

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

УДК 616.36-002:616.988

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-3-57-63>

УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ И ИХ СВЯЗЬ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПЕЧЕНИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

Л.Б.Королевская, Е.В.Сайдакова, К.В.Шмагель*

Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал
Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Россия

© Коллектив авторов, 2019 г.

Цель работы: оценка уровня цитокинов в крови и их связи с показателями повреждения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов, коинфицированных вирусом гепатита С. *Материалы и методы.* Был обследован 61 человек: ВИЧ/ВГС-коинфицированные пациенты (n=20), ВИЧ-моноинфицированные больные (n=21) и неинфицированные добровольцы (n=20). В плазме крови было определено содержание IL-6, IL-10, IL-5, TNF- α , VEGF, FGF basic, показатели повреждения печени (АСТ, АЛТ, АРП). Выявлено существенное увеличение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов по сравнению с соответствующими показателями ВИЧ-моноинфицированных лиц. Установлена прямая связь между показателями повреждения печени и концентрациями исследованных цитокинов и ростовых факторов. *Заключение.* При хроническом воспалении повышенное содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в периферической крови и их связь с показателями повреждения печени может объяснять ускоренное фиброзирование печени у ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, гепатит С, цитокины, хроническое воспаление, повреждение печени

BLOOD OF CYTOKINE LEVELS AND THEIR CORRELATIONS WITH LIVER INJURY IN PATIENTS COINFECTED WITH HIV AND HEPATITIS C VIRUS

L.B.Korolevskaya, E.V.Saydakova, K.V.Shmagel*

The Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences — Brant of the
Perm Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

The aim of the study was to evaluate the levels of blood of cytokines and their correlations with indices of liver injury in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Materials and methods.* 61 persons were enrolled in the study: HIV/VHC coinfecting patients (n=20), HIV mono-infected patients (n=21) and non-infected volunteers (n=20). Serum levels of IL-6, IL-10, IL-5, TNF- α , VEGF, FGF basic and biomarkers of liver injury (AST, SGPT, APRI) were measured. The significant increase in serum levels of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in HIV/VHC co-infected patients compared to the same indices in HIV mono-infected patients was detected. Positive correlation between biomarkers of liver injury and concentrations of observed cytokines and growth factors was found. *Conclusion.* In chronic inflammation, increased level of peripheral proinflammatory and anti-inflammatory cytokines and their associations with biomarkers of liver injury may explain accelerated liver fibrosis in HIV/HCV coinfecting patients.

Key words: HIV infection, hepatitis C, cytokines, chronic inflammation, liver injury

Для цитирования: Королевская Л.Б., Сайдакова Е.В., Шмагель К.В. Уровень цитокинов в крови и их связь с повреждением печени у ВИЧ-инфицированных пациентов, коинфицированных вирусом гепатита С // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 3. С. 57–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-3-57-63>.

Введение. Общие пути передачи вируса гепатита С (ВГС) и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) привели к широкому распространению ВИЧ/ВГС-коинфекции. Во всем мире из 170 миллионов человек, хронически инфицированных ВГС, от четырех до пяти миллионов заражено ВИЧ [1, 2]. Особенностью ВИЧ/ВГС-коинфекции в России является парентеральный путь заражения, связанный с внутривенным употреблением наркотиков [3]. Было установлено, что у ВИЧ-положительных пациентов, получающих антиретровирусную терапию, наличие коинфекции ВГС ассоциируется с более быстрым прогрессированием гепатита и более высокой смертностью, связанной с поражением печени [2, 4]. По сравнению с ВГС-моноинфекцией при ВИЧ/ВГС-коинфекции отмечается ускоренное фиброзирование печеночной ткани, ведущее к циррозу печени [4]. Кроме того, у ВИЧ/ВГС-коинфицированных больных выше относительно ВИЧ-моноинфицированных лиц риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [5]. Хорошо известно, что ВИЧ-инфекция и инфекция ВГС характеризуются наличием хронического воспаления [6–8]. При этом в крови больных, как при ВИЧ-моноинфекции, так и ВГС-моноинфекции отмечается увеличение уровня воспалительных и противовоспалительных цитокинов [8, 9].

