

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

Благодійний фонд «Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна»
Charitable foundation “S.P. Botkin antihepatitis centre”

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

ГЕПАТОЛОГІЯ GERATOLOGIA

№ 3 (45), 2019

*Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах даних:
РИНЦ (Российский индекс цитирования), Index Copernicus (60.44)*

*Journal indexed in scientometric international databases:
RSCI (Russian Science Citator Index), Index Copernicus (60.44)*

Львів – 2019
Lviv – 2019

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Б.А. Герасун

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.І. Вдовиченко (Львів)
Ж.І. Возіанова (Київ)
О.Б. Ворожбит (відповідальний секретар, Львів)
О.А. Голубовська (Київ)
А.М. Задорожний (зав. редакцією, Львів)
Б.С. Зіменковський (Львів)
О.М. Зінчук (Львів)
М.К. Мамедов (Баку, Азербайджанська Республіка)
В.Ф. Марієвський (Київ)
Г.А. Мартинюк (Рівне)
Л.В. Мороз (Вінниця)
Є.В. Нікітін (Одеса)
Є.Я. Склярів (Львів)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

М.А. Андрейчин (Тернопіль)
І.А. Боброва (Київ)
К.І. Бодня (Харків)
Н.О. Виноград (Львів)
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ)
Г.М. Дубинська (Полтава)
Т.Н. Лопаткіна (Москва, Росія)
Ю.І. Мазур (Львів)
В.П. Малий (Харків)
М.І. Михайлов (Москва, Росія)
М.С. Регеда (Львів)
С.І. Ткачук (Львів)
С.В. Федорченко (Київ)
Н.В. Харченко (Київ)
В.В. Чоп'як (Львів)

Рекомендовано до видання Вченою радою
ЛНМУ імені Данила Галицького
(Протокол № 6-ВР від 30.10.2019 р.)
Здано на складання 31.10.2019.
Підписано до друку 01.11.2019.
Папір офсетний. Друк офсетний.
Наклад 500 прим.

Заснований у 2008 р.
Виходить щоквартально.
ISSN 2070-8904

Розповсюдження журналу через редакцію.

Свідцтво про державну реєстрацію


Серія КВ № 13915-2888Р
Відповідно до постанови ВАК України від
13 липня 2015 р. № 747 журнал «Гепатологія» включено до переліку фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі медицини.

Засновник і видавець:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Благодійний фонд «Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна».

Адреса редакції:

Кафедра інфекційних хвороб ЛНМУ імені Д. Галицького,
м. Львів, 79010, вул. Пекарська, 54.
тел./факс: (032) 276-92-20
e-mail: hepatology@i.ua
www.hepatology.org.ua
 facebook.com/Gepatologia

Друк:

ФОП С. А. Прокопович
e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

Технічний редактор:

Тарас Захарів

Матеріали друкуються українською та російською мовами.

Рукопис рецензується.

Редколегія залишає за собою право редагування.

За вірогідність інформації та реклами відповідають автори та рекламодавці.

У разі передруку – обов'язкове посилання на журнал.

EDITOR-IN-CHIEF

B.A. H(G)erasun

EDITORIAL BOARD

V.I. Vdovychenko (Lviv)
Zh.I. Vozianova (Kyiv)
O.B. Vorozhbyt (executive secretary, Lviv)
O.A. Holubovska (Kyiv)
A.M. Zadorozhnyi (Director of editorial office, Lviv)
B.S. Zimenkovskiy (Lviv)
O.M. Zinchuk (Lviv)
V.F. Marievskiy (Kyiv)
H.A. Martynjuk (Rivne)
L.V. Moroz (Vinnytsya)
M.K. Mamedov (Baku, Azerbaijan Republic)
Ye. V. Nikitin (Odessa)
Ye.Ya. Sklyarov (Lviv)

EDITORIAL COUNCIL

M.A. Andreichyn (Ternopil)
I.A. Bobrova (Kyiv)
K.I. Bodnya (Kharkiv)
N.O. Vynograd (Lviv)
B.M. Dykyi (Ivano-Frankivsk)
H.M. Dubynska (Poltava)
T.N. Lopatkina (Moscow, Russia)
Yu.I. Mazur (Lviv)
V.P. Malyy (Kharkiv)
M.I. Myhailov (Moscow, Russia)
M.S. Reheda (Lviv)
S.I. Tkachuk (Lviv)
S.V. Fedorchenko (Kyiv)
N.V. Harchenko (Kyiv)
V.V. Chopyak (Lviv)

Recommended for publication by Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Offset paper. Offset printing.
Number of copies printed 500.

Founded in 2008.

Quarterly edition.

ISSN 2070-8904

Distribution of the journal at editorial office.

Certificate of state registration

Series KB № 13915-2888P


According to decree of Higher Attestation Commission of Ukraine from 13.07.2015 № 747 journal "Gepatologia" was included into the list of professional editions in Ukraine, where results of dissertation research for obtaining degrees of Doctor and Candidate in Medicine can be published.

Founders and editor:

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Charitable foundation "Antihepatitis Centre named after S.P. Botkin"

Address of editorial office:

Department of infectious diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Lviv city, 79010, 54 Pekarska Street
Tel/fax: (032) 276-92-20
e-mail: hepatology@i.ua
www.hepatology.org.ua
 facebook.com/Gepatologia

Print:

Physical Enterprise S.A. Prokopovytch
e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

Technical editor:

Taras Zaharkiv

Materials are published in Ukrainian and Russian languages.

Manuscript is reviewed.

Editorial board may edit materials submitted.

Authors and advertisers are responsible for accuracy of information and advertisements submitted.

Reprinting is allowed with compulsory reference to the journal.

ЗМІСТ

Огляди та лекції

- А. Г. Лішневська, М. Д. Чемич
Галектин-9 при вірусних захворюваннях: його регулятор-
на роль при хронічному вірусному гепатиті С 6

Оригінальні дослідження

- О.В. Рябокони, Г.В. Ялова, Л.Ю. Сіянова, Ю.Ю. Рябокони
Сучасні можливості противірусної терапії та власний до-
свід застосування 3D-режиму в лікуванні хворих на хроніч-
ний гепатит С з коморбідною хронічною нирковою недостат-
ністю (огляд літератури, власні спостереження) 22

- Т.А. Велиева
Оценка концентрации TNF- α , ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке
крови больных эхинококкозом печени до и после лечения 31

- Л.Р. Шостакович-Корецька, М.А. Ніколайчук, І.В. Будаєва,
В.Д. Ткаченко, О.А. Турчина, М.О. Турчин
Аналіз частоти вживання продуктів, які містять вітамін D
серед хворих на хронічний вірусний гепатит С та в групі здо-
рових осіб 42

На допомогу практикуючому лікарю

- Б.Б. Бодревич, М.Т. Панасюк, Р.-І. В. Панасюк, В.І. Вдовиченко
Гендерні та вікові аспекти жовчнокам'яної хвороби 52

- О.Б. Ворожбит, А.М. Задорожний, Н.М. Прикуда
Клінічні маски вірусних гепатитів 63

CONTENTS

Reviews and lectures

A.G. Lishnevskaya, M.D. Chemych

Galectin-9 in viral diseases: its regulatory role in chronic hepatitis C virus	6
---	---

Original researches

O.V. Riabokon, G.V. Yalovaya, L.Yu. Siyanova, Yu.Yu. Riabokon

Modern opportunities of antiviral therapy and own experience of using 3D regimen in treatment of patients with chronic hepatitis C with concomitant chronic renal failure (literature review, own observations)	22
--	----

T.A. Velieva

Assessment of TNF-α, IL-4 and IL-6 concentration in blood serum of patients with hepatic echinococcosis before and after treatment	31
---	----

Shostakovych-Koretskaya L. R., Nikolaychuk M. A., Budayeva I. V., Tkachenko V. D., Turchyna O.A., Turchyn N. A.

