

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

Н.А. Арсентьева, А.В. Семенов, Арег А. Тотолян

ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург

Резюме. Исходы вирусного гепатита С зависят от иммунного ответа, обусловленного генетическим своеобразием организма-хозяина. Цитокины являются ключевыми медиаторами воспалительного процесса и формирования специфического иммунитета, ответственного за естественную элиминацию вируса гепатита С. Установлено, что аллельные варианты генов цитокинов играют роль в предрасположенности человека к инфицированию вирусом гепатита С, определяют особенности его течения и тип ответа на противовирусную терапию. В настоящем обзоре обобщены результаты исследований однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов, дополняющие наши знания о патогенезе вирусного гепатита С.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, цитокины, однонуклеотидные полиморфизмы.

THE ROLE OF CYTOKINE GENES POLYMORPHISM IN HEPATITIS C VIRUS INFECTION

Arsentieva N.A., Semenov A.V., Totolian Areg A.

Abstract. The outcome of hepatitis C virus (HCV) infection depends on the immune response caused by the host genetic factors. Cytokines are key mediators of inflammation and development of specific immunity, which is responsible for the elimination of HCV. It has been found that the polymorphisms in several cytokine genes play role in human susceptibility to HCV infection, determine its differences in response to HCV and treatment-induced HCV clearance. This review summarizes the results of studies on the single-nucleotide polymorphisms of cytokine genes that complete our knowledge of the pathogenesis of HCV infection. (*Infekc. immun.*, 2012, vol. 2, N 4, p. 687–698)

Key words: hepatitis C virus, cytokines, single nucleotide polymorphisms.

В настоящее время вирусом гепатита С (ВГС) инфицировано более 2% населения Земли [10]. Характерной особенностью заболевания является высокая частота хронизации инфекции (60–70%), развитие цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и тяжелых внепеченочных проявлений [54]. Различное течение и исходы заболевания обусловлены биологическими особенностями вируса и гетерогенностью иммунного ответа хозяина (рис.).

На сегодняшний день накоплено много знаний об иммунопатогенезе вирусного гепатита С (ГС), важных для оценки течения и прогноза заболевания, а также эффективности противовирусной терапии. Маркерами прогрессирова-

ния хронического вирусного гепатита С (ХВГС) и ответа на терапию могут служить: генотип вируса, вирусная нагрузка, индекс массы тела, изменения в клеточном составе периферической крови и тканях печени [5, 9, 11], содержание цитокинов [4, 14], хемокинов [13] и их рецепторов [2, 3]. В частности, повышенный уровень хемокина CXCL10 (IP-10 — Interferon gamma inducible protein 10; белок 10, индуцируемый интерфероном гамма) в сыворотке крови больных ХВГС до лечения является негативным предиктором комбинированной противовирусной терапии [59]. Определение активности сывороточной дипептилпептидазы IV (DPP4, sCD26), опосредующей антагонистическую форму CXCL10,

поступила в редакцию 12.07.2012
отправлена на доработку 13.07.2012
принята к печати 16.07.2012

© Арсентьева Н.А.
и соавт., 2012

Адрес для переписки:

Арсентьева Наталья Александровна,
научный сотрудник лаборатории
молекулярной иммунологии
и сероэпидемиологии ФБУН НИИЭМ
имени Пастера

197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФБУН НИИЭМ имени Пастера.
Тел.: (812) 232-31-55.
E-mail: arsentieva_n.a@bk.ru