Целью данной работы является оценка концентрации цитокинов в крови и их связи с показателями повреждения печени у ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов.

Материалы и методы. План и проведение работы были одобрены Этическим комитетом ГКУЗ «Пермский краевой центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (рег. № комитета IRB00008964). Участники исследования (61 человек) были разделены на три группы: 1) ВИЧ-инфицированные пациенты, коинфицированные ВГС; 2) ВИЧ-моноинфицированные пациенты; 3) неинфицированные, условно здоровые добровольцы. Каждый обследуемый подписал информированное согласие на участие в исследовании. К моменту обследования у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне приема антиретровирусной терапии вирусная нагрузка ВИЧ в крови была подавлена и составила менее 50 копий/мл (предел чувствительности тест-системы). Лечение интерферонами ВИЧ/ВГС-коинфицированным больным не проводилось. Забор венозной крови осуществляли натошак из локтевой вены в пробирки, покрытые ЭДТА. Плазму от форменных элементов крови

отделяли центрифугированием. Вирусную нагрузку ВИЧ определяли посредством разветвленной ДНК-гибридизации набором Versant HIV-1 RNA 3.0 assay b на анализаторе Versant 440 (Siemens, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию ВГС устанавливали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием набора «ОТ-Гепатоген-С количественный» (ДНК-технология, Россия) на термочиклере iCycler IQ5 (Bio-Rad, США) согласно прилагаемой инструкции. Активности аспаратамино-трансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) оценивали кинетическим методом на анализаторе Konelab 20 (Thermo Scientific, Финляндия) наборами Thermo Fisher (США). Тромбоциты подсчитывали на аппарате МЕК-6420 (Nihon Konden, Япония). Индекс APRI (AST to platelet ratio index) как показатель развития фиброза и цирроза печени рассчитывали по формуле: величина АСТ пациента $\times 100$ /верхняя граница нормы АСТ/количество тромбоцитов ($\times 10^9$ /л) [10]. Концентрацию цитокинов определяли на проточном лазерном анализаторе Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США) с использованием набора реагентов для мультиплексного анализа Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 27-plex Assay согласно прилагаемой инструкции. Статистическую обработку результатов выполняли методами непараметрического анализа. Вычисляли медианы и интерквартильные размахи (25–75 перцентили). Достоверность различий между группами определяли на основе критерия Манна–Уитни. Оценку связей проводили по методу Спирмена.

Результаты и их обсуждение. Группы ВИЧ/ВГС-коинфицированных и ВИЧ-моноинфицированных пациентов не различались по возрасту, половому составу, длительности ВИЧ-инфекции, концентрации ВИЧ в крови, продолжительности антиретровирусной терапии и численности периферических CD4+ Т-лимфоцитов (табл. 1).

Для ВИЧ/ВГС-коинфицированных субъектов был характерен парентеральный путь передачи инфекции, а для ВИЧ-моноинфицированных — половой. Медиана вирусной нагрузки ВГС у пациентов с ВИЧ/ВГС-коинфекцией составила 73 130 копий/мл. Уровень печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) у ВИЧ/ВГС-коинфицированных больных был существенно выше, чем в группах сравнения ($p < 0,001$). Субъекты всех трех групп не имели достоверных различий в абсолютном числе тромбоцитов ($p > 0,05$). При этом в группе ВИЧ/ВГС-положительных больных обращает на себя внимание высо-

Таблица 1

Клиническая характеристика ВИЧ/ВГС-коинфицированных и ВИЧ-моноинфицированных пациентов

