

Субпопуляционный состав Т-хелперов крови у больных гепатитом С с 1-м или 3-м генотипом

В.В. Цуканов[✉], gastro@impn.ru, А.А. Савченко, М.А. Черепнин, А.В. Васютин, Э.В. Каспаров, В.Д. Беленюк, Ю.Л. Тонких, А.Г. Борисов

Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

Резюме

Введение. Несмотря на успехи в лечении, проблема хронического вирусного гепатита С (ХВГС) остается для России весьма актуальной. Существует дискуссия о том, какой генотип из наиболее часто встречающихся в нашей стране, 1-й или 3-й, имеет более агрессивное течение ХВГС. У больных ХВГС наблюдается дисфункция Т-клеточного иммунитета, многие аспекты которой остаются неясными.

Цель. Изучить субпопуляционный состав Т-хелперов крови у больных с 1-м и 3-м генотипами ХВГС в зависимости от выраженности клинико-морфологических проявлений.

Материалы и методы. Клиническое, лабораторное обследование и определение фиброза печени методом эластометрии по шкале METAVIR было проведено 297 пациентам с 1-м генотипом ХВГС, 231 лицам с 3-м генотипом ХВГС и 20 здоровым лицам контрольной группы. Исследование субпопуляционного состава Т-хелперов в крови методом проточной цитометрии (Navios, Beckman Coulter, USA) с определением маркеров CD3, CD4, CD45R0 и CD62L было проведено у 74 пациентов с 1-м генотипом ХВГС, у 70 лиц с 3-м генотипом ХВГС и у 20 человек контрольной группы.

Результаты. Наивные Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁺), Т-хелперы центральной (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁺) и эффекторной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁻) в крови снижались при увеличении выраженности фиброза и активности воспаления в печени в обеих обследованных группах. У больных с 3-м генотипом ХВГС содержание ТЕМРА Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁻) в крови при указанных состояниях резко снижалось (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно). У пациентов с 1-м генотипом ХВГС подобных закономерностей не регистрировалось (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,8$ и $p = 0,87$ соответственно).

Выводы. Определена прямая зависимость ухудшения показателей субпопуляционного состава Т-хелперов крови у больных ХВГС при возрастании выраженности фиброза и активности воспаления в печени, которая имела некоторые отличия у пациентов с 1-м и 3-м генотипом.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, фиброз печени, клеточный иммунитет, активность воспаления в печени, вирусная нагрузка

Для цитирования: Цуканов ВВ, Савченко АА, Черепнин МА, Васютин АВ, Каспаров ЭВ, Беленюк ВД, Тонких ЮЛ, Борисов АГ. Субпопуляционный состав Т-хелперов крови у больных гепатитом С с 1-м или 3-м генотипом. *Медицинский совет.* 2023;17(23):168–176. <https://doi.org/10.21518/ms2023-447>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Subpopulation composition of blood T-helpers in hepatitis C patients with genotype 1 or 3

Vladislav V. Tsukanov[✉], gastro@impn.ru, Andrei A. Savchenko, Mikhail A. Cherepnin, Alexander V. Vasyutin, Eduard V. Kasparov, Vasily D. Belenyuk, Julia L. Tonkikh, Alexander G. Borisov

Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Introduction. Despite advances in treatment, the problem of chronic viral hepatitis C (CVHC) remains very relevant for Russia. There is a debate about which of the most common genotypes in our country: 1 or 3, has a more aggressive course of CVHC. Patients with CVHC exhibit dysfunction of T-cell immunity, many aspects of which remain unclear.

Aim. To research the subpopulation composition of blood T-helpers in patients with genotypes 1 and 3 of chronic viral hepatitis C (CVHC) depending on the severity of clinical and morphological manifestations.

Materials and methods. Clinical, laboratory examination and determination of liver fibrosis by elastometry using the METAVIR scale were performed in 297 patients with CVHC genotype 1, 231 patients with CVHC genotype 3, and 20 healthy individuals in the control group. The study of the subpopulation composition of T-helpers in the blood by flow cytometry (Navios, Beckman Coulter, USA) with the determination of markers CD3, CD4, CD45R0 and CD62L was carried out in 74 patients with CVHC genotype 1, 70 patients with CVHC genotype 3 and 20 people in the control group.

Results. Naive T-helpers (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁻CD62L⁺), T-helpers of central (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺CD62L⁺) and effector memory (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺CD62L⁻) in the blood decreased with an increase in the severity of fibrosis and inflammation activity in the liver in both examined groups. In patients with CVHC genotype 3, the content of TEMRA T-helpers (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁻CD62L⁻) in the blood under these conditions sharply decreased (Kruskal – Wallis test, respectively, $p = 0.04$ and $p = 0.02$). In patients with CVHC genotype 1, no such patterns were registered (Kruskal – Wallis test, respectively, $p = 0.8$ and $p = 0.87$).

Conclusion. A direct correlation was determined between the deterioration of the indicators of the blood T-helpers subpopulation composition with an increase in the severity of fibrosis and inflammation activity in the liver in patients with chronic hepatitis C, which had some differences in patients with genotypes 1 and 3.

