

Особенности фенотипа В-лимфоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от генотипа вируса (до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия)

А.А.Савченко^{1,2}, Е.П.Тихонова², В.Д.Беленюк¹, А.А.Анисимова³, А.Г.Борисов^{1,2}

¹Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация;

²Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация;

³Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С.Карповича, Красноярск, Российская Федерация

Цель. Изучение фенотипа В-лимфоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) в зависимости от генотипа вируса.

Пациенты и методы. В открытое клиническо-иммунологическое исследование были включены 111 больных ХВГС в возрасте 43,4 ± 8,6 года, получавших ПППД: Софосбувир (400 мг) и Велпатасвир (100 мг) 1 раз в сутки в течение 12 нед. В процессе терапии и после лечения в динамике оценивали фенотипический состав В-лимфоцитов крови у больных ХВГС в зависимости от генотипа вируса.

Результаты. У больных ХВГС до начала лечения ПППД в крови повышалось относительное количество В-клеток с фенотипом CD19⁺CD5⁺CD27⁺ и снижалось процентное содержание В-лимфоцитов с фенотипом CD19⁺CD5⁻CD27⁺ по сравнению с контрольными значениями, повышалось процентное содержание В-клеток, экспрессирующих CD23. После лечения ПППД у больных ХВГС также сохранилось повышенное относительно контрольных значений процентное количество CD19⁺CD5⁻CD27⁺-клеток и пониженное содержание CD19⁺CD5⁻CD27⁺-лимфоцитов.

Заключение. Фенотипический состав В-лимфоцитов крови у больных ХВГС до приема ПППД практически не различается в зависимости от генотипа вируса гепатита С (HCV) и характеризуется повышением уровня В1-клеток памяти, снижением содержания В2-клеток памяти и увеличением количества активированных В-лимфоцитов основных субпопуляций. После лечения ПППД изменения в фенотипическом составе В-лимфоцитов зависят от генотипа HCV и могут быть связаны со скоростью элиминации вируса.

Ключевые слова: В-лимфоциты, иммунная система, препараты прямого противовирусного действия, хронический вирусный гепатит С

Для цитирования: Савченко А.А., Тихонова Е.П., Беленюк В.Д., Анисимова А.А., Борисов А.Г. Особенности фенотипа В-лимфоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от генотипа вируса (до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия). *Инфекционные болезни.* 2022; 20(1): 74–81. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-74-81

Phenotypic diversity of B cells in patients with chronic hepatitis C and its association with virus genotype (before and after therapy with direct-acting antivirals)

A.A.Savchenko^{1,2}, E.P.Tikhonova¹, V.D.Belenjuk², A.G.Borisov^{1,2}

¹Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

²Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation;

³N.S.Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Для корреспонденции:

Тихонова Елена Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого

E-mail: tihonovaep@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6466-9609

Статья поступила 05.03.2022 г., принята к печати 25.03.2022 г.

For correspondence:

Elena P. Tikhonova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Professor V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

E-mail: tihonovaep@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6466-9609

The article was received 05.03.2022, accepted for publication 25.03.2022

Objective. To analyze the phenotype of B-lymphocytes in patients with chronic infection with hepatitis C virus (HCV) before and after treatment with direct-acting antivirals (DAAs) depending on the virus genotype.

Patients and methods. This open-label clinical and immunological study included 111 HCV patients with a mean age of 43.4 ± 8.6 years who received DAAs: Sofosbuvir (400 mg) and Velpatasvir (100 mg) once a day for 12 weeks. We assessed the phenotypic diversity of B-lymphocytes in peripheral blood of HCV patients during therapy and after its completion depending on the virus genotype.

Results. Prior to DAA initiation, HCV patients demonstrated elevated count of CD19⁺CD5⁺CD27⁺ B cells and CD23⁺ B cells along with a decreased count of CD19⁺CD5⁻CD27⁺ B cells compared to controls. After therapy with DAAs, HCV patients continued to have increased proportion of CD19⁺CD5⁺CD27⁺ cells and reduced proportion of CD19⁺CD5⁻CD27⁺ cells.

Conclusion. The pretreatment phenotypic diversity of peripheral B cells in HCV patients did not depend on the HCV genotype and was characterized by increased levels of B1 memory cells and activated B cells of the main subpopulations, along with a decreased level of B2 memory cells. The changes in the count of different B-cell subpopulations after DAA therapy depend on HCV genotype and might be associated with the rate of virus elimination.

Key words: B-lymphocytes, immune system, direct-acting antivirals, chronic hepatitis C

For citation: Savchenko A.A., Tikhonova E.P., Belenjuk V.D., Borisov A.G. Phenotypic diversity of B cells in patients with chronic hepatitis C and its association with virus genotype (before and after therapy with direct-acting antivirals). *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2022; 20(1): 74–81. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-74-81

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) представляет серьезную проблему для здоровья людей. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) констатирует, что в настоящее время более 71 млн человек в мире страдают ХВГС, причем большинство из них и не подозревают об этом, пока течение хронического инфекционного процесса не осложнится тяжелыми заболеваниями печени [1]. По прогнозам ВОЗ, к 2040 г. будет 840 тыс. случаев неблагоприятного исхода ХВГС, связанных с развитием цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы [2]. В России выявлено 5,7 млн человек, инфицированных вирусом гепатита С (HCV), в связи с чем ХВГС определяется как социально значимое заболевание [3, 4].

Значительным успехом, позволяющим достичь прогресса в лечении больных ХВГС, была разработка противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) [3, 5]. Комбинированное применение новых ПППД позволило сократить продолжительность лечения, улучшить его безопасность и повысить эффективность, приблизив частоту устойчивого вирусологического ответа (УВО) к 100% [6]. В статье Киселевой Л.М. с соавт. (2021) отмечается, что использование трехкомпонентной терапии ПППД (омбитасвир, паритапревир и ритонавир) позволило получить в 100% случаев УВО и уменьшение степени фибротизации печеночной ткани. Однако даже при достижении полной эрадикации вируса гепатита С (HCV) в организме пациентов после терапии ПППД остаются нарушения в иммунной системе, которые, с одной стороны, определяют возможность развития широкого спектра инфекционно-воспалительных заболеваний, с другой – за счет нарушения регуляторных механизмов, реализуемых в иммунитете, снижают активность регенеративных процессов в печени [7].