Analysis of frequency of consuming vitamin D-containing products in patients with chronic viral hepatitis C and in healthy individuals	42
---	----

To help practitioner

B. Bodrevych, M. Panasjuk, R.-I. Panasjuk, B. Vdovychenko

Gender and age aspects of cholelithiasis	52
---	----

O.B. Vorozhbyt, A.M. Zadorozhnyi, N.M. Prykuda

Clinical features of viral hepatitis	63
---	----

ГАЛЕКТИН-9 ПРИ ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ: ЙОГО РЕГУЛЯТОРНА РОЛЬ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ С

А. Г. Лішневська, М. Д. Чемич

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Зв'язок з авторами: Чемич Микола Дмитрович, проф., д.мед.н., завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету; тел.:+380672510771; e-mail: chemych@gmail.com

У статті проаналізовані дані щодо патогенетичної ролі галектину-9 у хворих з вірусними інфекційними захворюваннями, зокрема, з хронічним вірусним гепатитом С. Галектин-9 – це білок, який складається з 355 амінокислот, локалізований у ядрі, цитоплазмі та секретується назовні клітини. Він приймає участь у регуляції імунних процесів, посилюючи міграцію імунних клітин, стимулюючи диференціацію натуральних кіллерів, пришвидшуючи апоптоз уражених вірусами клітин. Галектин-9 сповільнює диференціацію деяких класів Т-хелперів (Thp-1, Thp-17), що призводить до зниження продукції цитокінів та гальмування імунної відповіді, але він посилює диференціацію регуляторних Т-клітин (Т-супресорів), що також пригнічує імунореактивність. У свою чергу, ці ефекти призводять до зниження активності автоімунних реакцій, але є сприяючим фактором переходу хвороби у латентний перебіг.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, галектин-9, імунітет.

ГАЛЕКТИН-9 ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ: ЕГО РОЛЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

А. Г. Лишневская, Н. Д. Чемич

Сумский государственный университет, г. Сумы, Украина

В статье проанализированы данные о патогенетической роли галектина-9 у больных с вирусными инфекционными заболеваниями, в частности – с хроническим вирусным гепатитом С. Галектин-9 – это белок, который состоит из 355 аминокислот, локализованный в ядре, цитоплазме и секретируется наружу клетки. Он принимает участие в регуляции иммунных процессов, усиливая миграцию иммунных клеток, стимулируя дифференциацию натуральных киллеров, ускоряя апоптоз пораженных вирусами клеток. Галектин-9 замедляет дифференциацию некоторых классов Т-хелперов (Thp-1, Thp-17), что влечет за собой снижение продукции цитокинов и угнетение иммунного ответа, но он

усиливает дифференциацию регуляторных Т-клеток (Т-супрессоров), что также подавляет иммунореактивность. В свою очередь, эти эффекты приводят к снижению активности аутоиммунных реакций, и являются провоцирующими факторами перехода болезни в латентное течение.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, галектин-9, иммунитет.

GALECTIN-9 IN VIRAL DISEASES: ITS REGULATORY ROLE IN CHRONIC HEPATITIS C VIRUS

A.G. Lishnevskaya, M.D. Chemych

Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Data on the pathogenic role of galectin-9 in patients with viral infectious diseases, in particular, chronic viral hepatitis C have been analyzed in the article. Galectin-9 is a protein that consists of 355 amino acids localized in the nucleus, cytoplasm and is secreted outside the cell. It participates in the regulation of immune processes by increasing migration of immune cells, stimulating the differentiation of natural killer cells, accelerating apoptosis of virus-infected cells. Galectin-9 slows down the differentiation of certain classes of T-helpers (Thp-1, Thp-17), which leads to a decrease in cytokine production and suppression of the immune response. However, it increases the differentiation of regulatory T-cells (T-suppressors), which also suppresses immunoreactivity. In turn, these effects result in reduction of the activity of autoimmune reactions, and are contributing factors in the transition of the disease to a latent course.

Key words: chronic hepatitis C, galectin-9, immunity.

Вступ. У сучасній людській популяції віруси залишаються одним з найвагоміших тягарів серед різних інфекційних агентів. Розробка нових вакцин і противірусних препаратів заснована на розумінні взаємодій між організмом хазяїна та віруса, у тому числі взаємодії між інфікованою клітиною та віріоном, клітинними реакціями на інфекцію і реакціями вроджених і адаптивних імунних клітин [1]. В останні роки роль глікан-лектинових взаємодій у формуванні кооперації між хазяїном і мікроорганізмом

стає все більш цінною. Основна увага приділяється сімействам лектинів, галектинам і різноманітній ролі, яку ці глікан-зв'язуючі білки відіграють у ряді вірусних інфекцій, зокрема при вірусному гепатиті С.

Галектини синтезуються у цитоплазмі на вільних рибосомах і нагромаджуються у цитоплазмі клітин. Секреція галектинів у позаклітинне середовище відбувається за типом некласичної секреції. Це спричиняє накопичення галектинів на цитоплазматичній стороні плазматичної

мембрани і вивільнення у пухирцях, екзосомою або прямою транслокацією через плазматичну мембрану. Галектини накопичуються у цитоплазмі багатьох типів імунних і стромальних клітин, які зустрічаються у місцях проникнення патогенних мікроорганізмів, у тому числі у фібробластах, кератиноцитах, ендотеліальних клітинах і епітеліальних клітинах слизової оболонки [1]. Галектин-1, -3, -9 і -12 зазвичай виявляються у клітинах, що беруть участь в імунних реакціях [2]. Багато імунних клітин експресують галектини після диференціювання або активації, шляхом залучення рецепторів або стимуляції цитокінів, і ці білки можуть вивільнятися у відповідь на інфекцію пасивно відмираючими клітинами або активно через секрецію неklasичним шляхом [1, 3].

До теперішнього часу було відкрито 15 галектинів, які містять різні кількості доменів розпізнавання вуглеводнів та пов'язані з ними структури [4]. Попередні дослідження показали збільшення експресії галектину-9 у багатьох клітинах-мішенях у відповідь на різні подразники: такі як мітогени, агоністи toll-подібних рецепторів (клас клітинних рецепторів з одним трансмембранним фрагментом, які розпізнають консервативні структури мікроорганізмів і активують клітинну імунну відповідь) та прозапальні цитокіни, такі як інтерферон і інтерлейкін-1 β [5]. При дослідженні плазмових рівнів галектину-9 неодноразово було встановлено, що в інфікованому вірусом гепатиту С вони підвищуються [1,6,7].

Мета роботи – проаналізувати дані сучасної літератури щодо ролі галектину-9 у патогенезі вірусних інфекційних захворювань, а саме хронічного гепатиту С.

Результати дослідження. В останні роки у світі активно вивчається важлива роль галектину-9 в інфекційних та автоімунних захворюваннях, а також у розвитку онкопатології. Це ліганд для Т-клітинного імуноглобуліну і домена муцина 3 (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3, Tim-3), глікопротеїну типу I, який постійно експресується на дисфункціональних Т-клітинах під час хронічних вірусних інфекцій. Галектин-9 реалізує свою імуномодулюючу дію, спричиняючи апоптоз або пригнічуючи ефекторні функції за допомогою взаємодії зі своїм рецептором Tim-3. Нещодавні дослідження вказують на різнобічну роль галектину-9 у патогенезі вірусного ураження [1].

При проведенні досліджень на мишах було встановлено, що у тварин, яким не вводили екзогенний галектин-9 після пошкодження печінки, ступінь тяжкості був вищий, порівняно з мишами, які отримували екзогенний галектин-9. Цей білок зменшував локальну інфільтрацію запальними клітинами, такими як Т-клітини, нейтрофіли, макрофаги та зменшував експресію прозапальних цитокінів/хемокінів, потім він активно пригнічував апоптоз клітин печінки. Таким чином, ушкодження печінки було зменшене введенням галектину-9. Завдяки цьому дослідженню встановле-

но важливу роль галектину-9 у регуляції гомеостазу печінки [8].

