

Иммунопатогенез HBV, HCV инфекций

Сарыева Э.Г., Багирова Х.Ф., Мамедов М.Г.

АМУ, кафедра акушерства-гинекологии II, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: HBV, HCV инфекция, иммунопатогенез

Актуальность. Одним из актуальных вопросов, ныне стоящих перед мировым здравоохранением, являются участвовавшие факты распространения среди населения парентеральных гепатитов. Инфекции HBV, HCV, выйдя за пределы сугубо медицины, создают социальные трудности. Обширные научные исследования и достижения, биотехнологические продукты не достаточны для решения этой проблемы.

Во всем мире около 240 миллионов человек страдают хроническим гепатитом В и 130-150 миллионов человек имеют хронический гепатит С инфекцию. В мае 2016 года Всемирная организация здравоохранения приняла первую «Глобальную стратегию здравоохранения по вирусному гепатиту, 2016-2021». Стратегия подчеркивает важнейшую роль всеобщего медицинского обслуживания, и стремления стратегии совпадают с Целями в области устойчивого развития, принятыми ООН. Основной целью стратегии является ликвидации вирусного гепатита, как проблемы общественного здравоохранения. Это включено в глобальные цели по снижению новых инфекций вирусного гепатита на 90% и снижению смертности от вирусного гепатита на 65% к 2030 году. Меры, которые необходимо предпринять странам и Секретариату Всемирной Организации Здравоохранения для достижения этих целей, изложены в стратегии. Вирусный гепатит также является причиной высокой смертности людей, живущих с ВИЧ. Около 2,9 миллиона человек, живущих с ВИЧ, коинфицированы вирусом гепатита С и 2,6 миллиона - вирусом гепатита В. Распространенность вируса гепатита В наиболее высока в Африке к югу от Сахары и в Восточной Азии, где хронически инфицировано 5-10% взрослого населения. Передача вируса гепатита В от матери к ребенку является основным способом передачи в условиях высокой распространенности. (1) Во всем мире около 350 миллионов хронических инфекций и более одного миллиона ежегодных смертей вызваны вирусом гепатита В (HBV), главным образом в результате различных за-

болеваний печени и рака печени на конечной стадии. HBV вместе с вирусом гепатита С (HCV) могут вызывать заболевания широкого спектра, такие как гепатит, фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома (HCC), протекающие в условиях хронической инфекции. (2) Отсутствие прививки от гепатита С, нехватка прививок от гепатита В в развивающихся странах создают трудности для практикующих врачей, способствуя широкому распространению парентеральных гепатитов. В мире примерно 71 миллион человек страдают хронической гепатит С инфекцией, ежегодно от гепатита С умирает примерно 399000 человек, в основном от цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Напротив, среди всех ВИЧ-инфицированных показатель распространенности анти-HCV составляет 6,2%. Заболевания печени представляют собой основную причину заболеваемости и смертности среди людей, живущих с ВИЧ.

В апреле 2016 года ВОЗ обновила свои «Рекомендации по скринингу, уходу и лечению лиц с хронической гепатит С-инфекцией». Эти принципы дополняют существующее руководство ВОЗ по профилактике передачи вирусов, передающихся через кровь, включая HCV.

Эти руководящие принципы помогут расширить услуги по лечению пациентов с HCV-инфекцией, поскольку они предоставляют ключевые рекомендации в этих областях и обсуждают мнения по их реализации. (3)

По данным отечественной литературы (Мамедов М.К. 2010) Азербайджанская Республика относится к регионам с умеренной степенью распространения инфекции, вызванной гепатитом С. В частности, среди здорового населения страны в возрасте от 18 до 60 лет, антитела к вирусу гепатита С обнаруживаются примерно в 4 % случаев. (4)

Молекулярно-генетическое строение вирусов HBV и HCV позволяет понять патогенез болезней, вызванных этими вирусами.