Характеристики	ВИЧ/ВГС-коинфекция	ВИЧ-моноинфекция	Контроль
Обследовано пациентов, п	20	21	20
Возраст, лет	36 (33–40)*	38 (34–42)	34 (29–42)
Пол (мужчины), п (%)	10 (50,0)	9 (43,0)	8 (40,0)
Пути передачи ВИЧ			
Парентеральный, п (%)	19 (95,0)	1 (5,0)	—
Половой, п (%)	1 (5,0)	20 (95,0)	—
Характеристика ВИЧ-инфекции			
Длительность инфекции, лет	12 (6–16)	10 (6–13)	—
Продолжительность АРВТ, лет	4,2 (3,0–6,9)	4,5 (3,2–6,5)	—
Численность CD4+ Т-клеток на момент исследования, мкл^{-1}	474 (388–617) $p_{1-3} < 0,001$	534 (438–656) $p_{2-3} < 0,001$	878 (778–1232)
Уровень ВИЧ в крови, копий/мл	<50**	<50	—
Характеристика ВГС-инфекции			
Длительность инфекции, лет	12 (6–16)	—	—
Уровень ВГС, In копий/мл	11,2 (10,4–12,0)	<6,6**	—
АСТ, Ед/л	32 (24–46) $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$	18 (17–22)	16 (12–24)
АЛТ, Ед/л	57 (37–88) $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$	18 (16–34)	17 (14–25)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	180 (137–203)	182 (142–217)	191 (169–217)
APRI	0,642 (0,337–0,844) $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$	0,323 (0,232–0,384)	0,275 (0,165–0,344)

Примечание: ВГС — вирус гепатита С; АРВТ — антиретровирусная терапия; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; APRI — AST-to-platelet ratio index (АСТ/тромбоцитарный индекс). * — Медианы и интерквартильные размахи; статистические расчеты выполнены по методу Манна–Уитни. ** — Предел чувствительности тест-системы

кий, относительно соответствующего показателя обеих групп сравнения, индекс APRI ($p < 0,001$).

Определение в плазме крови уровня цитокинов и факторов роста клеток показало следующее (рисунок).

Концентрации провоспалительных цитокинов в крови ВИЧ-позитивных больных были повышены по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев. Так, уровень интерлейкина-6 (IL-6) у ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов значительно превышал соответствующие значения, установленные у ВИЧ-моноинфицированных и здоровых лиц ($p < 0,05$). Медиана концентрации фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) у ВИЧ-моноинфицированных субъектов была больше, чем у здоровых доноров, но различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$). При ВИЧ/ВГС-коинфекции содержание TNF- α превышало соответствующие показатели, выявленные у ВИЧ-моноинфицированных лиц ($p > 0,05$) и здоровых добровольцев ($p < 0,05$).

Следует отметить, что в крови ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов, наряду с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, также было выявлено повышенное содержание противовоспалительных интерлейкинов. Так, уровень IL-5 у ВИЧ/ВГС-позитивных индивидуумов был выше, чем у ВИЧ-моноинфицированных и здоровых лиц ($p < 0,05$). Концентрация IL-10 в крови ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов превышала соответствующее значение, установленное в группе ВИЧ-моноинфицированных больных ($p < 0,05$). При оценке содержания IL-10 у здоровых доноров и ВИЧ/ВГС-коинфицированных субъектов более высокий показатель был выявлен у последних. Однако различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

Среднее содержание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и основного фактора роста фибробластов (FGF basic) в плазме крови как инфицированных, так и здоровых людей составило от 3 пг/мл