Згідно з іншими дослідженнями, залежно від конкретної моделі, галектин-9 може посилювати або пригнічувати запалення [9, 10]. Експресія протеоліз-резистентної конструкції галектину-9 індукуює апоптоз у гематологічних, дерматологічних і шлунково-кишкових злоякісних клітинах [11]. Миші з дефіцитом галектину-9 є більш сприйнятливими до розвитку індукованого колагеном артриту, що визначається збільшенням кількості Т-хелперів (CD4 + Tim-3 + Т-клітин) і зменшенням кількості Т-супресорів (Treg, Foxp3 + регуляторних Т-клітин) у цих мишей. Обробка *in vitro* наївних Т-клітин галектином-9 сприяє диференціації Treg і гальмує диференціацію Т-хелперів-17 (які продукують ІЛ-17) [12]. Зокрема, лікування рекомбінантним людським галектином-9 інгібує вивільнення цитокінів Th1/Th2/Th17 у спільних культурах автологічних моноцитів, дендритних клітин і лімфоцитів периферичної крові у здорових людей та пацієнтів з автоімунним ураженням щитоподібної залози [13]. Негативна кореляція між рівнями мРНК галектину-9 у мононуклеарних клітинах периферичної крові пацієнтів з ревматоїдним артритом і активністю хвороби надає додаткові докази, що галектин-9 має протизапальну дію [14]. Аналогічний висновок також був зроблений шляхом моделювання взаємодії ксенотрансплантата. Спільна культура клітин галектин-9-експресуючої нирки свині, епітеліальні клітини і

моноцити, диференційовані в макрофаги 1 типу, пригнічують продукцію прозапальних цитокінів і знижують цитотоксичні ефекти клітин [15]. Разом ці результати та деякі інші дослідження показують, що галектин-9-опосередковані сигнали можуть призвести до гальмування запальної відповіді [16,17].

Підвищення галектину-9 було часто встановлено при різноманітних ракових захворюваннях, у тому числі при гепатоцелюлярній карциномі [18]. Галектин-9 з'являється як критичний регулятор імунних реакцій на кількість вірусів, у тому числі ВГС [19 - 21], ВПГ [22, 23], ВГВ [18, 24], грипу А [25], вірусу денге [26] та ВІЛ [27].

Було встановлено, що рівні галектину-9 були збільшені у крові і в печінці пацієнтів з хронічною інфекцією НСВ [28]. Накопичення у високій концентрації локалізованого у клітинах Купфера галектину-9 є характерним для пацієнтів інфікованих ВГС. Галектин-9 індукуює апоптоз антигенспецифічних Т-клітин, підвищуючи кількість інгібуючих Т-регуляторних клітин. Ці експерименти показують, що ВГС може стимулювати хронічну активність галектину-9/Tim-3, що призводить до імунного пригнічення і хронізації інфекції. Розуміння того, що рівні галектин-9 підвищені при ХВГС, можуть поліпшити наші знання про механізми, що ведуть до хронічної інфекції [29].

Гомеостаз імунної системи потребує як посилюючих, так і послаблюючих механізмів для керування різними фазами клітинної взаємодії або

зв'язком клітина-середовище. Зв'язок між галектинами і гліканами призводить до послідовних сигналів і відіграє важливу роль у толерантності імунітету і запаленні [30].

Експресія протеоліз-стійкої конструкції галектину-9 індукуює апоптоз клітин також у злоякісних клітинах. Галектин-9 викликає диференціацію наївних Т-клітин до Т-регуляторних клітин і інгібує диференціацію у відношенні до Т-хелперів-17. Обидва ефекти призводять до гальмування імунної відповіді та автоімунного артриту у тваринній моделі індукованого колагеном артриту. Під час лікування рекомбінантним людським галектином-9, він індукуює продукування ІФН в Тім-3 на декспресуючій лінії НК-клітин і в Тім-3 + первинних НК-клітинах, індукованих малими дозами ІЛ-12 і ІЛ-18. Блокування галектину-9 також показало, що це зменшує частку ІФН, який продукує НК-клітини, стимульовані ІЛ-12/ІЛ-15 у Тім-3-незалежний спосіб. Обробка галектином-9 широко регулює експресію генів молекул, які залучені у процеси латентного перебігу ВІЛ-інфекції. Галектин-9 може також регулювати міграцію дендритних клітин, на прикладі інфекції вірусу денге [31].

Відомо, що ураження печінки спричинюється натуральними кіллерами (НК), компонентами вродженої імунної системи, першою лінією захисту організму. НК мають змогу знищувати заражені клітини шляхом випускання гранул, що містять ферменти-гранзими (протеаза, серин) та порфірин, коли виявляють відсутність головно-

го комплексу гістосумісності 1 класу. Потім гранзими та порфірини зумовлюють утворення пор в мембрані клітин-мішеней і призводять до її загибелі. Активація клітин НК під впливом вірусу гепатиту С призводить до підвищення цитотоксичності та викликає пошкодження клітин печінки [32]. Є дані про важливу роль цих клітин у патогенезі хронічного вірусного гепатиту С. У деяких попередніх дослідженнях було показано, що рівень галектину-9 вищий у хворих з ХВГС [33], та відіграє важливу роль в активації НК-клітин у пацієнтів з ХВГС [34].

Основна роль галектину-9 при персистенції вірусу гепатиту С полягає у тому, що вірус гепатиту С (ВГС) інфікує гепатоцити та індукуює їх загибель шляхом апоптозу. Таким чином, клітина експресує молекули фосфатидилсерину на зовнішній поверхні мембрани. Коли клітина апоптична, вона презентує фосфатидилсерин на зовнішній мембрані клітини, який використовується як ліганд фагоцитарними клітинами (моноцитами/макрофагами) через, наприклад, інтегрин [35,36]. Ці молекули фосфатидилсерину потім розпізнаються за допомогою експресованих інтегринів, представлених клітинами Купфера, які є CD14 + макрофагами у печінці. Потім ці клітини вивільняють галектин-9, який активує наївні НК клітини через рецептор, що залишається невідомим. НК-клітини лізують, з одного боку, CD4 +Т-лейкоцити, а CD8 + залишаються, що сприяє збереженню вірусу. З іншого боку, НК-клітини лізують гепатоцити, тим самим посилюючи

апоптоз, активацію клітин Купфера та виробництво галектину-9 [32].

Загибель клітин печінки, за рахунок виникнення апоптозу, пояснює походження таких захворювань печінки як цироз і гепатоцелюлярна карцинома. Шляхом сумісної культивування клітин печінки (JFH / Huh-7) і моноклеарних клітин периферичної крові в присутності антитіла антиінтегрин $\alpha_v\beta_3$, дослідники скоротили синтез галектину-9, що демонструє, що цей синтез залежить від взаємодії між моноцитами і апоптичними гепатоцитами. Крім того, зростання рівня галектину-9 у сироватці відбувається опосередковано з підвищенням плазматичного рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), характерного для цитолізу печінки. Насправді, у людей інфікованих HCV, рівні галектину-9 набагато вищі серед тих, у кого є високий рівень АЛТ, припускаючи, що галектин-9 бере участь у пошкодженні печінки [32].