Keywords: viral hepatitis C, liver fibrosis, cellular immunity, inflammatory activity in the liver, viral load

For citation: Tsukanov VV, Savchenko AA, Cherepnin MA, Vasyutin AV, Kasparov EV, Belenyuk VD, Tonkikh JuL, Borisov AG. Subpopulation composition of blood T-helpers in hepatitis C patients with genotype 1 or 3. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):168–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-447>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире насчитывается 71 млн человек с диагностированным хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) и 400 тыс. человек умирает от этой патологии ежегодно [1]. Показано, что частота гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) увеличивается у больных ХВГС в 15–20 раз [2]. Несмотря на успехи в лечении [3], проблема ХВГС остается для России весьма актуальной в связи с сохраняющимся значительным пулом больных [4]. Наиболее часто встречающимися генотипами ХВГС на территории России являются 1-й (56,6%) и 3-й (35,4%) [5]. Существует дискуссия о том, какой генотип, 1-й или 3-й, имеет более агрессивное течение ХВГС [6–8]. В последнее время значительное внимание уделяется 3-му генотипу ХВГС в плане понимания патогенетических механизмов развития ГЦК и повышения эффективности лечения [9–11].

Нарушение функции Т-клеточного иммунитета является основным звеном патогенеза ХВГС [12, 13]. Активация преимущественно Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) ведет к элиминации вируса С у 15–20% больных с острым вирусным гепатитом [14]. У хронических больных ХВГС наблюдается дисфункция Т-клеточного иммунитета, но многие аспекты изменения функциональной активности Т-хелперов остаются неясными [15–17].

Цель – изучить субпопуляционный состав Т-хелперов крови у больных с 1-м и 3-м генотипами вирусного гепатита С в зависимости от выраженности клинико-морфологических проявлений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе терапевтического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН и ООО «Институт клинической иммунологии» (Красноярск). Клиническое и инструментальное обследование было проведено 528 больным ХВГС, из них 297 пациентам с 1-м генотипом (159 мужчин и 138 женщин, средний возраст 43,8 лет) и 231 лицу с 3-м генотипом (128 мужчин и 103 женщины, средний возраст 43,6 лет). Исследование субпопуляционного состава Т-хелперов в крови методом проточной цитометрии было проведено

у 144 больных ХВГС, из них у 74 пациентов с 1-м генотипом (38 мужчин и 36 женщин, средний возраст 44,1 лет) и у 70 лиц с 3-м генотипом (36 мужчин и 34 женщины, средний возраст 43,7 лет).

Критериями включения были объективно диагностированный ХВГС с 1-м или 3-м генотипом у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, подписавших информированное согласие на обследование.

Критериями исключения из исследования были: 1) возраст младше 18 и старше 60 лет; 2) ВИЧ-инфекция; 3) онкологические заболевания; 4) 2, 4, 5, 6, 7-й генотипы ХВГС; 5) другие хронические заболевания печени различной этиологии (другие вирусные гепатиты, описторхоз, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона – Коновалова, гемохроматоз и др.); 6) туберкулез; 7) беременность; 8) выраженные хронические заболевания различных органов и систем; 9) пациенты, отказавшиеся принять участие в научном исследовании.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин, средний возраст 43,3 лет) с исключенными во время профилактического осмотра выраженными хроническими заболеваниями различных органов и систем, отсутствием жалоб на состояние здоровья, имеющих нормальные показатели клинического и биохимического анализов крови, с отсутствием в крови маркеров вирусного гепатита В и С и отрицавших в анамнезе сведения о злоупотреблении алкоголем.

Диагноз «ХВГС» устанавливали на основании эпидемиологических и клинико-лабораторных данных при обнаружении специфических серологических маркеров ХВГС и РНК-вируса гепатита С согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [18, 19]. Определение содержания РНК-вируса осуществляли методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборе Biorad CFX96 Real Time System (BioRad Laboratories, США) с применением тест-системы Abbott RealTime HCV test® (Abbott, США). Генотип вируса гепатита С определяли с помощью набора VERSANT® HCV Amplification 2.0 (LiPA; Siemens, Германия).

Для диагностики сопутствующих изменений и осложнений всем пациентам выполняли клинический

и биохимический анализы крови, а также ультразвуковое исследование печени и поджелудочной железы. Биохимическое исследование крови включало определение трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего и прямого билирубина, общего белка, альбумина, железа, меди, при необходимости осуществлялось определение церулоплазмينا. Уровень активности ХВГС определяли по содержанию трансаминаз в крови на основании Лос-Анджелесской классификации гепатита [20]. При подозрении на наличие аутоиммунного гепатита проводилось измерение в крови концентрации IgG и специфических аутоантител (ASMA, LKM-1, anti-LC1).

Степень фиброза печени у пациентов оценивали методом эластометрии с применением ультразвуковой системы Aixplorer (Франция), которая использует для получения изображения сдвиговые волны (Shear Wave Imaging). Расчет модуля эластичности (жесткости печени) осуществлялся по формуле $E = 3 \cdot \rho \cdot V_s^2$, где E – модуль эластичности в килопаскалях (кПа), ρ – плотность в кг/м³ и V_s – скорость распространения сдвиговой волны в м/с. Жесткость печени или значения V_s постепенно увеличиваются с прогрессированием фиброза печени и считаются эффективными показателями для постановки диагноза фиброза печени и цирроза печени в частности. Оценка фиброза проводилась по шкале METAVIR [21]. Выделялось 4 степени фиброза в зависимости от выявляемых показателей эластичности печени: F0 – фиброз отсутствует ($\leq 5,8$ кПа); F1 – (5,9–7,2 кПа), что соответствует портальному и перипортальному фиброзу без септ; F2 (7,3–9,5 кПа) – портальному и перипортальному фиброзу с единичными септами; F3 (9,6–12,5 кПа) – портальному и перипортальному фиброзу со множественными септами – (мостовидными) с портопортальными и портоцентральными септами; F4 – цирроз ($\geq 12,6$ кПа).

