

Т. В. ФЕДОРЕНКО, Н. В. КОЛЕСНИКОВА, Е. Ф. ФИЛИПPOB

## ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ – РАНИЕ МАКЕРЫ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАТИРУЕМОЙ ПОЧКИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
«Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, ул. Седина, 4, Краснодар, Россия, 350063.

### АННОТАЦИЯ

**Цель.** Определение диагностической значимости про- и противовоспалительных цитокинов в раннем прогнозе посттрансплантационных отторжений почки у пациентов с хронической почечной болезнью.

**Материалы и методы.** В периферической крови пациентов с хронической болезнью почек за 6 часов до трансплантации почки методом мультиплексного анализа с использованием панели Simplex ProcartaPlex (eBioscience, США) и технологии xMAP (принцип проточной цитометрии) оценивали содержание 10 цитокинов: 7 провоспалительных (IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-12p70, IL-27, IL-17A, IL-18) и 3 противовоспалительных (IL-1RA, IL-4, IL-13). Идентификацию HLA-антител осуществляли методом мультиплексного иммунологического анализа, с использованием тест систем (Gen-Prob, США), на проточном анализаторе Luminex 200 по технологии xMap (бимолекулярные реакции на поверхности микросфер).

**Результаты.** Ограниченная диагностическая значимость HLA-антител обусловлено тем, что их обнаружение в посттрансплантационный период может быть как при развитии острого отторжения трансплантата, так и при благоприятном течении периода после операции. Между тем определение ряда цитокинов крови перед трансплантацией почки позволяет прогнозировать посттрансплантационные отторжения. В частности, достоверными критериями благоприятного течения периода после трансплантации почки с отсутствием HLA-антител у пациентов с ХПН можно считать исходно (за 6 часов до трансплантации) низкий уровень содержания IL1 $\beta$ , IL6, IL17a. Прогностически значимыми маркерами острого отторжения трансплантационной почки является увеличение содержания в крови провоспалительных цитокинов – IL6, IL17a и противовоспалительного IL1-RA. Наряду с этим важно отметить, что появление HLA-антител у пациентов с благоприятным течением посттрансплантационного периода ассоциировано с исходно повышенным уровнем таких провоспалительных цитокинов, как IL1 $\beta$ , и IL6.

**Заключение.** Диагностическая значимость оцениваемых цитокинов на этапе, предшествующем трансплантации почки пациентам, обуславливает целесообразность включения в программу предтрансплантационного лабораторного обследования оценки сывороточного содержания IL1 $\beta$ , IL6, IL17a, IL1-RA.

**Ключевые слова:** трансплантационный иммунитет, острое отторжение, мультиплексный анализ, цитокины

**Для цитирования:** Федоренко Т.В., Колесникова Н.В., Филиппов Е.Ф. Цитокиновые маркеры острого отторжения трансплантационной почки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(3): 119-124. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-3-119-124

**For citation:** Fedorenko T.V., Kolesnikova N.V. Filippov E.F. Cytokine markers of acute rejection of transplanted kidney. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(3): 119-124. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-3-119-124

T. V. FEDORENKO, N. V. KOLESNIKOVA, E. F. FILIPPOV

PRO – AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES ARE EARLY MARKERS OF ACUTE REJECTION OF THE TRANSPLANTED KIDNEY

Federal State Budgetary Educational Institution "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

### ABSTRACT

**Aim.** Determination of diagnostic significance of pro – and anti-inflammatory cytokines in early prognosis of posttransplant renal failure in patients with chronic renal disease.

**Materials and methods.** In the peripheral blood of patients with chronic kidney disease 6 hours before kidney transplantation, multiplex analysis using Simplex ProcartaPlex panel (Bioscience, USA) and xMAP technology (principle of flow cytometry) was used to estimate the content of 10 cytokines: 7 proinflammatory (IL-1b, IL-6, IL-12p70, IL-27, IL-17A, IL-18) and 3 anti-inflammatory (IL-1RA, IL-4, IL-13). Identification of HLA-antibodies was carried out with the help of multiplex immunological

analysis, using test systems (Gen-Prob, USA), flow analyzer Luminex 200 xMAP technology (bimolecular reactions on the surface of microspheres).