Різні механізми дозволяють вірусу проникати у гепатоцити, незважаючи на імунну активацію. Йдеться про пряму інгібуючу дію вродженої імунної системи гепатоцитів, яка розпізнає пов'язані з патогенами молекулярні структури та інгібування антигенспецифічної адаптивної імунної відповіді. Зміни в адаптивному імунітеті, описані при хронічній HCV-інфекції, у тому числі виснаження Т-клітин і посилення інгібування Т-регуляторних клітин, що призводить до неефективної імунної відповіді [37]. При гострій та хронічній інфекції HCV підвищені рівні глікозилізованого мембранного

білка Tim-3 виявляються на поверхні виснажених Т-клітин, які пов'язані з розвитком хронічної інфекції [19].

Tim-3 є коінгібіторним рецептором, який експресується на Т-клітинах, що продукують IFN- γ , регуляторних Т-клітинах (FoxP3+Treg) і вроджених імунних клітинах (макрофагах і дендритних клітинах), на яких було показано пригнічення їх відповіді при взаємодії з їх лігандом. Tim-3 набув популярності як потенційний кандидат для імунотерапії раку, де було показано, що *in vivo* блокада Tim-3 іншими інгібіторами посилює протиопухлинний імунітет і пригнічує ріст пухлини в декількох доклінічних моделях пухлини. Також розглядаються нещодавні висновки про роль Tim-3, яку він відіграє в регулюванні імунних відповідей у різних типах клітин, і обґрунтування для націлювання на Tim-3 для ефективної імунотерапії раку [38].

Tim-3 є найбільш відомим зв'язуючим рецептором для галектину-9, і його експресія активується на поверхні імунних ефektorних клітин, таких як CD4 + і CD8 + Т-клітини у пацієнтів з ВІЛ інфекцією [39]. На даний час встановлено факт про взаємне регулювання галектину-9 і Tim-3: зниження експресії гена галектину-9 знижує рівні Tim-3, а зниження Tim-3 інгібує секрецію галектину-9 в клітинах U-937 [40].

Ліганд Tim-3, галектин-9 є тандемним повторенням лектинів, які пов'язують b-D-галактозиди і мають імунорегуляторні властивості [30]. При зв'язуванні галектин-9 з Tim-3,

T-клітини менше проліферують, виробляють менше IFN-g, і піддаються апоптозу [41]. Зазвичай активність галектину-9/Tim-3 може бути гальмівним фактором адаптивної імунної відповіді, пригнічуючи автоімунітет [30, 42, 43]. Обробка галектином-9 збільшує кількість Treg, а зменшення активності галектину-9/Tim-3 пов'язані з автоімунними захворюваннями, включаючи автоімунний гепатит [20, 43, 44].

Встановлено, що хронічні захворювання печінки прогресують від хронічного запалення до фіброзу та до пухлинного процесу. Було встановлено, що галектин-9, β -галактозид-специфічний лектин, сприяє всім трьом стадіям прогресування. Серед японських пацієнтів з хронічним гепатитом, цирозом печінки, гепатоцелюлярною карциномою, неалкогольною жировою хворобою печінки або алкогольною хворобою печінки, було проведено дослідження. Встановлено, яка з трьох стадій була домінуючою щодо підвищених концентрацій галектину-9 у сироватці крові і для перевірки можливості використання галектину-9 у якості біомаркера в сироватці. Рівні галектину-9 у сироватці вимірювали з використанням методу сендвіч-ELISA. Аналіз множинних лінійних регресій показав, що індекс Fib-4 і APRI-тест, показники фіброзу печінки, були здатні прогнозувати рівні галектину-9 у сироватці зі статистичною значущістю. Аналіз множинної логістичної регресії, що визначає збільшення концентрації галектину-9 у концентрації 10 пг/мл, показав

співвідношення шансів 3,90 для прогресування фіброзу печінки. Таким чином, концентрація галектину-9 у сироватці є потенційним біомаркером фіброзу печінки у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, незалежно від хронічного запалення або наявності ускладнень гепатоцелюлярної карциноми. Крім того, більш високі рівні галектину-9 у сироватці є предиктором прогресування фіброзу печінки [45].

Результати деяких попередніх досліджень показали, що всі досліджені конструкції (структурні варіанти) галектину-9 диференційно регулюють активацію дендритних клітин і загибель T-клітин: C-кінцевий домен розпізнавання вуглеводів є більш потужним у індукції загибелі T-клітин, а домен розпізнавання N-кінцевого вуглеводу є більш ефективним в активуванні дендритних клітин для індукції продукування прозапальних цитокінів. За даними комп'ютерного аналізу, ці конструкції також зберігають різні закономірності й спорідненості при зв'язуванні з Tim-3 [46].

Відомо, що ВГВ також може прогресувати до розвитку ГЦК. Блокування сигнального шляху галектин-9/Tim-3 збільшує проліферацію і синтез цитокінів з пухлинно-інфільтративно-вмісними Tim-3 T-клітинами. Важливо вказати, що кількість Tim-3 + клітин, що інфільтрують пухлини, є негативно пов'язана з виживанням хворих на ВГС-асоційовану ГЦК. Дослідження проявляє цікаве спостереження, що експресія галектин-9/Tim-3 може слугувати корисним про-

гностичним маркером у пацієнтів з ВГС-асоційованою ГЦК [18].

Таким чином, галектин-9 відіграє важливу роль у пухлинній біології, яка може презентувати галектин-9 як прогностичний фактор гепатоцелюлярної карциноми. Внутрішньоклітинна експресія галектину-9 знижується у порівнянні з рівнями у сусідніх нормальних тканинах і тісно пов'язана з патологічною диференціацією. Також у пацієнтів з печінково-клітинною недостатністю (ПКН) були встановлені більш високі рівні галектину-9 у плазмі, ніж у контрольній групі, але рівні незначно відрізнялися між пацієнтами, які мали пошкодження печінки, спричинене лікарськими засобами, що уражають печінку. Причому, рівні галектину-9 вище 690 пг/мл були пов'язані зі статистично значущим збільшенням ризику смертності або трансплантації печінки, викликані ПКН. Одноразове визначення рівня галектину-9 у плазмі може показати приналежність пацієнта до групи з високим, середнім і низьким рівнем ризику ПКН. У практичній діяльності ці дані можуть бути використані для визначення прогнозів захворювання пацієнта і визначення пріоритетності пацієнтів для трансплантації печінки [47].

Результати дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин на експериментальний автоімунний холангіт через імуносупресію та цитопротективну дію, опосередковану галектином-9, підтверджують, що мезенхімальні стовбурові клітини пуповинної крові значно знижують CD-4 лімфоцити та пригнічують диферен-

ціювання Th-1 та Th-17, яке, найбільш вірогідно, залежить від галектину-9, оскільки цей білок високо експресується в мезенхімальних стовбурових клітинах. І, таким чином, галектин-9 вносить суттєвий вклад у терапевтичні ефекти мезенхімальних стовбурових клітин при автоімунному холангіті. При спробі вивчення експресії галектину-1, галектину-3 та галектину-9 було встановлено значне підвищення останнього після стимуляції ІФН-у. Крім того, встановлено міграцію цих мезенхімальних стовбурових клітин у тканину печінки [48].

Галектин-9 відіграє важливу роль у регуляції імунної відповіді. У попередніх дослідженнях було встановлено, що зменшення кількості CD-4 Т-хелперів і порушення вірус-специфічної CD-8 опосередкованої Т-клітинної відповіді є основними факторами, що відповідають за інфікованість хворих на ВГС [49]. Для виявлення факторів, які сприяють порушенню вірус-специфічної CD-8-опосередкованої Т-клітинної відповіді, деякі автори досліджували експресію двох регуляторних рецепторів, а саме Tim-3 та PD-1 на цитотоксичних Т-клітинах у хворих, інфікованих HCV. Результати показали, що кількість PD-1⁺Tim-3⁺HCV-специфічних цитотоксичних лімфоцитів значно перевищує популяцію PD-1⁺Tim-3⁺ цитотоксичних лімфоцитів у хворих з гострою інфекцією. Інгібування PD-1 або Tim-3 однаково призводить до збільшення проліферації HCV-специфічних цитотоксичних лімфоцитів (ЦТЛ). Проте, тільки при-

гнічення Tim-3 збільшує цитотоксичність проти лінії клітин гепатоцитів, що експресують споріднені епітопи HCV [50]. Каред та ін. також продемонстрували, що під час гострої HCV інфекції прогресування до персистуючої інфекції пов'язане з підвищенням плазмових рівнів галектину-9 і розширенням експресії галектину-9 у Т-регуляторних клітинах [51].

