

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПОТЕНЦИАЛА ИММУНИТЕТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

О.У. Мирзаабдуллахожиева., Ш.А. Зуфарова

Тошкент педиатрический медицинский институт

✓ Резюме

Авторами поставлена цель в данной статье описать полученные результаты по исследованию важных иммунопатогенетических маркеров (основных интерферонов – ИФН-альфа и гамма, ИЛ-28 и экспрессия гена ИЛ-28В) диагностики и прогнозирования при ХВГВ у беременных.

Проведенный анализ генетических исследований в здоровой популяции по двум аллелям показал, что ОПН rs12979860 гена ИЛ-28В: СС – 38%, СТ – 51%, ТТ – 12%; ОПН rs8099917 гена ИЛ-28В: ТТ – 56%, ТГ – 38%, ГГ – 7%.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, противовирусный иммунитет, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, беременность

SURUNKALI VIRUSLI GEPATITLI HOMILADOR AYOLLARDA VIRUSGA QARSHI IMMUNITET POTENTIALINI O'RGANISH

O.U. Mirzaabdullohojiva., Sh.A. Zufarova

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti

✓ Rezyume

Mualliflar ushbu maqolada homilador ayollarda CVHB tashxisi va prognozi uchun muhim immunopatogenetik markerlarni o'rganish natijalarini (asosiy interferonlar-IFN-alfa va gamma, IL-28 va IL-28B) ifodalashni maqsad qilib qo'ygan.

Ikki allel uchun sog'lom populyatsiyada o'tkazilgan genetik tadqiqotlar tahlili shuni ko'rsatdiki, IL-28V genining OPN rs12979860: CC - 38%, KT - 51%, TT - 12%; IL-28V genining OPN rs8099917: TT - 56%, TG - 38%, GG - 7%.

Kalit so'zlar: virusli gepatit B, virusga qarshi immunitet, hujayrali immunitet, humoral immunitet, homiladorlik

STUDY OF ANTI-VIRAL IMMUNITY POTENTIAL IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B

O.U. Mirzaabdullahozhiva., Sh.A. Zufarova

Toshkent Pediatric Medical Institute

✓ Resume

The authors set the goal in this article to describe the results obtained on the study of important immunopathogenetic markers (the main interferons - IFN-alpha and gamma, IL-28 and IL-28B gene expression) for diagnosis and prognosis of CVHB in pregnant women.

The analysis of genetic studies in a healthy population for two alleles showed that OPN rs12979860 of the IL-28V gene: CC - 38%, CT - 51%, TT - 12%; OPN rs8099917 of the IL-28V gene: TT - 56%, TG - 38%, GG - 7%.

Key words: viral hepatitis B, antiviral immunity, cellular immunity, humoral immunity, pregnancy

Актуальность

По мнению Всемирной организации здравоохранения, (ВОЗ), вирусный гепатит В (ВГВ) является глобальной проблемой, которая затрагивает не только бедные и развивающиеся страны, но и страны ведущих экономик мира [1,4,5,9].

В настоящее время вирусом гепатита В инфицированы около 240 миллионов человек, причем в последние два десятилетия распространенность инфекции перестала зависеть от экономического статуса страны [2,3,6,7]. Глобализация и связанные с ней миграционные процессы привели к тому, что заболеваемость ВГВ выросла [4,8,12,15]. С теми же проблемами столкнулся и Узбекистан, где распространенность ВГВ в которой, по экспертным оценкам, достигает до 23% населения.

Важным является то, что распространенность HBsAg среди беременных женщин точно не установлена. Например, в США инфекция выявляется у 0,7-0,9 % [3,6,10,11], в странах Европы распространенность колеблется от 0,1 до 5,6 % [13,14], в России достигает 0,5 % [14,16].

Установлено, что острый ВГВ является ведущей причиной желтухи во время беременности, однако заболевание не ассоциировано с риском материнской смертности, а его клинические проявления мало отличаются от общепопуляционных [5,8,14,17]. Тем не менее, в работах последних лет было показано, что беременность можно расценивать как фактор, потенциально увеличивающий риск формирования хронического ВГВ [11,13].

