

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

Проф. В. П. МАЛЫЙ, О. В. ГОЛОЛОВОВА

PECULIARITIES OF THE IMMUNE SYSTEM FUNCTION IN CHRONIC HEPATITIS C

V. P. MALYI, O. V. GOLOLOBOVA

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Обсуждаются патогенетические аспекты функционирования иммунной системы при HCV-инфекции. Исследованы некоторые показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных хроническим гепатитом С.

Ключевые слова: иммунитет, цитокины, субпопуляции лимфоцитов, хронический вирусный гепатит С.

Pathogenetic aspects of the immune system functioning in HCV infection are discussed. Some indices of cellular and humoral immunity in patients with chronic hepatitis C were investigated.

Key words: immunity, cytokines, lymphocytes subpopulations, chronic hepatitis C.

Проблема вирусных гепатитов (ВГ) по-прежнему остается одной из актуальнейших для здравоохранения и общества в целом. Вирус гепатита С (HCV) является наиболее распространенной причиной хронической патологии печени и ведущим этиологическим агентом хронического гепатита (ХГ), цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1–6]. В связи с особенностями течения, постоянным увеличением частоты и наличием тяжелых осложнений, именно HCV-инфекция обращает на себя все больше внимания. Значительная доля пациентов, у которых длительная персистенция вируса проходит без особой дезорганизации, однако в других, более редких, случаях неблагоприятные исходы болезни, такие как ЦП и ГЦК, развиваются в короткие сроки после инфицирования [2, 4].

Ряд особенностей организации вируса, выработавшихся в результате эволюции, в том числе его уникальная изменчивость, обеспечивают устойчивость возбудителя к иммунному надзору. Основным патогенетическим механизмом развития инфекции является ее персистирующий характер. Оценка характера и тяжести развивающейся болезни чрезвычайно затруднена ввиду ее преимущественно скрытого или малосимптомного течения.

Возбудитель гепатита С (ГС) представляет собой РНК-содержащий вирус семейства *Flaviviridae*, важными биологическими характеристиками которого являются высокая степень генетической вариабельности и способность к репликации в иммунокомпетентных клетках кроветворной системы: моноцитах, макрофагах, В-лимфоцитах [3, 5, 6]. Формирование характера воспаления печеночной ткани при ВГ зависит от особенностей иммунного

ответа организма. Патогенетические механизмы инфекционного процесса при ВГС до конца не выяснены, однако известно, что иммунопатологическим реакциям принадлежит важная роль [1, 2, 4, 6–9]. В настоящее время признано, что иммунологические механизмы являются ведущими в формировании исхода инфицирования [6, 8]. Ряд авторов высказывают мнение о наличии как прямого цитопатического действия вируса, с которым связан цитолиз, так и иммуноопосредованных механизмов с возможным преобладанием тех или иных из них на различных этапах заболевания [1–9]. Важнейшим механизмом персистенции вируса является его изменчивость с образованием мутантных штаммов, «ускользающих» из-под иммунного надзора. Особенно высокой скоростью мутаций обладает генотип 1b. Характерно, что скорость мутаций существенно превышает скорость репликации, в результате образуется множество иммунологически разнородных вариантов (квизивидов), благодаря чему вирус «ускользает» от иммунного ответа [1, 4, 5–9]. Еще один механизм длительной персистенции состоит в возможности репликации вируса в циркулирующих макрофагах и моноцитах. В этом случае вирусы становятся недостижимыми для иммунного контроля [1, 6].

Приобретенный противовирусный иммунитет можно представить в виде трех составляющих: секреция антител, цитотоксическая реакция CD8+ Т-лимфоцитов и пролиферативный ответ CD4+ Т-лимфоцитов. Антитела, связываясь с вирусными частицами, могут препятствовать проникновению их в клетки-мишени и способствовать фагоцитозу вирусных частиц иммунокомпетентными клетками. CD4+ лимфоциты ответственны как за помощь В-клеткам в секреции антител, так и за актива-

цию цитотоксических лимфоцитов, важную роль в обоих случаях играют продуцируемые CD4+ клетками цитокины [15]. Т- и В-звенья иммунитета вносят существенный вклад в элиминацию вируса и повреждение печени, но в большинстве случаев они не способны прекратить персистенцию и патологическое действие возбудителя.