Молекулярно-генетическое строение HBV: согласно таксонометрической классификации, вирус HBV относится к семейству

Гепадновирусов (*Нерадна viridae*). Гепатит В – микроорганизм, имеющий 42 нм-ю ядерную нуклеотидную и внешнюю мембрану. Геном HBV образован 3200 нуклеотидами и именуется rcDNT (relaxed circular). HBV имеет 4 гена: S-ген (кодировка HBsAg); C-ген (кодировка HBeAg, входит в состав HBeAg); P-ген (связан с DNT-полимеразой), X-ген (ускоряет экспрессию всех генов гепатита В).

HBV-геном представляет собой кольцевую, частично двухнитевую (двухцепочечную) молекулу ДНК, в составе которой имеется 4 частично перекрывающихся открытых рамки считывания: (I) S, которая кодирует синтез поверхностных белков (HBsAg); (II) pre-C / C кодирует синтез е-антигена гепатита В (HBeAg) и нуклеокапсидного белка (HBcAg); (III) P кодирует синтез полимеразы, которая функционирует и как обратная транскриптаза; (IV) Протеин X кодирует транскрипцию трансактиватора (HBxAg). (5)

Вирус HBV обладает механизмами асимметричной репликации. Так, проникновение вируса в печень образует в ядрах клеток кольцевую ковалентно-закрытую DNT (cccDNT). А cccDNT станет в дальнейшем формой для сборки нуклеокапсида вируса. Образованный нуклеокапсид накапливается в HBsAg-ых вирионах и проникает в кровь. Оставшаяся часть нуклеокапсида, вновь перемещаясь в ядро гепатоцитов, дополняет cccDNT, обеспечивая рециркуляцию генома вируса. Длительная персистенция HBV в организме в достаточной степени связана с cccDNT. По этой причине затруднена полная элиминация HBV. Информация о сложной генно-молекулярной структуре HBV и механизмах репликации позволяют клиницистам различать персистентные формы гепатита В. Так, различают персистентные формы HBV классического, мутантного и интегративного типа. При классическом течении болезни, в крови обнаруживается DNT, HBsAg и HBeAg вируса. В таком случае пациент является источником вируса и представляет опасность для окружающих. Мутантный тип связан с мутацией HBeAg. В клинической практике в крови инфекционных больных показатели HBeAg, HBsAg отрицательны. При интегративном типе заболевания в случае отсутствия содержания в крови DNT, выявляется HBsAg. Еще один важный для клиницистов аспект состоит в том, что гены HBsAg и HBeAg обнаруживаются в крови, а HBcAg – только в клетках печени.

Патогенез HBV инфекции Патогенез

гепатита В, по-видимому, опосредуется по большей части противовирусным иммунным ответом. Это может проявляться двояко: иммунной элиминацией вируса, которая происходит обычно в течение первого года инфекции, и персистенцией вируса, сопровождающейся хроническим иммунным повреждением печени. В клинической практике HBV-инфекция проявляется симптоматически или же асимптоматически. В некоторых случаях встречаются факты самопроизвольного излечения. Выведение вируса HBV из организма происходит только через клетки, в том числе благодаря гуморальному и клеточному иммунитету. HBV – не цитопатичен и происходящие в печени воспалительные процессы понимаются как следствие иммунологических реакций (6).

В первую очередь, вирусы гепатита В распознаются TLR-рецепторами. Иммунные рецепторы TLR (toll like) первыми сталкиваются с патогенными молекулами. Молекула HLA (Human leukocyte antigen) класса I отвечает синтезом IFN- α и IFN- β на виральные репликации гепатоцитов с малой экспрессией. NKT-клетки (natural killer) в HBV-генномодифицированных мышечных моделях посредством IFN- γ синтеза без активации CD4 и CD8 T-клеток напрямую ингибируют HBV-репликацию нецитолитическим путем. На ранних стадиях инфицирования естественный иммунитет может контролировать HBV-репликацию без инфильтрации воспаленных клеток печени.

