTL к обеспечению иммунного ответа, развитию хронического воспалительного процесса в печени, а в дальнейшем — к формированию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [19, 20].

Получены данные о вовлечении и других важных компонентов иммунной системы в патогенез HBV-инфекции, таких как NK-клеток при активации их цитокинами в процессе клеточного повреждения [21–24].

Однако, исследования полиморфизма генов цитокинов, взаимосвязь с иммуногенетическими и биохимическими показателями проводились, в большей степени, у больных с ХГС либо в группу обследованных включались пациенты с хроническими гепатитами различной этиологии.

Таким образом, данные об иммуногенетическом статусе конкретного больного, в первую очередь, в генах цитокинов и их рецепторов имеют важнейшее значение для оценки иммунного ответа у больных хроническими вирусными гепатитами. Кроме того, представляется целесообразным проведение комбинированного анализа полиморфизма одновременно нескольких генов, белковые продукты которых могут оказывать влияние на течение и исходы ХГВ.

Цель работы. Провести комплексную оценку иммуногенетических и биохимических показателей у больных ХГВ, проживающих в Одесском регионе.

Материал и методы. Обследован 41 больной хроническим гепатитом В, которые являются жителями Одессы и Одесской области. Средний возраст обследованных пациентов составил $40 \pm 1,05$ лет. Количество женщин и мужчин было 12 (29%) и 29 (71%) соответственно. Длительность хронической стадии болезни не превышала 10 лет. Пациенты, инфицированные вирусом ВИЧ, другими гепатотропными вирусами, а также употребляющие наркотические вещества, в исследование не включались. Вариант исследования продолжительный, так как больные обследовались по мере обращения в гепатоцентр.

Все участники исследования подписывали письменное добровольное информированное согласие на проведение обследования. Методология проведения данного клинического наблюдения соответствовала требованиям комитета по биоэтике ОНМедУ (протокол № 179 от 19.11.2010 года).

При постановке диагноза хронического гепатита В учитывались данные анамнеза болезни и традиционные клинические показатели (повышенная утомляемость, слабость, длительное снижение ра-

ботоспособности, отсутствие или снижение аппетита, эпизоды тошноты, ощущение тяжести в правой эпигастральной области, интенсивность желтухи, различные проявления геморрагического синдрома, увеличение размеров печени и селезенки).

У всех больных исследовали в динамике общеклинический анализ крови и мочи, концентрацию общего билирубина в сыворотке крови и его фракций, активность АЛТ.

С целью подтверждения окончательного диагноза и определения стадии болезни были применены рутинные биохимические тесты (увеличение активности аланинаминотрансферазы (АлАт) и аспартатаминотрансферазы (АсАт), концентрация общего билирубина и преобладание прямой его фракции, концентрация общего белка и его фракций, уровень протромбинового индекса).

Методом ELISA выявлены традиционные серологические маркеры (антигены HBeAg и HBsAg, антитела аНВе), с помощью полимеразной цепной реакции установлено количественное содержание DNA HBV.

Методика молекулярно-генетических тестов pilotного проекта и иммунологических исследований описана в наших предыдущих работах [24, 25].

Определение цитокинов в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов для количественного определения концентрации ИЛ-4, ИЛ-10, TNF α в биологических жидкостях человека (производитель ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) в соответствии с инструкцией. Оценку результатов осуществляли фотометрическим способом (микропланшетный иммуноферментный анализатор «Stat Fax-2100», США).

Полученные параметрические и непараметрические показатели были обработаны статистическими методами в программе MS Excel.

Результаты исследования и их обсуждение. Клиника заболевания в группе больных хроническим гепатитом В не характеризовалась циклическостью процесса. Все пациенты отмечали различные проявления астеновегетативного синдрома (100%), у значительной части наблюдались разнообразные диспепсические признаки (83%), артралгический — у 41 (41%). Желтуха регистрировалась редко (11%), была непродолжительной и слабо выраженной. Только у 39% больных отмечались боли в суставах. У большинства больных хроническим гепатитом В выявлены увеличенные размеры печени (93%) и селезенки (47%).