Как уже хорошо известно, решающий момент специфического иммунного ответа — это ответ CD4-лимфоцитов-Th (Т-хелперов) на распознавание антигена. На этом этапе определяется форма иммунного ответа: с преобладанием антители (гуморального) или с преобладанием клеточных реакций (гиперчувствительность замедленного типа). Направление дифференцировки CD4-лимфоцитов, от которого зависит форма специфического иммунного ответа, контролируется цитокинами, образующимися в ходе инфекционного процесса.

Цитокины — это регуляторные белки, которые образуют универсальную сеть медиаторов, характерную как для иммунной системы, так и для клеток других органов и тканей. Под контролем этого класса регуляторных белков протекают все клеточные события: пролиферация, дифференцировка, апоптоз, специализированная функциональная активность клеток [15–17].

Известно, что в субпопуляции Т-хелперов выделяют два основных типа клеток: Т-хелперы 1-го типа (Th1) — стимуляторы клеточного иммунного ответа, и Т-хелперы 2-го типа (Th2) — стимуляторы гуморального ответа. Спектр секретируемых ими цитокинов различен: Th1 секретируют интерферон- γ (ИФН- γ), интерлейкин-2 (ИЛ-2), фактор некроза опухоли (ФНО) α и β , в то время как Th2 секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13. Характер иммунного ответа на вирусную инфекцию зависит от доминирующего участия клонов Th1 или Th2. Активация Th1 приводит к стимуляции функций Т-лимфоцитов и макрофагов, что ведет к развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в защите от внутриклеточных микроорганизмов, в том числе и вирусов [1]. Взаимодействие антигена с антигенраспознающим рецептором является сигналом активации Т-лимфоцитов, которая проявляется продукцией и секрецией цитокинов, что усиливает процессы пролиферации и дифференцирования самих Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов. Кроме того, цитокины способствуют выходу из кровяного русла и активации лейкоцитов, которые принимают участие в воспалительных реакциях [1, 3, 5, 8, 9].

ФНО- α — это первичный медиатор воспаления, который играет большую роль в патогенезе большинства инфекционных и иммунологических заболеваний, в том числе ВГ [4]. Кроме того, он является индуктором секреции ИФН- γ Т-клетками, в результате чего происходит усиление экспрессии антигенов главного комплекса ГКГ I и II классов, активация макрофагов, усиление активности натуральных киллеров (НК-клеток), индукции

ИЛ-4, ко-стимуляция роста и дифференцирование В-клеток. Активация Т-клеток неизбежно приводит к выработке ими ИЛ-2, что стимулирует пролиферацию Т-клеток, ко-стимуляцию размножения и дифференцировку В-клеток, увеличение количества НК-клеток [5]. Известно, что ИФН- γ является главным медиатором клеточного иммунитета. Этот цитокин синтезируется Th1 и играет решающую роль в качестве макрофаг-активирующего фактора, стимулятора функциональной активности Т-лимфоцитов-киллеров и НК-клеток. В клинической практике исследование уровней ИФН- γ важно при инфекциях, которые вызываются внутриклеточными патогенами и вирусами (к ним относится и ВГС), а также при некоторых аутоиммунных процессах с преимущественной активацией Th1 [3]. ИЛ-2 — широко известный аутокринный и паракринный модулятор различных биологических реакций — играет центральную роль в регуляции гуморального и клеточного иммунитета. Он продуцируется в основном антигенактивированными Th1, стимулируемыми антигенами или лектинами в присутствии ИЛ-1 β или ИЛ-6 [3, 4]. Доказан также синтез ИЛ-2 НК-клетками. Основная функция ИЛ-2 заключается в том, что он стимулирует пролиферацию Т-клеток. После активации антигенов Т-клетки становятся способными отвечать на ИЛ-2, и последующая их пролиферация невозможна без него. Это касается любых субпопуляций Т-лимфоцитов: Т-хелперов, Т-супрессоров, Т-киллеров. 75% активированных CD4+ клеток являются продуцентами ИЛ-2.

