

## ІМУННІ ПОРУШЕННЯ ПРИ АУТОІМУННОМУ ГЕПАТИТІ: РОЛЬ АУТОАНТИТІД, T-REG КЛІТИН ТА НОВІТНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ

Ф.В. Гладких

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ променевої патології та паліативної медицини, м. Харків, Україна; Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, м. Харків, Україна

**Ключові слова:** аутоімунні захворювання, аутоімуний гепатит, клітини Купфера, аутоантитіла до печінкових мікросомальних антитіл, мезенхімальні стовбурові клітини.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 76-82.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.13

**E-mail:**  
fedir.hladkykh@gmail.com

**Резюме. Вступ.** Печінка є важливим імунологічним толерогенним органом з унікальною здатністю створювати ефективні імунні відповіді проти гепатотропних патогенів, з одного боку, і підтримувати місцеву та системну імунну толерантність до власних і чужорідних антигенів, з іншого. Аутоімуний гепатит (АІГ) – це імуноопосередковане запальне захворювання печінки, спричинене втратою толерантності до власних антигенів гепатоцитів, що призводить до аутоімуного ураження печінки.

**Мета** – узагальнити сучасні відомості про імунопатогенез АІГ за даними відкритих джерел інформації.

**Матеріал і методи.** Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar, у яких висвітлювались відомості про імунопатогенез АІГ. Пошук джерел літератури проводили за ключовими словами: аутоімунні захворювання, аутоімуний гепатит, клітини Купфера, аутоантитіла до печінкових мікросомальних антитіл, мезенхімальні стовбурові клітини.

**Результати.** Імунна регуляція печінки здійснюється за допомогою унікальних популяцій клітин, таких як T-reg, клітини Купфера та NK-клітини, які взаємодіють для підтримання імунної толерантності та регуляції запалення. Дефіцит або дисфункція T-reg, а також активація Th17-клітин, сприяють розвитку запальних процесів та аутоімуного пошкодження печінки. Кількісний і якісний склад імунних клітин у печінці помітно відрізняється від вторинних лімфоїдних органів, таких як лімфатичні вузли, селезінка або периферична кров. Співвідношення CD8+/CD4+ (3,5:1) печінкових T-клітин є протилежним порівняно зі співвідношенням 1:2 для CD8+/CD4+ клітин, виявлених у периферичній крові, лімфатичних вузлах та селезінці.

**Висновки.** Аутоімуний гепатит є складним захворюванням з багатогранним імунопатогенезом. Терапія на основі T-reg та МСК, показує обнадійливі результати в клінічних дослідженнях, проте для стабільного покращення лікування необхідні подальші дослідження, які дозволять оптимізувати ці методи та забезпечити їх безпечно та ефективно використання.

---

## IMMUNE DYSREGULATION IN AUTOIMMUNE HEPATITIS: THE ROLE OF AUTOANTIBODIES, T-REG CELLS, AND NOVEL THERAPEUTIC APPROACHES

F.V. Hladkykh

**Key words:** autoimmune diseases, autoimmune hepatitis, Kupffer cells, autoantibodies to liver microsomal antibodies, mesenchymal stem cells.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 3 (111). P. 76-82.

**Resume. Introduction.** The liver is a crucial immunological tolerogenic organ with a unique ability to generate effective immune responses against hepatotropic pathogens while maintaining both local and systemic immune tolerance to self and foreign antigens. Autoimmune hepatitis (AIH) is an immune-mediated inflammatory liver disease caused by the loss of tolerance to liver-specific antigens, leading to autoimmune liver damage.

**Aim** – to summarize current knowledge on the immunopathogenesis of AIH based on information from open sources.

**Material and methods.** The selection of publications was conducted using databases such as PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar, which covered information on the immunopathogenesis of AIH. Literature search was performed using keywords:

*autoimmune diseases, autoimmune hepatitis, Kupffer cells, autoantibodies to liver microsomal antibodies, and mesenchymal stem cells.*