Исследование субпопуляционного состава Т-хелперов было осуществлено 144 больным ХВГС и 20 здоровым лицам контрольной группы методом прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, USA), меченных флуоресцентными красителями с определением маркеров CD3, CD4, CD45R0 и CD62L. Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [22]. Пробоподготовку выполняли по стандартной методике [23]. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, USA) Центра коллективного пользования КНЦ СО РАН. Обработку полученных цитофлуориметрических результатов осуществляли с помощью программ Navios Software v. 1.2 и Kaluza v. 2.1.1 (Beckman Coulter, USA). Т-хелперы в зависимости от уровней экспрессии CD45R0 (маркер клеток памяти) и CD62L (L-селектин) разделяли на четыре основные субпопуляции: «наивные» клетки (с фенотипом CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁺), клетки центральной памяти

(CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁺), клетки эффекторной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁻) и «терминально-дифференцированные» эффекторные клетки (TEMRA, CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁻). В каждой пробе анализировали не менее 50 000 лимфоцитов.

В соответствии со ст.24 Конституции РФ и Хельсинкской декларации о проведении научных исследований все обследованные были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований и подписали информированные согласия на участие в обследованиях. Исследование проводилось с разрешения этического комитета ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол №4 от 02.08.2019 г.).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft, США). Результаты исследования были представлены для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, медианой (Me) и интерквартильным интервалом (C_{25} - C_{75}). Достоверность между количественными показателями независимых выборок оценивали с помощью критериев Краскэла – Уоллиса и Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фиброз печени F3-F4 по METAVIR определялся у 37,1% больных с 3-м генотипом ХВГС и у 20,3% лиц с 1-м генотипом ХВГС (ОШ = 2,32; ДИ 1,10–4,90; $p = 0,04$). Для фиброза печени F2 по METAVIR эти показатели составили, соответственно, 22,9 и 18,9% (ОШ = 1,27; ДИ 0,57–2,84; $p = 0,7$).

Мы дадим краткое определение основным субпопуляциям Т-хелперов крови, которые мы исследовали. Наивные Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁺) – клетки, не имевшие контакта с антигеном. После того, как наивная Т-клетка сталкивается с новым антигеном, она активируется, мигрирует в периферические органы иммунной системы, начинает пролиферировать и трансформироваться в клетки последующих субпопуляций [24]. Т-клетки памяти – это долгоживущие лимфоциты, потомки клеток, встречавшихся с антигенами и сохраняющих к ним рецепторы. Основной функцией клеток памяти является обеспечение быстрого иммунного ответа после их реактивации повторным попаданием соответствующего патогена в организм. Т-клетки центральной памяти и Т-клетки эффекторной памяти были первоначально определены на основе двух критериев: отсутствия или наличия немедленной эффекторной функции и экспрессии самонаводящихся рецепторов, которые позволяют клеткам мигрировать во вторичные лимфоидные органы [25]. Т-клетки центральной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁺) обладают высоким пролиферативным потенциалом, после активации в основном продуцируют интерлейкин-2 (ИЛ) [26]. Т-клетки эффекторной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁻)

обладают быстрой и выраженной эффекторной функцией и способны продуцировать интерферон- γ [27]. TEMRA Т-клетки (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁻) – короткоживущие клетки, имеющие высокий эффекторный потенциал для уничтожения патогена. Они повторно экспрессируют CD45RA, который является маркером, обычно обнаруживаемым на наивных Т-клетках [28].

Мы исследовали субпопуляционный состав Т-хелперов у больных ХВГС в зависимости от стадии фиброза печени по METAVIR. Было обнаружено значительное снижение количества наивных Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁺) в крови у больных ХВГС в сравнении со здоровыми лицами. Как у больных с 1-м генотипом, так и у лиц с 3-м генотипом с фиброзом печени F3-F4 определялось уменьшение доли наивных Т-хелперов в сравнении с пациентами с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR.

Содержание Т-хелперов центральной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁺) было повышено у пациентов с 3-м генотипом ХВГС и фиброзом печени F0-F1 и F2 по METAVIR в сравнении со здоровыми лицами. При этом у лиц с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR их содержание отчетливо снижалось, приближаясь

к аналогичным показателям контрольной группы. У пациентов с 1-м генотипом ХВГС содержание Т-хелперов центральной памяти в крови не изменялось в зависимости от выраженности фиброза печени.

Содержание Т-хелперов эффекторной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁻) в крови было повышено у больных с 1-м и 3-м генотипом ХВГС с фиброзом печени F0-F1 и F2 по METAVIR в сравнении со здоровыми лицами. Но у пациентов как с 1-м, так и с 3-м генотипом доля Т-хелперов эффекторной памяти в крови у лиц с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR достоверно снижалась в сравнении с больными с F0-F1 и F2 по METAVIR, приближаясь к показателям здоровых лиц.

Содержание TEMRA Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁻) снижалось только у пациентов с 3-м генотипом ХВГС и фиброзом печени F3-F4 по METAVIR в сравнении как со здоровыми лицами, так и с больными ХВГС с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR. У больных с 1-м генотипом ХВГС в зависимости от стадии фиброза печени содержание TEMRA Т-хелперов не изменялось (табл. 1).