Адаптивный иммунитет: Клетки-антигены знакомят CD4 и CD8-клетки с чужими антигенами и, синтезируя IL-12 и TNF- α -цитокины, индуцируют IFN- γ -синтез и клеточную CD8 T-полиферацию. Клеточная дифференциация IL-12, CD4 T индуцирует в направлении T-helper 1-типа (Th1). Было установлено, что клетки Купфера, активируя NK и NKT-клетки, существенно помогают естественному иммунитету, а также синтезируя цитокины IFN- γ , CXCL 9, CXCL 10, играют большую роль в адаптивном иммунитете. При острой HBV-инфекции специфические клетки HBV - Th1 CD4 T, активизируясь против пептидов, содержащихся в HBcAg и HBeAg, могут быть обнаружены при повышении уровня HBV DNT и в случае отсутствия повреждения гепатоцитов. CD T-клетки являются основным источником IFN- γ -синтеза. TNF- α и IFN- γ - вирально-капсаициновая дестабилизация, деградируя вирусные протеины, снижает уровень HBV RTN, и облада-

ет механизмами устранения HBV-инфекции. В патогенезе HBV-инфекции особую значимость представляют В-клетки и антитела (гуморальный иммунитет).

Несмотря на то, что внутриклеточная вирусная элиминация является делом цитотоксических Т-лимфоцитов класса HLA-I, иммунитет, обеспечивающий антитела, до инвазии клетки-хозяина снижает межклеточное вирусное распространение. Как известно, синтез антител из В-клеток – функция, связанная с Т-клетками. Активизировавшиеся у больных, излечившихся от острой HBV-инфекции, клетки Т helper II-типа (Th2) CD4 дифференцируют В-клетки на антитела и в результате индуцируют синтез anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe-антител.

НК-клетки не требуют антиген-специфического прайминга для распознавания инфицированных вирусом клеток. После активации НК-клетки оказывают цитотоксический эффект и продуцируют противовирусные цитокины, такие как интерферон (IFN) - γ и фактор некроза опухолей (TNF) - α , и хемокины, такие как MIP-1 α и MIP-1 β . Таким образом, НК-клетки также способны мгновенно реагировать на гепатотропные вирусы. Это было показано для вспышек инфекции у пациентов с хроническим гепатитом В, в случае которых НК-клетки способствуют повреждению печени через TRAIL-зависимый механизм. (7)

Хроническая HBV-инфекция и специфические иммунные реакции

CD8 + Т-клетки являются основным компонентом клеточного адаптивного иммунитета, обеспечивают защиту от внутриклеточных патогенов и опухолевых клеток. Для активации CD8 + Т-клетки требуют по меньшей мере два сигнала: во-первых, распознавание их родственного антигена, представленного основными молекулами комплекса гистосовместимости 1 (MHC I) на антигенпредставляющих клетках (APCs). Это опосредовано взаимодействием между антигенспецифическим рецептором Т-клеток и комплексом пептид-MHC I. Во-вторых, дополнительные сопутствующие сигналы должны обеспечиваться одним и тем же APC для предотвращения анергии. Различные цитокины могут влиять на этот процесс активации. (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14).

Профили HBV-специфических ответов CD8 + Т-клеток зависят как от стадии заболевания, так и от уровня репликации HBV. Действительно, циркулирующие мультиспе-

цифические HBV-специфические ответы CD8 + Т-клеток преимущественно обнаруживаются *ex vivo* у пациентов с низкой вирусной нагрузкой. Кроме того, HBV-специфические CD8 + Т-клетки могут не полностью связываться APC и, следовательно, не смогут распознаться при встрече с антигеном. Соответственно, ожидается, что HBV-специфические CD8 + Т-клетки будут демонстрировать наивный фенотип, характеризующийся высокими уровнями экспрессии CD45RA, CD27, CD28 и CCR7. (15)

Дисфункция CD8 + Т-клеток при хронической HBV - инфекции протекает по хорошо известной схеме с повышенной экспрессией ингибирующих молекул, таких как запрограммированная смерть-1 (PD-1). (16), (17)