**Research results.** *Liver immune regulation is mediated by unique cell populations, including T-reg cells, Kupffer cells, and NK cells, which interact to maintain immune tolerance and regulate inflammation. Deficiency or dysfunction of T-reg cells, along with the activation of Th17 cells, contribute to the development of inflammatory processes and autoimmune liver damage. The quantitative and qualitative composition of immune cells in the liver differs significantly from that in secondary lymphoid organs, such as lymph nodes, spleen, or peripheral blood. The CD8+/CD4+ ratio (3.5:1) of liver T cells contrasts with the 1:2 ratio observed in peripheral blood, lymph nodes, and spleen.*

**Conclusions.** *AIH is a complex disease with a multifaceted immunopathogenesis. T-reg and MSC-based therapies show promising results in clinical trials; however, further research is needed to optimize these methods and ensure their safe and effective application.*

**Вступ.** Печінка є важливим імунологічним толерогенним органом з унікальною здатністю створювати ефективні імунні відповіді проти гепатотропних патогенів, з одного боку, і підтримувати місцеву та системну імунну толерантність до власних і чужорідних антигенів, з іншого. Незважаючи на сильні периферичні та центральні толерогенні механізми, втрата толерантності може виникнути при аутоімунних захворюваннях печінки [1]. Аутоімунні захворювання печінки, такі як аутоімунний гепатит (АІГ), первинний біліарний холангіт, первинний склерозивний холангіт та пов'язаний з IgG4 холангіт, є хронічними запальними захворюваннями печінки з аутоімунним фоном [2].

АІГ – це імуноопосередковане запальне захворювання печінки, спричинене втратою толерантності до власних антигенів гепатоцитів, що призводить до аутоімунного ураження печінки. АІГ характеризується гіпергаммаглобулінемією, наявністю циркулюючих аутоантитіл, ознаками гепатиту при гістологічному дослідженні печінки та демонструє ефективність імуносупресивної терапії. Передбачуваним механізмом розвитку АІГ вважається взаємодія між генетичною схильністю, пусковими факторами навколишнього середовища та недостатністю нативної імунної системи [2, 5].

Захворюваність на АІГ зростає у всьому світі [6]. Показники захворюваності та поширеності АІГ у світі становлять 1,37 (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,95–1,80) та 17,4 (95% ДІ: 12,0–22,9) на 100 тис. осіб відповідно. Сукупна річна захворюваність на АІГ для населення Азії, Європи та Америки становить 1,3 (95% ДІ: 0,4–2,2), 1,4 (95% ДІ: 1,1–1,6) та 1,0 (95% ДІ: 0,4–1,6) на 100 тис. осіб відповідно. Сукупна поширеність для азіатського, європейського та американського населення становить 13,0 (95% ДІ: 2,1–23,9), 19,4 (95% ДІ: 15,6–23,2) та 22,8 (95% ДІ: 13,5–59,1) на 100 тис. осіб відповідно. Вищі показники захворюваності та поширеності спостерігалися у жінок, ніж у чоловіків, і вищий рівень поширеності спостерігався у літніх людей, ніж у молодих осіб [6].

На жаль, характерної клінічної картини цього захворювання немає, що ускладнює його

розпізнавання [7]. Перше спостереження АІГ датується 1940 р., коли було відзначено хронічний гепатит з високим вмістом білків у сироватці крові у жінок [8]. У 1956 р. Mackay I.R. та співав. описали захворювання печінки, яке було визначено як «люпоїдний гепатит» [9]. Пізніше від цієї назви відмовилися та замінили на АІГ, оскільки стало зрозуміло, що червоний вовчак є окремою клінічною формою, яка рідко співіснує з АІГ у одного пацієнта [10].

**Обґрунтування дослідження.** Механізми, що лежать в основі патогенезу АІГ, до кінця не з'ясовані, хоча з'являється все більше доказів того, що молекулярна мімікрія та посилена презентація аутоантигену залучені до індукції аутоімунної відповіді, що призводить до активації аутореактивних лімфоцитів [1].