Основные тенденции, обнаруженные нами при исследовании субпопуляционного состава Т-хелперов

● **Таблица 1.** Субпопуляционный состав Т-хелперов в крови у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипом в зависимости от стадии фиброза печени по METAVIR (%), Ме (C₂₅-C₇₅)

● **Table 1.** T-helper cell subset composition in the blood of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 and 3 infection according to METAVIR liver fibrosis stage (%), Me (C₂₅-C₇₅)

Субпопуляции Т-хелперов, Пациенты	Фиброз печени по METAVIR	Наивные Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁻ CD62L ⁺	Т-хелперы центральной памяти CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁺	Т-хелперы эффекторной памяти CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁻	TEMRA Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁻ CD62L ⁻
Пациенты с 1-м генотипом ХВГС (n = 74)	1. F0-F1 (n = 45)	13,38 (7,1–16,9)	13,78 (10,91–17,88)	14,93 (10,29–19,72)	2,36 (0,48–4,69)
	2. F2 (n = 14)	13,6 (6,75–14,35)	12,12 (9,31–15,02)	13,26 (8,15–17,15)	2,18 (0,55–3,56)
	3. F3-F4 (n = 15)	10,61 (4,92–11,94)	12,94 (6,19–18,51)	10,98 (7,36–12,08)	1,98 (0,33–6,75)
Пациенты с 3-м генотипом ХВГС (n = 70)	4. F0-F1 (n = 28)	13,97 (12,48–15,11)	15,29 (12,16–17,17)	13,94 (10,6–15,73)	1,96 (0,36–6,34)
	5. F2 (n = 16)	13,57 (9,95–14,82)	14,96 (12,14–16,28)	12,94 (9,71–14,41)	1,92 (0,39–2,16)
	6. F3-F4 (n = 26)	10,96 (6,03–11,48)	13,68 (7,21–16,42)	11,86 (7,13–14,83)	0,95 (0,48–2,01)
7. Здоровые лица (n = 20)		18,66 (12,85–23,82)	12,36 (9,35–14,65)	9,48 (6,96–11,17)	1,8 (0,71–2,19)
p ₁₋₃		0,04	0,51	0,03	0,41
p ₂₋₃		0,04	0,83	0,01	0,44
p ₄₋₆		0,03	0,04	0,09	0,04
p ₅₋₆		0,03	0,07	0,18	0,04
p ₁₋₇		0,004	0,73	<0,001	0,14
p ₂₋₇		0,003	>0,9	0,01	0,26
p ₃₋₇		<0,001	0,85	0,26	0,5
p ₄₋₇		0,005	0,02	0,001	0,43
p ₅₋₇		0,003	0,04	0,03	0,63
p ₆₋₇		<0,001	0,08	0,11	0,02
p ₁₋₂₋₃ (Краскэла – Уоллиса)		0,04	0,71	0,02	0,8
p ₄₋₅₋₆ (Краскэла – Уоллиса)		0,049	0,28	0,11	0,04

Примечание. Достоверность различий показателей между двумя группами рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни, достоверность различий между несколькими группами – с помощью критерия Краскэла – Уоллиса.

в зависимости от выраженности фиброза печени, сохранялись и при изучении связи иммунных показателей с активностью воспаления. Содержание наивных Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁺) в большей степени снижалось у больных с 3-м генотипом ХВГС (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,01$) у лиц с содержанием АЛТ в крови более 5 норм в сравнении с пациентами с 1-м генотипом ХВГС (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,3$).

Содержание в крови Т-хелперов центральной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁺) и Т-хелперов эффекторной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁻) описывалось одинаковыми закономерностями. У больных как с 1-м, так и 3-м генотипом ХВГС эти показатели были отчетливо снижены у пациентов с содержанием АЛТ в крови выше 5 норм в сравнении с лицами с уровнем АЛТ от 1 до 5 норм.

Содержание TEMRA Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁻) у больных как с 1-м, так и 3-м генотипом резко снижалось у лиц с показателями АЛТ в крови выше 5 норм в сравнении с лицами с уровнем содержания АЛТ

от 1 до 3 норм. Критерий Краскэла – Уоллиса верифицировал эти отличия при обоих генотипах ХВГС (табл. 2).

Содержание наивных Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁺) резко снижалось у больных с 1-м генотипом ХВГС при увеличении вирусной нагрузки (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,03$). У пациентов с 3-м генотипом ХВГС отмечались аналогичные, но менее выраженные закономерности (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,19$).

Содержание Т-хелперов центральной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁺) и Т-хелперов эффекторной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁻) в крови в обеих исследованных группах увеличивалось у пациентов с высокой вирусной нагрузкой, но в большей степени этот процесс был выражен у пациентов с 1-м генотипом ХВГС (критерий Краскэла – Уоллиса для 1-го генотипа, $p = 0,08$ и $p = 0,002$; для 3-го генотипа – $p = 0,73$ и $p = 0,48$).