В научных источниках отмечается, что в крови больных, страдающих от HBV-инфекции, уменьшаются HBV-специфические клетки CD4 и CD8 Т. Активная вирусная репликация и высокая вирусемия могут ослабить Т-клеточный иммунитет. CD4 Т-клеточный ответ HBeAg класса HLA- II, снижает Th1-ответ и повышает Th2, открывая путь для синтеза противовоспалительных цитокинов, таких как IL-4 и IL-10, и таким образом ослабляется специфический для HBcAg CD8 Т-клеточный ответ. При хронических вирусных гепатитах нередко наблюдается дисбаланс в системе Th1/Th2, отражающий несоответствие защитных иммунных реакций с возникновением агрессивности иммунного ответа. Такие дефекты иммунного ответа у некоторых больных приводят к появлению антител к антигенам собственных тканей, которые относят к разряду иммунопатологических. В результате у пациентов развиваются аутоиммунные реакции и даже заболевания, нередко наблюдаемые у больных хронической HBV- инфекцией. (18)

В клинической практике при хроническом гепатите В различают 4 стадии течения болезни:

- 1) Иммуно-толерантная стадия. На этой стадии в крови больных показатель HBeAg положительный, больные являются источником инфекции для окружающих. В биохимических анализах показатель ALT нормальный, может наблюдаться вирусная нагрузка.
- 2) HBeAg позитивная иммуно-реактивная стадия. В крови больных повышаются трансаминазы, показатель HBeAg положительный. Потеря

HBeAg в крови в дальнейшем приводит к анти-HBe-сероконверсии. HBeAg-позитивная иммунно-реактивная стадия подлежит лечению.

- 3) Неактивное HBV-носительство. К этой группе относятся ALT – нормальные (динамичные) клинические случаи с негативным показателем HBeAg в крови, положительным показателем antiHBe и вирусной DNT <2000 IU/ml. В биопсии печени не наблюдаются признаки нейровоспаления. Эти больные не нуждаются в лечении, однако у 20-30% больных наблюдается реактивация.
- 4) Стадия негативного HBeAg при хроническом гепатите В. Эта стадия отличается волнообразной реактивацией в уровне HBV DNT и ALT в крови. Примечателен тот факт, что при негативном HBeAg хронической инфекции HBV трудно прогнозировать развитие цирроза печени. Одним из важных медиаторов иммунопатогенеза HBV-инфекции является изменения в цитокинах и цитокин-генах, позволяющий определить клинику заболевания и его лечение. В научных источниках встречаются сведения о взаимосвязи генотипа полиморфизма IL 2-330T/G с парентеральными гепатитами. Отмечается роль полиморфизма гена IL 2-330T/G в карциногенезе. (19)

HCV, молекулярно-генное строение и иммунопатогенез

Вирус с содержанием HCV RNT относится к семейству Flaviviridae. (20) HCV-геном сложный по своему строению и состоит из 9600 нуклеотидов. Полипротеин в его составе образован 3000 аминокислотами. Геному вируса присущи площадь ядра (core), две области (E1 и E2), синтезирующие короткие гликопептиды, неструктурные белки - NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5, NS5A и NS5. Неструктурные белки кодируют ферменты, играющие роль в репликации вируса. Геном вируса гепатита С представляет собой одноцепочечную (однонитевую) РНК и размером капсида 9,6 кб, которая кодирует всего 11 вирусных белков. Для изучения гуморальных иммунных ответов против различных HCV белков у пациентов, страдающих хронической HCV-инфекцией, ученые изучили структурные ядра и шесть неструктурных белков (NS2, NS3, NS4A, NS4B,

NS5A и NS5B) в Sf 9 клетках насекомых с использованием системы экспрессии бакуловируса. (21) Репликация вируса осуществляется ферментом RNT-полимеразы, зависящим от NS5B RNT, что сопровождается серьезными мутациями. В настоящее время различают 7 генотипов HCV, более 100 субтипов. Именно разнообразие геномов, их мутация не позволяют разработать эффективную прививку против HCV-инфекции. Одной из основных проблем в создании вакцины для профилактики вирусного гепатита С и новых средств лечения инфекции было отсутствие методически простых и экономически рентабельных экспериментальных моделей продуктивной ВГС-инфекции в культурах клеток и у лабораторных животных. В 1997 году в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН были получены доказательства способности ВГС реплицироваться в культурах клеток и в организме лабораторных животных, используя принципы культивирования вирусов семейства Flaviviridae. Также как и другие флави-вирусы, цитопатогенные варианты ВГС, выделенные из крови ВГС-инфицированных людей, размножались в культурах клеток ФЭК, СПЭВ, ВНК-21, Vero после селекции в первичных клетках головного мозга сосунков беспородных белых мышей. (22)