На імунну функцію печінки сильно впливає її ексклюзивна анатомія та її клітинний склад [1]. Печінка містить як звичайні, такі як дендритні клітини (ДК), В-клітини та макрофаги (клітини Купфера), так і нетрадиційні антигенпрезентуючі клітини (АПК), включаючи клітини синусоїдного ендотелію печінки, зірчасті клітини печінки та гепатоцити, які поглинають антигени, обробляють і представляють їх CD4+ та CD8+ Т-клітинам за допомогою канонічних та неканонічних механізмів, що призводить до ініціації та посилення імунних відповідей або індукції імунної толерантності [11]. Крім того, міжклітинний перенос основних пептидних комплексів гістосумісності (*major histocompatibility complex* – МНС) через трогоцитоз і позаклітинні везикули може надати будь-якій клітині особливості АПК, хоча і з різними результатами. При аутоімунному ураженні печінки після презентації власного антигену АПК печінки активуються різні типи імунних клітин, таких як Th0, Th1 та Th2 CD4+ Т-клітини, Th17-клітини, цитотоксичні CD8+ Т-клітини, регуляторні Т-клітини (T-reg), натуральні кілери (НК-клітини) та В-клітини разом із вивільненням цитокинів, включаючи інтерферон (IFN)- $\gamma$ , трансформуючий фактор росту- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), інтерлейкін (ІЛ)-10, ІЛ-21, ІЛ-2 та аутоантитіла [1, 11].

Відповідно до аутоантитіл, виявлених під час

## Наукові огляди

діагностики, можна ідентифікувати дві підгрупи АІГ: АІГ I типу (АІГ-1), що визначається наявністю антинуклеарних антитіл (ANA) та/або антитіл до гладких м'язів (SMA) та АІГ II типу (АІГ-2), пов'язаний з позитивною реакцією на аутоантигена до печінкових/ниркових мікросомальних антитіл типу 1 (анти-LKM-1) або антитіл до цитозолу печінки типу 1 (анти-LC1) [1, 4].

**Мета роботи** - узагальнити сучасні відомості про імунопатогенез аутоімунного гепатиту за даними відкритих джерел інформації.

**Матеріал і методи.** Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), Clinical Key Elsevier (https://www.clinicalkey.com), Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/), eBook Business Collection (https://www.ebsco.com/) та Google Scholar (https://scholar.google.com/), у яких висвітлювались відомості про імунопатогенез аутоімунного гепатиту. На першому етапі проводили пошук джерел літератури за ключовими словами: аутоімунні захворювання, аутоімунний гепатит, клітини Купфера, аутоантигена до печінкових мікросомальних антитіл, мезенхімальні стовбурові клітини. На другому етапі вивчалися резюме статей та виключалися публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень. Критеріями включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, були наступні: 1) висвітлення сучасних відомостей щодо імунопатогенезу аутоімунного гепатиту; 2) відповідність досліджень ключовим засадам доказової медицини; 3) відкритий доступ до повнотекстової статті.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Імунна регуляція в печінці значною мірою контролюється унікальними популяціями класичних, а також нетипових АПК, які можуть реагувати просторово-часово регульованим способом, що дозволяє точно налаштувати модуляцію місцевої та системної толерантності та імунітету [11]. До числа нетипових АПК відносять клітини Купфера, синусоїдальних ендотеліальних клітин печінки, зірчастих клітин печінки та навіть гепатоцити, які експресують лише низькі рівні МНС-II та коstimулюючі молекули в стабільному стані печінкового середовища [12].

Кількісний і якісний склад імунних клітин у печінці помітно відрізняється від вторинних лімфоїдних органів, таких як лімфатичні вузли, селезінка або периферична кров [13]. Співвідношення CD8+/CD4+ (3,5:1) печінкових Т-клітин є протилежним порівняно зі співвідношенням 1:2 для CD8+/CD4+ клітин, виявлених у периферичній крові, лімфатичних вузлах та селезінці. Існує підвищена частка CD3+ CD4+ CD8+ і CD3+ CD4- CD8- Т-клітин у печінці, 15% Т-клітин експресують  $\gamma\delta$ -TCR (рецептор Т-клітин, порівняно з 2,7% у селезінці). До 50% лімфоцитів, що знаходяться в печінці, представлені NK [14].

У печінці більшість ДК демонструють незрілий фенотип, який, на відміну від ДК у вторинних лімфоїдних органах, індукує толерогенне відхилення, а не імунітет, що супроводжується високою секрецією ІЛ-10 і низькою ІЛ-12. ІЛ-10, який також виробляється клітинами Купфера та T-reg, відіграє ключову роль у контролі запалення печінки: дефіцит або виснаження ІЛ-10 посилює імуноопосередковане пошкодження печінки та скасовує індукцію толерантності [13].