Спільна культура очищених здорових CD4+ Т-клітин і HCV-інфікованих гепатоцитів, які експресують високі рівні галектину-9 і трансформуючого фактору росту, порівняно з контрольними клітинами, сприяє диференціюванню Tregs (CD25 + Foxp3 +) Tim-3-залежним чином. Однак, галектин-9 індукує апоптоз HCV-специфічних цитотоксичних лімфоцитів [33]. Крім того, інкубація з гепатоцитами, інфікованими HCV, також індукує апоптоз ефекторних CD4 + Т-клітин [52]. Зокрема, взаємодія між Tim-3 на поверхні вірусспецифічних CD8 + Т-клітин і галектину-9 на клітинах Купфера може викликати апоптоз інфільтрованої Т-клітинами печінки, інфікованої HCV [24]. Дані з цих досліджень свідчать про те, що галектин-9 негативно впливає на імунну відповідь, викликаючи таким чином пошкодження печінки під час інфекції HCV. Проте, за даними Менгшола та ін., лікування моноядерних клітин печінки та периферичної крові галектином-9 індукує продукування прозапальних цитокінів, у тому числі IL-1, TNF-а і IFN-; проте, галектин-9 також індукує протизапальні цитокіни, такі як IL-4, IL-10 і IL-13 у периферич-

них мононуклеарних клітинах [33]. До того ж, взаємодія між галектином-9/ Tim-3 і фолікулярними CD4 + Т-хелперними клітинами також опосередковує персистування хронічної HCV інфекції [53].

Додаткова перевага застосування галектину-9 для терапевтичної цілі досягається відносно чіткою фармакокінетикою галектину-9 при введенні підшкірним або внутрішньочеревним шляхом мишам [12]. У цілому, багато чого ще треба зрозуміти щодо шляху передачі сигналів галектин-9/ Tim-3 [31]. Попереднє дослідження показало, що взаємодія галектин-9/ Tim-3 призводить до фосфорилування залишків Y256 і Y263 у хвості Tim-3 і призводить до вивільнення Bat3 (транскрипт 3, асоційований з антигеном В лейкоцитів людини), тим самим ініціюючи Tim-3-опосередкований інгібуючий сигнал. Дослідження також продемонструвало, що Bat3 може сприяти продукуванню і функціонуванню клітин Т-хелперів-1, стійких до галектин-9-опосередкованої загибелі клітин. Крім того, Bat3 пригнічує виснаження Т-клітин, що спостерігається при хронічній вірусній інфекції, і сприяє диференціації ефекторних Т-клітин, які згодом проліферують і продукують IL-2 [54]. Оскільки галектин-9 є секретованою і резидентною внутрішньоклітинною молекулою, додаткові дослідження галектин-9-залежних внутрішньоклітинних сигнальних реакцій встановили, що може бути корисним розмежування різних наслідків галектин-9-опосередкованих ефектів.

Враховуючи складні процеси імунної відповіді після взаємодії галектин-9/Tim-3, відповідні стратегії, спрямовані на галектин-9, вимагають більш чітких знань про молекулярні механізми галектин-9/Tim-3-опосередкованої імунної відповіді [31].

Ефекти галектину-9 вивчалися й при інших вірусних інфекціях. При дослідженні ЦМВ-інфекції було виявлено, що порівняно з клітинами, у яких відбувається реактивація вірусу, спостерігається посилення транскрипції галектину-9 в мононуклеарних клітинах периферичної крові реципієнтів трансплантата з подальшою реактивацією ЦМВ-інфекції людини. Додатково у цьому дослідженні не було знайдено будь-яких значних змін в експресії галектину-9 у реципієнтів трансплантата без реактивації вірусної інфекції, але було виявлено, що, ймовірно, саме ІФН, відіграє важливу роль в опосередкуванні цього ефекту [55].

Підвищена експресія галектину-9 у мононуклеарних клітинах периферичної крові позитивно корелює з віремією і негативно корелює з кількістю CD4 + Т-клітин у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Однак, не зважаючи на те, що з часом у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з низьким рівнем CD4 + Т-клітин стає вираженою втрата натуральних кіллерів (Tim-3 +), нема різниці у рівнях галектину-9 у плазмі між групою хворих, що отримують високоактивну антиретровірусну терапію і групою нелікованих суб'єктів з прогресуючою або контрольованою ВІЛ-інфекцією [27]. На противагу цьому, Тандон та

ін. встановили, що підвищення галектину-9 плазми виявляється не тільки у гострій стадії ВІЛ-інфекції, але також визначається у хронічній фазі ВІЛ-інфікованих пацієнтів під час супресивної антиретровірусної терапії та у ряді контрольних пацієнтів [56]. Статистичний аналіз показав, що рівні галектину-9 у плазмі крові не тільки корелюють з навантаженнями вірусної РНК у CD4 +Т-клітинах у ВІЛ-інфікованих осіб, але також асоціюються з кількістю і авідністю циркулюючих антитіл до ВІЛ [57]. Крім того, плазмові рівні Tim-3 збільшуються у пацієнтів з ранньою та хронічною нелікованою ВІЛ-інфекцією [58]. Плазмові рівні Tim-3 і виявлена частота експресуючих Tim-3 плазмацитоїдних дендритних клітин у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією позитивно корелює з вірусним навантаженням і негативно корелює з показниками CD4 + Т-клітин [58,59]. Таким чином, Tim-3 може служити корисним біомаркером дисфункції дендритних клітин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Останні дослідження, в яких всебічно вивчали функцію галектину-9, встановили, що лікування рекомбінантним галектином-9 латентної ВІЛ-інфекції широко регулює експресію генів молекул, що беруть участь у ініціації транскрипції, ремодельованні хроматину, процесах промоторно-проксимальних пауз, які є критичними в процесах затримки ВІЛ [57].

Сироваткові рівні саме галектину-9, а не галектину-1 або галектину-3, збільшуються в пацієнтів з гарячкою денге. Однак немає значущої

кореляції між сироватковим рівнем галектину-9 і кількістю лейкоцитів або тромбоцитів [26]. Дослідження іншої групи дослідників показали, що рівень сироваткового галектину-9 набагато вищий у пацієнтів з геморагічною гарячкою денге, ніж у пацієнтів з класичною гарячкою денге. У цих дослідженнях проводили покровокий дискримінативний аналіз щодо рівнів у сироватці крові кількох цитокінів і хемокінів для визначення можливих відмінностей між ними у хворих на геморагічну гарячку денге та пацієнтів з класичною гарячкою денге. Результати показали, що об'єднаний аналіз декількох маркерів, в тому числі еотаксин, галектин-9, ІФН-2, хемоаттрактант моноцитів білок-1, може допомогти виявити 92% геморагічної лихоманки денге і 79,3% пацієнтів з класичною гарячкою денге. Важливо вказати, що сироваткові рівні галектину-9 суттєво корелюють з рівнями кількох прозапальних медіаторів, таких як ІЛ-1, ІЛ-8, ІФН-індукований білок-10, і судинний ендотеліальний фактор росту, під час критичної фази інфекції. Навіть під час фази відновлення існує істотний зв'язок між галектином-9 і кількома іншими індукованими вірусом денге інфекційними медіаторами, такими як епідермальний фактор росту, ІЛ-10, ІЛ-8 і фактор росту ендотелію судин [60]. До того ж нокдаун (методика, що дозволяє знизити експресію гена) галектину-9 у дендритних клітинах призводить до зниження продукції ІЛ-12p40 [61].