Проведение специфической противовирусной терапии у беременных с острым ВГВ не рекомендуется, за исключением тяжелой формы заболевания, сопровождающейся развитием печеночной комы [2,6]. Риск перинатального инфицирования при остром ВГВ связывают со сроком беременности. При развитии острого ВГВ в ранних сроках беременности риск вертикальной передачи не превышает 10 %, тогда как в позднем сроке беременности и в родах риск возрастает до 60 %, поэтому новорожденные таких пациенток нуждаются в иммунопрофилактике [8,9,13,16]. В последнее десятилетие появились исследования, показывающие, что в некоторых странах ведущим источником инфицирования вирусом гепатита В становится перинатальная, интранатальная и постнатальная передача инфекции от матери ребенку. Считается, что в

регионах с высокой эндемичностью преобладает вертикальная передача инфекции [4,6,9,12,14].

В связи с высоким ростом вирусных гепатитов важным явился поиск новых иммунодиагностических маркеров противовирусного иммунитета с целью оценки состояния противовирусного иммунитета, и разработка новых подходов к прогнозированию и созданию противовирусных препаратов. Известно, что интерфероны первого и второго типа достаточно хорошо изучены и применяются в клинической практике. Но наряду с этим, вопросы иммунодиагностики и оценки адекватного состояния иммунитета являются спорными и дискуссионными. Особый интерес вызывает изучение недавно открытого S.V. Kotenko и P. Sheppard нового класса интерферонов - интерферонов III типа [17,18]. Известно 3 молекулы ИФН III типа: IFN- X1 (ген IL-29), IFN-X2 (ген IL-28A), IFN-X3 (ген IL-28B) [17,18]. На культуре клеток установлено, что IFN-X подавляет репликацию вирусов гепатита В и С [18]. В связи с этим, изучение роли и функции ИЛ-28 при вирусном гепатите В, особенно у беременных имеет важное значение. Так, интерлейкин-28 (IL-28) представляет собой цитокин, который представлен в двух изоформах, IL-28A и IL-28B, и играет роль в иммунной защите от вирусов, включая индукцию «антивирусного состояния» путем включения белков Mx, 2', 5'-олигоденилатсинтетаза, а также ISGF3G (генный фактор 3, стимулированный интерфероном). IL-28A и IL-28B относятся к семейству цитокинов интерферона III типа и очень похожи (по аминокислотной последовательности) на IL-29. Их классификация как интерферонов обусловлена их способностью вызывать противовирусное состояние, в то время как их дополнительная классификация как цитокинов обусловлена их хромосомным положением, а также тем фактом, что они кодируются несколькими экзонами, в отличие от одного экзона, как большинство типов [16,17,18]. Показано, что ИЛ-28 играет роль в адаптивном иммунном ответе, поскольку его включение приводит к усиленному антиген-специфическому высвобождению гамма-интерферона, а также к увеличению цитотоксического потенциала в CD8 + Т-клетках [18].

В связи с вышесказанным, нами поставлена **цель в данной статье** описать полученные результаты по исследованию важных иммунопатогенетических маркеров (основных интерферонов – ИФН-альфа и гамма, ИЛ-28 и экспрессия гена ИЛ-28В) диагностики и прогнозирования при ХВГВ у беременных.