Анализ изменений биохимических показателей у больных хроническим гепатитом В показал, что у большинства обследованных лиц (88%) уровень общего билирубина оставался в пределах возрастной нормы. Активность аминотрансфераз в большинстве случаев повышалась, средние значения составили: АлАт — $1,87 \pm 0,62$ ммоль/л час, АсАт — $1,35 \pm 0,69$ ммоль/л час. Среднее содержание общего

Оригінальні дослідження

белка у больных хроническим гепатитом В составило $75,15 \pm 0,64$ г/л, альбуминов — в среднем $42,45 \pm 0,58$ г/л, глобулинов — $31,27 \pm 0,17$ г/л, альбумино-глобулиновый индекс составил $1,42 \pm 0,03$. Существенных изменений протромбинового индекса не отмечалось, среднее значение — $96,04 \pm 0,52\%$.

Сравнительные пилотные исследования аллельного полиморфизма генов ИЛ-4 (С589 Т), ИЛ-10 (1082G/A) и TNF α (G308A) у больных хроническим гепатитом В и здоровых людей были опубликованы в нашей предыдущей работе [24].

Выявлена взаимосвязь степени фиброза печени и определенных генотипов ИЛ-4 і TNF α , что, возможно, позволит использовать эту информацию как один

из критериев скорости прогрессирования фиброза печени. Выраженность изменений показателей иммунного ответа является дополнительным критерием степени морфологических нарушений в печеночной ткани. Высказано предположение о целесообразности дальнейшего изучения полиморфизма генов других цитокинов и их количественного содержания в сыворотке крови пациентов для создания персонализированного подхода в лечении и прогнозировании исходов вирусных гепатитов.

Результаты исследования иммунологического статуса больных хроническим гепатитом В в сравнении со здоровыми лицами представлены в таблице и нашей предыдущей работе [25]. Изучение субпо-

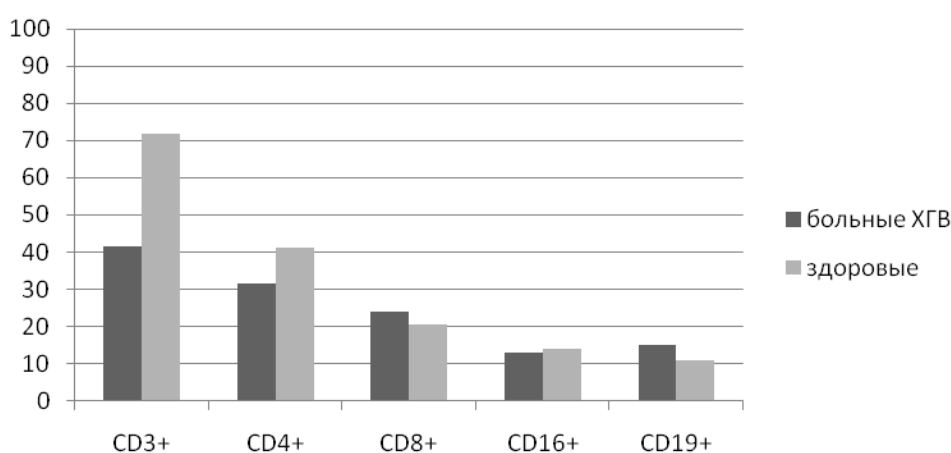


Рис. Иммунологические показатели у больных ХГВ и здоровых лиц

пуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных ХГВ установило достоверно низкую экспрессию CD3+, CD4+, CD16+ и увеличение количества клеток, экспрессирующих антигены CD8+ и CD19+ по сравнению с показателями здоровых лиц ($p < 0,05$).

При изучении цитокинового профиля у здоровых лиц были выявлены значительные колебания содержания ИЛ-4, ИЛ-10 и TNF α . У здоровых людей концентрация ИЛ-4 варьировала от 0 до 4 пг/мл, среднее значение составило $0,2 \pm 0,02$ пг/мл. Концентрация ИЛ-10 была в пределах диапазона 0–31 пг/мл, среднее значение составило $5 \pm 0,05$ пг/мл. Содержание TNF α у здоровых людей колебалось в пределах 0–6 пг/мл, средний показатель составил $0,5 \pm 0,04$ пг/мл. Выявлены существенные отличия в содержании цитоки-

нов у здоровых людей и пациентов с хроническими гепатитами.