Т-лимфоциты могут распознавать только короткие пептидные фрагменты белковых антигенов, представленные на мембране других клеток, в комплексе с собственными антигенами главного комплекса гистосовместимости. CD4-лимфоциты способны распознавать вирусные антигенные пептиды в комплексе с HLA II класса, представленные на поверхностной мембране антигенпрезентирующих клеток (в основном, макрофагах, дендригах и В-клетках), а CD8-лимфоциты — с HLA I класса. CD8+ Т-клетки проявляют специфическую цитотоксичность против антигенов, как раз связанных с HLA I класса, или вырабатывают цитокины. Нередко реализуются оба механизма. Взаимодействие антигенов с антигенраспознающими рецепторами является сигналом активации Т-лимфоцитов, которые проявляются продукцией и секрецией цитокинов, усиливающих процессы пролиферации и дифференцировки самих Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов. Кроме того, цитокины способствуют выходу из кровеносного русла и активации лейкоцитов, участвующих в воспалительных реакциях.

Активация цитотоксических Т-лимфоцитов проявляется лизисом клеток-мишеней, несущих на мембране соответствующий чужеродный антиген. Параллельно на мембране активированного Т-лимфоцита экспрессируются рецепторы для ИЛ-2 (CD-25). Связывание ИЛ-2 с рецептором

служит сигналом активации клеточного цикла и пролиферации Т-клеток. В очаге воспаления активированные Т-лимфоциты, как отмечалось, продуцируют цитокины, способствующие привлечению в очаг макрофагов и их активации. Продукты секреции активированных макрофагов (супероксидные и пероксидные радикалы, антибактериальные пептиды) способствуют амплификации иммунного ответа. Они секретируют ИЛ-1, активируют Th. Активированные Th продуцируют ИФН- γ , активирующий функцию макрофагов. Этим и заканчивается одна из петель специфического иммунного ответа.

Специфический гуморальный иммунный ответ при ГС возникает на эпитопы вируса. Он характеризуется образованием антител против структурных и неструктурных антигенов HCV. При ВГС гуморальный иммунитет, в отличие от ВГВ, выражен слабее, о чем свидетельствует меньшее антителообразование (анти-HCV определяются в крови в низких титрах). В связи с этим появляется возможность повторного инфицирования HCV, причем не только иными, но и гомологичными штаммами.

Ключевую роль в иммунопатогенезе ВГС и хронизации процесса отводят недостаточности и качественным особенностям CD4⁺-Th ответа на ранних этапах инфекции. Как известно, для активации CD4⁺-Th необходимо распознавание ими антигенов вируса, представленных молекулами HLA II класса на поверхности антигенпрезентирующих клеток (макрофагов, дендритных клеток, В-лимфоцитов). Th1, как уже отмечалось выше, являются стимуляторами клеточного ответа и секретируют провоспалительные цитокины (ИФН- γ , ИЛ-2, ФНО- α и β), которые усиливают цитотоксические реакции, могут оказывать прямое цитотоксическое действие на трансформированные клетки либо индуцировать цитотоксичность у нормальных макрофагов. Th2 являются стимуляторами гуморального ответа и продуцируют ряд интерлейкинов, оказывающих противовоспалительное действие преимущественно за счет подавления действия ИФН- γ .

Только развитие сильного и длительного Т-клеточного ответа с преимущественным синтезом цитокинов, характерных для Th1 Т-лимфоцитов (ИФН- γ , ИЛ-2), а также с активацией эффекторных цитотоксических лимфоцитов CD8 может привести к прекращению развития HCV-инфекции. Если в результате противодействия вируса организму человека не удастся реализовать противовирусную стратегию, то баланс Th1/Th2 Т-лимфоцитов смещается в сторону субпопуляции Th2 с преимуществом характерных для нее цитокинов ИЛ-4,10, что приводит к долговременной персистенции возбудителя с развитием хронизации процесса [1, 6–16].

Целью настоящей работы было изучение характера реагирующей иммунной системы при ХГС по результатам комплексного исследования

структурно-функциональных характеристик иммунокомпетентных клеток и спектра цитокинов.

Нами были обследованы 50 больных ХГС, 28 мужчин и 22 женщины в возрасте от 21 до 67 лет. Длительность заболевания составила $4,0 \pm 2,4$ года. У 45 (90%) больных отмечалась манифестная форма слабой и умеренной степени клинико-биохимической активности — у 38 (76%) и 7 (14%) соответственно, а 5 (10%) больных во время проведения исследования находились в стадии клинико-биохимической ремиссии, но с наличием вiremии. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц без маркеров ВГА, ВГВ, ВГС, ВИЧ-инфекции.