Основные механизмы противовирусного иммунитета (в том числе и при инфекции HCV) реализуются Т- и НК-клетками [8, 9]. В то же время В-лимфоциты также принимают участие в системе защиты организма от вирусов. Одной из особенностей ХВГС является способность вируса к длительной персистенции в организме даже при отсутствии клинической симптоматики [10]. Соответственно, функциональная активность В-клеток и выработка вируснейтрализующих антител является одним из важных факторов эли-

минации HCV из организма. В работе Abdelwahab F.A. et al. (2020) показано, что у больных ХВГС в крови наблюдается значительное повышение наивных В-клеток с фенотипом CD19⁺CD24⁺CD38⁺ и снижение В-клеток памяти с фенотипом CD19⁺CD24⁻CD38⁻ [11]. В исследовании, проведенном Moustafa H. et al. (2020), было установлено, что у больных ХВГС до начала лечения ПППД в крови повышается количество незрелых транзиторных В-лимфоцитов (CD19⁺CD10⁺CD21⁻CD27⁻) и понижается уровень В-клеток памяти (CD19⁺CD27⁺). Через 12 нед. после терапии ПППД было обнаружено, что у данных пациентов повышалось количество активированных В-клеток памяти (CD19⁺CD10⁻CD21^{-Low}CD27⁺) [12]. В то же время отмечается, что элиминация HCV при проведении терапии ПППД может не привести к формированию эффективного защитного иммунитета, следствием чего могут быть повторные инфекции [7]. В этой связи изучение особенностей иммунных реакций при ХВГС в зависимости от генотипа HCV представляется актуальной проблемой гепатологии.

Целью настоящего исследования явилось изучение фенотипа В-лимфоцитов у больных ХВГС до и после лечения ПППД в зависимости от генотипа вируса.

Пациенты и методы

Под наблюдением в клиническом гастроэнтерологическом отделении НИИ медицинских проблем Севера (Красноярск) находились 111 больных ХВГС в возрасте $43,4 \pm 8,6$ года (61 мужчина и 50 женщин). Диагноз устанавливали на основании эпидемиологических и клинико-лабораторных данных при обнаружении специфических серологических маркеров ХВГС и РНК HCV по рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [13, 14]. Фиброз печени изучался методом сдвиговолновой транзиторной эластометрии с применением ультразвуковых систем Aixplorer (Франция) или Siemens Acuson S2000 (Германия). Оценка фиброза проводилась по шкале METAVIR. Лечение больных ХВГС осуществляли на основании рекомендаций EASL 2016 г. [13]. Все 111 пациентов с проводимой терапией были «наивными» (ранее не лечились противовирусными препаратами) и не имели цирроза печени (стадия F0–F3 по METAVIR). 53 больных с ХВГС имели генотип 1в HCV (у 35 больных

определялся фиброз печени F0–F1 по METAVIR, у 9 – фиброз F2 по METAVIR, у 9 – фиброз F3 по METAVIR), у 9 пациентов диагностировался генотип 2a HCV (у 3 больных был обнаружен фиброз печени F0–F1 по METAVIR, у 3 – фиброз F2 по METAVIR и еще у 3 – фиброз F3 по METAVIR), 3-й генотип (подтипы не определялись) HCV был выявлен у 49 человек (у 25 пациентов регистрировали фиброз печени F0–F1 по METAVIR, у 9 – фиброз F2 по METAVIR, у 15 – фиброз F3 по METAVIR). Все 111 человек получали препараты прямого противовирусного действия Софосбувир (400 мг) и Велпатасвир (100 мг) 1 раз в сутки в течение 12 нед. Клинический и лабораторный контроль с определением количества РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) осуществляли до начала лечения ХВГС, через 4 нед. терапии, в момент окончания лечения и через 24 нед. после окончания терапии. Приверженность приема препаратов оценивалась с использованием теста Мориски–Грина (Morisky–Green Test) [15].

Контрольная группа включала 23 практически здоровых лиц, у которых во время профилактического осмотра были исключены хронические заболевания различных органов и систем, в том числе и инфекционные, отсутствовали жалобы на состояние здоровья, имелись нормальные показатели клинического и биохимического анализов крови, отсутствовали маркеры к вирусным гепатитам В и С, в анамнезе жизни было указано на отсутствие вредных привычек (злоупотребление алкоголем).

Определение содержания РНК HCV осуществляли методом количественной ПЦР в реальном времени на приборе Biorad CFX96 Real Time System (BioRad Laboratories, США) с помощью тест-системы Abbott RealTime HCV test® (Abbott, США). Генотип HCV определяли с помощью набора VERSANT® HCV Amplification 2.0 (LiPA) (Siemens, Германия). Степень фиброза печени у больных ХВГС оценивали с помощью ультразвуковой эластографии на аппарате «Фиброскан 502» (Echosens, Франция).

Исследование фенотипа В-лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с моноклональными антителами (Beckman Coulter, США), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE или RD1 (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-TexasRed-X), PC5 (phycoerythrin-cyanin 5) и PC7 (phycoerythrin-cyanin 7) в следующей панели: CD5-FITC/CD23-PE/CD19-ECD/CD27-PC5/CD45-PC7. Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [16]. Пробоподготовку выполняли по стандартной методике [17]. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) 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, США). В каждой пробе анализировали не менее 50000 лимфоцитов.

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведе-

ния научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 №266. Протокол исследования был одобрен ЛЭК ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (*Me*) и интерквартильного размаха в виде 1-го и 3-го квартилей (C_{25} – C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney U test). Достоверность различий показателей в группах больных до и после лечения (связанные выборки) определяли по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену (Spearman rank R). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

Результаты исследования и их обсуждение

Лечение софосбувиром и велпатасвиром в течение 12 нед. у «наивных» больных ХВГС без цирроза печени позволило получить 100%-й устойчивый вирусологический ответ (УВО, определяется через 6 мес. после окончания лечения) у всех пациентов, принявших участие в исследовании. Таким образом, мы не получили различий в ответе на лечение софосбувиром и велпатасвиром у пациентов с генотипами 1в, 2а и 3 HCV.