Для оценки взаимосвязи непараметрических и параметрических показателей (изменений иммунологического статуса, биохимических показателей и цитокинового профиля) больные были разделены на группы в соответствии с выявленными полиморфизмами генов цитокинов. Так как в пилотном проекте не было выявлено пациентов с мутантными гомозиготами AA ИЛ-10 и AA TNF α , было выделено только 7 групп пациентов. Для оценки взаимосвязи непараметрических и параметрических показателей (изменений иммунологического статуса, биохимических показателей и цитокинового профиля) больные были разделены на группы в соответствии с выявленными полиморфизмами генов цитокинов. Так

Таблица

Концентрация ИЛ-4, ИЛ-10, TNF α в крови больных ХГВ в соответствии с аллельным полиморфизмом генов цитокинов

Цитокин	Здоровые лица	Пациенты с ХГВ
ИЛ-4	$0,2 \pm 0,02$	$2,58 \pm 0,17^*$
ИЛ-10	$5 \pm 0,05$	$11,07 \pm 0,11^*$
TNF α	$0,5 \pm 0,04$	$3,33 \pm 0,87^*$

как в пилотном проекте не было выявлено пациентов с мутантными гомозиготами AA ИЛ-10 и AA TNF α , было выделено только 7 групп пациентов.

У пациентов с гомозиготным полиморфизмом СС ИЛ-4 отмечались более выраженные изменения цитокинового профиля, иммунологического статуса и более высокий уровень активности АлАт и АсАт. С применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена установлены такие связи:

- умеренная отрицательная связь между аллельным вариантом ИЛ-4 и относительным содержанием CD3+ (у носителей генотипа СС ИЛ-4 меньшее количество, у носителей генотипа СТ ИЛ-4 — большее количество), $p \leq 0,05$;

- умеренная отрицательная связь между аллельным вариантом ИЛ-4 и относительным содержанием CD4+ (у носителей генотипа СС ИЛ-4 меньшее количество, у носителей генотипа СТ ИЛ-4 — большее количество), $p \leq 0,05$;

- умеренная отрицательная связь между аллельным вариантом ИЛ-4 и относительным содержанием CD16+ (у носителей генотипа СС ИЛ-4 меньшее количество, у носителей генотипа СТ ИЛ-4 — большее количество), $p \leq 0,05$;

- умеренная положительная связь между аллельным вариантом ИЛ-4 и активностью АсАт и АлАт (у носителей генотипа СС ИЛ-4 большая активность, у носителей генотипа СТ ИЛ-4 — меньшая активность), $p \leq 0,05$;

- умеренная положительная связь между аллельным вариантом ИЛ-4 и содержанием цитокинов ИЛ-4 и TNF α (у носителей генотипа СС ИЛ-4 большее количество, у носителей генотипа СТ ИЛ-4 — меньшее количество), $p \leq 0,05$;

- умеренная отрицательная связь между аллельным вариантом ИЛ-4 и содержанием ИЛ-10 (у носителей генотипа СС ИЛ-4 меньшее количество, у носителей генотипа СТ ИЛ-4 — большее количество), $p \leq 0,05$.

У носителей различных генотипов ИЛ-10 подобные закономерности не выявлены.

У пациентов с гомозиготным полиморфизмом GG TNF α отмечались более выраженные изменения цитокинового профиля, иммунологического статуса и более высокий уровень активности АлАт и АсАт. С применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена установлены такие связи:

- сильная положительная связь между аллельным вариантом TNF α и относительным содержанием CD3+ (у носителей генотипа GG TNF α большее количество, у носителей генотипа GA TNF α — меньшее количество), $p \leq 0,05$;

- умеренная положительная связь между аллельным вариантом TNF α и относительным содержанием CD4+ (у носителей генотипа GG TNF α большее количество, у носителей генотипа GA TNF α — меньшее количество), $p \leq 0,05$;

- умеренная положительная связь между аллельным вариантом TNF α и относительным содержанием CD16+