**Results.** The limited diagnostic significance of HLA-antibodies is due to the fact that their detection in the posttransplantation period can be either in the development of acute graft rejection, or in the favorable course of the period after the operation. Meanwhile, the determination of a number of blood cytokines before kidney transplantation allows predicting post-transplantation rejection. In particular, certain criteria favorable course of the period after kidney transplantation by absence of HLA antibodies in patients with chronic renal failure can be considered as the initial (within 6 hours of transplantation) low levels of IL1 $\beta$ , IL6, IL17a. Prognostically the increase in the blood levels of proinflammatory cytokines – IL6, IL17a and anti-inflammatory IL1-RA is a significant marker of acute rejection of a transplanted kidney. Along with this, it is important to note that the appearance of HLA antibodies in patients with a favorable course of the post-transplantation period is associated with an initially elevated level of proinflammatory cytokines such as IL1 $\beta$  and IL6.

**Conclusion.** Diagnostic value of the evaluated cytokines at the pre-transplant kidney patients determines the feasibility of the inclusion of evaluation of the serum concentration of IL1 $\beta$ , IL6, IL17a, IL1-RA in the programme of pre-transplant laboratory tests .

**Keywords:** transplantation immunity, acute rejection, multiplex analysis of cytokines

### Введение

Клиническая трансплантология, как одно из величайших достижений иммунобиологии и хирургии, является оптимальным методом лечения различных заболеваний, не поддающихся традиционным методам лечения [1]. В последние годы уделяется большое внимание биохимическим, иммунологическим, молекулярно-генетическим исследованиям, благодаря чему удалось получить представление о процессах, лежащих в основе повреждения трансплантата при отторжении [2, 3]. Различия в клиническом течении посттрансплантационного периода у реципиентов связаны с развитием осложнений различной выраженности, что требует поиска ранних маркеров посттрансплантационных осложнений и оптимизации их клиничко-лабораторного контроля. Активация гуморального звена иммунитета в развитии поздних эпизодов отторжения во многом определяет его резистентность к терапии и плохой прогноз независимо от морфологического варианта последнего. Острое и хроническое гуморальное отторжение по своей сути являются стадиями одного и того же процесса, начинающегося с продукции антидонорских антител, которые формируют комплекс с антигенами на поверхности эндотелия, что приводит к активации системы комплемента по классическому пути, ведущей к развитию микроциркуляторного воспаления (острое отторжение) [4] и последующей репарацией сосудов микроциркуляторного русла (хроническое отторжение) [5, 6].

Таким образом, первым, наиболее ранним этапом гуморального отторжения является продукция антител к антигенам гистосовместимости (HLA), присутствующих на аллогенных тканях, в основе распознавания которых лежат как клеточные, так и гуморальные иммунные реакции, приводящие к отторжению аллотрансплантата [7]. Между тем, поскольку не всегда появление антител неизбежно приводит к развитию отторжения [8], и в гуморальном отторжении трансплантата принимают участие не только конкретные донорские ан-

ти-HLA-антитела, но и полиреактивные антитела против других молекул [9, 10].

Сегодня одним из направлений повышения эффективности трансплантации в клинике является изучение медиаторов иммунной системы в реализации иммунного ответа на трансплантат [11]. Функции медиаторов осуществляют цитокины, которые секретируются активированными клетками иммунной системы [12, 13, 14, 15].

Поэтому постоянно идет поиск «новых» маркеров или оптимального их сочетания, подтверждающих развитие острого отторжения в отдаленном периоде после трансплантации почки. Выяснение роли цитокинов в патогенезе реакции отторжения обеспечит основу для совершенствования тактики посттрансплантационного мониторинга и иммуносупрессии и позволит улучшить результаты трансплантации почки в клинике.

**Цель исследования:** определение HLA-антител и ряда про- и противовоспалительных цитокинов как ранних прогностических маркеров острого отторжения у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) перед трансплантацией аллогенной почки.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 58 пациентов (средний возраст 43,2 $\pm$ 0,82 года; 39/67,24% мужчин и 19/32,76% женщин), которым в «НИИ-ККБ№1 им. проф. С.В. Очаповского» (г. Краснодар) в период с января 2015 года по август 2016 г. была выполнена трансплантация донорской почки по поводу терминальной стадии ХБП, наиболее частой причиной которой являлся хронический гломерулонефрит, диагностированный у 39 пациентов (67%). У всех реципиентов предсуществующие HLA-антитела не были выявлены, что свидетельствует об отсутствии иммунизации антигенами главного комплекса гистосовместимости ранее.