Вважається, що імунна відповідь при АІГ ініціюється презентацією аутоантигенних пептидів Т-клітинному рецептору (TCR) некомпітованих Т-хелперних (Th0) лімфоцитів у межах молекули антигену тканинної сумісності (*human leucocyte antigens* – HLA) II класу (HLA-II) АПК або в регіонарних лімфатичних вузлах, або в самій печінці (рис. 1).

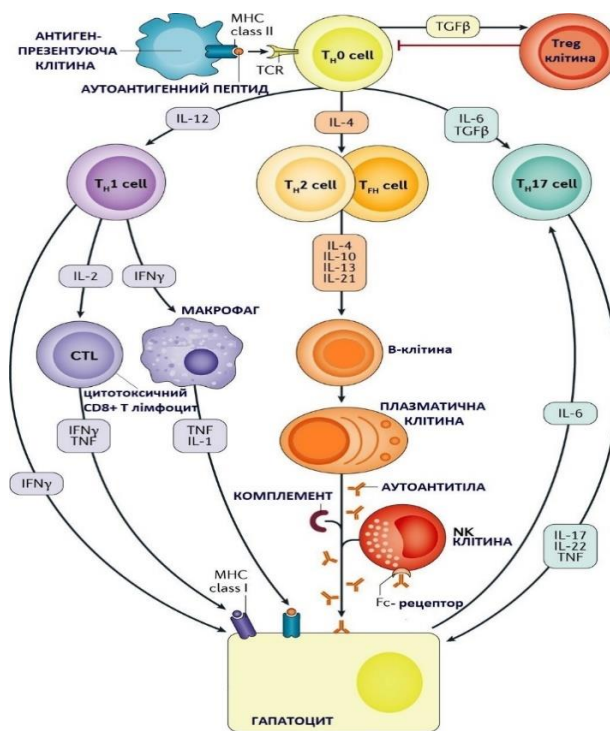


Рис. 1 Шляхи аутоімунної атаки гепатоцитів при АІГ (адаптовано за [12])

Активовані Th0-клітини диференціюються в клітини Th1 або Th2 за наявності ІЛ-12 або ІЛ-4 відповідно до природи антигену. Це запускає каскад імунних реакцій, що визначаються цитокінами, які вони виробляють. Клітини Th1 секретиують ІЛ-2 та ІЛ-17, цитокіни, які стимулюють цитотоксичні Т-лімфоцити (CTL), посилюють експресію молекул HLA I класу, індукують експресію молекул HLA II класу на клітинах печінки та активують макрофаги. Макрофаг вивільняє ІЛ-1 та фактор некрозу пухлини (TNF) [12, 14, 15].

Клітини Th2 секретиують переважно ІЛ-4, ІЛ-13 та ІЛ-21 і стимулюють вироблення аутоантитіл В-лімфоцитами, які дозрівають у плазматичні клітини (табл. 1).

Таблиця 1

## Антитіла при АІГ (адаптовано за [1])

Аутоантитіла	Цільовий антиген	Тип АІГ	Частота
Антинуклеарні антитіла (ANA)	Хроматин, гістони, центріомери, двоємірна ДНК (double-stranded DNA), одноємірна ДНК (single-stranded DNA), циклін А, рибонуклеопротеїн	АІГ-1	50–70%
Антитіла до гладких м'язів (SMA)	Філаментний актин (F-actin), актин, тубулін, проміжні філаменти	АІГ-1	50%
Антитіла до печінково-ниркових мікросом типу 1 (Anti-LKM-1)	Цитохром P450D6	АІГ-2	85%
Антитіла до печінково-ниркових мікросом типу 3 (Anti-LKM-3)	Уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза	АІГ-2	рідко
Антитіла до розчинного печінкового антигену/печінково-підшлункової залози (Anti-SLA/LP)	О-фосфосеринний тРНК: селенокістеїновий тРНК синтаза (SepSecS)	АІГ-1, АІГ-2	10–20%
Перинуклеарні антитіла до цитоплазми нейтрофілів (p-ANCA)	Різні цитоплазматичні антигени	АІГ-1	36–50%
Антитіла до цитозолу печінки типу 1 (Anti-LC-1)	Формілотрансферазна циклодеаміназа	АІГ-2	30%
Антитіла до рецептора асіалоглікопротеїну (Anti-ASGP-R)	Asialoglycoprotein receptor	АІГ-1, АІГ-2	24–82%

