

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА HCV-ИНФЕКЦИИ

Романов А.О., Беляева Т.В., Эсауленко Е.В.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова

197022 СПб, ул. Л.Толстого, 6/8

Резюме. Вирус гепатита С обладает высокой способностью к персистенции и вызывает хронический гепатит с повышенным риском развития цирроза. Иммунный ответ организма имеет уникальную роль, так как не только элиминирует вирус, но и вызывает повреждение печени. В статье рассматриваются иммуногенетические факторы, не относящиеся к системе HLA, с целью показать как иммунная система хозяина взаимодействует с вирусными компонентами.

Ключевые слова: гепатит С; цирроз; иммуногенетика, CTLA-4, MBL.

IMMUNOGENETICS FACTORS OF HCV INFECTION

A.O. Romanov, T.V. Belyaeva

St. Petersburg State Medical University. Acad. I.P. Pavlova

Abstract. Hepatitis C virus has a high propensity to persist and to cause chronic hepatitis with an increased risk for progression towards cirrhosis. The host immune response plays a unique role in HCV infection because of its potential to contribute not only to viral clearance but also to liver injury. This review discusses non-HLA immunogenetics features of HCV infection to illustrate how host's immune system interact with viral components.

Keywords: hepatitis C; cirrhosis; immunogenetics, CTLA-4, MBL.

Изучение механизмов развития, а также диагностика предрасположенности к социально значимым мультифакториальным заболеваниям, осуществляемые на молекулярном уровне, являются основными задачами новой отрасли медицины – молекулярной медицины. Перспективными в этом направлении являются гено-терапевтические подходы. Основное внимание традиционно уделяется изучению генов системы HLA, вместе с тем несомненно значение и других генов иммунной системы, напрямую участвующих в противовирусном ответе при HCV-инфекции.

CTLA-4 (антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов) является рецептором и экспрессируется на мембранах Т-лимфоцитов после их активации антигеном, опосредуя ингибирование иммунного ответа Т-клеток [34, 94]. Для эффективной презентации антигена необходимо одновременное взаимодействие МНС II молекулы, несущей антигенный пептид, и В7 лиганда, расположенных на мембране антигенпрезентирующей клетки с Т-клеточным (TCR) и CD28 рецепторами Т-лимфоцитов соответственно. Далее активированные Т-хелперы и Т цитотоксические лимфоциты начинают экспрессировать CTLA-4 рецепторы, которые в противоположность CD28 рецепторам, взаимодействуя с В7 лигандами, терминируют лимфоцитарный ответ [5, 14, 15, 69].

После результативного ответа на антиген иммунная система возвращается в состояние покоя к базальному уровню, что позволяет эффективно реагировать на новый антиген. Поддержание этого гомеостаза иммунной системы во многом обеспечивается ингибирующим влиянием CTLA-4, обусловленным снижением транскрипции IL-2, прекращением пролиферации Т-лимфоцитов и развитием функциональной индифферентности [90]. Нокаут гена CTLA-4 у лабораторных животных ведет к массивной инфильтрации внутренних органов лимфоцитами и гибели через 2-4 недели после рождения [11]. В опытах *in vitro* продемонстрировано, что моноклональные антитела к CTLA-4, блокирующие В7/CTLA-4 взаимодействие, вызывают усиление пролиферации Т-лимфоцитов. Наоборот, химерные белки, представляющие экстрамембранный участок молекулы CTLA-4, связанный с Fc фрагментом IgG, подавляли пролиферацию Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию антителами к CD3 и CD28 вследствие конкуренции с CD28 рецепторами за общий для них лиганд В7 [84]. Клинические испытания препарата химерного белка CTLA4Ig в виде внутривенных инфузий у больных псориазом, в патогенезе которого ведущим является активация Т-лимфоцитов, показала, что у 46% больных наступило существенное длительное улучшение [1]. Рассматривается возможность использования препарата CTLA4 Ig для купирования реакции отторжения после трансплантации костного мозга [54]. Таким образом супрессивный эффект CTLA-4 на активацию Т-лимфоцитов подтверждается не только лабораторными, но и клиническими результатами.

Существует два механизма реализации ингибирующего влияния CTLA-4, первый – отрицательный сигнал, передающийся через CTLA-4 рецептор, второй – антагонизм с CD28 рецептором, связанный с тем, что аффинность CTLA-4 к В7 в десять раз выше чем аффинность CD28 к В7 [57]. В начальной фазе Т-клеточной реакции, когда наблюдается

ограниченная экспрессия В7 и CTLA-4, отрицательный CTLA-4 опосредованный сигнал является ведущим. На поздней стадии иммунного ответа, на фоне выраженной экспрессии В7 и CTLA-4 молекул на цитоплазматической мембране, CTLA-4 опосредованное ингибирование пролиферации Т-лимфоцитов связано преимущественно с В7 секвестрацией, блокирующей проведение В7–CD28 стимулирующего сигнала и снижением продукции IL-2 [8].

На мембране Т-клеток CTLA-4 присутствует как в виде гомодимера, состоящего из двух цепей, связанных дисульфидной связью, так и в виде мономера, представляющего собой растворимую (секретируемую) форму CTLA-4 с делетированным в результате альтернативного сплайсинга трансмембранным доменом [56].

Ген CTLA-4 локализован на хромосоме 2q33 и состоит из четырех экзонов [16]. Первый экзон кодирует лидерную последовательность, второй экзон – иммуноглобулиноподобный домен, третий экзон – гидрофобный трансмембранный домен, четвертый экзон – цитоплазматический фрагмент. Зрелый белковый продукт гена CTLA-4 состоит из 149 аминокислот и экспрессируется активированными CD4 и CD8 Т-лимфоцитами.

Ген CTLA-4 имеет три полиморфных маркера: -318С/Т в промоторной области, +49А/Г в первом экзоне и динуклеотидные повторы АТ, число которых варьирует от 7 до 30, расположенные в 3'-нетранслируемой области. Популяционные исследования свидетельствуют о сцеплении аллелей -318Т и +49А [19], аллелей -318С и +49Г [59], а также аллелей (АТ)7 и +49Г [40]. Среди этих трех полиморфизмов только расположенный в позиции +49А/Г (Thr17Ala) имеет функциональное значение и связан с развитием иммунопатологических процессов [85], вследствие этого определение данного полиморфизма представляет наибольшую диагностическую ценность.