Диагноз устанавливали на основании результатов клинического и лабораторного исследований с выявлением в сыворотке крови больных anti-HCV core/NS-3, NS-4, NS-5 (методом ИФА с использованием тест-систем производства НПО «Диагностические системы» (Россия); HCV РНК (полуколичественным методом); повышенного уровня АЛТ в сыворотке крови. Концентрацию цитокинов (ФНО- α , ИЛ-2, ИФН- γ) в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с применением коммерческих тест-систем («Протеиновый контур» и ООО «Цитокин»).

Иммунологические исследования включали определение содержания основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD16⁺) методом иммунофлюоресцентной микроскопии с использованием набора моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (Россия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы SPSS 13. Достоверность различий установлена по критерию Стьюдента.

При обследовании больных ХГС выявлена гетерогенность течения заболевания — от активного гепатита до стертых его форм с незначительным повышением количества трансаминаз. Основными клиническими проявлениями ХГС были астеновегетативный (92%), абдоминально-болевой (76%) и диспепсический (56%) синдромы. При объективном обследовании у всех больных выявлялась незначительная или умеренная гепатомегалия, которая в 16% случаев сопровождалась спленомегалией. Желтуха кожи и склеры от незначительной до умеренно выраженной отмечалась у 21% больных. При этом уровень билирубина колебался от 22 до 40 ммоль/л. Активность сывороточной АЛТ превышала норму в 1,5–2 раза у 56%, в 3–10 раз — у 44% пациентов. Генотип HCV 1b выявлялся у 27 (54%) больных, 3a — у 16 (32%), 1b/3a — у 5 (10%), 2 — у 2 (4%). Характеристика уровней регуляторных цитокинов в сыворотке больных ХГС имела свои особенности (рис. 1).

Следует отметить, что у всех больных изменения концентраций цитокинов (повышение или снижение относительно уровня контрольной группы) носило достаточно умеренный характер (в среднем

в 2–3 раза), что подтверждает теорию о слабой иммуногенности HCV. При этом наиболее информативным показателем среди Th1-цитокинов оказался противовоспалительный цитокин ФНО- α , концентрация которого была достоверно ($p < 0,05$) увеличена у пациентов всех групп в сравнении с группой контроля ($43,04 \pm 1,50$ против $25,6 \pm 0,8$). Повышение ФНО- α отмечалось у больных с разной активностью трансаминаз, однако наблюдалась тенденция к более выраженному повышению ФНО- α у больных с более высоким уровнем АлАТ. Увеличение уровня этого цитокина может свидетельствовать о возможной роли его в развитии гепатоцеллюлярного повреждения и эндотоксемии, поскольку ФНО- α является мощным медиатором воспалительных и клеточных иммунных реакций. В условиях нормального функционирования иммунной системы организма повышение ФНО- α должно приводить к закономерному повышению ИФН- γ и ИЛ-2 в сыворотке крови. Однако нами зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) снижение концентраций ИФН- γ и ИЛ-2 ($11,95 \pm 0,94$ и $24,07 \pm 2,13$ по сравнению с $21,4 \pm 2,2$ и $46,2 \pm 2,8$ в контроле). Кроме того, показатели ИЛ-2 достоверно ($p < 0,05$) различались в зависимости от активности процесса. Так, было зарегистрировано, что концентрация этого цитокина у больных в период ремиссии выше, чем у больных с манифестными формами. Относительно концентрации ИФН- γ также была отмечена подобная тенденция, но статистически не достоверная ($p > 0,05$). Следовательно, в период клинико-биохимической ремиссии у больных отмечаются более высокие концентрации ИЛ-2 и ИФН- γ , чем у больных с манифестной формой заболевания. В то же время концентрации ИЛ-2 и ИФН- γ даже в период ремиссии остаются сниженными относительно контрольных цифр, что, возможно, связано с сохранением вирусемии в этот период болезни.

Известно, что ИЛ-2 играет ключевую роль в индукции клеточного звена иммунитета, поскольку именно он со своим рецептором служит сигналом активации клеточного цикла и пролиферации Т-клеток. Следовательно, сниженные показатели уровня этого цитокина свидетельствуют о недостаточном клеточном иммунном ответе у больных ХГС. Уменьшение продукции ИФН- γ также указывает на депрессию Th1, что создает условия для персистенции HCV-инфекции. Уменьшение продукции ИФН- γ может быть связано с низкой способностью гепатотропных вирусов, особенно гепатита С, индуцировать синтез интерферона. В результате не обеспечивается необходимый уровень противовирусной защиты клеток [17].