T-reg клітини походять від Th0 за наявності TGF- $\beta$ . Якщо T-reg є дефектними за кількістю та/або функціями, руйнування гепатоцитів є наслідком залучення пошкоджуючих ефекторних механізмів, включаючи CTL, цитокіни, що вивільняються Th1 та активованим макрофагом. Активация комплексу або адгезія NK-клітин до вкритих аутоантитілами гепатоцитів відбувається через їх Fc-рецептори [4, 14].

Клітини Th17 продукують запальні цитокіни IL-17, IL-22 та TNF і походять від клітин Th0 за наявності TGF- $\beta$  та IL-6. Гепатоцит вивільняє IL-6, який додатково стимулює Th17 [4, 14].

**Участь Th 17**, який секретує прозапальні цитокіни IL-17, IL-22 та TNF $\alpha$  і сприяє секреції IL-6 гепатоцитами, була досліджена зовсім нещодавно. У дослідженні Zhao L. та співав. [16] встановлено, що кількість IL-17-позитивних клітин, ідентифікованих за допомогою імуногістохімії, була вищою в запальному інфільтраті печінки при АІГ порівняно з пацієнтами з хронічним гепатитом В при зіставній легкій біохімічній та гістологічній активності захворювання.

Втрата толерантності до власних антигенів, пов'язана з дисфункцією T-reg та є центральною в патогенезі АІГ [16]. T-reg становлять 5–10% циркулюючих T-клітин CD4+ і конститутивно експресують поверхневий маркер CD25, який є субодніцею рецептора IL-2- $\alpha$ , і не мають експресії CD127, ланцюга  $\alpha$  рецептора IL-7. T-reg відіграють центральну роль у підтримці імунної толерантності та були широко вивчені при АІГ, надаючи переконливі докази функціональних та чисельних порушень у

цьому стані [14, 18].

У пацієнтів з АІГ як I, так і II типів кількість T-reg є зниженою, і це зменшення є більш очевидним при діагностиці та під час рецидивів, ніж під час медикаментозної ремісії [18]. Відсоток T-reg обернено корелює з маркерами активності захворювання, тобто титрами аутоантитіл проти розчинного печінкового антигену (SLA – *soluble liver antigen*) та печінково-ниркового мікросомального антитіла типу 1 (LKM1 – *liver kidney microsomal antibody type 1*), що свідчить про те, що знижені числа T-reg сприяють аутоімунітету, зосередженому на печінці [19].

Крім того, T-reg від пацієнтів з АІГ на момент встановлення діагнозу менш здатні контролювати проліферацію ефекторних клітин CD4 і CD8 порівняно з T-reg, виділеними від пацієнтів з АІГ під час ремісії захворювання або від здорових добровольців [20]. Через зв'язування галектину-9, що експресується T-reg, індукуються загибель ефекторних клітин [21].

Таким чином CD8+ T-клітини, Th17-клітини, Th22-клітини і Th1-клітини сприяють запальному ураженню печінки при АІГ (рис. 2: пунктирні лінії). Перераховані клітини пригнічуються T-reg клітинами. Синусоїдальні ендотеліальні клітини печінки та NK-клітини сприяють активності T-reg, тоді як гемопоетичні стовбурові клітини можуть стимулювати супресивну дію T-reg при АІГ (див. рис. 2).