Иммунная реакция организма при гепатите С является поликлональной и мультиспецифичной. Многие научные работы посвящены изучению различных аспектов клеточного и гуморального иммунитета в иммунопатогенезе HCV-инфекции. Особое внимание в научных исследованиях уделяется функции натуральных киллеров (NK). NK является особой популяцией лимфоцитов в врожденном иммунитете, играя основную роль в противовирусном иммунитете. (23), (24).

NK-как врожденные эффекторные клетки играют ключевую роль в иммунном ответе на вирус гепатита С, за счет продукции цитокинов таких, как интерферон- γ . В статье Н.В. Давидовича, Н.В. Соловьевой «Иммунный ответ при вирусном гепатите С: ведущая роль натуральных киллеров» (2015) представлены данные об основных классах активирующих и ингибирующих рецепторов и корецепторов NK, соединение которых с различными лигандами, присутствующие на поверхности клеток-мишеней, генерирует активирующие или ингибирующие сигналы NK. Также рассмотрено двунаправленное взаимодействие между NK и дендритными клетками, необхо-

димое для праймирования, активации и экспансии Т-клеточного иммунного ответа.(25)

Натуральные киллеры на начальной стадии противовирусного иммунитета с помощью МНС-клеток (Major Histocompatibility Complex) обеспечивают иммунную защиту, а также распознают патогенно-ассоциативную молекулу. Перфорин и протеазы в составе НК оказывают воздействие на цитокины. Второстепенно интерферон γ со стороны НК ограничивает вирусную репликацию. В противовирусном иммунитете присутствуют НК-рецепторы (NKRs): KIR- killer immunoglobulin-like receptors, лектиновые рецепторы С-типа - CD94 (NK G2), натуральные цитотоксичные рецепторы - NCRs (NKp 30, NKp44, NKp46). (26), (27), (28).

Было установлено, что TNF апоптозно-индуцированная лиганда (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand- TRAIL (Apo 2l), являющаяся фактором опухолевого некроза, действует посредством НК-клеток.

Таким образом, противовирусные иммунорегулятивные механизмы запускаются благодаря деятельности вышеупомянутых клеток. Однако привлекает внимание тот факт, что HCV- генное разнообразие, генные мутации препятствует разработке прививок против гепатита С. Согласно клиническим исследованиям, после лечения гепатита С при невыявлении посредством RZR вируса в крови, в клетках печени обнаруживается HCV. В современном мире продолжают вирусологические исследования в направлении разработки вакцины против гепатита С.

ЛИТЕРАТУРА:

1. "Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021" World Health Organization June 2016, Document Production Services, Geneva, Switzerland. p.11,12,13.
2. Park SH, Rehmann B. Immune responses to HCV and other hepatitis viruses. *Immunity*. 2014 Jan 16; 40(1): 13–24. doi: 10.1016/j.immuni.2013.12.010
3. "Global Hepatitis Programme ", updated version April 2016, 20 Avenue Appia, 1211, Geneva 27, Switzerland, 265 p.)
4. Мамедов М.К. « Вирусный гепатит С» Монография. Издание второе доп. Баку. «Элм» 2010.- 189с. (с.24).
5. Jeong Eun Song and Do Young Kim Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl. Med*. 2016 Sep; 4(18): 338. doi: 10.21037/atm.2016.09.11 PMID: PMC5066055
6. Luca G. Guidotti and Francis V. Chisari Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annual Review of Pathology Mechanisms of disease*. Vol. 1. 23-61. 28 February 2006 <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.106230> .
7. Dunn C, Brunetto M, Reynolds G, Christophides T, Kennedy PT, Lampertico P, Das A, Lopes AR, Borrow P, Williams K, Humphreys E, Afford S, Adams DH, Bertolotti A, Maini MK "Cytokines induced during chronic hepatitis B virus infection promote a pathway for NK cell-mediated liver damage " (*Jour. Exp Med*. 2007 Mar 19; 204(3): 667–680. doi: 10.1084/jem.20061287
8. Zhang N, Bevan MJ. CD8(+) T cells: foot soldiers of the immune system. *Immunity*. 2011;35:161–168. doi: 10.1016/j.immuni.2011.07.010.)
9. Youngblood B, Hale JS, Ahmed R. T-cell memory differentiation: insights from transcriptional signatures and epigenetics. *Immunology*. 2013;139:277–284. doi: 10.1111/imm.12074.
10. Maini MK, Boni C, Lee CK, Larrubia JR, Reignat S, Ogg GS, et al. The role of virus-specific CD8(+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *J Exp Med*. 2000;191:1269–1280. doi: 10.1084/jem.191.8.1269.
11. Ferrari C, Penna A, Bertolotti A, Valli A, Antoni AD, Giuberti T, et al. Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol*. 1990;145:3442–3449.

12. Bertoletti A, Costanzo A, Chisari FV, Levrero M, Artini M, Sette A, et al. Cytotoxic T lymphocyte response to a wild type hepatitis B virus epitope in patients chronically infected by variant viruses carrying substitutions within the epitope. *J Exp Med.* 1994;180:933–943. doi: 10.1084/jem.180.3.933.
13. Webster GJ, Reignat S, Brown D, Ogg GS, Jones L, Seneviratne SL, et al. Longitudinal analysis of CD8+ T cells specific for structural and nonstructural hepatitis B virus proteins in patients with chronic hepatitis B: implications for immunotherapy. *J. Virol.* 2004;78:5707–5719. doi: 10.1128/JVI.78.11.5707-5719.2004.
14. Lopes AR, Kellam P, Das A, Dunn C, Kwan A, Turner J, et al. Bim-mediated deletion of antigen-specific CD8 T cells in patients unable to control HBV infection. *J Clin Invest.* 2008;118:1835–1845. doi: 10.1172/JCI33402
15. Appay V, Van Lier RA, Sallusto F, Roederer M. Phenotype and function of human T lymphocyte subsets: consensus and issues. *Cytometry A.* 2008;73:975–983. doi: 10.1002/cyto.a.20643
16. Boni C, Fisicaro P, Valdatta C, Amadei B, Di Vincenzo P, Giuberti T, et al. Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection. *J Virol.* 2007;81:4215–4225. doi: 10.1128/JVI.02844-06.
17. Fisicaro P, Valdatta C, Massari M, Loggi E, Biasini E, Sacchelli L, et al. Antiviral intrahepatic T-cell responses can be restored by blocking programmed death-1 pathway in chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2010;138:682–693. e1-e4. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.052
18. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. «Хронические вирусные гепатиты В, С и D» Руководство для врачей. М. : МЕДпрессинформ, 2011. – 464с. (стр. 46.)
19. Gulay, Börekçi, Serap Yalın, Özlem Kandemir, Sevim Karakaş Çelik, Mehmet Berköz, Nurcan Araz “Kronik hepatit B və C enfeksiyonu ilə interlökin- 2 (-330) gen polimorfizmi arasındakı ilişkinin araştırması” *Gazi Medical Journal, Türkiye, 2016; 27; 185-188* doi: [http:// dx.doi.org.12996/gmj](http://dx.doi.org.12996/gmj).
20. Linderbach BD, Rice CM. The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. *Nature reviews Microbiology,* 2013; 11(10); 688-700. pmid: 24018384
21. Hepatitis C virus core, NS3, NS4B and NS5A are the major immunogenic proteins in humoral immunity in chronic HCV infection” Maarit Sillanpää, Krister Melén, Päivi Porkka, Riku Fagerlund, Kaisu Nevalainen, Maija Lappalainen, Ilkka Julkunen. *Virology Journal* 2009 6:84 <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-84>.
22. Сухно А.С. «Моделирование инфекции, вызванной вирусом гепатита С у мышей» Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Москва, 2007, 23 стр.
23. Rehermann B. Hepatitis C virus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *The Journal of Clinical investigation.* 2009; 119(7): 1745-54. pmid: 19587449. Doi 10.1172/ JC 139133.
24. Heim MH, Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *Journal of Hepatology.* 2014; Nov. 61 (1 suppl): p.14-25. Pmid: 25443342. Doi 10.106/j j hep.2014
25. Н.В.Давидович, Н. В. Соловьева «Иммунный ответ при вирусном гепатите С: ведущая роль натуральных киллеров» «Вестник Северного Арктического Федерального Университета» Серия «Естественные науки» -2015.- №1 стр.68-78.
26. Joo Chun Yoon, Chang Mo Yang, Youkyoung Song, Jae Myun Lee “ Natural killer cells in hepatitis C: Current progress” *World J. Gastroenterol.* Jan. 28, 2016; 22 (4): 1449-1460 doi: 10.3748 / wjg. v. 22. Pmid: 26819513.
27. Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. *Nature medicine.* 2013; 19 (7); 859-68 doi 10.1038/ nm 3251.
28. Kim H, Bose SK, Meyer K, Ray R. Hepatitis C virus impairs natural killer cell –mediated augmentation of complement synthesis *Journal of Virology.* 2014; 88(5); 2564-71 . doi 10. 1128/ JVI. 02988-13. pmid: 24352446.