Аллели гена CTLA-4, несущие А или Г в позиции +49 первого экзона, соответствуют треонину или аланину в лидерном пептиде молекулы CTLA-4. Аллель Г характеризуется снижением контроля над пролиферацией Т-клеток и связан с развитием иммунопатологических заболеваний. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что у клеток с генотипом +49GG пролиферативная реакция в ответ на стимуляцию В-лимфоцитами и дендритными клетками была выражена значительно сильнее по сравнению с клетками, имеющими генотип +49AA [40, 51], что выражалось в накоплении ³Н тимидина, экспрессии мРНК интерлейкина-2 и секреции IL-2.

Экспрессия мРНК и синтез белка CTLA-4 периферическими мононуклеарными

клетками, выделенными от больных системным склерозом и здоровых доноров, гомозигот с генотипом +49AA, были выражены в значительно большей степени по сравнению с клетками, полученными от гомозигот с генотипом +49GG [45].

Имеется сообщение, посвященное анализу полиморфизма +49A/G гена CTLA-4 у больных ХГС: 79 пациентов с устойчивым вирусологическим ответом после проведения комбинированной терапии интерфероном и рибавирином, а также у 79 больных с сохраняющейся вирусемией, несмотря на проведенную этиотропную терапию, которое продемонстрировало связь аллеля G с устойчивым вирусологическим ответом [98].

Развитие инфекционного заболевания является процессом взаимодействия факторов вирулентности возбудителя и компонентов иммунной системы макроорганизма – неспецифического врожденного (белки системы комплемента), специфического (клоны лимфоцитов, способных элиминировать определенные антигены). Система комплемента включает целый ряд ферментов, каскадная активация которых приводит к опсонизации микроорганизмов, нарушению целостности мембраны бактерий, оболочки вирусов.

Маннозосвязывающий лектин (MBL) является важным элементом врожденного иммунитета, взаимодействуя с N-ацетилглюкозамином и маннозой, содержащимися в составе липополисахаридов клеточной стенки бактериальных клеток, грибов и в составе гликопротеинов ($\text{Glc}_3\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$) на поверхности вирусных частиц [32, 36] и практически отсутствующих на мембранах клеток млекопитающих, активирует классический путь комплемента без участия антител и C1 фактора, вызывает осмозис и опосредует фагоцитоз микроорганизмов [12, 22, 47, 58].

Белок MBL синтезируется макрофагами печени и относится к коллектинам, для которых характерно присутствие коллагеноподобного и лектинового доменов [33, 89]. Лектиновый домен обеспечивает взаимодействие со специфическими углеводными группами на поверхности бактериальных клеток и вирусных частиц. MBL представляет собой гликопротеин, состоящий из 228 аминокислот, в котором можно выделить N-концевой домен, коллагеноподобный гликозилированный домен, образующий длинный соединительный участок, короткий шеичный домен, представленный α -спиралью и C-терминальный домен, взаимодействующий с углеводом на мембране микроорганизма. Три пептидные цепи образуют базовую субъединицу, которые в свою очередь составляют четвертичную структуру белка MBL-олигомер, состоящий из 26 базовых субъединиц и напоминающий по структуре «букет цветов».

Образование базовой субъединицы определяют дисульфидные связи между тремя

молекулами цистеина, содержащимися в N-концевом домене, формирование олигомера обусловлено также наличием последовательности из девятнадцати Gly – X – Y (Gly – глицин, X и Y любые аминокислоты) повторов в коллагеноподобном домене [42].

C-терминальный домен образует Са-зависимую связь с гидроксильными группами углеводов на внешней поверхности мембраны патогена. Сродство снижается в следующей последовательности: N-ацетил-D-глюкозамин > манноза > N-ацетил-маннозамин > фукоза > глюкоза и практически не взаимодействует с D-галактозой, таким образом маннозосвязывающий лектин связывается с углеводами, содержащимися на поверхности бактериальных клеток и вирусных частиц и отсутствующими на мембранах клеток млекопитающих. Существенным является то, что сама по себе единичная связь является довольно слабой и только взаимодействие одновременно всех C-терминальных доменов молекулы MBL, имеющей четвертичную структуру, позволяет прочно связаться с поверхностью патогена и обеспечить каскад дальнейших иммунологических реакций.

Связывание MBL с молекулами маннозы на поверхности вирусных частиц, циркулирующих в крови, активирует C2, C3, C4 факторы комплемента. Фрагмент C3b в составе комплекса MBL-C2a-C4a на оболочке вириона является лигандом для рецепторов комплемента (CR1) на мембране эритроцитов. Образовавшиеся иммунные комплексы, связанные посредством C3b с CR1, переносятся эритроцитами к макрофагам печени и селезенки. Происходит взаимодействие иммунных комплексов, расположенных на эритроцитарной мембране и рецепторов комплемента (CR3) макрофагов, в результате этого иммунный комплекс «передается» с эритроцита на макрофаг и фагоцитируется. Таким образом, происходит элиминация вирусов из кровотока [33, 47]. Если после образования комплекса MBL-C2a-C4a на оболочке вирусной частицы продолжается дальнейшая активация комплемента с образованием комплекса мембранной атаки C5-C9, происходит лизис вириона и элиминируются его фрагменты.

Ген MBL расположен на хромосоме 10q11.2-q21 и включает четыре экзона. В гене MBL идентифицировано семь полиморфизмов. В промоторной области в позиции -550G/C (H/L вариант), -221G/C (Y/X вариант), -70C/T, +4C/T (P/Q вариант) в 5'-нетранслируемом регионе, а также в первом экзоне в позиции +223C/T (Arg52Cys), в позиции +230G/A (Gly54Asp), в позиции +239G/A (Gly57Glu), обозначаемые соответственно A/D, A/B и A/C.

Встречаемость аллеля В среди населения северного полушария составляет 11 – 16%, аллеля С не более 1%, в то время как у населения центральноафриканских стран

0-1% и 23 – 29% соответственно.

Полиморфизм +223C/T, соответствующий аргинину или цистеину в позиции 52 белкового продукта, не имеет функционального значения, так как не нарушает аминокислотной Gly-X-Y (X и Y любые аминокислоты) последовательности и не связан со снижением концентрации MBL в плазме крови [42]. Низкая частота встречаемости полиморфизма +239G/A в европейской популяции, составляющая не более 1%, делает его определение малоинформативным. Наибольшую ценность представляет изучения вклада полиморфизма +230G/A.