Також галектин-9 відіграє роль у регуляції міграції дендритних клітин.

Нещодавнє дослідження показало, що нокдаун гена галектину-9 погіршує індуковану вірусом денге міграцію дендритних клітин до хемоаттрактантів CCL19 і CCL21, при тому, що рецептор цих двох хемокінів CCR7 не зазнавав патологічного впливу. Це свідчить про те, що дефектна міграція галектин-9-дефіцитних клітин може бути викликана інгібуванням CCR7-опосередкованого низхідного передавання сигналу [61].

Використання підходу доставки генів, а саме введення мишам, що інфіковані респіраторно синцитіальним вірусом, інтраназально, рекомбінантної аденовірусної галектин-9-опосередкованої плазміди, призводить до значного зниження вірусного навантаження, секреції слизу [62]

Враховуючи широкий спектр ефектів Тім-3 і галектину-9 у регулюванні імунних реакцій, зібрані дані вказують, що націлювання на Тім-3 або галектин-9 може мати потенційне терапевтичне застосування проти вірусної інфекції [63].

Таким чином, використання галектину-9 для індукування клітинного апоптозу є добре прийнятним підходом при лікуванні онкологічних захворювань [11]; однак можливість застосування цієї концепції для протівірусної терапії є у процесі дослідження. Великою проблемою цієї ідеї є те, що на відміну від індукування апоптозу в ракових клітинах, викликається загибель інфікованих вірусом клітин, що може призвести до важкого пошкодження тканини і, таким чином, не є сприятливим [31]. Разом зі

зростаючими знаннями про цю молекулу, націлювання на галектин-9 може забезпечити напрямок застосування цих знань для лікування вірусних інфекцій, особливо тих, для яких розвиток терапевтичних засобів є складним [64].

Висновки.

1. Важливою роллю галектину-9 при вірусному гепатиті С є регуляція імунних реакцій. Галектин-9 зменшує ризик розвитку автоімунних порушень, шляхом зниження диференціації декількох типів Т-хелперів та активації інгібуючих Т-регуляторних клітин. Крім того, галектин-9 є предиктором прогресування фіброзу печінки.

2. Галектин-9 посідає значне місце в онкопатології: є прогностичним маркером у пацієнтів з асоційованою з ХВГС ГЦК; є критичним регулятором імунних реакцій на кількість вірусів, у тому числі ВГС, ВПГ, ВГВ, грипу А, вірусу денге та ВІЛ.

3. Відсутнє однозначне ставлення до функції галектину-9. За даними одних досліджень обробка клітин печінки галектином-9 індукує синтез прозапальних цитокінів (IL-1, TNF- α

і IFN), а також активує диференціацію дендритних клітин, які сприяють підвищенню активності клітинної міграції; за іншими – посилює синтез деяких протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10 і IL-13) у периферичних мононуклеарних клітинах, зумовлюючи зниження інфільтрації тканин запальними клітинами (Т-лімфоцитами, нейтрофілами, макрофагами). Крім того, галектин-9 посилює виділення інтерферону натуральними кіллерами за Tim-3-опосередкованим шляхом, але знижує його секрецію без участі Tim-3. Було встановлено різні дані й щодо апоптозу гепатоцитів: у ході одних експериментів – пригнічення галектином-9 апоптозу клітин печінки, що обумовлює його гепатопротекторну дію; у ході інших – активацію загибелі гепатоцитів, опосередковано через натуральні кіллери.

4. Залишаються невивченими питання зв'язку галектину-9 з клінічними та лабораторними особливостями перебігу ХВГС, у процесі дослідження перебувають питання, що пов'язані з використанням цього лектину з терапевтичною метою.

Література

1. Machala EA, McSharry BP, Rouse BT, Abendroth A, Slobedman B. Gal power: The diverse roles of galectins in regulating viral infections. *J Gen Virol* [Internet]. 2019;100(3):333-49.
2. Liu FT, Rabinovich GA. Galectins: regulators of acute and chronic inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1183:158–182 [CrossRef][PubMed] [Google Scholar]
3. Blidner AG, Méndez-Huergo SP, Cagnoni AJ, Rabinovich GA. Re-wiring regulatory cell networks in immunity by galectin-glycan interactions. *FEBS Lett* 2015;589:3407–3418.
4. Nio-Kobayashi, J. Tissue- and cell-specific localization of galectins, β -galactose-binding animal lectins, and their potential functions in health and disease. *Anat. Sci. Int.* 2017, 92, 25–36.
5. Harwood, N.M.; Golden-Mason, L.; Cheng, L.; Rosen, H.R.; Mengshol, J.A. HCV-infected cells and differentiation increase monocyte immunoregulatory galectin-9 production. *J. Leukoc. Biol.* 2016, 99, 495–503.

6. Nan Y-M, Cy S-S, Ниу Х-М, Чжао S-X, Чжан Y-G и соавт. Tim-3 suppression combined with TLR3 activation enhances antiviral immune response in patients with chronic HCV infection. *J Int Med Res* 2016;44:806–816.
7. Harwood NM, Golden-Mason L, Cheng L, Rosen HR, Mengshol JA. HCV-infected cells and differentiation increase monocyte immunoregulatory galectin-9 production. *J Leukoc Biol* 2016;99:495–503.
8. Hirao, H., Uchida, Y., Kadono, K., Tanaka, H., Niki, T., Yamauchi, A., Hata, K., Watanabe, T., Terajima, H. & Uemoto, S. 2015, «The protective function of galectin-9 in liver ischemia and reperfusion injury in mice», *Liver Transplantation*, vol. 21, no. 7, pp. 969-981.
9. Anderson, A.C.; Anderson, D.E.; Bregoli, L.; Hastings, W.D.; Kassam, N.; Lei, C.; Chandwaskar, R.; Karman, J.; Su, E.W.; Hirashima, M.; et al. Promotion of tissue inflammation by the immune receptor Tim-3 expressed on innate immune cells. *Science* 2007, 318, 1141–1143.
10. Anderson, A.C.; Anderson, D.E. Tim-3 in autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2006, 18, 665–669.
11. Fujita, K.; Iwama, H.; Oura, K.; Tadokoro, T.; Samukawa, E.; Sakamoto, T.; Nomura, T.; Tani, J.; Yoneyama, H.; Morishita, A.; et al. Cancer therapy due to apoptosis: Galectin-9. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 74.
12. Seki, M.; Oomizu, S.; Sakata, K.M.; Sakata, A.; Arikawa, T.; Watanabe, K.; Ito, K.; Takeshita, K.; Niki, T.; Saita, N.; et al. Galectin-9 suppresses the generation of TH17, promotes the induction of regulatory T cells, and regulates experimental autoimmune arthritis. *Clin. Immunol.* 2008, 127, 78–88.
13. Leskela, S.; Serrano, A.; de la Fuente, H.; Rodriguez-Munoz, A.; Ramos-Levi, A.; Sampredo-Nunez, M.; Sanchez-Madrid, F.; Gonzalez-Amaro, R.; Marazuela, M. Graves' disease is associated with a defective expression of the immune regulatory molecule galectin-9 in antigen-presenting dendritic cells. *PLoS ONE* 2015, 10, e0123938.
14. Lee, J.; Oh, J.M.; Hwang, J.W.; Ahn, J.K.; Bae, E.K.; Won, J.; Koh, E.M.; Cha, H.S. Expression of human Tim-3 and its correlation with disease activity in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2011, 40, 334–340.
15. Jung, S.H.; Hwang, J.H.; Kim, S.E.; Kim, Y.K.; Park, H.C.; Lee, H.T. Human galectin-9 on the porcine cells affects the cytotoxic activity of M1-differentiated THP-1 cells through inducing a shift in M2-differentiated THP-1 cells. *Xenotransplantation* 2017.
16. Sanchez-Fueyo, A.; Tian, J.; Picarella, D.; Domenig, C.; Zheng, X.X.; Sabatos, C.A.; Manlongat, N.; Bender, O.; Kamradt, T.; Kuchroo, V.K.; et al. Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance. *Nat. Immunol.* 2003, 4, 1093–1101.
17. Johnson, J.L.; Jones, M.B.; Ryan, S.O.; Cobb, B.A. The regulatory power of glycans and their binding partners in immunity. *Trends Immunol.* 2013, 34, 290–298.
18. Li, H., Wu, K., Tao, K., Chen, L., Zheng, Q., Lu, X., Liu, J., Shi, L., Liu, C., Wang, G., Zou, W. (2012) Tim-3/galectin-9 signaling pathway mediates T cell dysfunction and predicts poor prognosis in patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 56,1342–1351.
19. McMahan, R. H., Golden-Mason, L., Nishimura, M. I., McMahan, B. J., Kemper, M., Allen, T. M., Gretch, D. R., Rosen, H. R. (2010) Tim-3 expression on PD-1+ HCV-specific human CTLs is associated with viral persistence, and its blockade restores hepatocyte-directed in vitro cytotoxicity. *J. Clin. Invest.* 120, 4546–4557.
20. Mengshol, J. A., Golden-Mason, L., Arikawa, T., Smith, M., Niki, T., McWilliams, R., Randall, J. A., McMahan, R., Zimmerman, M. A., Rangachari, M., Dobrinskikh, E., Busson, P., Polyak, S. J., Hirashima, M., Rosen, H. R. (2010) A crucial role for Kupffer cell-derived galectin-9 in regulation of T cell immunity in hepatitis C infection. *PLoS One* 5, e9504.
21. Golden-Mason, L., McMahan, R. H., Strong, M., Reisdorph, R., Mahaffey, S., Palmer, B. E., Cheng, L., Kulesza, C., Hirashima, M., Niki, T., Rosen, H. R. (2013) Galectin-9 functionally impairs natural killer cells in humans and mice. *J. Virol.* 87, 4835–4845.
22. Schrawat, S., Reddy, P. B., Rajasagi, N., Suryawanshi, A., Hirashima, M., Rouse, B. T. (2010) Galectin-9/TIM-3 interaction regulates virus-specific primary and memory CD8 T cell response. *PLoS Pathog.* 6, e1000882.