Материал и методы

В данной работе представлены результаты беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В, которые находились на сроках беременности от 4 до 22 недель. Все женщины поступили с жалобами на общую слабость, недомогание, выраженный токсикоз. ПЦР диагностика на гепатит В показал, что 25% женщин, ПЦР был положительным. Эпидемиологический анамнез показал, что большинство пациентов (52%) инфицированы после перенесенных хирургических и стоматологических манипуляций, у 8% имелось четкое указание на переливание крови и ее препаратов, 5% - медицинские работники, у 35% пациентов причины неизвестны. У 38% больных были выявлены сопутствующие заболевания, в структуре которых преобладали болезни ЖКТ (холецистит, гастрит, холангит), в 7,5% выявлены заболевания мочеполовой системы (цистит), у 14% заболевания эндокринной системы. Сопоставимая по полу контрольная группа включала 32 практически здоровых (доноров) лиц со средним возрастом $32,5 \pm 1,7$ лет, не имеющих заболеваний печени. Диагноз установлен врачами инфекционистами и гепатологами на основании результатов клинического обследования, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагноз был верифицирован клиничко-лабораторными данными на основании приказов МЗ РУз №560 от 30.10.2000 г. и №5 от 05.01.2012г. Комплекс первичного обследования включал традиционный набор клинических и биохимических лабораторных показателей, УЗИ, исследования серологических маркеров. Продолжительность заболевания хроническими вирусными гепатитами В составила в среднем $6,5 \pm 0,8$ лет, диагноз установлен врачами инфекционистами и гепатологами на основании результатов клинического обследования, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Определение основных интерферонов в сыворотке периферической крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест» и «Human» на анализаторе «Stat-

Fax» (США). Тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Количественная оценка результатов проводилась с использованием программы на Excel 2004, отражающих зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена. Чувствительность метода при использовании данных тест-систем – 2,5 пг/мл. Серологический метод идентификации маркера вирусного гепатита В проводили согласно инструкции с использованием тест-систем “Serodia FN JIREBIO INC. JAPAN”, основанной на методе пассивной агглютинации чувствительных желатиновых частиц. Чувствительность метода составила 2,7 нг/мл. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – метод амплификации ДНК *in vitro*, с помощью которого в течение нескольких часов можно выделить и размножить определенную последовательность ДНК в миллиарды раз. Принцип метода заключается в многократном копировании (амплификации) в пробирке определенных, относительно небольших участков РНК, тДНК длиной от несколько десятков до несколько сотен пар нуклеотидов в процессе повторяющихся температурных циклов. Для типирования полиморфных вариантов изучаемых генов были использованы препараты ДНК, полученные из 5 мл венозной крови. Выделение ДНК из лейкоцитов венозной крови человека проводилось модифицированным спиртово-солевым методом. Генотипирование проводилось методом пиросеквенирования (PyroMark Q24, PyroMark Gold Q24 Reagents, Qiagen, Germany). Репликационное генотипирование проводилось методом HRM-qPCR (Stratagene M*3005P, Agilent Technologies, Germany; DT-Prime, ДНК-Технология, Россия). Для выявления полиморфных вариантов маркера rs12979860 гена ИЛ-28В использовали аллель-специфическую ПЦР с детекцией продуктов в режиме реального времени. Дизайн праймеров и зондов осуществляли сотрудники ЗАО «Синтол» (г. Москва) Термоциклирование проводили на детектирующем амплификаторе «CFX-96» Bio-Rad Laboratories, Inc. (США). Определение полиморфизма гена ИЛ-28В по двум основным аллелям: rs12979860 и rs8099917. Структура праймеров и расшифровка генетических исследований представлена на рисунке 2.2.6.1. Структура праймеров, используемых для детекции rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В:

rs12979860 (прямой – TGTACTGAACCAGGGAGCTC; обратный – GCGCGGAGTGC AATTC AAC; rs8099917 (прямой – GTGCATATGTTTCTGAC; обратный – GAGGCCCTCACCCATGC). Амплифицируемый участок (пар нуклеотидов – rs12979860 (58 п.н.), -rs8099917 (430 п.н.).