В результате транскрипции и трансляции нормального аллеля гена MBL, несущего гуанин в позиции +230 и +239, образуется белок молекулярной массой 300-450 kDa, соответствующий 12 – 18 полипептидным цепям или 4 – 6 базовым субъединицам в составе молекулы, наличие полиморфных аллелей +230A и +239A приводит к синтезу преимущественно белка с молекулярной массой 50 kDa, а также, в значительно меньших объемах, 75, 100 и 125 kDa белков, соответствующих 2, 3, 4 и 5 базовым субъединицам [42]. В крови пациентов гомозигот по нормальному аллелю циркулирует высокомолекулярная форма белка MBL, у гетерозигот обнаружены высокомолекулярная и низкомолекулярная формы, у гомозигот по мутантному аллелю определена только низкомолекулярная форма [83], высокомолекулярная форма активирует C4 фактор наиболее эффективно по сравнению с низкомолекулярной [21].

Таким образом, наличие полиморфизма G/A в позиции +230 первого экзона гена MBL обуславливает замену монокарбоновой аминокислоты глицина на дикарбоновую аминокислоту аспарагин в коллагеноподобном домене. Возникающие вследствие этого конформационные изменения приводят к нарушению четвертичной структуры молекулы MBL. В этом случае число связей, образуемых одной или двумя базовыми субъединицами, недостаточно для удержания молекулы MBL на поверхности возбудителя, и активация системы комплемента нарушается.

Аллель A полиморфизма +230G/A гена MBL связан с повышенным риском развития тяжелых форм бактериальных и вирусных инфекций у детей [10] и взрослых [26], а также инфекционных осложнений у ВИЧ-инфицированных [38] и онкологических больных, получающих химиотерапевтические препараты [61]. Обследование 617 детей в городском стационаре, проведенное [80], показало, что среди детей с инфекционной патологией гетеро- и гомозиготы по мутантным аллелям полиморфизмов структурного региона гена MBL встречались в два раза чаще по сравнению с теми, кто не имел

инфекционных заболеваний и осложнений. Работа [68] показывает, что гомозиготы по мутантным аллелям полиморфизмов структурного региона гена MBL встречались достоверно чаще среди 337 больных пневмонией стрептококковой этиологии по сравнению с контрольной группой, включавшей 1032 пациента. Данные исследования демонстрируют значимость MBL-связанных иммуногенетических нарушений для восприимчивости к инфекционной патологии в популяции. Обследование семи пациентов с рецидивирующими инфекциями, представлявших четыре поколения одной семьи, показало наличие мутантных аллелей первого экзона гена MBL, сочетавшихся с уменьшением концентрации белка MBL в сыворотке крови и снижением возможности связывать C4b, у шести из них [48], это свидетельствует о том, что наследование мутантных аллелей приводит к развитию иммунодефицитного состояния и согласуются с данными [78, 79], сообщившими ранее об аутосомнодоминантном типе наследования мутации +230G/A.

Значение MBL в развитии инфекционных осложнений вызвало интерес к заместительной терапии. Впервые об успешном применении внутривенных инфузий, выделенного из донорской плазмы белка MBL, для терапии рецидивирующей инфекционной патологии у двухлетней девочки и последующего наблюдения в течение трех лет сообщили [86]. Имеется опыт применения внутривенных инфузий MBL для лечения больных тяжелой инфекцией легких, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* у больного муковисцидозом [27]. Первая фаза фармакокинетических исследований препарата MBL для внутривенного введения показала, что для поддержания нормального уровня белка в крови (1200 – 4500 ng/ml) необходимо двухтрехкратное введение 6 mg препарата [87,88]. Эти данные говорят о существенном потенциале применения препарата MBL в клинической практике. Очевидно, что использование белка MBL для заместительной терапии нуждается в дальнейшем уточнении показаний и прежде всего иммуногенетических.

Вирус гепатита С содержит два высокогликозилированных оболочечных белка, которые являются потенциальной мишенью для маннозосвязывающего лектина [7] и активация комплемента при хроническом гепатите С (ХГС), по-видимому, связана с активацией лектинового пути и не зависит от C1q фактора. Значимость маннозосвязывающего лектина для противовирусного ответа на ранней стадии HCV-инфекции подчеркивается в работе [72], где сообщается, что гомозиготы и гетерозиготы по аллелю А полиморфизма +230G/A гена MBL встречались достоверно чаще среди

инфицированных вирусом гепатита С, чем среди здоровых добровольцев. Однако сравнение 198 лиц с циркулирующими антителами к HCV и с отсутствием HCV RNA и 654 лиц с наличием анти-HCV IgG и HCV RNA в крови не выявил отличия в распределении вариантов полиморфизма +230G/A гена MBL и присутствием HCV RNA [6].

Встречаемость аллеля А полиморфизма +230G/A гена MBL выше у больных хроническим вирусным гепатите С и больных с циррозом печени по сравнению с бессимптомными носителями HCV и наследование этого аллеля может оказывать влияние на течение инфекции [71]. Более высокая встречаемость аллеля А гена MBL наблюдалась у больных ХГС, у которых сохранялась вирусемия после лечения интерфероном в отличие от пациентов с устойчивым вирусологическим ответом [49, 50]. Согласно данным [41], обследовавшим 80 больных ХГС, гомозиготность по аллелю А полиморфизма +230G/A гена MBL была связана с воспалительной реакцией в ткани печени и в меньшей степени с развитием фиброза. В то же время в другой работе, выполненной на материале, полученном от 102 больных ХГС, сообщается, что наличие этого аллеля в генотипе больных ХГС чаще встречалось при начальной стадии фиброза печени, чем при поздней, и эта находка объясняется протективным эффектом аллеля А, связанным с менее выраженной воспалительной реакцией в ткани печени [3]. Таким образом, опубликованные до настоящего времени работы свидетельствуют о необходимости уточнения роли полиморфизма +230G/A гена MBL в прогрессировании HCV-инфекции.

TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста β 1) является фактором хемотаксиса для фибробластов, индуцирует синтез матриксных протеинов, ингибирует распад коллагена, подавляя синтез матриксных металлопротеиназ [82, 91]. Ген, кодирующий синтез TGF- β 1, находится на хромосоме 19q13 и включает семь экзонов. В промоторной области гена TGF- β 1 идентифицировано четыре полиморфизма, в позиции –1827C/A, –1639G/A, –1348C/T и –769insC, три полиморфизма находятся в кодирующей области: в первом экзоне +29T/C (Leu10Pro) и +74G/C (Arg25Pro), в 5 экзоне +788C/T (Thr263Ile). Показано, что продукция белкового продукта гена TGF- β 1 зависит от диаллельного полиморфизма в 10 кодоне первого экзона.

Полиморфизм в позиции +29 T/C гена TGF- β 1 обуславливает замену лейцина на пролин, что связано с увеличением секреции белка в 2,8 раза [23]. Генотип CC характеризуется более высокой сывороточной концентрацией TGF β -1 по сравнению с генотипами TT и TC [99]. Прежде чем связаться со своим рецептором белковый продукт

гена TGF- β 1 подвергается сложному процессингу [30], замена лейцина пролином в 10 кодоне способствует ускорению данного этапа, что и приводит к повышению концентрации цитокина в ткани. Изучение данного полиморфизма у больных ХГС показало связь аллеля С с риском прогрессирования фиброза печени [63].

Фиброз является следствием чрезмерной активации процесса репарации, ключевой фактор в этом процессе.— постоянная избыточная продукция TGF- β 1 [18, 96]. Внутривенные инъекции препарата TGF- β 1 лабораторным животным приводили к развитию фиброза почек и печени, интраперитонеальное введение вызывало кахексию и генерализованный фиброз. Аналогичные изменения зафиксированы у трансгенных животных с повышенной экспрессией гена TGF- β 1 [31].

TGF- β 1 является фактором хемотаксиса для нейтрофилов, Т-клеток, моноцитов, фибробластов и индуцирует увеличение синтеза молекул, составляющих экстрацеллюлярный матрикс. Экстрацеллюлярный матрикс представляет собой сложную агрегированную структуру макромолекул, включая фибронектин, коллаген, протеогликаны, которые связаны с клетками посредством поверхностных рецепторов–интегринов.

При иммуногистохимическом исследовании экспрессия гена TGF- β 1 *in situ* обнаружена только у больных хроническим вирусным гепатитом и отсутствовала в контрольной группе. Определение экспрессии гена TGF- β 1 у больных хроническим вирусным гепатитом С до и после специфической терапии показало, что после успешного противовирусного лечения степень экспрессии снижалась параллельно гистологическому улучшению, у больных с отсутствием эффекта от противовирусной терапии экспрессии гена TGF- β 1 оставалась на прежнем уровне [39]. Изучение полиморфизмов гена TGF- β 1 в группе, состоящей из 48 пациентов с фиброзными изменениями в печени вследствие хронической HCV инфекции, продолжительность которой была известна у 26 больных, показало, что присутствие пролина в 10 и 25 кодонах белкового продукта гена TGF- β 1 было связано с более быстрым прогрессированием фиброза печени по сравнению с другим фенотипом, полиморфизмы промоторной области гена TGF- β 1 не коррелировали с гистологическими данными [28]. Аналогичные выводы содержатся в работе [93]. Превалирование аллеля, соответствующего наличию пролина в 25 кодоне, у больных с хронической HCV инфекцией с 3 – 4 стадией фиброза печени по сравнению с больными, у которых была диагностирована 0 – 2 стадия, отмечено и другими авторами [81]. При исследовании методом RT-PCR биоптатов печени экспрессия гена TGF- β 1 была

обнаружена в пробах, полученных от больных хроническим гепатитом С и отсутствовала в контрольных образцах. В культуре клеток HepG2, инфицированных HCV, экспрессия гена TGF- β 1 в 30 раз превышала базовый уровень [66].

Анализ полиморфизма +29T/C гена TGF- β 1 у больных хроническим вирусным гепатитом С показал, что среди тех, у кого отмечен устойчивый противовирусный ответ после лечения интерфероном и рибавирином встречаемость генотипа +29C/C была достоверно ниже, чем у больных с резистентностью к комбинированной противовирусной терапии [92].

Инфильтрация тканей макрофагами наблюдается при многих хронических заболеваниях. Хемокины синтезируются клетками–резидентами в месте воспаления или инфекции и способствуют переходу низко аффинного, селектин–опосредованного взаимодействия лейкоцитов и эндотелиальных клеток в высоко аффинное, интегрин–зависимое, обеспечивающее процесс экстравазации лейкоцитов из крови в ткани [46]. Фактор хемотаксиса моноцитов (MCP-1) вызывает миграцию моноцитов и Т-лимфоцитов и является важным медиатором при хроническом воспалении [17, 35, 73,74].

Процесс экстравазации иммунокомпетентных клеток состоит из трех этапов [62]. Первый этап — обратимый контакт L–селектинов на мембране лейкоцита и E–селектинов на поверхности эндотелиоцитов, где происходит взаимодействие с MCP-1, иммобилизованным на молекулах гепаринсульфата, находящихся на внешней мембране эндотелиальных клеток и в межклеточном пространстве. Таким образом, создается хемотаксический градиент для миграции лейкоцитов. Второй этап – MCP-1 индуцирует экспрессию лейкоцитами интегринов LFA-1 и VLA-4, которые образуют стабильную связь с ICAM-1 и VCAM-1 соответственно, на поверхности эндотелиальных клеток. Третий этап – трансмиграция из крови в ткани под действием хемотаксического градиента MCP-1.

Репликация вирусного генома в культуре гепатоцитов вызывала продукцию MCP-1 и была преимущественно связана с экспрессией неструктурного белка 5A (NS5A) [77]. Учитывая ключевую роль MCP-1 в межклеточных взаимодействиях, изучение факторов, влияющих на продукцию этого хемокина, достаточно важно для понимания индивидуальных особенностей течения ХГС.

Ген MCP-1 находится на хромосоме 17q11.2-q21.1 и включает три экзона [24]. В результате транскрипции синтезируется белок-предшественник, состоящий из 99 аминокислот, от которого отщепляется участок из 23 аминокислот и образуется

биологически активный пептид из 76 аминокислот.