При АІГ CD39+ T-reg (CD39 є маркером високоактивних і супресивних T-reg) зменшується в кількості, вони не гідролізують належним чином прозапальні нуклеотиди та не контролюють ефективно

## Наукові огляди

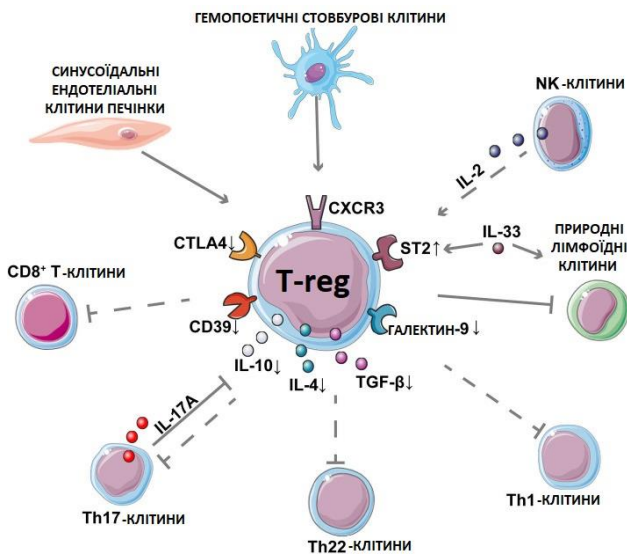


Рис. 2 Взаємодія між T-reg та іншими клітинами при АІГ (адаптовано за [22])

Примітка.

1. Пунктирними лініями позначено інгібуючий вплив. Тупе закінчення лінії вказує на прямий вплив або взаємодію між T-reg та іншими клітинами або молекулами.

2. CXCR3 – chemokine receptor type 3 / хемокіновий рецептор типу 3; ST2 – suppressor of tumorigenicity 2 / супресор пухлиногенності 2 (рецептор); CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 / цитотоксичний T-лімфоцитарний антиген 4 (рецептор).

продукцію ІЛ-17 ефекторними T-клітинами. CD39<sup>+</sup> T-reg виявляють пластичність і стають нестабільними в запальному середовищі, що свідчить про те, що порушення імунорегуляції при АІГ є результатом не тільки порушення кількості та функції T-reg, але й переходу T-reg в ефекторні клітини (див. рис. 2) [14, 23].

Крім того, повідомляється, що T-reg у пацієнтів з АІГ не здатні регулювати проліферацію CD8<sup>+</sup> T-клітин і вироблення цитокінів, що може сприяти ініціації пошкодження апи АІГ [22].

Залучення петлі диференціювання Th2-клітин до АІГ підтверджується наявністю плазматичних клітин у пошкодженій печінці та циркулюючих аутоантитіл, що є ключовою ознакою АІГ, де вони діють як діагностичні та класифікаційні маркери. Примітно, що аутоантитіла можуть завдати шкоди самі по собі через опосередковану антитілами цитотоксичність і активацію комплементу [24].

Печінкові NK-клітини залишаються резидентними в печінці та, як і NKT-клітини, активуються ІЛ-12/ІЛ-18, стаючи цитотоксичними та виробляючи IFN- $\gamma$ . NK-клітини прямо чи опосередковано взаємодіють з печінковими АПК, такими як клітини Купфера та ДК, для контролю імунної регуляції печінки [11, 25]. Клітини Купфера мають вирішальне значення для підтримки NK-опосередкованої толерантності в печінці, оскільки вони є основними продуцентами ІЛ-10 і TLR-індукованого вивільнення ІЛ-18. З одного

боку, ІЛ-10 пригнічує активацію NK-клітин і підтримує їх гіпореактивний стан, тоді як ІЛ-18 потенційно стимулює активність NK-клітин, особливо коли рівні ІЛ-10 низькі [26].

На сьогоднішній день більшість пацієнтів з АІГ, які лікуються класичними методами лікування, демонструють довгострокову повну відповідь на лікування, але залишаються на довічній імуносупресивній терапії. Близько 10–20% пацієнтів не відповідають на терапію та демонструють прогресування захворювання до цирозу та термінальної стадії захворювання печінки [14].

Терапевтичне застосування поліклональних T-reg наразі є варіантом лікування АІГ-1. Триваюче відкрите клінічне дослідження NCT01988506 вивчає застосування низькодозової терапії ІЛ-2 для посилення функцій T-reg при аутоімунних і запальних захворюваннях, включаючи АІГ. Попередні результати продемонстрували, що розмноження та активація T-reg без ефекторної активації T-клітин має хорошу переносимість [27]. Експерименти *in vitro* показали можливість генерувати антиген-специфічні T-reg у пацієнтів з АІГ-2, які здатні пригнічувати цитотоксичну активність CD8<sup>+</sup> T-клітин [28]. Тим не менш, необхідні подальші дослідження для підтримки стабільного та функціонального фенотипу T-reg у запальному мікрооточенні печінки [1].