Уровень вирусной нагрузки у больных ХВГС до начала лечения ПППД был следующим: при генотипе 1в HCV – $Me = 2,92 \times 10^5$ МЕ/мл ($C_{25} = 0,44 \times 10^5$ МЕ/мл и $C_{75} = 7,60 \times 10^5$ МЕ/мл), при генотипе 2а HCV – $Me = 0,72 \times 10^5$ МЕ/мл ($C_{25} = 0,35 \times 10^5$ МЕ/мл и $C_{75} = 1,56 \times 10^5$ МЕ/мл) и при генотипе 3 HCV – $Me = 1,40 \times 10^5$ МЕ/мл ($C_{25} = 0,48 \times 10^5$ МЕ/мл и $C_{75} = 5,20 \times 10^5$ МЕ/мл). Статистически значимых различий по уровню вирусной нагрузки между разными генотипами HCV не обнаружено. После лечения ПППД было выявлено 2 больных с генотипами 1в ($1,16 \times 10^5$ МЕ/мл) и 2а ($0,06 \times 10^5$ МЕ/мл) HCV. С помощью теста Мориски–Грина оба пациента были признаны некомплаентными. В связи с этим анализ особенностей фенотипа В-лимфоцитов после лечения для этих двух пациентов не производился.

При исследовании фенотипического состава В-лимфоцитов обнаружено, что независимо от генотипа HCV у больных ХВГС до начала лечения ПППД в крови повышалось относительное количество В-клеток с фенотипом $CD19^+CD5^+CD27^+$ и снижалось процентное содержание В-лимфоцитов с фенотипом $CD19^+CD5^+CD27^+$ по сравнению с контрольными значениями (табл. 1). Только у пациентов с генотипом 1в HCV в крови относительно контрольного диапазона снижался процентный уровень $CD19^+CD5^+$ -клеток. При этом у пациентов с генотипом 2а HCV относительно показателей, выявленных у больных с генотипом 1в HCV, повышалось процентное количество $CD19^+CD5^+CD27^+$ -клеток.

Таблица 1. Субпопуляционный состав В-лимфоцитов в крови у больных ХВГС до лечения в зависимости от генотипа HCV (Me (C₂₅–C₇₅))
 Table 1. Subpopulations of B-lymphocytes in peripheral blood of patients with HCV before treatment depending on their HCV genotype (Me (C₂₅–C₇₅))

Показатели / Parameters	Контроль / Controls (n = 23)	Генотип 1 / Genotype 1 (n = 53)	Генотип 2 / Genotype 2 (n = 9)	Генотип 3 / Genotype 3 (n = 49)
CD19 ⁺ -клетки, % / CD19 ⁺ -cells, %	11,2 (10,0–15,9)	12,0 (9,5–14,0)	14,1 (12,4–15,4)	12,5 (9,1–18,3)
CD19 ⁺ -клетки, 10 ⁹ /л / CD19 ⁺ -cells, 10 ⁹ /L	0,23 (0,19–0,38)	0,26 (0,21–0,32)	0,25 (0,21–0,46)	0,29 (0,20–0,44)
CD19 ⁺ CD27 ⁻ , %	7,5 (5,4–11,5)	6,7 (5,6–8,9)	8,8 (8,1–9,5)	6,7 (5,2–11,8)
CD19 ⁺ CD27 ⁺ , %	3,8 (2,7–5,6)	3,9 (3,2–5,7)	3,4 (2,2–6,1)	4,4 (2,5–5,9)
CD19 ⁺ CD5 ⁺ -клетки, % / CD19 ⁺ CD5 ⁺ -cells, %	2,0 (1,2–2,8)	2,5 (1,7–3,6)	2,7 (2,3–3,9)	2,6 (1,5–4,9)
CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁻ , %	1,07 (0,64–1,95)	1,18 (0,64–1,72)	1,72 (1,42–2,25)	1,26 (0,62–2,20)
CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺ , %	0,68 (0,27–1,01)	1,43 (0,79–2,20)***	1,30 (0,47–3,04)*	1,06 (0,64–1,95)**
CD19 ⁺ CD5 ⁻ -клетки, % / CD19 ⁺ CD5 ⁻ -cells, %	10,1 (8,4–13,3)	8,4 (6,4–10,6)*	8,8 (7,2–9,8)	8,0 (6,1–12,3)
CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁻ , %	6,4 (5,0–8,4)	5,1 (4,3–7,0)	8,4 (6,8–9,1)#	5,5 (4,1–9,1)
CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁺ , %	4,5 (2,3–5,1)	2,4 (1,7–3,9)*	1,8 (0,6–2,9)*	2,6 (1,4–4,0)*

*, **, *** – статистически значимые различия (p < 0,05, p < 0,01 и p < 0,001 соответственно) с показателями контрольной группы;
 # – статистически значимые различия (p < 0,05) с показателями больных с генотипом 1 HCV.
 *, **, *** – significant differences compared to controls (p < 0.05, p < 0.01, and p < 0.001, respectively);
 # – significant differences compared to patients with genotype 1 HCV (p < 0.05).

У больных ХВГС также было исследовано содержание CD23⁺ В-лимфоцитов в крови (табл. 2). Обнаружено, что при ХВГС независимо от генотипа HCV у обследованных пациентов до начала терапии ПППД в крови относительно контрольных значений повышалось процентное содержание В-клеток, экспрессирующих CD23.

После лечения ПППД у больных ХВГС также сохранилось повышенное относительно контрольных значений процентное количество CD19⁺CD5⁺CD27⁺-клеток и пониженное содержание CD19⁺CD5⁻CD27⁺-лимфоцитов (табл. 3). Кроме того, у больных с генотипом 1в HCV в крови относительно контрольного диапазона выявлено снижение процентного уровня CD19⁺-, CD19⁺CD27⁻- и CD19⁺CD5⁻-клеток. Только у пациентов с генотипом 2а HCV после терапии ПППД повышается содержание в крови CD19⁺CD5⁺-лимфоцитов по сравнению с контрольными показателями. Относительно значений, выявленных у больных с генотипом 1в HCV, у пациентов с генотипом 2а вируса в данный период обследования повышены уровни CD19⁺-, CD19⁺CD27⁻- и CD19⁺CD5⁻-клеток. В то же время при генотипе 2а HCV у пациентов

повышено процентное количество CD19⁺CD5⁻CD27⁻-лимфоцитов по сравнению с контрольным диапазоном и значениями, выявленными у больных с генотипом 1в. У больных ХВГС с генотипом 3 HCV после терапии ПППД снижены процентные уровни CD19⁺-, CD19⁺CD27⁻- и CD19⁺CD5⁺CD27⁻-клеток относительно показателей, выявленных у пациентов с генотипом 2а. Также при генотипе 3 HCV в период после лечения понижается содержание CD19⁺CD5⁻- и CD19⁺CD5⁻CD27⁻-лимфоцитов по сравнению с показателями контрольной группы и пациентов с генотипом 2а HCV.