Биаллельный полиморфизм A/G в позиции -2518 влияет на уровень экспрессии гена MCP-1 в ответ на воспалительный стимул, аллель G связан с более высоким уровнем продукции MCP-1 по сравнению с аллелем A [37]. Изучение влияния полиморфизма -2518A/G и -2076A/T гена MCP-1 в эксперименте с трансфекцией клеточной культуры плазмидами, содержащими ген MCP-1 и ген репортер, показало, что аллель G обладал существенно более высокой транскрипционной активностью, функциональную значимость полиморфизма -2076A/T продемонстрировать не удалось [67]. Генотипы GG и AG полиморфизма -2518A/G гена MCP-1 характеризуются достоверно более высоким уровнем белка MCP-1 в крови по сравнению с генотипом AA [13]. По данным [44], наибольшая концентрация MCP-1 наблюдается у лиц с генотипом G/G, средняя – у гетерозигот G/A, наименьшая – у гомозигот по нормальному аллелю с генотипом A/A, и для клинических проявлений ведущее значение имеет местная продукция белка в очаге воспаления, уровень которой может не коррелировать с уровнем в крови.

Отмечено, что у больных ХГС — носителей аллеля G гена MCP-1 более часто наблюдалось прогрессирование фиброза. Встречаемость аллелей полиморфизма -2518 A/G гена MCP-1 среди больных с хронической HCV инфекцией не отличалась от таковой в контрольной группе. Вместе с тем больные, носители аллеля G, значительно преобладали среди больных, имевших более выраженную степень фиброза, культуральное исследование показало, что звездчатые клетки, изолированные от пациентов, имеющих в своем генотипе аллель G, секретировали белка MCP-1 существенно больше по сравнению с клетками, полученными от носителей аллеля A. Таким образом, наличие гуанина (G) в позиции -2518 гена MCP-1 может быть предрасполагающим фактором развития фиброза печени у больных ХГС [52]. Вместе с тем исследование [29] не подтвердило эти результаты. Также не было подтверждено влияние аллелей полиморфизма -2518A/G гена MCP-1 на летальность у больных с цирротической стадией хронического вирусного гепатита C [53].

Наряду с факторами иммунной системы, действующими на вирус вне клетки, большое значение имеют внутриклеточные противовирусные механизмы, препятствующие репликации чужеродного генома. Данные механизмы встречаются не только у иммунокомпетентных, но и у большинства других типов клеток. 5' и 3' участки РНК вируса гепатита С содержат двуспиральные структуры, которые отсутствуют в мРНК клетки хозяина. Данные структуры активируют 2'-5'-олигоденилатсинтетазу, фермент,

синтезирующий из АТФ 2'-5'-связанные олигоаденилаты длиной от двух до тридцати молекул. 2'-5'-олигоаденилаты необходимы для превращения рибонуклеазы L из неактивной мономерной формы в активную димерную. Рибонуклеаза L расщепляет вирусную РНК в области UA и UU динуклеотидов на фрагменты длиной 200 – 500 пар нуклеотидов [4, 43, 65, 70, 75, 76]. Вирус гепатита С первого типа имеет меньшее количество UA и UU сайтов рестрикции и, таким образом, более резистентен к действию рибонуклеазы L [95]. Рибонуклеаза L локализуется в цитоплазме и ядре. Ген, кодирующий синтез белка рибонуклеазы L, находится на хромосоме 1q25. Описан целый ряд полиморфизмов данного гена: G59S, I97L, I220V, G296V, S322F, R462Q, Y529C и D541E, среди которых только R462Q (1385G/A) вариант связан со снижением активности фермента в три раза [9], остальные варианты по активности рибонуклеазы L не отличались от нормального аллеля. Замена аргинина глутамином, обусловленная полиморфизмом +1385G/A гена RNASEL, приводит к снижению способности образования активной димерной формы рибонуклеазы L из неактивной мономерной [97].

Первоначальные ретроспективные исследования естественного течения хронического вирусного гепатита С свидетельствовали о частом развитии цирроза печени уже в первые 20 лет после инфицирования, что было обусловлено проведением этих работ на базе специализированных гепатологических клиник, где концентрировались наиболее тяжелые больные [2, 20].

Дальнейшее изучение этого вопроса с обследованием больших популяций больных ХГС показало существование трех групп больных – «быстрых» прогрессоров с формированием цирроза печени менее чем за 20 лет, «умеренных» с темпами прогрессирования 30 – 40 лет и «медленных», у которых цирроз формируется в течение 50 и более лет [64, 60].

Прогрессирование заболевания связано преимущественно не с вирусологическими факторами, а с особенностями макроорганизма. [25, 55]. В связи с этим изучение роли иммуногенетических факторов имеет большое практическое значение в плане разработки методов прогнозирования исходов ХГС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abrams J.R., Kelley S.L., Hayes E. et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the

cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells // J. Exp. Med. – 2000. – Vol. 192, №5. – P. 681 – 694.

2. Alter H.J., Seeff L.B. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome // Semin Liver Dis. – 2000. – Vol. 20, №1. – P. 17 – 35.

3. Alves Pedroso M.L., Boldt A.B., Pereira-Ferrari L, et al. Mannan-binding lectin MBL2 gene polymorphism in chronic hepatitis C: association with the severity of liver fibrosis and response to interferon therapy // Clin. Exp. Immunol. – 2008. – Vol. 152, №2. – P. 258 – 264.

4. Bisbal C., Silverman R.H. Diverse functions of RNase L and implications in pathology // Biochimie. – 2007. – Vol. 89, № 6-7. – P. 789 – 798.

5. Bour-Jordan H., Bluestone J.A. Regulating the regulators: costimulatory signals control the homeostasis and function of regulatory T cells // Immunol. Rev. – 2009. Vol. 229, №1. – P. 41 – 66.

6. Brown E.E., Zhang M., Zarin-Pass R., et al. MBL2 and hepatitis C virus infection among injection drug users // BMC Infect. Dis. – 2008. – Vol. 1, №8. – P. 57.

7. Brown K.S., Ryder S.D., Irving W.L., et al. Mannan binding lectin and viral hepatitis // Immunol. Lett. – 2007. – Vol. 108, №1. – P. 34 – 44.