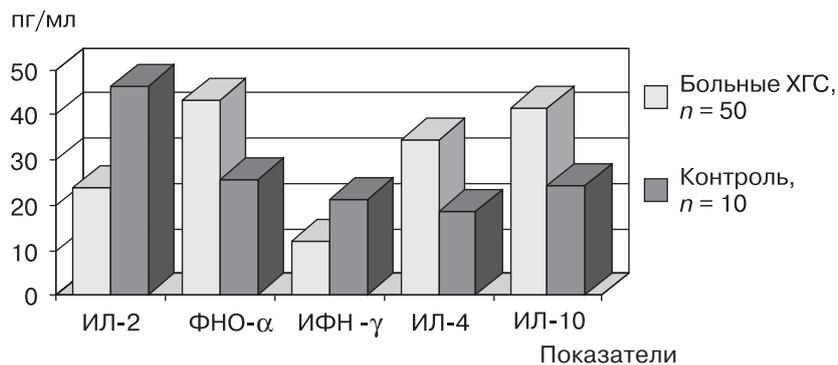


Рис. 1. Уровень регуляторных цитокинов в сыворотке больных ХГС

Уменьшение содержания ИЛ-2 и ИФН- γ сопровождалось одновременным повышением содержания таких противовоспалительных цитокинов, как ИЛ-4 и ИЛ-10 у всех групп. Показатели этих цитокинов достоверно ($p < 0,05$) повышались по сравнению с контролем ($34,23 \pm 2,86$ и $41,45 \pm 3,24$ по сравнению с $18,73 \pm 1,5$ и $24,3 \pm 1,6$ соответственно).

ИЛ-4 и ИЛ-10 проявляют противовоспалительное действие, что, вероятно, связано с их способностью ингибировать функции Th1 и подавлять продукцию ИФН- γ и ИЛ-2. Высокое содержание этих цитокинов в сыворотке больных указывает на значительное влияние Th2-лимфоцитов и преимущество реакций гуморального типа.

Изучение уровней субпопуляций лимфоцитов в периферической крови больных ХГС свидетельствует о том, что количественная и качественная недостаточность клеточного звена иммунитета сочетается с активацией В-лимфоцитов, которые играют ключевую роль в развитии иммунного ответа по гуморальному типу. Как видно из рис. 2, отмечается достоверное ($p < 0,05$) снижение по сравнению с показателями контрольной группы количества лимфоцитов, экспрессирующих антигены (%) CD3+, CD4+, CD8 ($56,3 \pm 1,6$ и $71,5 \pm 2,25$; $32,7 \pm 1,39$ и $42,0 \pm 2,0$; $23,5 \pm 0,71$ и $34,5 \pm 2,25$ соответственно). Одновременно с этим отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение процентного содержания CD20+ лимфоцитов ($19,3 \pm 1,12$ по сравнению с контрольными показателями $13,5 \pm 1,25$). Уровень CD25+ лимфоцитов (рецептора к ИЛ-2) практически не отличался от контрольных цифр ($12,6 \pm 1,08$ по сравнению с контролем $13,0 \pm 2,25$). Содержание CD16+ лимфоцитов несколько ниже показателей контрольной группы ($10,6 \pm 1,51$ и $14,5 \pm 2,25$ % соответственно).

Таким образом, иммунный статус больных ХГС характеризуется значительными изменениями структурных и функциональных характеристик системы клеточного иммунитета, проявляющимися снижением в периферической крови содержания основных субпопуляций лимфоцитов, ответственных именно за это звено иммунитета, а также активацией гуморального иммунитета, который не

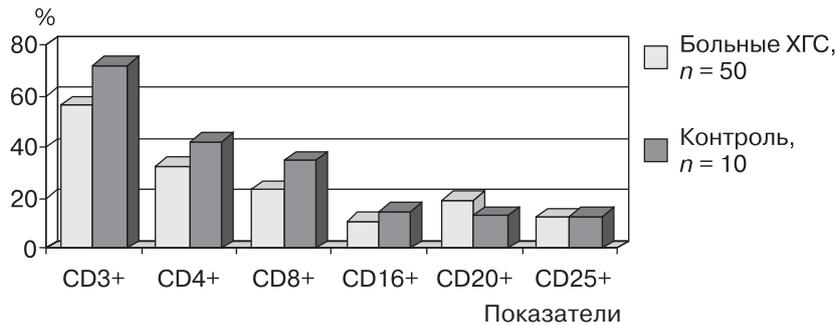


Рис. 2. Уровень субпопуляций лимфоцитов в периферической крови больных ХГС

приводит к элиминации вируса, поскольку синтез антител к гепатиту С является недостаточным. Характерны изменения активности медиаторов Th1- и Th2-ответа иммунной системы, причем это касается как количественных изменений отдельных цитокинов, так и закономерности взаимосвязей между ними. Переключение иммунного ответа из Th1 на Th2, вероятно, является одним из механизмов неадекватной иммунной реакции при HCV-инфекции, что способствует ее персистенции и прогрессирующему хроническому те-