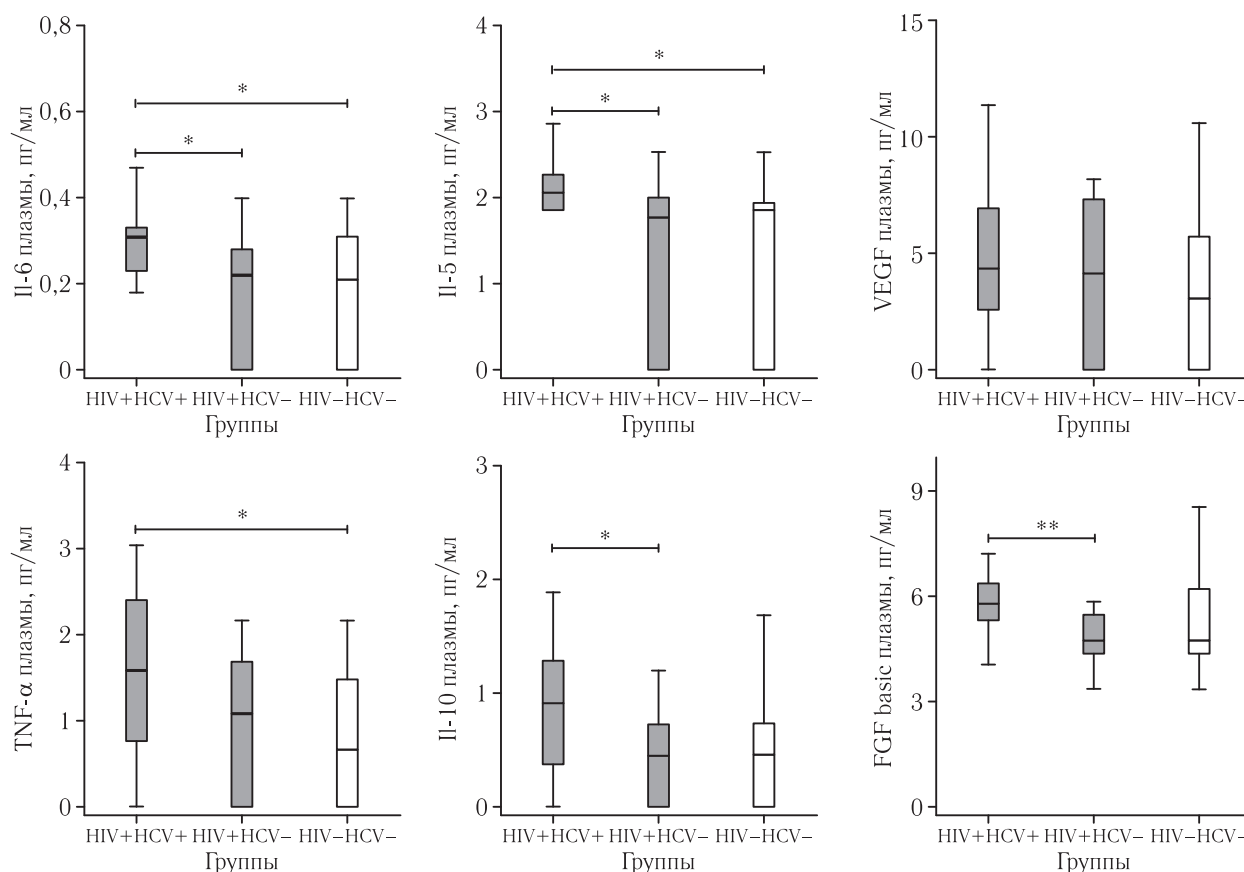


Рисунок. Содержание цитокинов и факторов роста в плазме крови ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов

HIV+HCV+ — ВИЧ/ВГС-коинфицированные пациенты; HIV+HCV- — ВИЧ-моноинфицированные пациенты; HIV-HCV- — здоровые добровольцы. TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа; IL-5, IL-6, IL-10 — интерлейкины 5, 6, 10; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; FGF basic — фактор роста фибробластов. Представлены медианы (горизонтальные линии внутри прямоугольников), межквартильные интервалы (прямоугольники) и 10–90%-ные размахи (вертикальные отрезки). Статистическая значимость между группами определена по методу Манна–Уитни: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

до 6 пг/мл. У ВИЧ-зараженных больных, независимо от ВГС-статуса, отмечалась тенденция к повышению уровня VEGF в плазме крови по сравнению со здоровыми субъектами. Однако различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$). Уровень FGF basic в плазме крови ВИЧ-позитивных пациентов с ВГС-коинфекцией был существенно выше по сравнению с показателем у ВИЧ-моноинфицированных субъектов ($p < 0,01$). Необходимо отметить, что хотя у ВИЧ/ВГС-коинфицированных больных медиана концентрации FGF basic превышала соответствующее значение здоровых доноров, различия оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Таким образом, установлено, что в крови ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными субъектами увеличена концентрация как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, а также повышено содержание основного фактора роста фибробластов.