(у носителей генотипа GG TNF α большее количество, у носителей генотипа GA TNF α — меньшее количество), $p \leq 0,05$;

- умеренная отрицательная связь между аллельным вариантом TNF α и активностью АлАт и АсАт (у носителей генотипа GG TNF α меньшая активность, у носителей генотипа GA TNF α — большая активность), $p \leq 0,05$;

- умеренная отрицательная связь между аллельным вариантом TNF α и содержанием цитокинов ИЛ-4 и TNF α (у носителей генотипа GG TNF α меньшее количество, у носителей генотипа GA TNF α — большее количество), $p \leq 0,05$;

- слабая положительная связь между аллельным вариантом TNF α и содержанием ИЛ-10 (у носителей генотипа GG TNF α большее количество, у носителей генотипа GA TNF α — меньшее количество), $p \leq 0,05$.

Выводы

1. Выявленная взаимосвязь уровня аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, показателей иммунологического статуса и цитокинового профиля с определенными генотипами TNF α и ИЛ-4 позволяет предположить генетическую предрасположенность определенных больных хроническим гепатитом В к более тяжелому течению.

2. Полученная информация может быть применена как один из дополнительных критериев активности воспалительных изменений печеночной ткани.

3. Похожие данные получены в процессе изучения больных с хроническим гепатитом С.

Перспективы дальнейших исследований

Перспективой дальнейших исследований является изучение показателей иммуногенетического профиля у больных, инфицированных одновременно двумя вирусами — гепатита В и С.

Список литературы

1. Prevention and Control of viral hepatitis Infection: Framework for Global Action: programmes and projects/WHO, Geneva; 2012. P.28. WHO/HSE/PED/HIP/GHP 2012.1
2. Spradling PR, Rupp L, Moorman AC, Lu M, Teshale EH, Gordon SC, et al. Hepatitis B and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: Factors associated with testing and infection prevalence. Clin.Infect.Dis. 2012; #55 (8): 1047–55. DOI: 10.1093/cid/cis616
3. Юшук НД, Климова ЕА, Знойко ОО, Кареткина ГН, Максимов СП, Маев ИВ. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 160 с.
4. Ивашкин ВТ. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. 2009; 6: 4–10.
5. Герасун БА, Герасун ОБ, Крижанська МО. Патогенетичні механізми тривалої персистенції вірусу гепатиту В. Гепатологія. 2011; 1: 14–25.
6. Павлов ЧС, Ивашкин ВТ. Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. 2007; 5: 16–23.
7. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological

Оригінальні дослідження

- gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295: 65–73. DOI: 10.1001/jama.295.1.65
8. Белобородова ЭИ, Дунаева ЛЕ, Белобородова ЕВ, Гончарова ИА, Пузырев ВП, Фрейдлин МБ. Клинико-морфологические особенности течения хронических вирусных гепатитов в зависимости от иммуногенетического статуса больных. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2007; 7: 46–50.
 9. Абрамов ДД, Кофнади ИА, Уткин КВ, Трофимов Д Ю, Хаитов РМ, Алексеев ЛП. Полиморфизм одиночных нуклеотидов в генах цитокинов и их рецепторов: биологический эффект и методы идентификации. *Иммунология*. 2011; 5: 275–78.
 10. Гончарова ИА, Белобородова ЕВ, Фрейдин МБ, Белобородова ЭИ, Черногорюк ГЭ, Пузырев ВП. Генетические факторы подверженности к хронизации вирусного гепатита и фиброзу печени. *Молекулярная биология*. 2008; 2 (42): 238–41.
 11. Afzal MS, Tahir S, Salman A, Baig TA, Shafi T, Zaidi NU, et al. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan. *Jornal Infect.Dev.Ctries*. 2011; 5 (6): 473–79. PMID: 21727647.
 12. Николаева ЛИ, Колотвин АВ, Самоходская ЛМ, Сапронов ГВ, Макашова ВВ, Самохвалов ЕИ. Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 5: 7–13.
 13. Лазарева АС, Волчкова ЕВ, Умбетова КТ, Чуланов ВП, Пархоменко ЮГ, Киселевский МВ. Особенности итоткинового профиля и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных хроническими вирусными гепатитами В и С в сопоставлении с выраженностью морфологических изменений печени. *Терапевтический архив*. 2009; 4: 55–60.
 14. Хеба Гамаль Адб Ель-Азиз Наср. Структурно-функциональная характеристика генов-модификаторов иммунного ответа при заболеваниях печени различной этиологии [автореферат]. Томск; 2011. 23 с.
 15. Мороз ЛВ, Яцик ИВ. Иммуногенетичний профіль у хворих на хронічний гепатит С [Immunogenetic profile in patients with chronic hepatitis C]. *Гепатологія*. 2011; 2: 28–33.
 16. Patin E, Kotalik Z, Guergnon J. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology*. 2012; 143: 1244–52. Doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.097.
 17. Гончарова ИА, Гамаль Абд Ель Азиз Наср, Белобородова ЕВ, и др. Полиморфизм генов — модификаторов иммунного ответа при заболеваниях печени различной этиологии. *Медицинская генетика*. 2010; 12: 20–4.
 18. Bertollett A. Immune pathogenesis of HBV. Monothematic conference: Immune Mediated Liver Injury. — Humburg, Germany. December 4–6, 2008.
 19. Семененко ТА. Хронический гепатит В и проблема персистенции вируса с позиций иммунопатогенеза заболевания. *Журнал микробиологии*. 2009; 4: 33–9.
 20. Aurelia Busca, Ashok Kuma. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection. *Virology Journal*. 2014; 11: 1–8. DOI:10.1186/1743-422X-11-22.
 21. Малова ЕС, Ющук НД, Балмасова ИП, Шмелева ЕВ. CD56+ лимфоциты и иммунопатогенез хронического гепатита С. *Иммунология*. 2010; 6: 310–14.
 22. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunology Cell Biology*. 2007; 85 (1): 16–23. DOI:10.1093/infdis/jix356
 23. Li Wang, Kai Wang, Zhi Qiang Zou Crosstalk between innate and adaptive immunity in hepatitis B virus infection. *World Journal of Hepatology*. 2015; 7: 2980–91. DOI:10.4254/wjh.v7.i30.2980
 24. Усыченко ЕН, Усыченко ЕМ, Бажора ЮИ. Генетический профиль у пациентов с хроническим гепатитом В и С. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2016; 3 (15): 47–53.
 25. Усиченко КМ, Усиченко ОМ, Бажора ЮИ. Аналіз асоціації поліморфізму генів цитокинів IL-10, IL-4, TNF із субпопуляційним складом лімфоцитів периферичної крові у хворих на ХГВ залежно від ступеня фіброзу печінки. *Одеський медичний журнал*. 2017; 6: 15–19.