8. Carreno B.M., Bennett F., Chau T.A. et al. CTLA-4 (CD152) can inhibit T cell activation by two different mechanisms depending on its level of cell surface expression // J. Immunol. – 2000. – Vol. 165, №3. – P. 1352 – 1356.

9. Casey G., Neville P.J., Plummer S.J. et al. RNASEL Arg462Gln variant is implicated in up to 13% of prostate cancer cases // Nat. Genet. – 2002. – Vol. 32, №4. – P. 581 – 583.

10. Cedzynski M., Szemraj J., Swierzko A.S. et al. Mannan-binding lectin insufficiency in children with recurrent infections of the respiratory system // Clin. Exp. Immunol. – 2004. – Vol. 136, №2. – P. 304 – 311.

11. Chambers C.A., Sullivan T.J., Allison J.P. Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4⁺ T cells // Immunity. – 1997. – Vol. 7, №6. – P. 885 – 895.

12. Chaplin D.D. Overview of the immune response // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 125, №2, Suppl. 2. – P. 3 – 23.

13. Cho M.L., Kim J.Y., Ko H.J. et al. The MCP-1 promoter -2518 polymorphism in Behcet's disease: correlation between allele types, MCP-1 production and clinical symptoms among Korean patients // *Autoimmunity*. – 2004. – Vol. 37, №1. – P. 77 – 80.
14. Collins M., Ling V., Carreno B.M. The B7 family of immune-regulatory ligands // *Genome. Biol.* – 2005 – Vol. 6, №6. – P. 223.
15. Crawford A., Wherry E.J. The diversity of costimulatory and inhibitory receptor pathways and the regulation of antiviral T cell responses // *Curr. Opin. Immunol.* – 2009. – Vol. 21, №2. – P. 179 – 186.
16. Dariavach P., Mattei M.G., Golstein P., Lefranc MP. Human Ig superfamily CTLA-4 gene: chromosomal localization and identity of protein sequence between murine and human CTLA-4 cytoplasmic domains // *Eur. J. Immunol.* – 1988. – Vol. 18, №12. – P. 1901 – 1905.
17. Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2009. – Vol. 29, №6. – P. 313 – 326.
18. Dobaczewski M., Frangogiannis N.G. Chemokines and cardiac fibrosis // *Front. Biosci.* – 2009. – Vol. 1, №1. – P. 391 – 405.
19. Donner H., Seidl C., Braun J. et al. CTLA4 gene haplotypes cannot protect from IDDM in the presence of high-risk HLA DQ8 or DQ2 alleles in German families // *Diabetes*. – 1998. – Vol. 47, №7. – P. 1158 – 1160.
20. Dore G.J., Freeman A.J., Law M., Kaldor J.M. Is severe liver disease a common outcome for people with chronic hepatitis C? // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 17, №4. – P. 423 – 430.
21. Dumestre-Perard C., Ponard D., Arlaud G.J. et al. Evaluation and clinical interest of mannan binding lectin function in human plasma // *Mol. Immunol.* – 2002. – Vol. 39, № 7-8. – P. 465 – 473.
22. Dunkelberger J.R., Song W.C. Complement and its role in innate and adaptive immune responses // *Cel.l Res.* – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 34 – 50.
23. Dunning A.M., Ellis P.D., McBride S. A transforming growth factorbeta1 signal peptide variant increases secretion in vitro and is associated with increased incidence of invasive breast cancer // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63, № 10 – P. 2610 – 2615
24. Finzer P., Soto U., Delius H. et al. Differential transcriptional regulation of the monocyte-chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene in tumorigenic and non-tumorigenic HPV 18

positive cells: the role of the chromatin structure and AP-1 composition // *Oncogene* – 2000. – Vol. 19, № 29. – P. 3235 – 3244.

25. Friedman S.L. Liver fibrosis - from bench to bedside // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38, Suppl 1. – P. 38 – 53.

26. Garred P., Madsen H.O. Genetic Susceptibility to Sepsis: A Possible Role for Mannose-binding Lectin // *Curr. Infect Dis. Rep.* – 2004 – Vol. 6, № 5. – P. 367 – 373.

27. Garred P., Pressler T., Lanng S. et al. Mannose-binding lectin (MBL) therapy in an MBL-deficient patient with severe cystic fibrosis lung disease // *Pediatr. Pulmonol.* – 2002. – Vol. 33, № 3. – P. 201 -207.

28. Gewaltig J., Mangasser-Stephan K., Gartung C. et al. Association of polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene with the rate of progression of HCV-induced liver fibrosis // *Clin. Chim. Acta.* – 2002. – Vol. 316, № 1-2. – P. 83 – 94.

29. Glas J., Torok H.P., Tonenchi L. et al. The -2518 promotor polymorphism in the MCP-1 gene is not associated with liver cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126, № 7. – P. 1930 – 1931.

30. Gleizes P.E., Munger J.S., Nunes I. et al. TGF-beta latency: biological significance and mechanisms of activation // *Stem. Cells.* – 1997. – Vol. 15, № 3. – P. 190 – 197.

31. Hardie W.D., Le Cras T.D., Jiang K. et al. Conditional expression of transforming growth factor-alpha in adult mouse lung causes pulmonary fibrosis // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 286, № 4. – P. 741 – 749.

32. Hart M.L., Saifuddin M., Spear G.T. Glycosylation inhibitors and neuraminidase enhance human immunodeficiency virus type 1 binding and neutralization by mannose-binding lectin // *J. Gen. Virol.* – 2003. – Vol. 84, № 2. – P. 353 – 360.

33. Kilpatrick D.C., Delahooke T.E., Koch C., Turner M.L., Hayes P.C. Mannan-binding lectin and hepatitis C infection // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol. 132, № 1 – P. 92 – 95.

34. Hodi F.S. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13, № 18, Suppl. 1. – P. 5238 – 5242.

35. Hokeness K.L., Kuziel W.A., Biron C.A., Salazar-Mather T.P. Monocyte chemoattractant protein-1 and CCR2 interactions are required for IFN-alpha/beta-induced inflammatory responses and antiviral defense in liver // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174, № 3. – P. 1549 – 1556.