В зависимости от характера течения посттрансплантационного периода (180 дней) и обнаружения антител к антигенам гистосовместимости (HLA), пациенты были распределены на 3 клини-

ческие группы: 1-я группа – 43 (74,1%) пациента без HLA-антител и с неосложненным течением послеоперационного периода (без острого отторжения); 2-я группа – 7 (12,1%) пациентов с HLA-антителами, но без клинических проявлений отторжения; 3-я группа – 8 (13,8%) пациентов с осложненным течением послеоперационного периода (с острым отторжением), среди которых только у 2 пациентов (25%) были выявлены HLA-антитела в этот период, а у 6 (75%) антитела не были обнаружены. Контрольную группу (4-я группа) составили 20 человек (здоровые доноры крови) обоего пола с возрастным диапазоном от 18 до 50 лет.

За 6 часов до трансплантации у реципиентов определяли сывороточную концентрацию следующих цитокинов: IL-1b, IL-1RA, IL-4, IL-6, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-18 методом мультиплексного анализа с использованием панели цитокинов Simplex ProcartaPlex (Bioscience, США) и технологии xMAP (принцип проточной цитометрии). Данный метод представляет собой мультиплексную иммунную реакцию, протекающую на микрочастицах, с их последующим проточным флуоресцентным анализом и одновременным определением ряда цитокинов.

Идентификацию HLA-антител также осуществляли методом мультиплексного иммунологического анализа, с использованием соответствующих тест систем (Gen-Prob, США), на проточном анализаторе LumineX 200 по технологии xMap (биомолекулярные реакции на поверхности микросфер).

Статистическую обработку полученных данных

выполняли с применением статистической программы «GraphPad Prism 6.0» с оценкой непараметрического U теста Манна-Уитни (Mann-Whitney U). Достоверными считались различия при  $p \leq 0,05$  ( $\leq 5\%$ ).

### Результаты и обсуждение

Исследованиями показано, что донорспецифичные антитела обнаружены у 25% реципиентов, перенесших криз отторжения, у 12% больных с благоприятным посттрансплантационным периодом, а кроме того, у большинства (75%) пациентов с развившимся острым отторжением HLA-антитела выявлены не были, что подтверждает известное мнение о том, что появление антител не всегда неизбежно приводит к развитию отторжения [8] (рис. 1).

Следует отметить, что у реципиентов аллогенной почки, перенесших острое отторжение, HLA-антитела I класса выявлялись через 4 и 5 месяцев, а HLA-антитела II класса – через 3,5 и 6 месяцев после трансплантации. Между тем, у пациентов с благоприятным посттрансплантационным периодом (2-я клиническая группа) регистрировалось появление только HLA-антител II класса и преимущественно через 3 и 6 месяцев после трансплантации.

При анализе медиан выборок значения содержания цитокинов в плазме крови у пациентов с ХПН, по сравнению с практически здоровыми лицами, обращают на себя внимание изменения уровней как про-, так и противовоспалительных цитокинов, действующих в различных фазах им-

Таблица 1 / Table 1

### Провоспалительные интерлейкины периферической крови пациентов с хронической болезнью почек перед трансплантацией почки [Me (Q1–Q3)]

Pro-inflammatory interleukins in peripheral blood of patients with chronic kidney disease prior to kidney transplantation [Me (Q1–Q3)]

Группа/ Интерлейкины	Группа 1 Отсутствие острого отторжения трансплантируемой почки и HLA-антител, n=32	Группа 2 Отсутствие острого отторжения трансплантируемой почки, HLA-антитела выявлены, n=16	Группа 3 Острое отторжение трансплантируемой почки, HLA-антитела выявлены только у 25%, n=18	Группа 4 Контроль (здоровые доноры), n=20
IL1β	0 (0-0) p>0,05	2,86 (1,43-5,03) p=0,04*^	1,09 (0,55-1,32) p=0,04*	0 (0-0)
IL6	0,99(0-13,59) p>0,05	15,58(12,55-46,16) p=0,01**	22,8(15,60-49,14) p=0,01**	0 (0-0)
IL12p70	4,88(4,59-5,22) p=0,01*	5,79(5,61-7,82) p=0,02*	4,91(4,82-5,20) P<0,05	4,0(3,74-4,10)
IL27	40,94(21,12-64,41) p=0,002**	184(91,85-202,6) p=0,04*^	101,51(68,94-129,49) p=0,01**	0 (0-0)
IL17a	0(0-2,30) p=0,04*	0 (0-0) p>0,05	2,09(1,05-3,41) P=0,04*	0 (0-0)
IL18	139,65(72,9-288,7) p=0,03*	185,15(101,93-649,92) p=0,03*^	88,88(85,73-129,15) p=0,04*	53,04(36,63-59,41)

Примечание: \*,\*\* – достоверность отличий от контроля; ^-достоверность межгрупповых различий.