Количество В-лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD23, в крови у больных ХВГС после лечения ПППД также остается повышенным относительно контрольных значений и практически не различается при различных генотипах HCV (табл. 2). Только при генотипе 2а HCV дополнительно обнаружено также увеличение количества CD19⁺CD27⁺CD23⁺-клеток относительно показателей пациентов с генотипом 1в HCV.

При сравнении изменения количества В-лимфоцитов у больных ХВГС до и после лечения ПППД обнаружено, что

Таблица 2. Содержание CD23⁺ В-лимфоцитов в крови (в %) у больных ХВГС до и после лечения в зависимости от генотипа HCV (Me (C₂₅–C₇₅))
 Table 2. Proportion of CD23⁺ B-lymphocytes (%) in peripheral blood of patients with HCV before and after treatment depending on their HCV genotype (Me (C₂₅–C₇₅))

Показатели / Parameters	Стадия обследования / Examination stage	Контроль / Controls (n = 23)	Генотип 1 / Genotype 1 (n = 53)	Генотип 2 / Genotype 2 (n = 9)	Генотип 3 / Genotype 3 (n = 49)
CD19 ⁺ CD23 ⁺	1		3,53 (2,82–6,57)***	3,42 (2,46–6,03)***	3,53 (3,20–7,52)***
	2	1,08 (0,71–1,65)	2,50 (0,60–4,24)*	4,78 (3,90–6,83)***	3,23 (1,37–6,55)**
CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD23 ⁺	1		2,49 (2,01–4,02)***	2,44 (0,94–5,97)*	2,58 (2,02–5,42)***
	2	1,06 (0,63–1,58)	1,96 (0,78–4,07)***	3,42 (2,24–4,80)***	2,41 (1,40–4,59)***
CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD23 ⁺	1		1,17 (0,64–1,96)***	0,78 (0,33–2,86)*	1,11 (0,67–2,78)***
	2	0,24 (0,14–0,44)	0,59 (0,18–1,38)**	1,49 (1,02–2,03)***	0,84 (0,37–1,62)***
CD19 ⁺ CD27 ⁻ CD23 ⁺	1		1,77 (1,07–3,02)***	0,91 (0,41–3,71)***	1,28 (0,71–3,05)***
	2	0,12 (0,05–0,29)	1,19 (0,21–2,45)***	1,85 (1,08–2,97)***	1,18 (0,50–2,36)***
CD19 ⁺ CD27 ⁺ CD23 ⁺	1		2,06 (1,79–4,24)***	2,79 (1,83–5,56)***	2,43 (1,62–5,58)***
	2	0,87 (0,52 – 1,51)	1,32 (0,46–2,86)**	3,18 (2,71–4,17)***, #	2,02 (1,08–3,20)***

Стадия обследования 1 – до лечения, стадия обследования 2 – после лечения;

*, **, *** – статистически значимые различия (p < 0,05, p < 0,01 и p < 0,001 соответственно) с показателями контрольной группы;

– статистически значимые различия (p < 0,05) с показателями больных с генотипом 1 HCV.

Examination stage: 1 – before treatment; 2 – after treatment;

*, **, *** – significant differences compared to controls (p < 0.05, p < 0.01, and p < 0.001, respectively);

– significant differences compared to patients with genotype 1 HCV (p < 0.05).

Таблица 3. Субпопуляции В-лимфоцитов в крови у больных ХВГС после лечения в зависимости от генотипа HCV (Me (C₂₅–C₇₅))
 Table 3. Subpopulations of B-lymphocytes in peripheral blood of patients with HCV after treatment depending on their HCV genotype (Me (C₂₅–C₇₅))

Показатели / Parameters	Контроль / Controls (n = 23)	Генотип 1 / Genotype 1 (n = 53)	Генотип 2 / Genotype 2 (n = 9)	Генотип 3 / Genotype 3 (n = 49)
CD19 ⁺ -клетки, % / CD19 ⁺ -cells, %	11,2 (10,0–15,9)	9,2 (7,6–11,7)*	14,2 (12,5–16,0)**	10,3 (9,1–12,7)*
CD19 ⁺ -клетки, 10 ⁹ /л / CD19 ⁺ -cells, 10 ⁹ /L	0,23 (0,19–0,38)	0,23 (0,16–0,34)	0,21 (0,08–0,39)	0,24 (0,17–0,38)
CD19 ⁺ CD27 ⁻ , %	7,5 (5,4–11,5)	5,3 (4,2–7,2)*	9,9 (7,3–12,5)*	6,7 (5,3–8,6)*
CD19 ⁺ CD27 ⁺ , %	3,8 (2,7–5,6)	3,7 (3,0–5,5)	4,2 (3,1–4,8)	4,0 (3,2–6,2)
CD19 ⁺ CD5 ⁺ -клетки, % / CD19 ⁺ CD5 ⁺ -cells, %	2,0 (1,2–2,8)	2,5 (1,5–2,8)	3,2 (2,1–4,5)*	2,3 (1,4–3,9)
CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁻ , %	1,07 (0,64–1,95)	0,96 (0,81–1,77)	1,64 (0,98–2,15)	0,95 (0,56–1,51)*
CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺ , %	0,68 (0,27–1,01)	1,40 (1,01–1,87)***	1,42 (0,73–2,39)*	1,27 (0,85–2,56)*
CD19 ⁺ CD5 ⁻ -клетки, % / CD19 ⁺ CD5 ⁻ -cells, %	10,1 (8,4–13,3)	6,9 (5,4–9,2)***	10,4 (9,4–11,0)*	7,4 (5,8–9,7)*•
CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁻ , %	6,4 (5,0–8,4)	4,5 (3,9–6,5)	8,6 (7,3–10,1)*,##	5,5 (2,7–7,3)*•
CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁺ , %	4,5 (2,3–5,1)	2,5 (1,6–3,7)*	2,3 (1,7–3,0)*	2,1 (1,1–3,8)*

*, **, *** – статистически значимые различия ($p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) с показателями контрольной группы;
 #, ## – статистически значимые различия ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) с показателями больных с генотипом 1 HCV;
 • – статистически значимые различия ($p < 0,05$) с показателями больных с генотипом 2 HCV.
 *, **, *** – significant differences compared to controls ($p < 0,05$, $p < 0,01$, and $p < 0,001$, respectively);
 #, ## – significant differences compared to patients with genotype 1 HCV ($p < 0,05$ and $p < 0,01$, respectively);
 • – significant differences compared to patients with genotype 2 HCV ($p < 0,05$).