чению, и играет важную роль в иммунопатогенезе ХГС.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы.

Характерной особенностью иммунного статуса больных ХГС является снижение ряда показателей системы клеточно-опосредованного иммунитета и возрастание показателей гуморального иммунитета, ключевую роль в котором играет дисбаланс цитокинов, секретируемых Т-лимфоцитами-хелперами 1-го и 2-го типа.

Значительное влияние Th2 и преобладание реакций гуморального звена иммунитета, в отличие от клеточно-опосредованных реакций, приводят не к элиминации инфицированных вирусом клеток, а к длительному сосуществованию вируса в организме и к хронизации процесса.

Определение уровней цитокинов и субпопуляций лимфоцитов при ХГС имеет большое диагностическое значение для прогнозирования течения этого заболевания и выбора адекватной терапии.

Литература

1. Пинский Л. Л. Математический анализ иммунологических показателей больных хроническим гепатитом С с наличием и отсутствием HCV-виремии // Лабораторная диагностика.— 2002.— № 1.— С. 13–21.
2. Белозеров Е. С., Иоанниди Е. А. Вирусный гепатит.— М.: АПП «Джангар», 2004.— 160 с.
3. Alter M. I., Kuhnert W. L., Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus / Center for Disease Control and Prevention. MMWR Recom. Rep.— 2003, Feb. 7.— 52 (RR-3).— Р. 1–15.
4. Зайцев И. А., Штулин В. П. Пегасис против «ласкового убийцы» // Здоров'я України.— 2004.— № 20.— С. 31.
5. Колиш О. И. Иммунологические механизмы в патогенезе хронического вирусного гепатита С // Сучасні інфекції.— 2001.— № 3.— С. 110–115.
6. Семенченко Т. А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С // Медичний реферативний журнал (додаток).— 2000.— С. 4–16.
7. Скляр Л. Ф. Роль системы цитокинов в гепатоцеллюлярном повреждении при хроническом гепатите С // Медицинская иммунология.— 2006.— № 1.— С. 81–86.
8. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В. Т. Ивашкин, С. Н. Маммаев, Е. А. Лукина, С. А. Луговская и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2001.— № 3.— С. 24–29.
9. Система цитокинов у больных хроническим гепатитом С при лечении интерфероном-α / В. Т. Ивашкин, С. Н. Маммаев, Е. А. Лукина и др. // Тер. архив.— 2002.— № 2.— С. 37–41.
10. Нейко Є. М., Вірстюк Н. Г. Вплив цитокінів на перебіг хронічного гепатиту С // Журн. АМН України.— 2001.— Т. 7, № 3.— С. 576–583.
11. Демьянов А. В., Котлов А. Ю., Симбирицев А. С. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление.— 2003.— Т. 2, № 3.— С. 20–27.
12. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В. Т. Ивашкин, С. Н. Маммаев, С. Н. Лукина, С. А. Луговская и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2001.— № 3.— С. 24–29.
13. Симбирицев А. С. Цитокины в патогенезе и терапии инфекционных заболеваний // Матер. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов.— СПб., 2003.— С. 353–354.
14. Ройт А., Бростф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ.— М.: Мир, 2000.— 592 с.
15. Малый В. П., Звягинцева Т. Д., Титовский С. П. HCV-инфекция.— Киев, 2005.— 292 с.
16. Рябоконт О. В., Колесник Ю. М. Вміст у сироватці крові цитокінів ТХ 1-го та ТХ 2-го типів у хворих на хронічний гепатит С залежно від реплікативної активності вірусу // Лаб. діагностика.— 2002.— № 4.— С. 11–12.
17. Сенников С. В., Силков А. Н. Методы определения цитокинов // Цитокины и воспаление.— 2005.— Т. 4, № 1.— С. 23–27.

Поступила 24.05.2007.