36. Ip W.K., Lau Y.L. Role of mannose-binding lectin in the innate defense against *Candida albicans*: enhancement of complement activation, but lack of opsonic function, in phagocytosis by human dendritic cells // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 190, № 3. – P. 632 – 640.
37. Karrer S., Bosserhoff A.K., Weiderer P. et al. The -2518 promotor polymorphism in the MCP-1 gene is associated with systemic sclerosis // J. Invest. Dermatol. – 2005. – Vol. 124, № 1. – P. 92 – 98.
38. Kelly P., Jack D.L., Naeem A. et al. Mannose-binding lectin is a component of innate mucosal defense against *Cryptosporidium parvum* in AIDS // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119, № 5. – P. 1236 – 1242.
39. Kinnman N., Andersson U., Hultcrantz R. In situ expression of transforming growth factor-beta1-3, latent transforming growth factor-beta binding protein and tumor necrosis factor-alpha in liver tissue from patients with chronic hepatitis C // Scand. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 35, № 12. – P. 1294 – 1300.
40. Kouki T., Gardine C.A., Yanagawa T., Degroot L.J. Relation of three polymorphisms of the CTLA-4 gene in patients with Graves' disease // J. Endocrinol. Invest. – 2002. – Vol. 25, № 3. – P. 208 – 213.
41. Koutsounaki E., Goulielmos G.N., Koulentaki M., et al. Mannose-binding lectin MBL2 gene polymorphisms and outcome of hepatitis C virus-infected patients // J. Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 495 – 500.
42. Larsen F., Madsen H.O., Sim R.B. et al. Disease-associated mutations in human mannose-binding lectin compromise oligomerization and activity of the final protein // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 14, № 20. – P. 21302 – 21311.
43. Le Roy F., Silhol M., Salehzada T., Bisbal C. Regulation of mitochondrial mRNA stability by RNase L is translation-dependent and controls IFNalpha-induced apoptosis // Cell. Death Differ. – 2007. – Vol. 14, № 8. – P. 1406 – 1413.
44. Letendre S., Marquie-Beck J., Singh K.K. et al. The monocyte chemotactic protein-1 -2578G allele is associated with elevated MCP-1 concentrations in cerebrospinal fluid // J. Neuroimmunol. – 2004. – Vol. 157, № (1-2). – P. 193 – 196.
45. Ligiers A., Teleshova N., Masterman T. et al. CTLA-4 gene expression is influenced by promoter and exon 1 polymorphisms // Genes Immun. – 2001. – Vol. 2, № 3. – P. 145 – 152.
46. Luster AD. Chemokines - chemotactic cytokines that mediate inflammation // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338, № 7. – P. 436 – 445.

47. Markiewski M.M., Lambris J.D. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 171, № 3. – P. 715 – 727.
48. Martin P., Lerner A., Johnson L. et al. Inherited mannose-binding lectin deficiency as evidenced by genetic and immunologic analyses: association with severe recurrent infections // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2003. – Vol. 91, № 4. – P. 386 – 392.
49. Matsushita M., Hijikata M., Ohta Y. et al. Hepatitis C virus infection and mutations of mannose-binding lectin gene MBL // *Arch. Virol.* – 1998. – Vol. 143, № 4. – P. 645 – 651.
50. Matsushita M., Hijikata M., Matsushita M. et al. Association of mannose-binding lectin gene haplotype LXPA and LYPB with interferon-resistant hepatitis C virus infection in Japanese patients // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 29, № 5. – P. 695 – 700
51. Maurer M., Loserth S., Kolb-Maurer A. et al. A polymorphism in the human cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4) gene (exon 1+49) alters T-cell activation // *Immunogenetics.* – 2002. – Vol. 54, № 1. – P. 1 – 8
52. Muhlbauer M., Bosserhoff A.K., Hartmann A. et al. A novel MCP-1 gene polymorphism is associated with hepatic MCP-1 expression and severity of HCV-related liver disease // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125, №4. – P. 1085 – 1093.
53. Nahon P, Sutton A., Rufat P., et al. Chemokine system polymorphisms, survival and hepatocellular carcinoma occurrence in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 713 – 719.
54. Najafian N., Sayegh M.H. CTLA4-Ig: a novel immunosuppressive agent // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* – 2000. – Vol. 9, № 9. – P. 2147 – 2157.
55. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002 NIH Consensus and State-of-the-Science Statements. – 2002, – Vol. 19, №3, – P.30.
56. Oaks M.K., Hallett K.M., Penwell R.T. et al. A native soluble form of CTLA-4 // *Cell Immunol.* – 2000. – Vol. 201, № 2. – P. 144 – 153.
57. Ostrov D.A., Shi W., Schwartz J.C. et al. Structure of murine CTLA-4 and its role in modulating T cell responsiveness // *Science.* – 2000. – Vol. 290, № 5492. – P. 816 – 819.
58. Pangburn M.K., Ferreira V.P., Cortes C. Discrimination between host and pathogens by the complement system // *Vaccine.* – 2008. Vol. 26, Suppl 8. – P. 15 – 21.
59. Park Y.J., Chung H.K., Park D.J. et al. Polymorphism in the promoter and exon 1 of the cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene associated with autoimmune thyroid disease in Koreans // *Thyroid.* – 2000. – Vol. 10, № 6. – P. 453 – 459.

60. Patel K., Muir A.J., McHutchison J.G. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection // *BMJ*. – 2006. – Vol. 332, № 7548. – P. 1013 – 1017.
61. Peterslund N.A., Koch C., Jensenius J.C., Thiel S. Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after chemotherapy // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358, № 9282. – P. 637 – 638.
62. Petri B., Phillipson M., Kubes P. The physiology of leukocyte recruitment: an in vivo perspective // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180, № 10. – P. 6439 – 6446.
63. Powell E.E., Edwards-Smith C.J., Hay J.L., Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31, № 4. – P. 828 – 833
64. Poynard T., Ratziu V., Benmanov Y., Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance // *Semin. Liver Dis.* – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 47 – 55.
65. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // *J. Gen. Virol.* – 2008. – Vol. 89, № 1. – P. 1 – 47.
66. Ray S., Broor S.L., Vaishnav Y. et al. Transforming growth factor beta in hepatitis C virus infection: in vivo and in vitro findings // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 18, № 4. – P. 393 – 403.
67. Rovin B.H., Lu L., Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression // *Biochem. Bioph. Res. Com.* – 1999. – Vol. 259. – P. 344 – 348.
68. Roy S., Knox K., Segal S. et al. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359, № 9317. – P. 1569 – 1573.
69. Rudd C.E., Taylor A., Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction // *Immunol. Rev.* – 2009. – Vol. 229, № 1. – P. 12 – 26.
70. Sadler A.J., Williams B.R. Interferon-inducible antiviral effectors // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8, № 7. – P. 559 – 568.
71. Sasaki K., Tsutsumi A., Wakamiya N. et al. Mannose-binding lectin polymorphisms in patients with hepatitis C virus infection // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35, № 9. – P. 960 – 965.
72. Segat L., Silva Vasconcelos L.R., et al. Association of polymorphisms in the first exon of mannose binding lectin gene (MBL2) in Brazilian patients with HCV infection // *Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 124, № 1. – P. 13 – 17.