### Противовоспалительные интерлейкины периферической крови пациентов сХБП перед трансплантацией почки [Ме (Q1-Q3)]

Anti-inflammatory peripheral blood interleukins in patients with chronic kidney disease before kidney transplantation [Me (Q1-Q3)]

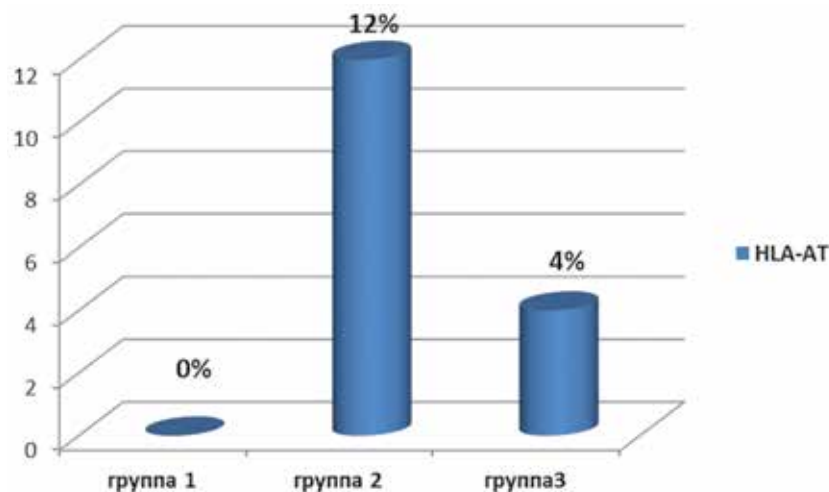
Группа/ Интерлейкины	Группа 1 Отсутствие острого отторжения трансплантируемой почки и HLA-антител, n=32	Группа 2 Отсутствие острого отторжения трансплантируемой почки, HLA-антитела выявлены, n=16	Группа 3 Острое отторжение трансплантируемой почки, HLA-антитела выявлены только у 25% , n=18	Группа 4 Контроль (здоровые доноры), n=20
IL1-RA	447,34 (359,16-639,83) p=0,002**	345,08 (286,85-363,92) p=0,02*	1045,22 (805,24-1320,15) p=0,01**^	81,04(6,68-208,16)
IL4	19,70(13,12-39,46) p=0,04*	43,89(21,95-75,27) p=0,04*	34,70(26,13-35,96) p=0,02**^	11,32(8,12-14,78)
IL13	2,69(2,21-3,17) p=0,01*	7,08(4,34-10,42) p=0,04*	3,84(2,84-4,37) p=0,04*	1,64(1,07-1,99)

**Примечание:** \*, \*\* – достоверность отличий от контроля; ^-достоверность межгрупповых различий.

мунного ответа (табл. 1, 2). Разнообразие изменений в содержании различных групп интерлейкинов у пациентов с ХБП свидетельствует о выраженности регуляторных нарушений иммунитета при данной патологии, что может обуславливать развитие острого отторжения трансплантируемой почки в послеоперационный период.

При исследовании провоспалительных цитокинов периферической крови у реципиентов 1-й группы с благоприятным течением посттрансплантационного периода (отсутствие острого отторжения трансплантируемой почки и HLA-антител) установлено достоверное увеличение относительно

здоровых доноров лишь двух провоспалительных цитокинов – IL12p70 (в 1,22 раза) и IL27 (в 40 раз), тогда как у пациентов 2-й клинической группы, где отсутствие острого отторжения почки сочеталось с выявлением HLA-антител, уровень содержания данных провоспалительных цитокинов был более высоким (в 1,5 и в 185 раз соответственно) (табл. 1). Поскольку провоспалительный IL-12p70, продуцируемый моноцитами/макрофагами и дендритными клетками, играет важную роль в сопряжении систем врожденного и приобретенного иммунитета, регулируя цитотоксический Th1-ответ [16], следует предположить, что достоверное увеличение



**Рис. 1.** Пациенты клинических групп с ХБП с выявленными в посттрансплантационный период донорспецифическими HLA-антителами (в % от общего числа обследуемых)

Группа 1 – отсутствие отторжения, нет HLA-антител

Группа 2 – отсутствие отторжения, есть HLA-антитела

Группа 3 – острое отторжение, у 75% – нет HLA-антител

**Fig. 1.** Patients of clinical groups with CKD with donor specific HLA antibodies detected in post-transplant period (in % of total number of subjects).