Результат и обсуждение

В последние годы активно в литературе активно обсуждается влияние на течение хронического процесса и эффективности терапии иммунологических факторов иммунитета и генетическая вариабельность в области, прилегающей к расположенному в 19-й хромосоме гену ИЛ-28В, который кодирует трансляцию противовирусного интерферона лямбда-3. По прогнозам ВОЗ в последующие 10-20 лет ожидается увеличение количества больных циррозом печени на 60%, больных гепатокарциномой – на 68%, на 280% – больных с печеночной декомпенсацией и в 2 раза – смертность от заболеваний печени. Поэтому вопрос генетического изучения иммуногенетических факторов, влияющих на течение и прогноз заболевания носит актуальный характер. В связи с этим, целью исследования является изучение иммунопатогенетических механизмов, участвующих в формировании, течении и прогнозировании хронического вирусного процесса у беременных женщин с хроническим гепатитом В.

В 2009 г. в 19-й хромосоме были обнаружены однонуклеотидные замены в двух локусах rs12979860 (замена цитозина на тимин) и rs8099917 (замена тимина на гуанин) [14,17]. Исследования показали, что наличие у пациента аллельного варианта (генотипа) CC локуса rs12979860 (расположен в гене, кодирующем K28B) и TT локуса rs8099917 (расположен вблизи гена, кодирующего K28B) свидетельствует о высокой вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) на противовирусную терапию [12,18]. Так, нами изучен полиморфизм гена ИЛ-28В, который участвует в противовирусной защите. Нами поставлена цель проанализировать ценность генетических полиморфизмов гена ИЛ-28В в локусах rs8099917 и rs12979860 для оценки прогноза заболевания [11,16]. С этой целью проведено исследование генетических полиморфизмов гена ИЛ-28В в группе беременных женщин. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL). Нами изучена распределяемость генотипов гена ИЛ-28В в нашем регионе среди здорового населения. Так, проведенный анализ генетических исследований в здоровой популяции по двум аллелям показал, что ОПН

rs12979860 гена ИЛ-28В: CC – 38%, CT – 51%, TT- 12%; ОПН rs8099917 гена ИЛ-28В: TT – 56%, TG – 38%, GG – 7%.

Анализ полиморфизма гена ИЛ-28В в группе беременных ХВГВ показал, что ОПН rs12979860 гена ИЛ-28В: CC – 32%, CT – 66%, TT – 4%; ОПН по rs8099917 гена ИЛ-28В: TT – 65%, TG – 25%, GG – не выявлен (0%).

Таким образом, анализ показал, что в здоровой популяции ОПН rs12979860 гена ИЛ-28В: что ОПН rs12979860 гена ИЛ-28В: CC – 38%, CT – 51%, TT- 12%; ОПН rs8099917 гена ИЛ-28В: TT – 56%, TG – 38%, GG – 7%.

Следовательно, наиболее часто встречающимися генотипами гена ИЛ-28В в здоровой популяции по локусу rs12979860 является генотип CT – 51% случаев, а по локусу rs8099917 – генотип TT – 56%.

Анализ полиморфизма гена ИЛ-28В в группе беременных женщин ХВГВ показал, что ОПН rs12979860 гена ИЛ-28В: CC – 32%, CT – 66%, TT – 4%; ОПН по rs8099917 гена ИЛ-28В: TT – 65%, TG – 25%, GG – не выявлен (0%). Следовательно, наиболее часто встречающимися генотипами гена ИЛ-28В среди обследованных беременных с ХВГВ по локусу rs12979860 является генотип CT – в 66% случаев, а по локусу rs8099917 – генотип TT – 65%.

Далее была оценена частота встречаемости гаплотипов гена ИЛ-28В среди здоровых лиц и беременных женщин больных ХВГВ. Результаты анализа гаплотипов здоровых лиц показали, что в 36% случаев встречался гаплотип CC/TT, в 31% случаев – CT/TG, 21% – CT/TT, 7% – TT/TG, 4% – TT/GG, 1% – CT/GG и по 0% – TT/TT, CC/-, CT/-, -/TT.

Анализ гаплотипов в групп беременных женщин гепатитом В показал, что в 25,7% случаев встречался гаплотип CC/TT, в 27% случаев – CT/TG, 31,1% – CT/TT, 1,4% – TT/TG, 2,7% – TT/TT, 5,4% – -/TT, 5,4% – CC/-, 1,4% – CT/- и по 0% – TT/GG и CT/GG.