у пациентов с генотипом 1в HCV после лечения понижается содержание CD19⁺CD27⁻-клеток ($p = 0,022$), у пациентов с генотипом 2а HCV повышается уровень CD19⁺CD5⁻-лимфоцитов ($p = 0,047$), а у пациентов с генотипом 3 HCV снижается количество CD19⁺CD5⁺CD27⁻-клеток ($p = 0,048$) (табл. 1, 3).

С помощью корреляционного анализа установлено, что у больных ХВГС с генотипом 1в HCV до начала лечения ПППД со степенью вирусной нагрузки взаимосвязаны процентные уровни CD19⁺CD5⁻CD27⁺ ($r = 0,27$, $p = 0,046$), CD19⁺CD23⁺ ($r = -0,32$, $p = 0,015$), CD19⁺CD5⁻CD23⁺ ($r = -0,28$, $p = 0,036$) и CD19⁺CD27⁻CD23⁺-лимфоцитов ($r = -0,37$, $p = 0,005$). У обследованных больных с генотипом 2а HCV со степенью вирусной нагрузки взаимосвязаны уровни относительного количества CD19⁺CD23⁺ ($r = 0,89$, $p = 0,019$), CD19⁺CD5⁻CD23⁺ ($r = 0,83$, $p = 0,042$), CD19⁺CD27⁻CD23⁺ ($r = 0,90$, $p = 0,015$) и CD19⁺CD27⁺CD23⁺-клеток ($r = 0,89$, $p = 0,019$). У больных ХВГС с генотипом 3 HCV до терапии ПППД корреляционных связей не обнаружено.

Активность гуморального иммунитета во многом определяет эффективность иммунной защиты при вирусных инфекциях. Соответственно, изменения в фенотипическом составе В-лимфоцитов в крови при эффективной реализации противовирусного иммунитета должны характеризовать успешную стратегию иммунной защиты. Установлено, что у пациентов, выздоровевших после вирусной инфекции, в крови повышается количество В-клеток памяти и предшественников плазмобластов [18, 19]. В то же время при хронической вирусной инфекции подобные изменения в субпопуляционном составе В-лимфоцитов крови могут отсутствовать. Так, у больных ХВГС до лечения ПППД в крови не обнаружено изменений в абсолютном и относительном содержании В-клеток по сравнению с показателями контрольной группы. При всех исследуемых генотипах HCV количество основных субпопуляций В-лимфоцитов (наивные В-клетки: CD19⁺CD27⁻; В-клетки памяти: CD19⁺CD27⁺; В1-клетки: CD19⁺CD5⁺; В2-клетки: CD19⁺CD5⁻) также соответствовало диапазону нормы. Данный результат отражает недостаточность реакции со стороны В-клеточного звена иммунитета,

что и может быть одним из факторов хронизации вирусной инфекции.

Общими изменениями в фенотипическом составе В-лимфоцитов (при трех генотипах HCV) явилось повышение количества CD19⁺CD5⁺CD27⁺-клеток и снижение содержания CD19⁺CD5⁻CD27⁺-лимфоцитов. Экспрессия маркера CD27 определяет прохождение антиген-зависимой стадии дифференцировки и осуществляется на В-клетках памяти [20, 21]. При этом экспрессия CD5 молекулы на мембране В-лимфоцитов определяет принадлежность клетки к субпопуляции В1-клеток, которые осуществляют синтез низкоаффинных IgM и IgA [20, 22]. Кроме того, установлено, что во фракцию В-лимфоцитов с фенотипом CD19⁺CD5⁺CD27⁺ входят регуляторные В-клетки памяти [23]. В то же время В2-клетки памяти (CD19⁺CD5⁻CD27⁺) способны к синтезу высокоаффинных иммуноглобулинов всех классов. Однако их количество у больных ХВГС снижено. Особенностью фенотипического состава В-лимфоцитов у больных ХВГС с генотипом 2 HCV является повышение содержания наивных В2-клеток (CD19⁺CD5⁻CD27⁻) по сравнению с уровнем, выявленным у пациентов с генотипом 1 HCV.

Для определения количества активированных В-лимфоцитов в крови у больных ХВГС мы исследовали экспрессию маркера CD23. Антиген CD23 является низкоаффинным Fc-рецептором для IgE [24, 25]. Обнаружено, что при ХВГС до лечения ПППД независимо от генотипа HCV для всех субпопуляций В-клеток характерно повышение доли активированных В-лимфоцитов.

В зависимости от генотипа HCV установлены особенности взаимосвязи фенотипического состава В-лимфоцитов с уровнем вирусной нагрузки. Так, у больных ХВГС с генотипом 1в HCV положительная взаимосвязь между уровнем вирусной нагрузки и количеством В2-клеток памяти характеризует индукцию антиген-зависимой дифференцировки В-лимфоцитов при активации репликации вируса. Кроме того, у пациентов данной группы уровень вирусной нагрузки снижается при повышении количества активированных фракций В-клеток, что определяется отрицательными корреляционными связями между показателями. У больных

с генотипом 2а HCV выявляется практически обратная зависимость: уровень вирусной нагрузки и содержание ряда фракций, активированных В-лимфоцитов изменяется сонаправленно. Подобная зависимость характеризует отсутствие эффективности повышения количества активированных В-клеток в процессе развития хронического инфекционного процесса. У больных ХВГС с генотипом 3 HCV до лечения ПППД взаимосвязей между исследуемыми показателями не обнаружено, что характеризует «независимость» реакции со стороны В-лимфоцитов и активности инфекционного процесса.