Group 1-no rejection, no HLA-antibodies

Group 2-no rejection, there are HLA-antibodies

Group 3-acute rejection, 75% – no HLA-antibodies

данного цитокина, независимо от наличия или отсутствия HLA-антител, является показателем благоприятного посттрансплантационного периода у пациентов. Кроме этого во 2-й клинической группе выявлено существенное возрастание в периферической крови IL-1 $\beta$  (в три раза), IL-18 (в 3,5 раза) и IL-6 (в 15 раз) (табл. 1).

Между тем у 75% пациентов 3-й клинической группы с развившимся в период от 1 месяца до 6 месяцев после трансплантации острым отторжением почки не были обнаружены HLA-антитела, однако уровень всех определяемых провоспалительных цитокинов был достоверно увеличен, включая IL17a, который в группах с благоприятным послеоперационным периодом находился в пределах возрастной нормы (табл. 1).

Несмотря на однонаправленное возрастание провоспалительных цитокинов у пациентов 2-й и 3-й клинической группы во 2-й группе содержание IL1 $\beta$ , IL27 и IL18 было достоверно выше, чем у пациентов с развившимся в последствие острым отторжением, тогда как сывороточная концентрация IL6 и IL17a в 3-й группе пациентов с ХБП превалировала над таковыми показателями у пациентов 2-й группы (табл. 1). Это может свидетельствовать о том, что предтрансплантационная оценка IL6 и IL17a имеет прогностическое значение в отношении развития реакции отторжения трансплантата.

Исследование противовоспалительных интерлейкинов у пациентов с ХБП перед трансплантацией почки обнаружило однонаправленное их возрастание во всех клинических группах относительно возрастной нормы, однако наиболее выраженным было увеличение IL1-RA (в 13 раз) у пациентов с развившимся впоследствии острым отторжением почки, тогда как у пациентов 2-й группы с благоприятным посттрансплантационным периодом увеличение сывороточной концентрации IL4 и IL13 было максимальным относительно таковых в 1-й и 3-й клинической группе (табл. 2).

Выявленное разнообразие изменений в содержании про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ХПН на этапе подготовки к трансплантации почки свидетельствует о регуляторных нарушениях в иммунной системе. При этом обнаруженное резкое возрастание уровня содержания противовоспалительного IL1-RA в группе пациентов с развившимся в последствие острым отторжением (3-я группа), можно объяснить его участием в нейтрализации провоспалительного цитокина данного семейства (IL1 $\beta$ ) до уровня возрастной нормы, а также использовать в качестве достоверного прогностического критерия неблагоприятного посттрансплантационного периода.

### Заключение

Анализ полученных результатов исследования позволяет заключить, что HLA-антитела не всегда являются маркерами острого отторжения, поскольку их выявление может иметь место как при

развивающихся впоследствии острых отторжениях, так и при их отсутствии. Между тем, определение ряда цитокинов позволяет прогнозировать осложнения на самых ранних этапах. В частности, достоверными критериями благоприятного течения периода после трансплантации почки, с отсутствием HLA-антител у пациентов с ХБП, можно считать исходно (за 6 часов до трансплантации) низкий уровень содержания IL1 $\beta$ , IL6, IL17a. Прогностически значимыми маркерами острого отторжения трансплантированной почки является увеличение содержания в крови провоспалительных цитокинов: IL6 (до 15,60-49,14 пкг/мл), IL17a (до 1,05-3,41 пкг/мл) и противовоспалительного IL1-RA (805,24-1320,15 пкг/мл). Наряду с этим важно отметить, что появление HLA-антител у пациентов с благоприятным течением посттрансплантационного периода ассоциировано с исходно повышенным уровнем таких провоспалительных цитокинов, как IL1 $\beta$  (1,43-5,03 пкг/мл) и IL6 (12,55-46,16 пкг/мл).