Особый интерес вызывает изучение недавно открытого S.V. Kotenko и P. Sheppard нового класса интерферонов – интерферонов III типа [8,9,15,16]. Известно 3 молекулы IFN III типа: IFN- X1 (ген IL-29), IFN-X2 (ген IL-28A), IFN-X3 (ген IL-28B) [17,18]. На культуре клеток установлено, что IFN-X подавляет репликацию вирусов гепатита В и С [15,18]. Применительно к генам IFN- X первое сообщение о наличии генетической предрасположенности к спонтанному клиренсу ВГС и прогнозу на стойкое излечение было опубликовано в журнале «Nature» в 2009 г. D.L. Thomas и соавт. [18]. После этого, четыре независимых исследования установили ассоциацию между ОПН в регионе, близко расположенному к гену IFN-X3 и вероятностью освобождения от ВГС. В одном исследовании обнаружена связь с локусами

rs12979860, в трех других -с локусом rs8099917 [15,18]. Благоприятные генотипы по мажорному Т-аллелю (Т/Т-генотип) [14,18.]. Лица с генотипами С/С rs12979860 и Т/Т rs8099917 отличаются высотой вероятностью выздоровления от гепатотропного вируса [12,15]. Частота встречаемости С- и Т-аллелей IFN-X3 значительно отличается в различных этнических группах [9,10]. Среди ОНП гена IFN-X3 рассматривались локусы: rs12980275, rs8099917, rs12972991, rs8109886, Г84803223, Г812980602, Г88105790, Г811881222, Г88103142, Г828416813, Г84803219, Г87248668 [6,9,11,15]. Однако, большинство исследователей в оценке прогноза лечения хронических вирусных гепатитов В отдают предпочтение двум основным полиморфизмам: Г812979860 и Г88099917 [18].

Полиморфизм одного нуклеотида (SNP) рядом с геном IL28B предсказывает ответ на противовирусное лечение. SNP был идентифицирован в ходе полногеномного исследования ассоциации (GWAS) и на сегодняшний день является лучшим клинически значимым примером успешного GWAS-попадания.

Как известно, ИФН-α и ИЛ-28В являются мощными противовирусными медиаторами, индуктором которого являются и вирусы (РНК- и ДНК-содержащие) [5,8]. В достаточно высоких дозах интерфероны подавляют как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, однако в более умеренных концентрациях оказывают иммунорегуляторное действие, что, скорее всего, реализуется в естественных условиях *in vivo* [1,5,10,13]. Более того, избыточный апоптоз на фоне хронического воспалительного процесса в сочетании активации гуморального звена иммунитета и глубокого Т-клеточного иммунодефицита способствует прогрессированию заболевания [8,10]. Согласно данным литературы, в ходе исследования не было установлено статистически значимого отличия частот генотипов и аллелей маркера IL-28В (rs12979860) между группами здоровых индивидуумов и лицами с хроническими вирусными гепатитами. Полученные нами результаты, так не выявили значимые различия в распространенности генотипов ИЛ-28В в обследованной нами популяции беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В. Также, установлено, что полиморфизм гена IL-28В (rs12979860) ассоциирован с тяжестью поражения печени у больных вирусными гепатитами, что необходимо учитывать для решения вопроса об оптимизации лечения при неблагоприятном сочетании этих факторов, в особенности у пациентов с носительством минорного аллеля Т [18].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что генетические

факторы, нами изученные являются независимыми и достоверными факторами, прогнозирующими течение и исход заболевания, что может способствовать персонализированному подходу к лечению и прогнозированию патологического процесса. Следовательно, полученные нами данные можно сказать предварительными, необходимо продолжить исследования в данной области, в связи с тем, что в Узбекистане высокий уровень инфицированности и заболеваемости вирусным гепатитом В. более того, необходимо рассмотреть персонализированный подход к терапии, особенно у беременных женщин. Доказано, что индивидуальный подход к лечению, своевременная профилактика и коррекция нежелательных явлений повышают эффективность лечения [14].