Багатообіцяючим підходом до лікування захворювань печінки в останні роки стає терапія на основі мезенхімальних стовбурових/стромальних клітин (МСК) через низку переваг імунomodуляції, антифіброзних ефектів і диференціації МСК до гепатоцитів [29]. Так, Lu F.B. та співав. (2019 р.) [30] встановили, що отримані з МСК екзосоми можуть ефективно доставляти мікроРНК-223-3р для регулювання запальних і протизапальних цитокінів та підвищення співвідношення T-reg/Th17 шляхом пригнічення активації STAT3 при експериментальному АІГ. Ці дані вказують на те, що терапія екзосомами, що секретуються МСК, ефективна при лікуванні АІГ [29].

**Висновки.** Аутоімунний гепатит є складним захворюванням з багатогранним імунопатогенезом, який залучає численні імунні механізми та клітини. Імунна регуляція печінки здійснюється за допомогою унікальних популяцій клітин, таких як T-reg, клітини Купфера та NK-клітини, які взаємодіють для підтримання імунної толерантності та регуляції запалення. Дефіцит або дисфункція T-reg, а також активація Th17-клітин, сприяють розвитку запальних процесів та аутоімунного пошкодження печінки.

Ефективне лікування АІГ є викликом, оскільки у значної частини пацієнтів спостерігається стійкість до традиційної терапії. Нові підходи, такі як терапія на основі T-reg та МСК, показують обнадійливі результати в клінічних дослідженнях. Однак для стабільного покращення лікування необхідні подальші дослідження, які дозволять оптимізувати ці методи та забезпечити їх безпечно та ефективно використання.