Существенные различия регистрировались между изученными группами пациентов для содержания TEMRA Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁻) в крови, которое незначительно варьировало в зависимости от вирусной

● **Таблица 2.** Субпопуляционный состав Т-хелперов в крови у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипом в зависимости от уровня АЛТ в крови (%), Me (C₂₅-C₇₅)

● **Table 2.** T-helper cell subset composition in the blood of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 and 3 infection according to blood ALT level (%), Me (C₂₅-C₇₅)

Субпопуляции Т-хелперов, Пациенты	Уровень АЛТ в кратности верхнего уровня нормы	Наивные Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁻ CD62L ⁺	Т-хелперы центральной памяти CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁺	Т-хелперы эффекторной памяти CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁻	TEMRA Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁻ CD62L ⁻
Пациенты с 1-м генотипом ХВГС (n = 74)	1. 1–3 нормы (n = 32)	12,58 (6,99–15,33)	14,88 (10,73–18,52)	14,86 (10,29–19,38)	2,27 (0,33–5,62)
	2. 3–5 норм (n = 21)	11,61 (9,07–15,1)	13,62 (10,99–17,59)	16,65 (10,33–19,53)	1,82 (0,53–4,00)
	3. Более 5 норм (n = 21)	10,09 (4,22–13,54)	11,51 (8,59–14,63)	10,01 (8,34–14,97)	0,89 (0,39–2,43)
Пациенты с 3-м генотипом ХВГС (n = 70)	4. 1–3 нормы (n = 24)	14,50 (9,79–15,65)	16,48 (10,12–17,49)	14,62 (10,09–16,07)	2,07 (0,66–4,85)
	5. 3–5 норм (n = 21)	11,99 (7,87–13,86)	16,95 (12,15–18,7)	14,24 (9,86–16,45)	1,93 (0,36–3,66)
	6. Более 5 норм (n = 25)	10,11 (8,99–13,41)	12,13 (9,89–14,37)	10,81 (8,06–13,58)	0,63 (0,35–2,51)
7. Здоровые лица (n = 20)		18,66 (12,85–23,82)	12,36 (9,35–14,65)	9,48 (6,96–11,17)	1,8 (0,71–2,19)
p ₁₋₃		0,07	0,02	0,04	0,01
p ₂₋₃		0,16	0,04	0,008	0,02
p ₄₋₅		0,04	0,39	0,77	0,63
p ₄₋₆		0,02	0,01	0,02	0,02
p ₅₋₆		0,52	0,01	0,03	0,03
p ₁₋₇		0,004	0,03	0,006	0,12
p ₂₋₇		0,003	0,06	0,004	0,83
p ₃₋₇		0,002	0,79	0,25	0,04
p ₄₋₇		0,01	0,01	0,007	0,23
p ₅₋₇		0,003	0,008	0,01	0,79
p ₆₋₇		0,002	>0,9	0,28	0,03
p ₁₋₂₋₃ (Краскэла – Уоллиса)		0,33	0,18	0,14	0,02
p ₄₋₅₋₆ (Краскэла – Уоллиса)		0,01	0,15	0,1	0,02

Примечание. Достоверность различий показателей между двумя группами рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни, достоверность различий между несколькими группами – с помощью критерия Краскэла – Уоллиса.

нагрузки у больных с 1-м генотипом ХВГС (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,87$) и резко снижалось у больных с 3-м генотипом ХВГС с высокой вирусной нагрузкой (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,02$). Следует подчеркнуть, что полученные закономерности для TEMRA Т-хелперов повторяли результаты, зафиксированные при изучении ассоциации иммунных показателей и выраженности фиброза печени (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Противовирусный Т-клеточный иммунитет при ХВГС включает Т-хелперы ($CD3^+CD4^+$ -клетки) и цитотоксические Т-лимфоциты или Т-киллеры ($CD3^+CD8^+$ -клетки) [29]. При остром гепатите С Т-хелперы и Т-киллеры тесно связаны с элиминацией вируса С [30, 31]. Среди пациентов, у которых в конечном итоге развивается ХВГС, содержание Т-клеток постепенно снижается, что приводит к снижению контроля над инфекцией [32]. Этот феномен описывается как дисфункция Т-клеток при ХВГС или истощение Т-клеток [33]. В последнее время развитие исследования адаптивного иммунитета привело к выделению

среди Т-клеток Т-хелперов, Т-регуляторных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов [34]. Но в рамках данного исследования мы ограничились изучением субпопуляционного состава Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$).

Иммуноопосредованное повреждение печени связано с фиброгенезом [35]. Фиброз печени – это избыточное образование соединительной ткани и экстрацеллюлярного матрикса в печени с сохранением ее дольковой структуры, возникающее в ответ на повреждения печеночной ткани, сопровождающееся воспалением и активацией звездчатых клеток печени и их трансформацией в миофибробласты, которые являются главными продуцентами фиброзной ткани во внеклеточном матриксе [36]. Фиброз необходим для заживления ран и восстановления тканей в ответ на различные триггеры, включая воспаление, инфекцию и т. д. Фиброзное ремоделирование при циррозе печени, фиброзе легких, интерстициальном фиброзе почек может нарушать функцию органов, вызывая высокую заболеваемость и смертность. Роль Т-клеток в регулировании фиброза до конца не изучена [34]. Высказывается предположение, что изменение функционального состояния Т-клеток

● **Таблица 3.** Субпопуляционный состав Т-хелперов в крови у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипом в зависимости от уровня вирусной нагрузки (%), Me ($C_{25}-C_{75}$)

● **Table 3.** T-helper cell subset composition in the blood of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 and 3 infection according to viral load level (%), Me ($C_{25}-C_{75}$)