References

1. Prevention and Control of viral hepatitis Infection: Framework for Global Action: programmes and projects. WHO, Geneva; 2012. 28 p. WHO/HSE/PED/HIP/GHP 2012.1.
2. Spradling PR, Rupp L, Moorman AC, Lu M, Teshale EH, Gordon SC, et al. Hepatitis B and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: Factors associated with testing and infection prevalence. *Clin Infect Dis*. 2012;55 (8):1047–55. DOI: 10.1093/cid/cis616.
3. Yushchuk ND, Klimova EA, Znoyko OO, Karetkina GN, Maksimov SP, Maev IV. Virusnye gepatity. Klinika, diagnostika, lechenie [Viral hepatitis. Clinic, diagnosis, treatment]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 160 p. (in Russian).
4. Ivashkin VT. Immunnaya sistema i povrezhdeniya pecheni pri khronicheskikh gepatitakh V i S [The immune system and liver damage in chronic hepatitis B and C]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i kolonoproktologii*. 2009;19 (6): 4–10. (in Russian).
5. Herasun BA, Herasun OB, Kryzhans'ka MO. Patohenetychni mekhanizmy trvaloi persystentsii virusu hepatytu V [Pathogenetic mechanisms of prolonged persistence of hepatitis B virus]. *Hepatolohiia*. 2011;11:14–25. (in Ukrainian).
6. Pavlov ChS, Ivashkin VT. Kak otsenit' i umen'shit' risk fibroza, tsirroza i gepatotsellyulyarnoy kartsinomy u patsientov s khronicheskoy infektsiyey virusami gepatitov V i S [How to assess and reduce the risk of fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic infection with hepatitis B and C viruses]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i kolonoproktologii*. 2007;5:16–23. (in Russian).
7. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295 (1):65–73. DOI: 10.1001/jama.295.1.65.
8. Beloborodova EI, Dunaeva LE, Beloborodova EV, Goncharova IA, Puzyrev VP, Freydlin MB. Kliniko-morfologicheskie osobennosti techeniya khronicheskikh virusnykh gepatitov v zavisimosti ot immunogeneticheskogo statusa bol'nykh [Clinical and morphological features of the course of chronic viral hepatitis, depending on the immunogenetic status of patients]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2007;7:46–50. (in Russian).
9. Abramov DD, Kofiadi IA, Utkin KV, Trofimov D Yu, Khaïtov RM, Alekseev LP. Polimorfizm odinonchnykh nukleotidov v genakh tsitokinov i ikh retseptorov: biologicheskii effekt i metody identifikatsii [Single nucleotide polymorphism in cytokine genes and their receptors: biological effect and identification methods]. *Immunologiya*. 2011;5:275–78. (in Russian).
10. Goncharova IA, Beloborodova EV, Freydlin MB, Beloborodova EI, Chernogoryuk GE, Puzyrev VP. Geneticheskie faktory podverzhennosti k khronizatsii virusnogo gepatita i fibrozu pecheni [Genetic factors of susceptibility to chronization of viral hepatitis and liver fibrosis]. *Moлекулярная биология*. 2008;42 (2):238–41. (in Russian).
11. Afzal MS, Tahir S, Salman A, Baig TA, Shafi T, Zaidi NU, et al. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan. *J Infect Dev Ctres*. 2011;5 (6):473–9. PMID: 21727647.

12. Nikolaeva LI, Kolotvin AV, Samokhodskaya LM, Sapronov GV, Makashova VV, Samokhvalov EI, et al. Analiz vliyaniya geneticheskikh faktorov virusa gepatita S i polimorfizma genov infitsirovannykh lyudey na razvitie fibroza pecheni [Analysis of the influence of genetic factors of hepatitis C virus and gene polymorphism of infected people on the development of liver fibrosis]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2012;5:7–13. (in Russian).
13. Lazareva AS, Volchkova EV, Umbetova KT, Chulanov VP, Parkhomenko YuG, Kiselevskiy MV, et al. Osobennosti itokinovogo profilya i subpopulyatsionnogo sostava limfotsitov perifericheskoy krovi u bol'nykh khronicheskimi virusnymi gepatitami V i S v sopostavlenii s vyrazhennost'yu morfologicheskikh izmeneniy pecheni [Features of the itokin profile and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients with chronic viral hepatitis B and C in comparison with the severity of the morphological changes in the liver]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2009;81 (4):55–60. (in Russian).
14. Kheba Gamal' Adb El'-Aziz Nasr. Strukturno-funktsional'naya kharakteristika genov-modifikatorov immunnogo otveta pri zabolevaniyakh pecheni razlichnoy etiologii [Structural and functional characteristics of the gene-modifiers of the immune response in liver diseases of various etiologies] [dissertation abstract]. Tomsk; 2011. 23 p. (in Russian).
15. Moroz LV, Yatsyk IV. Imunohenetychnyi profil' u khvorykh na khronichnyi hepatyt S [Immunogenetic profile in patients with chronic hepatitis C]. *Hepatolohiia*. 2011;2:28–33. (in Ukrainian).
16. Patin E, Kotalik Z, Guernon J, Bibert S, Nalpas B, Jouanguy E, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology*. 2012;143 (5):1244–52. Doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.097.
17. Goncharova IA, Gamal' Abd El' Aziz Nasr, Beloborodova EV, Ozhegova DS, Stepanov VA, Puzyrev VP. Polimorfizm genov-modifikatorov immunnogo otveta pri zabolevaniyakh pecheni razlichnoy etiologii [Polymorphism of genes-modifiers of the immune response to liver diseases of various etiologies]. *Meditsinskaya genetika*. 2010;9 (12):20–4. (in Russian).
18. Bertollett A. Immune pathogenesis of HBV. Monothematic conference. Immune Mediated Liver Injury. Humburg, Germany. December 4–6, 2008.
19. Semenenko TA. Khronicheskiiy gepatit V i problema persistentsii virusa s pozitsiy immunopatogeneza zabolevaniya [Chronic hepatitis B and the problem of the persistence of the virus from the standpoint of immunopathogenesis of the disease]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2009;4:33–9. (in Russian).
20. Busca A, Kumar A. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection. *Virology*. 2014;11:22. DOI:10.1186/1743-422X-11-22.
21. Malova ES, Yushchuk ND, Balmasova IP, Shmeleva EV. CD56+ limfotsity i immunopatogeneza khronicheskogo gepatita S [CD56+ lymphocytes and immunopathogenesis of chronic hepatitis C]. *Immunologiya*. 2010;6:310–14. (in Russian).
22. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol*. 2007;85 (1):16–23. DOI:10.1093/infdis/jix356.
23. Wang L, Wang K, Zou ZQ. Crosstalk between innate and adaptive immunity in hepatitis B virus infection. *World J Hepatol*. 2015;7 (30):2980–91. DOI:10.4254/wjh.v7.i30.2980.
24. Usychenko EN, Usychenko EM, Bazhora YuI. Geneticheskiiy profil' u patsientov s khronicheskimi gepatitami V i S [Genetic profile in patients with chronic hepatitis B and C]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016;15 (3):47–53. (in Russian).
25. Usychenko KM, Usychenko OM, Bazhora YuI. Analiz asotsiatsii polimorfizmu henuv tsytokyniv IL-10, IL-4, TNF iz subpopulatsiinykh skladom limfotsytiv peryferychnoi krovi u khvorykh na KhHV zalezno vid stupenia fibrozu pechinky [Analysis of the association of polymorphism of cytokine genes IL-10, IL-4, TNF with subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients with chronic hepatitis C, depending on the degree of liver fibrosis]. *Odes'kyi medychnyi zhurnal*. 2017;6:15–9. (in Ukrainian).