Через 12 нед. лечения ПППД фенотипический состав В-клеток в крови у больных ХВГС значительно изменился с появлением характерных особенностей в зависимости от генотипа HCV. Необходимо отметить, что в литературе нет данных о непосредственном действии ПППД на функциональную активность иммунной системы и, в частности, В-лимфоцитов. Следовательно, выявленные изменения в фенотипе В-клеток преимущественно определяются реакцией иммунной системы на элиминацию HCV (100% УВО у обследованных пациентов). У больных с генотипом 1в HCV после лечения снижение количества общих В-лимфоцитов определяется с понижением содержания В2-клеток (за счет фракции В2-клеток памяти). При этом сохраняется высокий уровень В1-клеток памяти. При генотипе 2а HCV содержание общих В-лимфоцитов соответствует норме. После лечения ПППД сохраняется высокий уровень В1-клеток памяти и низкое содержание В2-клеток памяти, причем эти особенности в субпопуляционном составе В-лимфоцитов проявляются на фоне повышения количества В1-клеток и «наивных» В2-лимфоцитов. У больных с генотипом 3 HCV через 12 нед. лечения ПППД также сохраняется высокое содержание В1-клеток памяти и выявляется снижение общих В1-лимфоцитов на фоне понижения уровней «наивных» В2-клеток и В2-клеток памяти. На фоне представленных изменений в субпопуляционном составе В-лимфоцитов у больных ХВГС после терапии ПППД практически без изменений сохраняется высокий уровень активированных (экспрессирующих CD23-антиген) В-клеток.

Заключение

Таким образом, на фоне хронического инфекционного процесса (до лечения ПППД) фенотипический состав В-лимфоцитов крови у больных ХВГС практически не различается в зависимости от генотипа HCV и характеризуется повышением уровня В1-клеток памяти, снижением содержания В2-клеток памяти и увеличением количества активированных В-лимфоцитов основных субпопуляций. Однако, исходя из взаимосвязей между уровнем вирусной нагрузки и фенотипическим составом В-лимфоцитов, можно заключить, что при генотипе 1в HCV изменения в фенотипическом составе В-клеток осуществляются в процессе эффективного иммунного ответа. При генотипе 2 HCV изменения фенотипа В-лимфоцитов реализуются неэффективно в процессе иммунного ответа, тогда как при генотипе 3HCV – независимо от уровня вирусной нагрузки. Через 12 нед. лечения ПППД у больных ХВГС независимо от генотипа HCV сохра-

няется повышенное количество В1-клеток памяти и сниженное содержание В2-клеток памяти. Кроме того, при генотипе 1в на фоне снижения количества общих В-лимфоцитов выявляется низкое содержание «наивных» В-клеток и В2-лимфоцитов. При генотипе 2а HCV у больных после лечения дополнительно выявляется повышение количества В1-лимфоцитов и «наивных» В2-клеток. При генотипе 3 HCV дополнительно выявляется снижение количества общих В2-лимфоцитов и «наивных» В2-клеток. Можно заключить, что изменения в фенотипическом составе В-лимфоцитов крови у больных ХВГС после лечения ПППД зависят от генотипа HCV и могут быть связаны со скоростью элиминации вируса.

Литература

1. Kwon JA, Dore GJ, Hajarizadeh B, Alavi M, Valerio H, Grebely J, et al. Australia could miss the WHO hepatitis C virus elimination targets due to declining treatment uptake and ongoing burden of advanced liver disease complications. *PLoS One*. 2021 Sep 16;16(9):e0257369. DOI: 10.1371/journal.pone.0257369
2. Roblero JP, Arab JP, Mezzano G, Mendizabal M. Hepatitis C Virus Infection: What Are We Currently Doing in Latin America About WHO's Proposals for 2030? *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021 Sep 19;18(2):72-75. DOI: 10.1002/cld.1084
3. Киселева ЛМ, Ильмухина ЛВ, Саранская ЯЕ. Эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021;3:27-35. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-27-35
4. Макашова ВВ, Понежева ЖБ, Омарова ХГ, Маннанова ИВ, Шапиева НТ, Шабалина СВ. Исходы хронического гепатита С в зависимости от возраста больных. *Инфекционные болезни*, 2021;19(1):105-109. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-105-109
5. Martinez MA, Franco S. Discovery and Development of Antiviral Therapies for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1322:139-157. DOI: 10.1007/978-981-16-0267-2_6
6. Dennis BB, Naji L, Jajarmi Y, Ahmed A, Kim D. New hope for hepatitis C virus: Summary of global epidemiologic changes and novel innovations over 20 years. *World J Gastroenterol*. 2021 Aug 7;27(29):4818-4830. DOI: 10.3748/wjg.v27.i29.4818
7. Stuart JD, Salinas E, Grakoui A. Immune system control of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Virol*. 2021 Feb;46:36-44. DOI: 10.1016/j.coviro.2020.10.002
8. Козлов ВА, Тихонова ЕП, Савченко АА, Козлов ИГ, Кудлай ДА, Продеус АП, и др. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021.
9. Thimme R. T cell immunity to hepatitis C virus: Lessons for a prophylactic vaccine. *J Hepatol*. 2021 Jan;74(1):220-229. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.022
10. Борисов АГ, Савченко АА, Тихонова ЕП. Современные методы лечения вирусного гепатита С. Красноярск: Версона, 2017.
11. Abdelwahab FA, Hassanein KM, Hetta HF, Abdelmalek MO, Zahran AM, El-Badawy O. Impact of deranged B cell subsets distribution in the development of HCV-related cirrhosis and HCC in type two diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2020 Nov 23;10(1):20383. DOI: 10.1038/s41598-020-77416-0
12. Moustafa H, Madkour M, Hamed F, Abouelnazar S, Abo Elwafa R, Moaaz M. Modulation of Memory B Cell Phenotypes and Toll-Like Receptor-7 in Chronic Hepatitis C Virus Infection During Direct-Acting Antiviral Interferon-Free Therapy: Correlation with Interleukin-7. *Viral Immunol*. 2021 May;34(4):227-240. DOI: 10.1089/vim.2020.0110
13. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017 Jan;66(1):153-194. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.001

14. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):461-511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
15. Ben AJ, Neumann CR, Mengue SS. The Brief Medication Questionnaire and Morisky-Green test to evaluate medication adherence. *Rev Saude Publica.* 2012 Apr;46(2):279-89. English, Portuguese. DOI: 10.1590/s0034-89102012005000013
16. Кудрявцев ИВ, Субботовская АИ. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестичетного цитофлуориметрического анализа. *Медицинская иммунология.* 2015;17(1):19-26.
17. Sutherland DR, Ortiz F, Quest G, Illingworth A, Benko M, Nayyar R, et al. High-sensitivity 5-, 6-, and 7-color PNH WBC assays for both Canto II and Navios platforms. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018 Jul;94(4):637-651. DOI: 10.1002/cyto.b.21626
18. Kulkarni SP, Sharma M, Tripathy AS. Antibody and Memory B Cell Responses in Hepatitis E Recovered Individuals, 1–30 Years Post Hepatitis E Virus Infection. *Sci Rep.* 2019 Mar 11;9(1):4090. DOI: 10.1038/s41598-019-40603-9
19. Reyes RA, Clarke K, Gonzales SJ, Cantwell AM, Garza R, Catano G, et al. SARS-CoV-2 spike-specific memory B cells express markers of durable immunity after non-severe COVID-19 but not after severe disease. *bioRxiv [Preprint].* 2021 Sep 27:2021.09.24.461732. DOI: 10.1101/2021.09.24.461732
20. Кудрявцев ИВ, Ильвес АГ, Кробинец ИИ, Минеев КК, Серебрякова МК, Петров АМ, и др. Изменения в субпопуляционном составе В-лимфоцитов периферической крови при рассеянном склерозе. *Российский иммунологический журнал.* 2017;11(2):150-154.
21. Cancro MP, Tomayko MM. Memory B cells and plasma cells: The differentiative continuum of humoral immunity. *Immunol Rev.* 2021 Sep;303(1):72-82. DOI: 10.1111/imr.13016
22. Franke K, Pillai SY, Hoogenboezem M, Gijbels MJJ, Matlung HL, Geissler J, et al. SIRP α on Mouse B1 Cells Restricts Lymphoid Tissue Migration and Natural Antibody Production. *Front Immunol.* 2020 Oct 9;11:570963. DOI: 10.3389/fimmu.2020.570963
23. Kageyama Y, Katayama N. Ontogeny of human B1 cells. *Int J Hematol.* 2020 May; 111(5):628-633. DOI: 10.1007/s12185-019-02775-y
24. Pignarre A, Chatonnet F, Caron G, Haas M, Desmots F, Fest T. Plasmablasts derive from CD23-activated B cells after the extinction of IL-4/STAT6 signaling and IRF4 induction. *Blood.* 2021 Mar 4;137(9):1166-1180. DOI: 10.1182/blood.202005083
25. Yao Y, Wang N, Chen CL, Pan L, Wang ZC, Yunis J, et al. CD23 expression on switched memory B cells bridges T-B cell interaction in allergic rhinitis. *Allergy.* 2020 Oct;75(10):2599-2612. DOI: 10.1111/all.14288
5. Martinez MA, Franco S. Discovery and Development of Antiviral Therapies for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1322:139-157. DOI: 10.1007/978-981-16-0267-2_6
6. Dennis BB, Naji L, Jajarmi Y, Ahmed A, Kim D. New hope for hepatitis C virus: Summary of global epidemiologic changes and novel innovations over 20 years. *World J Gastroenterol.* 2021 Aug 7;27(29):4818-4830. DOI: 10.3748/wjg.v27.i29.4818
7. Stuart JD, Salinas E, Grakoui A. Immune system control of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Virol.* 2021 Feb;46:36-44. DOI: 10.1016/j.coviro.2020.10.002
8. Kozlov VA, Tikhonova EP, Savchenko AA, Kozlov IG, Kudlai DA, Prodeus AP, i dr. *Klinicheskaya immunologiya. Prakticheskoe posobie dlya infektsionistov.* Krasnoyarsk: Polikor Publ, 2021. (In Russian).
9. Thimme R. T cell immunity to hepatitis C virus: Lessons for a prophylactic vaccine. *J Hepatol.* 2021 Jan;74(1):220-229. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.022
10. Borisov AG, Savchenko AA, Tikhonova EP. *Sovremennyye metody lecheniya virusnogo gepatita S.* Krasnoyarsk: Versona Publ, 2017. (In Russian).
11. Abdelwahab FA, Hassanein KM, Hetta HF, Abdelmalek MO, Zahran AM, El-Badawy O. Impact of deranged B cell subsets distribution in the development of HCV-related cirrhosis and HCC in type two diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2020 Nov 23;10(1):20383. DOI: 10.1038/s41598-020-77416-0
12. Moustafa H, Madkour M, Hamed F, Abouelnazar S, Abo Elwafa R, Moaaz M. Modulation of Memory B Cell Phenotypes and Toll-Like Receptor-7 in Chronic Hepatitis C Virus Infection During Direct-Acting Antiviral Interferon-Free Therapy: Correlation with Interleukin-7. *Viral Immunol.* 2021 May;34(4):227-240. DOI: 10.1089/vim.2020.0110
13. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017 Jan;66(1):153-194. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.001
14. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):461-511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
15. Ben AJ, Neumann CR, Mengue SS. The Brief Medication Questionnaire and Morisky-Green test to evaluate medication adherence. *Rev Saude Publica.* 2012 Apr;46(2):279-89. English, Portuguese. DOI: 10.1590/s0034-89102012005000013
16. Kudryavtsev IV, Subbotovskaya AI. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. *Medical Immunology (Russia).* 2015;17(1):19-26. (In Russian).
17. Sutherland DR, Ortiz F, Quest G, Illingworth A, Benko M, Nayyar R, et al. High-sensitivity 5-, 6-, and 7-color PNH WBC assays for both Canto II and Navios platforms. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018 Jul;94(4):637-651. DOI: 10.1002/cyto.b.21626
18. Kulkarni SP, Sharma M, Tripathy AS. Antibody and Memory B Cell Responses in Hepatitis E Recovered Individuals, 1–30 Years Post Hepatitis E Virus Infection. *Sci Rep.* 2019 Mar 11;9(1):4090. DOI: 10.1038/s41598-019-40603-9
19. Reyes RA, Clarke K, Gonzales SJ, Cantwell AM, Garza R, Catano G, et al. SARS-CoV-2 spike-specific memory B cells express markers of durable immunity after non-severe COVID-19 but not after severe disease. *bioRxiv [Preprint].* 2021 Sep 27:2021.09.24.461732. DOI: 10.1101/2021.09.24.461732
20. Kudryavtsev IV, Ilves AG, Krobinec II, Mineev KK, Serebriakova MK, Petrov AM, et al. Peripheral blood B cell subsets in patients with multiple sclerosis. *Russian journal of immunology.* 2017;11(2):150-154. (In Russian).
21. Cancro MP, Tomayko MM. Memory B cells and plasma cells: The differentiative continuum of humoral immunity. *Immunol Rev.* 2021 Sep;303(1):72-82. DOI: 10.1111/imr.13016
22. Franke K, Pillai SY, Hoogenboezem M, Gijbels MJJ, Matlung HL, Geissler J, et al. SIRP α on Mouse B1 Cells Restricts Lymphoid Tissue Migration and Natural Antibody Production. *Front Immunol.* 2020 Oct 9;11:570963. DOI: 10.3389/fimmu.2020.570963