Субпопуляции Т-хелперов, Пациенты	Уровень вирусной нагрузки	Наивные Т-хелперы $CD3^+CD4^+CD45R0^-CD62L^+$	Т-хелперы центральной памяти $CD3^+CD4^+CD45R0^+CD62L^+$	Т-хелперы эффекторной памяти $CD3^+CD4^+CD45R0^+CD62L^-$	TEMRA Т-хелперы $CD3^+CD4^+CD45R0^-CD62L^-$
Пациенты с 1-м генотипом ХВГС (n = 74)	1. 600–30 000 (n = 9)	21,78 (15,40–26,47)	11,65 (6,91–15,40)	7,92 (6,81–11,34)	2,23 (0,47–5,41)
	2. 30 000–800 000 (n = 38)	10,55 (6,99–15,33)	15,8 (10,91–18,76)	17,97 (12,93–20,71)	1,98 (0,94–5,17)
	3. Более 800 000 (n = 27)	11,06 (9,36–15,26)	13,83 (11,32–18,5)	14,4 (10,92–19,53)	1,74 (0,45–3,56)
Пациенты с 3-м генотипом ХВГС (n = 70)	4. 600–30 000 (n = 7)	16,84 (3,41–22,12)	14,45 (12,98–15,91)	10,37 (9,0–11,7)	1,88 (1,13–3,73)
	5. 30 000–800 000 (n = 32)	13,51 (8,05–15,56)	14,78 (13,45–16,17)	13,24 (9,59–17,41)	2,03 (0,74–4,74)
	6. Более 800 000 (n = 31)	12,23 (9,95–13,56)	15,98 (13,26–19,5)	15,8 (9,78–18,23)	0,89 (0,36–1,94)
7. Здоровые лица (n = 20)		18,66 (12,85–23,82)	12,36 (9,35–14,65)	9,48 (6,96–11,17)	1,8 (0,71–2,19)
p_{1-3}		0,004	0,17	0,004	0,4
p_{2-3}		0,62	0,13	0,06	0,71
p_{4-6}		0,02	0,37	0,047	0,01
p_{5-6}		0,25	0,42	0,67	0,008
p_{1-7}		0,37	>0,9	0,73	0,17
p_{2-7}		0,002	0,04	<0,001	0,49
p_{3-7}		0,005	0,63	0,02	0,68
p_{4-7}		0,47	0,07	0,29	0,34
p_{5-7}		0,02	0,01	0,03	0,42
p_{6-7}		0,006	0,006	0,01	0,04
p_{1-2-3} (Краскэла – Уоллиса)		0,03	0,08	0,002	0,87
p_{4-5-6} (Краскэла – Уоллиса)		0,19	0,73	0,48	0,02

Примечание. Достоверность различий показателей между двумя группами рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни, достоверность различий между несколькими группами – с помощью критерия Краскэла – Уоллиса.

может быть ассоциировано с увеличением продукции воспалительных сигналов, участвующих в активации звездчатых клеток [37]. ХВГС, особенно с 3-м генотипом, характеризуется накоплением липидов в гепатоцитах [38]. В свою очередь накопление липидов в гепатоцитах увеличивает оксидативный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума, что промотирует фиброгенез [39, 40]. Обнаруженная нами более высокая частота выраженного фиброза печени у больных с 3-м генотипом в сравнении с лицами с 1-м генотипом ХВГС ранее была показана в ряде других работ, среди которых можно выделить метаанализ A. Probst et al., в котором авторы отобрали 8 исследований, включавших 3 182 человека со временем наблюдения от 9 до 21 года с обязательным морфологическим исследованием печени. Третий генотип ХВГС был ассоциирован с быстрым прогрессом фиброза печени (ОШ = 1,52; ДИ 1,12–2,07; $p = 0,007$) [6, 8, 41–43].

Выводы

Выполненное нами исследование субпопуляционно-го состава Т-хелперов крови методом проточной цитометрии у больных с 1-м и 3-м генотипом ХВГС в целом верифицировало феномен «истощения» Т-клеточного звена иммунитета у пациентов по мере нарастания клинико-морфологических проявлений патологии. Однотипные закономерности у больных с разными генотипами характеризовались снижением содержания наивных Т-хелперов и Т-хелперов эффекторной памяти при возрастании стадии фиброза и увеличением уровня АЛТ в крови. У больных как с 1-м, так и с 3-м генотипом ХВГС

содержание Т-хелперов центральной памяти отчетливо снижалось у лиц с содержанием АЛТ выше 5 норм в сравнении с лицами с уровнем трансаминаз от 1 до 3 норм. Наибольшее отличие между пациентами с 1-м и 3-м генотипом ХВГС регистрировалось при изучении ТЕМРА Т-хелперов при исследовании ассоциации с фиброзом печени и уровнем вирусной нагрузки. У больных с 3-м генотипом ХВГС содержание ТЕМРА Т-хелперов в крови при указанных состояниях резко снижалось (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,04$ и $p = 0,02$). У пациентов с 1-м генотипом ХВГС подобных закономерностей не регистрировалось (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,8$ и $p = 0,87$). В обеих сравниваемых группах содержание ТЕМРА Т-хелперов в крови значительно и достоверно снижалось у больных с уровнем АЛТ выше 5 норм в сравнении с лицами с уровнем содержания АЛТ от 1 до 3 норм (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,02$ и $p = 0,02$).

В целом мы обнаружили в нашем исследовании прямую зависимость между ухудшением показателей субпопуляционного состава Т-хелперов крови у больных ХВГС и возрастанием выраженности фиброза и активности воспаления в печени, имевшую некоторые отличия у пациентов с 1-м и 3-м генотипом ХВГС. Мы надеемся, что результаты нашего исследования будут полезны для создания моделей прогнозирования течения патологии, повышения эффективности терапии и, вероятно, для совершенствования программ реабилитации больных ХВГС.