**References**

1. Fasano R, Malerba E, Prete M, Solimando AG, Buonavoglia A, Silvestris N, et al. Impact of antigen presentation mechanisms on immune response in autoimmune hepatitis. *Front Immunol*. 2022;12:814155. doi: 10.3389/fimmu.2021.814155.
2. Christen U, Hintermann E. Animal models for autoimmune hepatitis: are current models good enough? *Front Immunol*. 2022;13:898615. doi: 10.3389/fimmu.2022.898615.
3. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(1):58-69. doi: 10.3350/cmh.2020.0189.
4. Poddighe D, Maulenkul T, Zhubanova G, Akhmaltdinova L, Dossybayeva K. Natural Killer T (NKT) Cells in autoimmune hepatitis: current evidence from basic and clinical research. *Cells*. 2023;12(24):2854. doi: 10.3390/cells12242854.
5. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18017. doi: 10.1038/nrdp.2018.17.
6. Mroskowiak A, Suleja A, Stec M, Kuczmik W, Migacz M, Holecki M. Autoimmune hepatitis-challenging diagnosis. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):896. doi: 10.3390/medicina58070896.
7. Lv T, Li M, Zeng N, Zhang J, Li S, Chen S, et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(10):1676-84. doi: 10.1111/jgh.14746.
8. Mackay IR. Historical reflections on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(21):3292-300. doi: 10.3748/wjg.14.3292.
9. Mackay IR, Cowling DC, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet*. 1956;271(6957):1323-6. doi: 10.1016/s0140-6736(56)91483-0.
10. Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1965;124(2):767-80. doi: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb19000.x.
11. Horst AK, Neumann K, Diehl L, Tiegs G. Modulation of liver tolerance by conventional and nonconventional antigen-presenting cells and regulatory immune cells. *Cellular & Molecular Immunology*. 2016;13(3):277-92. doi: 10.1038/cmi.2015.112.
12. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18017. doi: 10.1038/nrdp.2018.17.
13. Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(11):753-66. doi: 10.1038/nri2858.
14. Parker GA, Picut CA. Immune functioning in non lymphoid organs: the liver. *Toxicologic Pathology*. 2012;40(2):237-47. doi: 10.1177/0192623311428475.
15. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Cellular & Molecular Immunology*. 2022;19(2):158-76. doi: 10.1038/s41423-021-00768-8.
16. Zhao L, Tang Y, You Z, Wang Q, Liang S, Han X, et al. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression. *PLoS One*. 2011;6(4):e18909. doi: 10.1371/journal.pone.0018909.
17. Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Regulatory T cells in autoimmune hepatitis: an updated overview. *J Autoimmun*. 2021;119:102619. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102619.
18. Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, Tanaka A, Ichiyama K, Ohkura N. Regulatory T Cells and Human Disease. *Annual Review of Immunology*. 2020;38:541-66. doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041717.
19. Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol*. 2004;41(1):31-7. doi: 10.1016/j.jhep.2004.03.008.
20. Liberal R, Grant CR, Holder BS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. The impaired immune regulation of autoimmune hepatitis is linked to a defective galectin-9/tim-3 pathway. *Hepatology*. 2012;56(2):677-86. doi: 10.1002/hep.25682.
21. Liberal R, Grant CR, Holder BS, Cardone J, Martinez-Llordella M, Ma Y, et al. In autoimmune hepatitis type 1 or the autoimmune hepatitis-sclerosing cholangitis variant defective regulatory T-cell responsiveness to IL-2 results in low IL-10 production and impaired suppression. *Hepatology*. 2015;62(3):863-75. doi: 10.1002/hep.27884.
22. Wang H, Feng X, Yan W, Tian D. Regulatory T Cells in autoimmune hepatitis: unveiling their roles in mouse models and patients. *Front Immunol*. 2020;11:575572. doi: 10.3389/fimmu.2020.575572.
23. Grant CR, Liberal R, Holder BS, Cardone J, Ma Y, Robson SC, et al. Dysfunctional CD39(POS) regulatory T cells and aberrant control of T-helper type 17 cells in autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2014;59(3):1007-15. doi: 10.1002/hep.26583.
24. Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(6):653-64. doi: 10.1016/j.bpg.2011.09.009.
25. Krueger PD, Lassen MG, Qiao H, Hahn YS. Regulation of NK cell repertoire and function in the liver. *Crit Rev Immunol*. 2011;31(1):43-52. doi: 10.1615/critrevimmunol.v31.i1.40.
26. Notas G, Kisseleva T, Brenner D. NK and NKT cells in liver injury and fibrosis. *Clin Immunol*. 2009;130(1):16-26. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.008.
27. Rosenzweig M, Lorenzon R, Cacoub P, Pham HP, Pitoiset F, El Soufi K, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):209-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214229.
28. Longhi MS, Hussain MJ, Kwok WW, Mieli-Vergani G, Ma Y, Vergani D. Autoantigen-specific regulatory T cells, a potential tool for immune-tolerance reconstitution in type-2 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2011;53(2):536-47. doi: 10.1002/hep.24039.
29. He C, Yang Y, Zheng K, Chen Y, Liu S, Li Y, et al. Mesenchymal stem cell-based treatment in autoimmune liver diseases: underlying roles, advantages and challenges. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12:2040622321993442. doi: 10.1177/2040622321993442.
30. Lu FB, Chen DZ, Chen L, Hu ED, Wu JL, Li H, et al. Attenuation of experimental autoimmune hepatitis in mice with bone mesenchymal stem cell-derived exosomes carrying microRNA-223-3p. *Mol Cells*. 2019;42(12):906-18. doi: 10.14348/molcells.2019.2283.

**Відомості про авторів**

**Гладких Федір Володимирович** – д-р філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», канд. мед. наук, доцент кафедри хірургії №1 закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м.

**Оригінальні дослідження**

---

---

Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-4190-313X>,  
Scopus: [www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226085532](http://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226085532),  
Web of Science: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/1507258>

**Information about the authors**

**Гладких Федір Володимирович** – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty "Medicine", Doctoral student (Doctor of Sciences) of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Senior Research Fellow at the Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine, State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". <https://orcid.org/0000-0002-4190-313X>,  
Scopus: [www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226085532](http://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226085532),  
Web of Science: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/1507258>

*Надійшла до редакції 15.07.24*  
*Рецензент – проф. Федів О.І.*  
*© Ф.В. Гладких, 2024*