Таким образом, диагностическая значимость оцениваемых цитокинов на этапе, предшествующем трансплантации почки пациентам, обуславливает целесообразность включения в программу предтрансплантационного лабораторного обследования оценку сывороточного содержания IL1 $\beta$ , IL6, IL17a, IL1-RA.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Готье С.В., Цирульникова О.М. Клиническая трансплантология: задачи, возможности, принципы. *Очерки клинической трансплантологии*. Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2009. 14-26 с. [Gotie S.V., Tsiurulnikova O.M. Clinical transplantology: tasks, possibilities, principles. *Clinical Transplantology Review*. Tver: ООО «Izdatelstvo «Triada»; 2009. 14-26 s.]
2. Bertani A. Overcoming primary graft dysfunction after lung transplantation: are we finding our way there? *Transplantation*. 2014; 97: 1100-1101.
3. Suzuki Y., Cantu E., Christie J.D. Primary graft dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013; 34: 305-319.
4. Haas M. C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts: evidence for its existence and effect on graft survival. *Clinical Nephrology*. 2011; 75(4): 271-278.
5. Djamali A., Kaufman D., Ellis T. et al. Diagnosis and Management of Antibody-Mediated Rejection: Current Status and Novel Approaches. *American Journal of Transplantation* 2014; 14: 255-271.
6. Gloor J., Cosio F., Lager D.J., Stegall M.D. The spectrum of antibody-mediated renal allograft injury: Implications for treatment. *American Journal of Transplantation*. 2008; 8: 1367-1373.
7. Game D.S., Lechler R.I. Pathways of allorecognition: implications for transplantation tolerance. *Transpl Immunol*. 2002; 10(2-3): 101-108.
8. Loupy A., Lefaucheur C., Vernerey D., Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N. Engl. J. Med*. 2013; Sep 26; 369(13): 1215-26.
9. Porcheray F., Fraser J.W., Gao B., McColl A., DeVito J., Dargon I., Helou Y., Wong W., Girouard T.C., Saidman S.L. et al. Polyreactive antibodies developing amidst humoral rejection of human

kidney grafts bind apoptotic cells and activate complement. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 2590-2600.

10. Taniguchi M., Rebellato L.M., Cai J., Hopfield J., Briley K.P., Haisch C.E., Catrou P.G., Bolin P., Parker K., Kendrick W.T. et al. Higher risk of kidney graft failure in the presence of anti-angiotensin II type-1 receptor antibodies. *Am J Transplant.* 2013;13: 2577-2589.

11. Мойсюк Я.Г., Столяревич Е.С., Томилина Н.А. Болезни почечного трансплантата. *Нефрология. Национальное руководство.* М., 2009. 629-682. [Mojsjuk Ja.G., Stoljarevich E.S., Tomilina N.A. Bolezni pochechnogo transplantata *Nefrologija. Nacional'noe rukovodstvo.* Moskva, 2009. 629-682].

12. Stehlan J., Pavlakis M., Lipman M. et al. The intragraft gene activation of markers reflect in T-cell-activation and cytotoxicity analyzed by quantitative RT-PCR in renal transplantation. *Clin. Nephrol.* 1996; 46(1): 30-33.

13. Rodrigo E., Sanchez-Velasco P., Ruiz J.C. et al. *Transplant. Proc.* 2007; 39(7): 2219-2221.

14. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А. *Иммунология.* М.: Логосфера; 2004. 592 с. [Mejl D., Brostoff Dzh., Rot D.B., Rojtt A. *Immunologija.* Moscow: Logosfera; 2004. 592 s.]

15. Pilat N., Sayegh M.H., Wekerle T. Costimulatory pathways in transplantation. *Semin Immunol.* 2011; 23(4): 293-303.

16. Сысоев К.А., Чухловин А.Б., Шахманов Д.М., Жданов К.В., Тотолян А. А. Профиль цитокинов и хемокинов в плазме крови пациентов с хроническим гепатитом С. *Инфекция и иммунитет.* 2013; 3(1): 49-58. [Sysoev K.A., Chukhlovин A.B., Shakhmanov D.M., Zhdanov K.V., Totolyan A.A. Profil citokinov i hemokinov v plazme krovi pacientov s hronicheskim gepatitom S. *Infekcija i immunitet.* 2013; 3(1): 49-58].

*Поступила / Received 10.04.2018*  
*Принята в печать / Accepted 13.05.2018*

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest*

**Контактная информация:** Колесникова Наталья Владиславовна; тел.: +7 (918) 625-25-25; e-mail: [nvk24071954@mail.ru](mailto:nvk24071954@mail.ru); Россия, 350065, г. Краснодар, ул. Снесарева, д. 8, кв. 280.

**Corresponding author:** Natalia V. Kolesnikova; tel.: +7 (918) 625-25-25; e-mail: [nvk24071954@mail.ru](mailto:nvk24071954@mail.ru); 280 fl., 8, Snesareva str., Krasnodar, Russia, 350065.