23. Reddy, P. B., Sehrawat, S., Suryawanshi, A., Rajasagi, N. K., Mulik, S., Hirashima, M., Rouse, B. T. (2011) Influence of galectin-9/Tim-3 interaction on herpes simplex virus-1 latency. *J. Immunol.* 187, 5745–5755.
24. Nebbia, G., Peppia, D., Schurich, A., Khanna, P., Singh, H. D., Cheng, Y., Rosenberg, W., Dusheiko, G., Gilson, R., ChinAleong, J., Kennedy, P., Maini, M. K. (2012) Upregulation of the Tim-3/galectin-9 pathway of T cell exhaustion in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One* 7, e47648.
25. Sharma, S., Sundararajan, A., Suryawanshi, A., Kumar, N., Veiga-Parga, T., Kuchroo, V. K., Thomas, P. G., Sangster, M. Y., Rouse, B. T. (2011) T cell immunoglobulin and mucin protein-3 (Tim-3)/galectin-9 interaction regulates influenza A virus-specific humoral and CD8 T-cell responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 19001–19006.
26. Liu, K.T.; Liu, Y.H.; Chen, Y.H.; Lin, C.Y.; Huang, C.H.; Yen, M.C.; Kuo, P.L. Serum galectin-9 and galectin-3-binding protein in acute dengue virus infection. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 832.
27. Jost, S., Moreno-Nieves, U. Y., Garcia-Beltran, W. F., Rands, K., Reardon, J., Toth, I., Piechocka-Trocha, A., Altfeld, M., Addo, M. M. (2013) Dysregulated Tim-3 expression on natural killer cells is associated with increased galectin-9 levels in HIV-1 infection. *Retrovirology* 2013, 10, 74.
28. Elpek G. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol*, 20, 2014, № 23, 7260-7276.
29. Noah M. K. Harwood, Lucy Golden-Mason, Linling Cheng, Hugo R. Rosen, and John A. Mengshol (2017) HCV-infected cells and differentiation increase monocyte immunoregulatory galectin-9 production. *Journal of Leukocyte Biology*. Vol.99. No.3, pp:495-503.
30. Rabinovich, G. A., Toscano, M. A. (2009) Turning 'sweet' on immunity: galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 9, 338–352.
31. Lai, J. -H, S. -F Luo, M. -Y Wang, and L. -J Ho. 2017. «Translational Implication of Galectin-9 in the Pathogenesis and Treatment of Viral Infection.» *International Journal of Molecular Sciences* 18 (10). doi:10.3390/ijms18102108. www.scopus.com.
32. Zahaf A, Badia A, Morel J, Dellis O. Gal-9 promotes viral persistence of hepatitis virus in the liver. *Med Sci (Paris)* [Internet]. 2017;33(11):947-9.
33. Mengshol JA, Golden-Mason L, Arikawa T, et al. A crucial role for Kupffer cell-derived galectin-9 in regulation of T cell immunity in hepatitis C infection. *LoS One*, 2010 ; 5 : e9504.
34. Nishio A, Tatsumi T, Nawa T, et al. CD14+ monocytederived galectin-9 induces natural killer cell cytotoxicity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2017 ; 65 : 18-31.
35. Kofahi HM, Taylor NG, Hirasawa K, et al. Hepatitis C virus infection of cultured human hepatoma cells causes apoptosis and pyroptosis in both infected and bystander cells. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 37433.
36. Lim EJ, El Khobar K, Chin R, et al. Hepatitis C virus induced hepatocyte cell death and protection by inhibition of apoptosis. *J Gen Virol* 2014 ; 95 : 2204-15.
37. Rosen, H. R. (2013) Emerging concepts in immunity to hepatitis C virus infection. *J. Clin. Invest.* 123, 4121–4130.
38. Das M, Zhu C, Kuchroo VK. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunol Rev.* 2017 Mar;276(1):97-111. doi: 10.1111/imr.12520. PubMed PMID: 28258697; PubMed Central PMCID: PMC5512889.
39. Sada-Ovalle, I.; Ocana-Guzman, R.; Perez-Patrigeon, S.; Chavez-Galan, L.; Sierra-Madero, J.; Torre-Bouscoulet, L.; Addo, M.M. Tim-3 blocking rescue macrophage and T cell function against mycobacterium tuberculosis infection in HIV + patients. *J. Int. AIDS Soc.* 2015, 18, 20078.
40. Goncalves Silva, I.; Ruegg, L.; Gibbs, B.F.; Bardelli, M.; Fruehwirth, A.; Varani, L.; Berger, S.M.; Fasler-Kan, E.; Sumbayev, V.V. The immune receptor Tim-3 acts as a trafficker in a Tim-3/galectin-9 autocrine loop in human myeloid leukemia cells. *Oncoimmunology* 2016, 5, e1195535.
41. Haining, W. N. (2012) Thinking inside the box: how T cell inhibitory receptors signal. *Nat. Med.* 18, 1338–1339.