Поступила / Received 06.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.11.2023
Принята в печать / Accepted 22.11.2023



Список литературы / References

- Bartenschlager R, Baumert TF, Bukh J, Houghton M, Lemon SM, Lindenbach BD et al. Critical challenges and emerging opportunities in hepatitis C virus research in an era of potent antiviral therapy: Considerations for scientists and funding agencies. *Virus Res.* 2018;248:53–62. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2018.02.016>.
- de Oliveira Andrade LJ, D'Oliveira A, Melo RC, De Souza EC, Costa Silva CA, Paraná R. Association between hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *J Glob Infect Dis.* 2009;1(1):33–37. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.52979>.
- Hayes CN, Imamura M, Tanaka J, Chayama K. Road to elimination of HCV: Clinical challenges in HCV management. *Liver Int.* 2022;42(9):1935–1944. <https://doi.org/10.1111/liv.15150>.
- Isakov V, Nikityuk D. Elimination of HCV in Russia: Barriers and Perspective. *Viruses.* 2022;14(4):790. <https://doi.org/10.3390/v14040790>.
- Pimenov N, Kostyushchev D, Komarova S, Fomicheva A, Urtikov A, Belaia O et al. Epidemiology and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus in Russia. *Pathogens.* 2022;11(12):1482. <https://doi.org/10.3390/pathogens11121482>.
- Бацких СН, Морозов СВ, Чуланов ВП, Покровский ВИ. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный». *Терапевтический архив.* 2012;84(11):4–10. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31093>.
Batskikh SN, Morozov SV, Chulanov VP, Pokrovsky VI. Hepatitis C virus genotype 3: that simple, yet that complex. *Терапевтический архив.* 2012;84(11):4–10. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31093>.
- Щапицына СЕ, Бурневич ЭЗ, Никулкина ЕН, Филатова АЛ, Моисеев СВ, Мухин НА. Факторы риска неблагоприятного прогноза хронического гепатита С. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):59–66. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000082>.
Shchanitsyna SE, Burnevich EZ, Nikulkina EN, Filatova AL, Moiseev SV, Mukhin NA. Risk factors of unfavorable prognosis of chronic hepatitis C. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):59–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000082>.
- Shahnazarian V, Ramai D, Reddy M, Mohanty S. Hepatitis C virus genotype 3: clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(5):541–551. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0281>.
- Elsheikh MEA, McClure CP, Tarr AW, Irving WL. Sero-reactivity to three distinct regions within the hepatitis C virus alternative reading frame protein (ARFP/core+1) in patients with chronic HCV genotype-3 infection. *J Gen Virol.* 2022;103(3):001727. <https://doi.org/10.1099/jgv.0001727>.
- Abulitifu Y, Lian J, Adiljiang M, Liu L, Zhao F, Qian W, Zhang Y. Effectiveness and Safety of Sofosbuvir-Velpatasvir in Patients with Cirrhosis Associated with Genotype 3 Hepatitis C Infection in Xinjiang, China. *Infect Drug Resist.* 2022;15:6463–6470. <https://doi.org/10.2147/IDR.S385071>.
- Loo JH, Xu WXF, Low JT, Tay WX, Ang LS, Tam YC et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir with or without ribavirin in hepatitis C genotype 3 compensated cirrhosis: A meta-analysis. *World J Hepatol.* 2022;14(6):1248–1257. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i6.1248>.
- Heim MH, Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl.):14–25. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.035>.
- Park S.H., Reherrmann B. Immune responses to HCV and other hepatitis viruses. *Immunity.* 2014;40(1):13–24. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.12.010>.
- Datfar T, Douberis M, Papaefthymiou A, Hines IN, Manzini G. Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma: State of the Art. *Pathogens.* 2021;10(11):1366. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111366>.
- Reherrmann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J Clin Invest.* 2009;119(7):1745–1754. <https://doi.org/10.1172/JCI39133>.
- Thimme R. T cell immunity to hepatitis C virus: Lessons for a prophylactic vaccine. *J Hepatol.* 2021;74(1):220–229. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.022>.