Как ранее уже упоминалось, и для ВИЧ-инфекции, и ВГС-инфекции характерно наличие хронического воспаления [6–8]. В целом, воспаление является защитным механизмом организма в ответ на проникновение возбудителя инфекции, направленное на полное его удаление с последующим восстановлением структуры и функции ткани [11]. При воспалении различные цитокины продуцируются в разных количествах, и исход воспалительной реакции определяется их балансом [12, 13]. Провоспалительные цитокины стимулируют иммунные реакции, нацеленные на удаление вируса. В то же время продукция противовоспалительных медиаторов направлена на защиту организма от чрезмерных иммунных реакций и ограничение повреждения органа [12]. При удалении возбудителя выработка цитокинов снижается, и воспаление стихает, однако, если причинный фактор деструкции сохраняется, воспаление может стать хроническим [12]. Полученные в настоящем исследовании данные, скорее всего, отражают наличие хрониче-

ского воспаления у ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов.

Хорошо известно, что макрофаги являются важными участниками воспаления, вовлеченными

TNF- α , VEGF и FGF basic в крови ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов (табл. 2).

Необходимо отметить наличие сильной взаимосвязи между APRI и концентрациями всех исследо-

Таблица 2

Связь между показателями повреждения печени цитокинами крови у ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов

Показатели	АЛТ	АСТ	APRI
IL-5	0,708 p=0,002	0,679 p=0,004	0,581 p=0,018
IL-10	0,446 p>0,05	0,772 p<0,001	0,543 p=0,003
IL-6	0,697 p=0,003	0,640 p=0,008	0,655 p=0,006
TNF- α	0,385 p>0,05	0,697 p=0,003	0,571 p=0,021
FGF basic	0,288 p>0,05	0,625 p=0,01	0,520 p=0,039
VEGF	0,738 p=0,001	0,716 p=0,002	0,686 p=0,003

Примечание: Использован метод ранговых корреляций Спирмена.

в иммунный ответ и тканевое ремоделирование [14]. Ранее нами была выявлена прямая связь между показателями повреждения печени и концентрацией неоптерина и sCD163 у ВИЧ/ВГС-коинфицированных больных [15]. Обе молекулы являются специфическим маркерами активации макрофагов [16]. В очаге воспаления макрофаги, в зависимости от микроокружения, могут приобретать как фенотип классически активированных (провоспалительных), так и альтернативно активированных (противовоспалительных) клеток [17]. Необходимо отметить, что молекула CD163 экспрессируется на поверхности альтернативно активированных макрофагов [18]. Дополнительно к мембранной форме существует также растворимый тип данного рецептора (sCD163) как результат его сбрасывания с поверхности клетки под влиянием различных стимулов [19]. Исходя из этого, повышение уровня sCD163 в крови можно рассматривать, как следствие активации и приобретения макрофагами фенотипа альтернативно активированных клеток с выраженными противовоспалительными свойствами [17]. Кроме того, такой тип макрофагов прямо связан не только с Th2-поляризацией клеток, но и фиброгенезом [14, 20].

Проведенный в настоящей работе корреляционный анализ показал наличие прямой связи между показателями повреждения печени (АСТ, АЛТ, индекс APRI) и содержанием IL-6, IL-10, IL-5,

важных цитокинов и ростовых факторов. Как уже упоминалось ранее, индекс APRI считается значимым показателем развития фиброза печени [10]. Известно, что фиброгенез тесно связан с развитием Th2-типа иммунного ответа с вовлечением IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13 [21–23]. Следует также отметить, что в индукции фиброза важная роль принадлежит различным ростовым факторам, вовлеченным в дифференцировку, пролиферацию клеток, регенерацию тканей, ангиогенез и обладающим выраженными профибротическими свойствами — VEGF и FGF basic [21, 24]. Исходя из этого, хроническое воспаление и фиброз у ВИЧ/ВГС-коинфицированных больных можно рассматривать как последовательность событий в рамках неэффективной противовирусной защиты и регенерации ткани.