References

1. Kwon JA, Dore GJ, Hajarizadeh B, Alavi M, Valerio H, Grebely J, et al. Australia could miss the WHO hepatitis C virus elimination targets due to declining treatment uptake and ongoing burden of advanced liver disease complications. *PLoS One.* 2021 Sep 16;16(9):e0257369. DOI: 10.1371/journal.pone.0257369
2. Roblero JP, Arab JP, Mezzano G, Mendizabal M. Hepatitis C Virus Infection: What Are We Currently Doing in Latin America About WHO's Proposals for 2030? *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021 Sep 19;18(2):72-75. DOI: 10.1002/cld.1084
3. Kiseleva LM, Il'mukhina LV, Saranskaya YaE. Effectiveness of direct-acting antiviral drug therapy in patients with chronic viral hepatitis C. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2021;3:27-35. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-27-35 (In Russian).
4. Makashova VV, Ponezheva ZhB, Omarova KhG, Mannanova IV, Shapieva NT, Shabalina SV. Outcomes of chronic hepatitis C depending on patients' age. *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2021;19(1):105-109. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-105-109 (In Russian).

23. Kageyama Y, Katayama N. Ontogeny of human B1 cells. *Int J Hematol.* 2020 May; 111(5):628-633. DOI: 10.1007/s12185-019-02775-y
24. Pignarre A, Chatonnet F, Caron G, Haas M, Desmots F, Fest T. Plasmablasts derive from CD23-activated B cells after the extinction of IL-4/STAT6 signaling and IRF4 induction. *Blood.* 2021 Mar 4;137(9):1166-1180. DOI: 10.1182/blood.202005083
25. Yao Y, Wang N, Chen CL, Pan L, Wang ZC, Yunis J, et al. CD23 expression on switched memory B cells bridges T-B cell interaction in allergic rhinitis. *Allergy.* 2020 Oct;75(10):2599-2612. DOI: 10.1111/all.14288

Информация о соавторах:

Савченко Андрей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Красноярского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», заведующий кафедрой физиологии им. проф. А.Т.Пшоники Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого
E-mail: aasavchenko@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-5829-672X

Беленок Василий Дмитриевич, младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Красноярского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера»
ORCID: 0000-0003-2848-0846

Анисимова Анна Александровна, врач инфекционного отделения Красноярской межрайонной клинической больницы скорой медицинской помощи им. Н.С.Карповича

Борисов Александр Геннадьевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, старший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Красноярского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера»
ORCID: 0000-0002-9026-2615

Информация о соавторах:

Andrey A. Savchenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the cellular-molecular physiology and pathology laboratory of the Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; Head of the prof. A.T.Pshonik Department of Physiology of Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

E-mail: aasavchenko@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-5829-672X

Vasily D. Belenyuk, junior researcher of the cellular-molecular physiology and pathology laboratory of the Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North
ORCID: 0000-0003-2848-0846

Anna A. Anisimova, physician at the N.S.Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital

Alexandr G. Borisov, MD, PhD, Assistant professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; leading researcher of the cellular-molecular physiology and pathology laboratory of the Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North
ORCID: 0000-0002-9026-2615

На утверждение

Издательство «Династия» выпускает журнал Федерации педиатров стран СНГ и Международной организации Consensus in Pediatrics «Вопросы практической педиатрии»

Почетный главный редактор

член-корреспондент РАН, профессор **Б.С.Каганов**
Почетный председатель Федерации педиатров стран СНГ
председатель Научно-экспертного совета Издательства «Династия»



Главный редактор

член-корреспондент РАН, профессор **А.В.Горелов**
заместитель директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
профессор кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Заместители главного редактора

профессор **А.И.Камилов**
профессор Ташкентского педиатрического медицинского института (Узбекистан)

профессор **М.Кац**
Президент Международной общественной организации «Global Initiative for Consensus in Pediatrics» (Израиль)

профессор **Д.В.Печуров**
заведующий кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета (Россия)

профессор **К.А.Узакбаев**
директор Национального центра охраны материнства и детства (Кыргызстан)

Научно-практический журнал «Вопросы практической педиатрии» адресован педиатрам, неонатологам, детским хирургам, врачам общей практики, научным работникам, организаторам здравоохранения. Журнал публикует оригинальные исследования, обзоры литературы, лекции, методические рекомендации, клинические наблюдения, официальные документы органов управления здравоохранением.

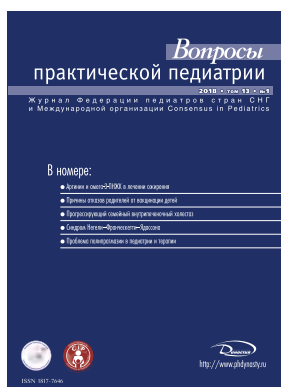
Тематика публикаций: этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение и профилактика болезней детского возраста; терапия неонатальной патологии, современные возможности выхаживания и лечения недоношенных и маловесных детей; актуальные проблемы питания здоровых и больных детей: естественное и искусственное вскармливание, лечебное питание, использование биологически активных добавок в педиатрии; новые лекарственные средства и технологии в практике педиатра; инвазивные и неинвазивные методы диагностики в педиатрии; возможности применения хирургических методов лечения в педиатрии; вопросы охраны репродуктивного здоровья подростков; организационные вопросы.

Журнал индексируется в реферативной базе данных Scopus, Ulrich's Periodicals Directory и в Российском индексе научного цитирования.
Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru



www.phdynasty.ru