17. Shoukry NH, Walker CM. T cell responses during HBV and HCV infections: similar but not quite the same? *Curr Opin Virol.* 2021;51:80–86. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.08.011>.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66(1):153–194. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
20. Ludwig J. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(8 Suppl.):177–181.
21. 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. *Lancet.* 1997;349(9055):825–832. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)07642-8).
22. Кудрявцев ИВ, Субботовская АИ. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шести-цветного цитофлуориметрического анализа. *Медицинская иммунология.* 2015;17(1):19–26. Режим доступа: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/viewFile/803/747>.
23. Kudryavtsev IV, Subbotovskaya AI. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. *Medical Immunology (Russia).* 2015;17(1):19–26. (In Russ.) Available at: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/viewFile/803/747>.
23. Sutherland DR, Ortiz F, Quest G, Illingworth A, Benko M, Nayyar R, Marinov I. High-sensitivity 5-, 6-, and 7-color PNH WBC assays for both Canto II and Navios platforms. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(4):637–651. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21626>.
24. van den Broek T, Borghans JAM, van Wijk F. The full spectrum of human naive T cells. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(6):363–373. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0001-y>.
25. Sallusto F, Lenig D, Förster R, Lipp M, Lanzavecchia A. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature.* 1999;401(6754):708–712. <https://doi.org/10.1038/44385>.
26. Farber DL, Yudanin NA, Restifo NP. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(1):24–35. <https://doi.org/10.1038/nri3567>.
27. Sallusto F, Geginat J, Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:745–763. <https://doi.org/10.1146/annurevimmunol.22.012703.104702>.
28. Koch S, Larbi A, Derhovanessian E, Ozelcik D, Naumova E, Pawelec G. Multiparameter flow cytometric analysis of CD4 and CD8 T cell subsets in young and old people. *Immun Ageing.* 2008;5:6. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-5-6>.
29. Bowen DG, Walker CM. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Nature.* 2005;436(7053):946–952. <https://doi.org/10.1038/nature04079>.
30. Diepolder HM, Zachoval R, Hoffmann RM, Wierenga EA, Santantonio T, Jung MC et al. Possible mechanism involving T-lymphocyte response to non-structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection. *Lancet.* 1995;346(8981):1006–1007. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91691-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91691-1).
31. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med.* 2001;194(10):1395–1406. <https://doi.org/10.1084/jem.194.10.1395>.
32. Folgori A, Spada E, Pezzanera M, Ruggeri L, Mele A, Garbuglia AR et al. Early impairment of hepatitis C virus specific T cell proliferation during acute infection leads to failure of viral clearance. *Gut.* 2006;55(7):1012–1019. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080077>.
33. Spengler U, Nattermann J. Immunopathogenesis in hepatitis C virus cirrhosis. *Clinical Science.* 2007;112(3):141–155. <https://doi.org/10.1042/CS20060171>.
34. Zhang M, Zhang S. T Cells in Fibrosis and Fibrotic Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:1142. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01142>.
35. Schuppan D, Krebs A, Bauer M, Hahn EG. Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell Death Differ.* 2003;10(Suppl. 1):59–67. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401163>.
36. Schuppan D. Liver fibrosis: Common mechanisms and antifibrotic therapies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39(Suppl. 1):51–59. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.05.005>.
37. Tanwar S, Rhodes F, Srivastava A, Trembling PM, Rosenberg WM. Inflammation and fibrosis in chronic liver diseases including non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2020;26(2):109–133. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i2.109>.
38. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology.* 2004;126(2):586–597. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.11.020>.
39. Zhang XQ, Xu CF, Yu CH, Chen WX, Li YM. Role of endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(7):1768–1776. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1768>.
40. Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med.* 2020;152:116–141. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025>.
41. Probst A, Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F, Bochud PY. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression—a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2011;18(11):745–759. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01481.x>.
42. Bochud PY, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour JF, Müllhaupt B et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2009;51(4):655–666. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.016>.
43. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology.* 2014;60(1):98–105. <https://doi.org/10.1002/hep.27095>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Цуканов

Концепция и дизайн исследования – В.В. Цуканов, А.А. Савченко

Написание текста – А.В. Васютин, М.А. Черепнин, В.В. Цуканов

Сбор и обработка материала – М.А. Черепнин, А.А. Савченко, Э.В. Каспаров, А.Г. Борисов, В.Д. Беленюк, Ю.Л. Тонких

Обзор литературы – А.В. Васютин, В.В. Цуканов

Перевод на английский язык – А.В. Васютин

Анализ материала – В.В. Цуканов, А.А. Савченко, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

Статистическая обработка – М.А. Черепнин

Редактирование – В.В. Цуканов, А.А. Савченко

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Цуканов

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladislav V. Tsukanov

Study concept and design – Vladislav V. Tsukanov, Andrei A. Savchenko

Text development – Alexander V. Vasyutin, Mikhail A. Cherepnin, Vladislav V. Tsukanov

Collection and processing of material – Mikhail A. Cherepnin, Andrei A. Savchenko, Eduard V. Kasparov, Alexander G. Borisov, Vasilij D. Belenyuk, Julia L. Tonkikh

Julia L. Tonkikh

Literature review – Alexander V. Vasyutin, Vladislav V. Tsukanov

Translation into English – Alexander V. Vasyutin

Material analysis – Vladislav V. Tsukanov, Andrei A. Savchenko, Alexander V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh

Statistical processing – Mikhail A. Cherepnin

Editing – Vladislav V. Tsukanov, Andrei A. Savchenko

Approval of the final version of the article – Vladislav V. Tsukanov

Информация об авторах:

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; gastro@impn.ru

Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; aasavchenko@yandex.ru

Черепнин Михаил Александрович, младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; mikhail.cherepnin@yandex.ru

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; alexander@kraslan.ru

Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; заместитель директора по научно-организационной работе, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук по научно-организационной работе; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка 3г; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; clinic@impn.ru

Беленюк Василий Дмитриевич, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0003-2848-0846>; dyh.88@mail.ru

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; tjulia@bk.ru

Борисов Александр Геннадьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; 2410454@mail.ru

Information about the authors:

Vladislav V. Tsukanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; gastro@impn.ru

Andrei A. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; aasavchenko@yandex.ru

Mikhail A. Cherepnin, Junior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; mikhail.cherepnin@yandex.ru

Alexander V. Vasyutin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; alexander@kraslan.ru

Eduard V. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; Deputy Director for Scientific and Organizational Work of the Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; clinic@impn.ru

Vasilii D. Belenyuk, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2848-0846>; dyh.88@mail.ru

Julia L. Tonkikh, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; tjulia@bk.ru

Alexander G. Borisov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; 2410454@mail.ru