Важное значение в защите от гепатита С играют Т-лимфоциты [25]. Низкий уровень CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов является негативным фактором в развитии фиброза печени [26]. Развивающийся на фоне ВИЧ-инфекции дефицит CD4+ Т-клеток сопровождается не только ослаблением Th1-противовирусного ответа на ВГС, но и девиацией в сторону Th2-типа, оказывая, по-видимому, тем самым негативное влияние на течение гепатита у пациентов с коинфекцией.

Таким образом, исходя из вышеизложенного и на основании полученных данных, можно заклю-

чить следующее. Выраженный иммунодефицит, формирующийся на фоне ВИЧ-инфекции, отрицательно влияет на течение гепатита С у ВИЧ/ВГС-коинфицированных субъектов. Хроническое воспаление у ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов характеризуется смещением баланса цитокинов в сторону Th2-ассоциированного типа. Это изменение баланса цитокинов и их связь с показа-

телями повреждения печени могут объяснять ускоренное фиброзирование печени у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С.

* * *

Работа выполнена в рамках государственного задания «Механизмы регуляции иммунной системы», номер госрегистрации темы: 01201353248.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ganesan M., Poluektova L.Y., Kharbanda K.K., Osna N.A. Liver as a target of human immunodeficiency virus infection. *World J. Gastroenterol.*, 2018, Vol. 24, No. 42, pp. 4728–4737. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30479460>.
2. Deng L.P., Gui X.E., Zhang Y.X., Gao S.C., Yang R.R. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.*, 2009, Vol. 15, No. 8, pp. 996–1003. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19248201>.
3. Rhodes T., Platt L., Judd A., Mikhailova L.A., Sarang A., Wallis N., Alpatova T., Hickman M., Parry J.V. Hepatitis C virus infection, HIV co-infection, and associated risk among injecting drug users in Togliatti, Russia. *Int. J. STD AIDS*, 2005, Vol. 16, No. 11, pp. 749–754. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16303071>.
4. Hernandez M.D., Sherman K.E. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2011, Vol. 6, No. 6, pp. 478–482. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001892>.
5. Pinato D.J., Dalla Pria A., Sharma R., Bower M. Hepatocellular carcinoma: an evolving challenge in viral hepatitis and HIV coinfection. *AIDS*, 2017, Vol. 31, No. 5, pp. 603–611. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28121711>.
6. McKibben R.A., Margolick J.B., Grinspoon S., Li X., Palella F.J., Jr., Kingsley L.A., Witt M.D., George R.T., Jacobson L.P., Budoff M., Tracy R.P., Brown T.T., Post W.S. Elevated levels of monocyte activation markers are associated with subclinical atherosclerosis in men with and those without HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 2015, Vol. 211, No. 8, pp. 1219–1228. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25362192>.
7. Ronsholt F.F., Pett S., Vjecha M.J., French M.A., Lundgren J.D., Insight, Smart Esprit Study Groups the Silcaat Scientific Committee. Factors Associated With Plasma IL-6 Levels During HIV Infection. *J. Infect. Dis.*, 2015, Vol. 212, No. 4, pp. 585–595. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25722296>.
8. Li H., Huang M.H., Jiang J.D., Peng Z.G. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. *World J. Gastroenterol.*, 2018, Vol. 24, No. 47, pp. 5297–5311. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30598575>.
9. Deeks S.G., Tracy R., Douek D.C. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*, 2013, Vol. 39, No. 4, pp. 633–645. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138880>.
10. Wai C.T., Greenon J.K., Fontana R.J., Kalbaleisch J.D., Marrero J.A., Conjeevaram H.S., Lok A.S. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003, Vol. 38, No. 2, pp. 518–526. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12883497>.
11. Ortega-Gomez A., Perretti M., Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view. *EMBO Mol. Med.*, 2013, Vol. 5, No. 5, pp. 661–674. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592557>.
12. Hammerich L., Tacke F. Interleukins in chronic liver disease: lessons learned from experimental mouse models. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 2014, Vol. 7, pp. 297–306. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25214799>.
13. Commins S.P., Borish L., Steinke J.W. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 125, No. 2, Suppl. 2, pp. S53–S72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19932918>.
14. Wynn T.A., Barron L. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. *Semin. Liver Dis.*, 2010, Vol. 30, No. 3, pp. 245–257. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20665377>.
15. Shmagel K.V., Saidakova E.V., Shmagel N.G., Korolevskaya L.B., Chereshev V.A., Robinson J., Grivel J.C., Douek D.C., Margolis L., Anthony D.D., Lederman M.M. Systemic inflammation and liver damage in HIV/hepatitis C virus coinfection. *HIV Med.*, 2016, Vol. 17, pp. 581–589. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27187749>.
16. Biswas S.K., Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nature Immunology*, 2010, Vol. 11, No. 10, pp. 889–896. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20856220>.
17. Cassetta L., Cassol E., Poli G. Macrophage polarization in health and disease. *Scientific World Journal*, 2011, Vol. 11, pp. 2391–2402. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22194670>.