Заключение

Таким образом, проведенный анализ генетических исследований в здоровой популяции по двум аллелям показал, что ОПН rs12979860 гена ИЛ-28В: СС – 38%, СТ – 51%, ТТ- 12%; ОПН rs8099917 гена ИЛ-28В: ТТ – 56%, ТГ – 38%, ГГ – 7%. Анализ полиморфизма гена ИЛ-28В в группе беременных ХВГВ показал, что ОПН rs12979860 гена ИЛ-28В: СС – 32%, СТ – 66%, ТТ – 4%; ОПН по rs8099917 гена ИЛ-28В: ТТ – 65%, ТГ – 25%, ГГ – не выявлен (0%). Частота встречаемости гаплотипов гена ИЛ-28В среди здоровых лиц и беременных женщин больных ХВГВ показала, что среди здоровых лиц в 36% случаев встречался гаплотип СС/ТТ, в 31% случаев – СТ/ТГ, 21% - СТ/ТТ, 7% - ТТ/ТГ, 4% - ТТ/ГГ, 1% - СТ/ГГ и по 0% - ТТ/ТТ, СС/-, СТ/-, -/ТТ.

Анализ гаплотипов в группах беременных женщин гепатитом В показал, что в 25,7% случаев встречался гаплотип СС/ТТ, в 27% случаев – СТ/ТГ, 31,1% - СТ/ТТ, 1,4% - ТТ/ТГ, 2,7% - ТТ/ТТ, 5,4% - -/ТТ, 5,4% - СС/-, 1,4% - СТ/- и по 0% - ТТ/ГГ и СТ/ГГ.

Генетический маркер ИЛ-28В, позволяющий отчасти прогнозировать течение заболевания и эффективность лечения, полиморфизм гена интерлейкина 28В определяет в известной степени чувствительность иммунной системы пациента к вирусной нагрузке и определяет течение и исход заболевания. Так, изучение полиморфизма гена ИЛ-28В позволит получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе; о соотношении процессов активации Т-хелперов 1 и 2 типов, что очень важно при диагностике и лечении иммунопатологических процессов. Проведенный анализ генетических исследований в здоровой популяции по двум аллелям показал, что ОПН