42. Johnson, J. L., Jones, M. B., Ryan, S. O., Cobb, B. A. (2013) The regulatory power of glycans and their binding partners in immunity. *Trends Immunol.* 34, 290–298.
43. Rabinovich, G. A., Croci, D. O. (2012) Regulatory circuits mediated by lectin-glycan interactions in autoimmunity and cancer. *Immunity* 36, 322–335.
44. Liberal, R., Grant, C. R., Holder, B. S., Ma, Y., Mieli-Vergani, G., Vergani, D., Longhi, M. S. (2012) The impaired immune regulation of autoimmune hepatitis is linked to a defective galectin-9/tim-3 pathway. *Hepatology* 56, 677–686.
45. Koji Fujita, Toshiro Niki, Takako Nomura, Kyoko Oura, Tomoko Tadokoro, Teppei Sakamoto, Joji Tani, Hirohito Yoneyama, Asahiro Morishita, Noriyuki Kuroda, Takeshi Arai, Naoki Nishimoto, Takashi Himoto, Mitsuomi Hirashim and Tsutomu Masaki. Correlation between serum galectin-9 levels and liver fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 33 (2018) 492–499.
46. Li, Y.; Feng, J.; Geng, S.; Geng, S.; Wei, H.; Chen, G.; Li, X.; Wang, L.; Wang, R.; Peng, H.; et al. The N- and C-terminal carbohydrate recognition domains of galectin-9 contribute differently to its multiple functions in innate immunity and adaptive immunity. *Mol. Immunol.* 2011, 48, 670–677.
47. Rosen, H.R., Biggins, S.W., Niki, T., Gralla, J., Hillman, H., Hirashima, M., Schilsky, M., Lee, W.M., Larson, A.M., Liou, I., Davern, T., Fix, O., McCashland, T., Hay, J.E., Murray, N., Shaikh, A.O., Blei, A., Ganger, D., Zaman, A., Han, S.H.B., Fontana, R., McGuire, B., Chung, R.T., Smith, A., Brown, R., Crippin, J., Harrison, E., Reuben, A., Munoz, S., Reddy, R., Stravitz, R.T., Rossaro, L., Satyanarayana, R., Hassanein, T. Association Between Plasma Level of Galectin-9 and Survival of Patients With Drug-Induced Acute Liver Failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Volume 14, Issue 4, 1 April 2016, Pages 606-612.
48. Fan J, Tang X, Wang Q, Zhang Z, Wu S, Li W, Liu S, Yao G, Chen H, Sun L. Mesenchymal stem cells alleviate experimental autoimmune cholangitis through immunosuppression and cytoprotective function mediated by galectin-9. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2018;9(1).
49. Bowen, D.G.; Walker, C.M. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Nature* 2005, 436, 946–952.
50. McMahan, R.H.; Golden-Mason, L.; Nishimura, M.I.; McMahan, B.J.; Kemper, M.; Allen, T.M.; Gretch, D.R.; Rosen, H.R. Tim-3 expression on PD-1+ HCV-specific human CTLs is associated with viral persistence, and its blockade restores hepatocyte-directed in vitro cytotoxicity. *J. Clin. Invest.* 2010, 120, 4546–4557.
51. Kared, H.; Fabre, T.; Bedard, N.; Bruneau, J.; Shoukry, N.H. Galectin-9 and IL-21 mediate cross-regulation between TH17 and Treg cells during acute hepatitis C. *PLoS Pathog.* 2013, 9, e1003422.
52. Ji, X.J.; Ma, C.J.; Wang, J.M.; Wu, X.Y.; Niki, T.; Hirashima, M.; Moorman, J.P.; Yao, Z.Q. HCV-infected hepatocytes drive CD4+ CD25+ foxp3+ regulatory T-cell development through the Tim-3/Gal-9 pathway. *Eur. J. Immunol.* 2013, 43, 458–467. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2108 12 of 12.
53. Zhuo, Y.; Zhang, Y.F.; Wu, H.J.; Qin, L.; Wang, Y.P.; Liu, A.M.; Wang, X.H. Interaction between galectin-9/Tim-3 pathway and follicular helper CD4+ T cells contributes to viral persistence in chronic hepatitis C. *Biomed. Pharmacother.* 2017, 94, 386–393.
54. Rangachari, M.; Zhu, C.; Sakuishi, K.; Xiao, S.; Karman, J.; Chen, A.; Angin, M.; Wakeham, A.; Greenfield, E.A.; Sobel, R.A.; et al. Bat3 promotes T cell responses and autoimmunity by repressing Tim-3-mediated cell death and exhaustion. *Nat. Med.* 2012, 18, 1394–1400.
55. McSharry, B.P.; Forbes, S.K.; Cao, J.Z.; Avdic, S.; Machala, E.A.; Gottlieb, D.J.; Abendroth, A.; Slobodman, B. Human cytomegalovirus upregulates expression of the lectin galectin 9 via induction of interferon. *J. Virol.* 2014, 88, 10990–10994.
56. Tandon, R.; Chew, G.M.; Byron, M.M.; Borrow, P.; Niki, T.; Hirashima, M.; Barbour, J.D.; Norris, P.J.; Lanteri, M.C.; Martin, J.N.; et al. Galectin-9 is rapidly released during acute HIV-1 infection and remains sustained at high levels despite viral suppression even in elite controllers. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2014, 30, 654–664.

57. Abdel-Mohsen, M.; Chavez, L.; Tandon, R.; Chew, G.M.; Deng, X.; Danesh, A.; Keating, S.; Lanteri, M.; Samuels, M.L.; Hoh, R.; et al. Human galectin-9 is a potent mediator of HIV transcription and reactivation. *PLoS Pathog.* 2016, 12, e1005677.
58. Clayton, K.L.; Douglas-Vail, M.B.; Nur-ur Rahman, A.K.; Medcalf, K.E.; Xie, I.Y.; Chew, G.M.; Tandon, R.; Lanteri, M.C.; Norris, P.J.; Deeks, S.G.; et al. Soluble T cell immunoglobulin mucin domain 3 is shed from CD8+ T cells by the sheddase adam10, is increased in plasma during untreated HIV infection, and correlates with HIV disease progression. *J. Virol.* 2015, 89, 3723–3736.
59. Schwartz, J.A.; Clayton, K.L.; Mujib, S.; Zhang, H.; Rahman, A.K.; Liu, J.; Yue, F.Y.; Benko, E.; Kovacs, C.; Ostrowski, M.A. Tim-3 is a marker of plasmacytoid dendritic cell dysfunction during HIV infection and is associated with the recruitment of IRF7 and p85 into lysosomes and with the submembrane displacement of TLR9. *J. Immunol.* 2017, 198, 3181–3194.
60. Chagan-Yasutan, H.; Ndhlovu, L.C.; Lacuesta, T.L.; Kubo, T.; Leano, P.S.; Niki, T.; Oguma, S.; Morita, K.; Chew, G.M.; Barbour, J.D.; et al. Galectin-9 plasma levels reflect adverse hematological and immunological features in acute dengue virus infection. *J. Clin. Virol.* 2013, 58, 635–640.
61. Hsu, Y.L.; Wang, M.Y.; Ho, L.J.; Huang, C.Y.; Lai, J.H. Up-regulation of galectin-9 induces cell migration in human dendritic cells infected with dengue virus. *J. Cell. Mol. Med.* 2015, 19, 1065–1076.
62. Lu, X.; McCoy, K.S.; Xu, J.; Hu, W.; Chen, H.; Jiang, K.; Han, F.; Chen, P.; Wang, Y. Galectin-9 ameliorates respiratory syncytial virus-induced pulmonary immunopathology through regulating the balance between TH17 and regulatory T cells. *Virus Res.* 2015, 195, 162–171.
63. Golden-Mason, L.; Rosen, H.R. Galectin-9: Diverse roles in hepatic immune homeostasis and inflammation. *Hepatology* 2017, 66, 271–279.
64. Lai, J.H.; Lin, Y.L.; Hsieh, S.L. Pharmacological intervention for dengue virus infection. *Biochem. Pharmacol.* 2017, 129, 14–25.