73. Seki E., de Minicis S., Inokuchi S., Taura K., Miyai K., van Rooijen N., Schwabe R.F., Brenner D.A. CCR2 promotes hepatic fibrosis in mice // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 185 – 197.
74. Si Y., Tsou C.L., Croft K., Charo I.F. CCR2 mediates hematopoietic stem and progenitor cell trafficking to sites of inflammation in mice // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120, № 4. – P. 1192 – 1203.
75. Silverman R.H. A scientific journey through the 2-5A/RNase L system // *Cytokine Growth. Factor Rev.* – 2007. – Vol. 18, № 5-6. – P. 381 – 388.
76. Silverman R.H. Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response // *J. Virol.* – 2007. – Vol. 81, № 23. – P. 12720 – 12729.
77. Soo H.M., Garzino-Demo A., Hong W. et al. Expression of a full-length hepatitis C virus cDNA up-regulates the expression of CC chemokines MCP-1 and RANTES // *Virology*. – 2002. – Vol. 303, № 2. – P. 253 – 277.
78. Sumiya M., Super M., Tabona P. et al. Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children // *Lancet*. – 1991. – Vol. 337, № 8757. – P. 1569 – 1570.
79. Summerfield J.A., Ryder S., Sumiya M. et al. Mannose binding protein gene mutations associated with unusual and severe infections in adults // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345, № 8954. – P. 886 – 889.
80. Summerfield J.A., Sumiya M., Levin M., Turner M.W. Association of mutations in mannose binding protein gene with childhood infection in consecutive hospital series // *BMJ*. – 1997. – Vol. 314, № 7089. – P. 1229 – 1232.
81. Tag C.G., Mengsteab S., Hellerbrand C. et al. Analysis of the transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) codon 25 gene polymorphism by LightCycler-analysis in patients with chronic hepatitis C infection // *Cytokine*. – 2003. – Vol. 24, № 5. – P. 173 – 181.
82. Taylor A.W. Review of the activation of TGF-beta in immunity // *J. Leukoc. Biol.* – 2009. – Vol. 85, № 1. – P. 29 – 33.
83. Terai I., Kobayashi K., Matsushita M. et al. Relationship between gene polymorphisms of mannose-binding lectin (MBL) and two molecular forms of MBL // *Eur. J. Immunol.* – 2003. – Vol. 33, № 10. – P. 2755 – 2763.
84. Thompson C.B., Allison J.P. The emerging role of CTLA-4 as an immune attenuator // *Immunity*. – 1997. – Vol. 7, № 4. – P. 445 – 450.

85. Vaidya B., Oakes E.J., Imrie H. et al. CTLA4 gene and Graves' disease: association of Graves' disease with the CTLA4 exon 1 and intron 1 polymorphisms, but not with the promoter polymorphism // Clin. Endocrinol. – 2003. – Vol. 58, № 6. – P. 732 – 735.
86. Valdimarsson H., Stefansson M., Vikingsdottir T. et al. Reconstitution of opsonizing activity by infusion of mannan-binding lectin (MBL) to MBL-deficient humans // Scand. J. Immunol. – 1998. – Vol. 48, № 2. – P. 116 – 123.
87. Valdimarsson H., Vikingsdottir T., Bang P. et al. Human plasma-derived mannose-binding lectin: a phase I safety and pharmacokinetic study // Scand. J. Immunol. – 2004. – Vol. 59, № 1. – P. 97 – 102.
88. Valdimarsson H. Infusion of plasma-derived mannan-binding lectin (MBL) into MBL-deficient humans // Biochem. Soc. Trans. – 2003. – Vol. 31, № 4. – P. 768 – 769.
89. van de Wetering J.K., van Golde L.M., Batenburg J.J. Collectins: players of the innate immune system // Eur. J. Biochem. – 2004. – Vol. 271, № 7. – P. 1229 – 1249.
90. Van Parijs L., Abbas A.K. Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off // Science. – 1998. – Vol. 280, № 5361. – P. 243 – 248.
91. Verrecchia F., Mauviel A. Transforming growth factor-beta and fibrosis // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, № 22. – P. 3056 – 3062.
92. Vidigal P.G., Germer J.J., Zein N.N. Polymorphisms in the interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta1 genes in chronic hepatitis C patients treated with interferon and ribavirin // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 36, № 2. – P. 271 – 277.
93. Wang H., Mengsteab S., Tag C.G. et al. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms are associated with progression of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 13. – P. 1929 – 1936.
94. Wang S., Chen L. T lymphocyte co-signaling pathways of the B7-CD28 family // Cell. Mol. Immunol. – 2004. – Vol. 1, № 1. – P. 37 – 42.
95. Washenberger C.L., Han J.Q., Kechris K.J., Jha B.K., Silverman R.H., Barton D.J. Hepatitis C virus RNA: dinucleotide frequencies and cleavage by RNase L // Virus Res. – 2007. – Vol. 130, № 1–2. – P. 85 – 95.
96. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214, № 2. – P. 199 – 210.
97. Xiang Y., Wang Z., Murakami J. et al. Effects of RNase L mutations associated with prostate cancer on apoptosis induced by 2',5'-oligoadenylates // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63, № 20. – P. 6795 – 67801.

98. Yee L.J., Perez K.A., Tang J. et al. Association of CTLA4 polymorphisms with sustained response to interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus infection // J. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 187, № 8. – P. 1264 – 1271.

99. Yokota M., Ichihara S., Lin T.L. et al. Association of a T29-->C polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to myocardial infarction in Japanese // Circulation. – 2000. – Vol. 101, № 24. – P. 2783 – 2787.