Відомості про авторів:

Усиченко Катерина Миколаївна — к.мед.н, доцент кафедри інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету, м. Одеса, Україна.

Усиченко Олена Михайлівна — к.мед.н, доцент кафедри інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету, м. Одеса, Україна.

Бажора Юрій Іванович — д.мед.н., професор кафедри клінічної імунології, генетики і медичної біології Одеського національного медичного університету, м. Одеса, Україна.

Гудзь Валентин Андрійович — к.мед.н, асистент кафедри інфекційних хвороб дитячого віку Одеського національного медичного університету, м. Одеса, Україна.

Сведения об авторах:

Усыченко Екатерина Николаевна — к.мед.н, доцент кафедры инфекционных болезней Одесского национального медицинского университета, г. Одесса, Украина.

Усыченко Елена Михайловна — к.мед.н, доцент кафедры инфекционных болезней Одесского национального медицинского университета, г. Одесса, Украина.

Бажора Юрий Иванович — д.мед.н., профессор кафедры клинической иммунологии, генетики и медицинской биологии Одесского национального медицинского университета, г. Одесса, Украина.

Гудзь Валентин Андреевич — к.мед.н, ассистент кафедры инфекционных болезней детского возраста Одесского национального медицинского университета, г. Одесса, Украина.

Оригінальні дослідження

Information about the authors:

Usychenko Kateryna Mykolaivna — Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of the Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.

Usychenko Olena Mychailivna — Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of the Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.

Bazhora Yuriy Ivanovych — Dr. Med. Sciences, Professor of the Department of Clinical Immunology, Genetics and Medical Biology of the Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.

Gudz Valentyn Andriiovych — Assistant of the Department of Children's Infectious Diseases of the Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.

Надійшла до редакції 06.12.2018

Рецензент — проф. Москалюк В.Д.

© К.М. Усиченко, О.М. Усиченко, Ю.І. Бажора, В.А. Гудзь, 2019