18. Akila P., Prashant V., Suma M.N., Prashant S.N., Chaitra T.R. CD163 and its expanding functional repertoire. *Clin. Chim. Acta*, 2012, Vol. 413, No. 7–8, pp. 669–674. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22309681>.
19. Moller H.J. Soluble CD163. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2012, Vol. 72, No. 1, pp. 1–13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22060747>.
20. Lee S.B., Kalluri R. Mechanistic connection between inflammation and fibrosis. *Kidney Int. Suppl.*, 2010, No. 119, pp. S22–S26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21116313>.
21. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.*, 2008, Vol. 214, No. 2, pp. 199–210. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18161745>.
22. Mack M. Inflammation and fibrosis. *Matrix Biol.*, 2018, Vol. 68–69, pp. 106–121. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29196207>.
23. Reiman R.M., Thompson R.W., Feng C.G., Hari D.K., Rachel C., Allen W.R., Helene F.W., Thomas A. Interleukin-5 (IL-5) Augments the Progression of Liver Fibrosis by Regulating IL-13 Activity. *Infection and Immunity*, 2006, Vol. 74, No. 3, pp. 1471–1479. URL: <https://iai.asm.org/content/iai/74/3/1471.full.pdf>.
24. Schumacher J.D., Guo G.L. Regulation of Hepatic Stellate Cells and Fibrogenesis by Fibroblast Growth Factors. *Biomed. Res. Int.*, 2016, Vol. 2016, pp. 8323747. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27699175>.
25. Rashkin S., Rouster S., Goodman Z.D., Sherman K.E. T-helper cells and liver fibrosis in hepatitis C virus-monoinfected patients. *J. Viral. Hepat.*, 2010, Vol. 17, No. 3, pp. 222–226. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19709360>.
26. Reiberger T., Ferlitsch A., Sieghart W., Kreil A., Breitenecker F., Rieger A., Schmied B., Gangl A., Peck-Radosavljevic M. HIV-HCV co-infected patients with low CD4+ cell nadirs are at risk for faster fibrosis progression and portal hypertension. *J. Viral. Hepat.*, 2010, Vol. 17, No. 6, pp. 400–409. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19780945>.

Статья поступила 21.03.2019 г.

Контактная информация: Королевская Лариса Борисовна, e-mail: bioqueen@mail.ru

Коллектив авторов:

Королевская Лариса Борисовна — н.с. лаборатории экологической иммунологии «Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, 614081, Пермь, ул. Голева, 13, e-mail: bioqueen@mail.ru;
Сайдакова Евгения Владимировна — м.н.с. лаборатории экологической иммунологии «Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, 614081, Пермь, ул. Голева, 13, e-mail: radimira@list.ru;
Шмагель Константин Владимирович — д.м.н., зав. лабораторией экологической иммунологии «Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, 614081, Пермь, ул. Голева, 13, e-mail: shmagel@ieg.ru.

Уважаемые читатели журнала

«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!

Сообщаем, что открыта подписка на 2020 год.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»

в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 1-е полугодие 2020 года (2 выпуска) — **950 руб.**