rs12979860 гена ИЛ-28В: СС – 38%, СТ – 51%, ТТ- 12%; ОПН rs8099917 гена ИЛ-28В: ТТ - 56%, TG – 38%, GG – 7%. Анализ полиморфизма гена ИЛ-28В в группе беременных ХВГВ показал, что ОПН rs12979860 гена ИЛ-28В: СС – 32%, СТ – 66%, ТТ – 4%; ОПН по rs8099917 гена ИЛ-28В: ТТ - 65%, TG – 25%, GG – не выявлен (0%). Частота встречаемости гаплотипов гена ИЛ-28В среди здоровых лиц и беременных женщин больных ХВГВ показала, что среди здоровых лиц в 36% случае встречался гаплотип СС/ТТ, в 31% случаев – СТ/ТГ, 21% - СТ/ТТ, 7% - ТТ/ТГ, 4% - ТТ/ГГ, 1% - СТ/ГГ и по 0% - ТТ/ТТ, СС/-, СТ/-, -/ТТ. Анализ гаплотипов в группе беременных женщин гепатитом В показал, что в 25,7% случае встречался гаплотип СС/ТТ, в 27% случаев – СТ/ТГ, 31,1% - СТ/ТТ, 1,4% - ТТ/ТГ, 2,7% - ТТ/ТТ, 5,4% - -/ТТ, 5,4% - СС/-, 1,4% - СТ/- и по 0% - ТТ/ГГ и СТ/ГГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Тотолян Арег А. Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С // Инфекция и иммунитет. - 2012. - Т. 2. №4. - С.687-698.
2. Воронцова Г.А., Кузнецова А.В., Рогачикова А.Е. и др. Возможности использования данных о генотипах ИЛ-28В при управлении медицинской помощью пациентам с хроническим гепатитом С // Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - М., 2013. - С.94.
3. Лопаткина Т.Н., Кудлинский И.С. Роль полиморфизмов гена интерлейкина 28В в оценке эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С // Клиническая гепатология. - 2011. - Т. 2. - С.28-38.
4. Филь Г.В. Полиморфизм гена ИЛ-28В в качестве критерия эффективности противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С // Врач-аспирант. - 2013. - Т. 58. №3. - С.110-114.
5. Abdo A.A., Al-Ahdal M.N., Khalid S.S., et al. IL28B polymorphisms predict the virological response to standard therapy in patients with chronic hepatitis C virus genotype 4 infection // Hepatology international. - 2013. - Vol. 7. №2. - P.533-538.
6. Grebely J., Petoumenos K., Hellard M., et al. Potential role for IL28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection // Hepatology. - 2010. - Vol. 52. №4. - P.1216-1224.
7. Imran M., Manzoor S., Azam., Resham S. Genetic variant of IL28B rs12979860, as predictive marker of interferon-based therapy in Pakistani population // APMIS. - 2015. - Vol. 123. №4. - P.342-349.
8. Iranmanesh Z., Mollaie H.R., Arabzadeh S.A., et al. Evaluation of the frequency of the IL-28 polymorphism (rs8099917) in patients with chronic hepatitis C using Zipnucleic acid probes, Kerman, Southeast of Iran // Asian Pacific journal of cancer prevention. - 2015. - Vol. 16. №5. - P.1919-1924.
9. Isaacs A., Lindenman J. Virus interference I. The interferon // Proc R Soc Lond B Biol Sci. - 1957. - Vol. 147. - P.258-267.
10. Jeong S.H., Jung Y.K., Yang J.W., et al. Efficacy of peginterferon and ribavirin is associated with the IL28B gene in Korean patients with chronic hepatitis C // Clinical and molecular hepatology. - 2012. - Vol. 18. №4. - P.360-367.
11. Jung Y.K., Kim J.H., Ahn S.M., et al. Role of interleukin 28B-related gene polymorphisms in chronic hepatitis C and the response to antiviral therapy in Koreans // Journal of clinical gastroenterology. - 2013. - Vol. 47. №7. - P.644-650.
12. Schweitzer C.J., Liang T.J. Impact of host and virus genome variability on HCV replication and response to interferon // Current opinion in virology. - 2013. - Vol. 3. №5. - P.1-7.
13. Sheppard P., Kindsvogel W., Xu W., et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R // Nat. Immunol. - 2003. -Vol. 4. №1. - P.63-68.
14. Zheng H., Li M., Chi B., et al. IL28B rs12979860 variant as a predictor of sustained virologic response to pegylated-interferon and ribavirin in chronic hepatitis C patients: A systematic review and meta-analysis // Clinics and research in hepatology and gastroenterology. - 2015. (Epub ahead of print) doi: 10.1016/j.clinre.2015.01.009.
15. Lampertico P., Vigano M., Cheroni C., et al. IL28B polymorphisms predict interferon-related HBsAg seroclearance in genotype D HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B // Hepatology. - 2013. - Vol. 57. №3. - P.890-896.
16. Lopusna K., Rezuchova I., Betakova T., et al. Interferons lambda, new cytokines with antiviral activity // Acta virologica. -2013. - Vol. 57. №2. - P.171-179.
17. Sun Y., Lu Y., Xie L., et al. Interferon gamma polymorphism and hepatitis B virus-related liver cirrhosis risk in Chinese population // Cancer cell international. - 2015. - №15 - P.35.
18. Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S., et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus // Gastroenterology. - 2010. - Vol. 139. №1. -P.120-129.

Поступила 09.09. 2021