HBV, HCV infeksiyalarının immunopatogenezi

XÜLASƏ

Sariyeva E.Q., Bağirova H.F., Məmmədov M.Q.
ATU, II mamalıq-ginekologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: HBV, HCV infeksiyaları, immunopatogenezi

Təqdim olunan məqalədə HBV, HCV infeksiyalarının immunopatogenezinə həsr olunmuş müasir elmi mənbələr araşdırılmışdır. HBV, HCV infeksiyalarının tezliyinin, xüsusilə virusgəzdiriciliyinin artması ÜST tərəfindən virus hepatitləri üzrə yeni layihələrin işlənməsinə ehtiyac yaratmışdır. Məqalədə parenteral hepatitlərə dair molekulyar virusologiya, immunologiya sahələrindəki son nailiyyətlər işıqlandırılmışdır. HBV, HCV-nin molekulyar-gen quruluşunun, orqanizmin immun sistemi, interferon sistemi, HLA-sistemi ilə qarşılıqlı əlaqəsinin xəstəliklərin patogenezinə əsas rol oynadığı qeyd olunur. HBV, HCV infeksiyalarının immunopatogenezinin öyrənilməsi klinisistlərə xəstəliklərin klinik formalarının differensiasiyasına, gələcəkdə optimal müalicə üsullarının seçilməsinə, HCV infeksiyasının profilaktikası üçün peyvəndin hazırlanmasına kömək edə bilər.

The immunopathogenesis of HBV and HCV infections

SUMMARY

Sariyeva E.G., Bagirova H.F., Mammadov M.G.
AMU, Department of Obstetrics and Gynecology II,
Baku, Azerbaijan

Key words: HBV and HCV infections, immunopathogenesis

This article provides an overview of current literature data on the immunopathogenesis of HBV, HCV infections. Increasing the frequency of HBV, HCV infections, and virus carrying in particular, created the need to develop new WHO projects on viral hepatitis. In the article the latest achievements in the field of molecular virology and immunology concerning parenteral hepatitis are discussed. The leading role in the pathogenesis of diseases of the relationship between the molecular genetic structure of HBV, HCV and the immune, interferon, HLA systems of the body is noted. The study of the immunopathogenesis of HBV, HCV infections will help clinicians in the differentiation of clinical forms of these diseases, and in the future - the creation of conditions for the selection of optimal methods of treatment, the creation of vaccines for the prevention of HCV infection.