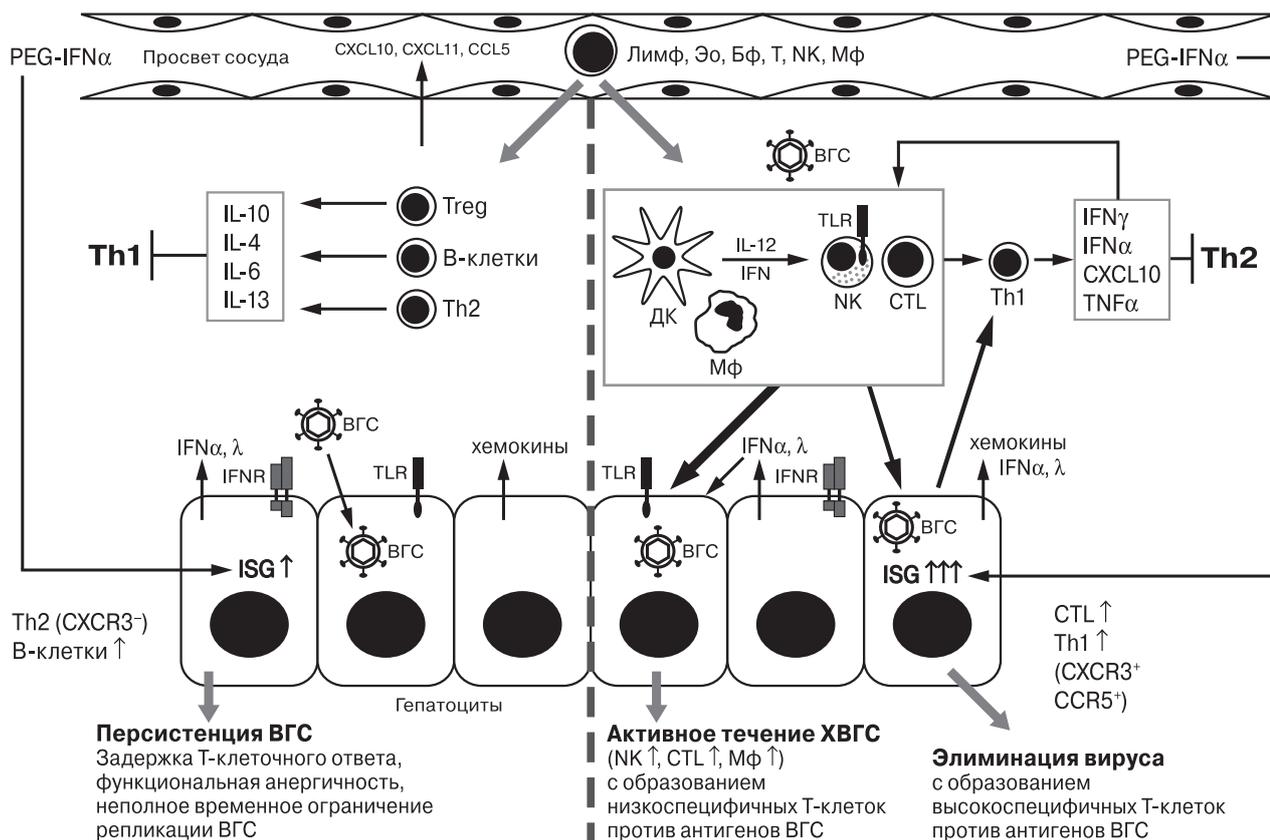


Рисунок. Возможные варианты развития иммунного ответа при инфицировании вирусом гепатита С

Лимф — лимфоциты, Эо — эозинофил, Бф — базофил, Мф — макрофаг, ДК — дендритная клетка, Т — Т-лимфоцит, NK — натуральный киллер, Treg — регуляторная Т-клетка, Th1 — Т-хелпер 1 типа, Th2 — Т-хелпер 2 типа, В — В-лимфоцит, CTL — цитотоксический лимфоцит, IFN — интерферон, TNFα — фактор некроза опухоли, TLR — Toll-подобный рецептор, IFNα — пегилированный интерферон альфа, CXCL10 — IP-10 — белок 10, индуцируемый интерфероном гамма, CXCL11 — I-TAC — интерферон-индуцируемый хемоаттрактант Т-клеток, CCL5 — RANTES — белок, активирующий Т-клетки, Т-клеточную экспрессию и секрецию; CCR5 — С-С хемокиновый рецептор 5; CXCR3 — С-Х-С хемокиновый рецептор 3.

Комментарий к рисунку

При заражении вирусом ГС предполагается три варианта взаимоотношений иммунной системы организма человека и вируса в острой фазе инфекционного процесса, что определяет три возможных исхода острого вирусного ГС:

1. развитие хронической инфекции с умеренно-активным течением процесса;
2. активная персистенция ВГС с выраженным прогрессированием фиброза/цирроза;
3. успешный контроль инфекции иммунной системой с последующей элиминацией вируса.

Хронизация инфекционного процесса обусловлена задержкой специфического Т-клеточного ответа и функциональной анергией эффекторных клеток иммунной системы. Преобладает цитокиновый профиль: IL-10, IL-4, IL-13, IL-6. Секретируемые цитокины и хемокины вызывают утрату способности Th1 и CTL к пролиферации и к выработке IFNγ. Баланс между Th1, Th2 и продуцируемыми ими цитокинами сдвигается в сторону Th2, что приводит к реализации гуморальных реакций. Действие нейтрализующих антител против антигенов ВГС оказывается неэффективным. Введение экзогенного IFNα (PEG-IFNα) вызывает слабую активацию экспрессии ISG и как следствие, низкую выработку интерферонов. В результате наблюдается частичное временное ограничение репликации ВГС, персистенция ВГС и развитие хронической инфекции с умеренно активным течением процесса.

Активная персистенция ВГС связана с быстрым низкоспецифичным иммунным ответом и чрезмерной активацией эффекторных клеток. В результате цитотоксические клетки (NK, CTL) повреждают гепатоциты, зараженные ВГС и соседние клетки. Повреждение гепатоцитов запускает процесс активации звездчатых клеток и фибробластов, что является одним из ключевых событий в развитии фиброза/цирроза печеночной паренхимы. Наблюдается миграция в печень неспецифических клеток иммунной системы и, как следствие, развитие активного воспалительного процесса. В итоге, несмотря на смещение Th1/Th2 ответа в сторону провоспалительных реакций, развивается ускоренное фиброзирование печеночной паренхимы.

Реализация адекватного, интенсивного и высокоспецифичного Т-клеточного ответа против антигенов ВГС приводит к элиминации вируса. Преобладает цитокиновый профиль: IFNα, γ, λ, TNFα, IL-12. Баланс между Th1, Th2 и продуцируемыми ими цитокинами сдвигается в сторону Th1, при этом преобладают клеточные реакции. Введение экзогенного IFNα приводит к очень сильной (особенно по сравнению с уровнем экспрессии мРНК ISG при развитии ХВГС) стимуляции экспрессии ISG и выработке эндогенных интерферонов, которые подавляют репликацию ВГС, проникновение его в клетки, синтез вирусных белков и сборку вирусных частиц.

также может служить маркером эффективности лечения ХВГС [15]. Однако для того, чтобы сложилась целостная картина патогенеза ХВГС, не хватает многих деталей. Изучение индивидуальных особенностей генома человека может дополнить эту картину.

Известно, что у 15–20% больных ХВГС существует риск развития цирроза печени в течение 20–30 лет от момента инфицирования, и, в то же время, у значительной части пациентов формирования цирроза печени не происходит на протяжении всей жизни [10]. Гетерогенность клинических проявлений и темпов прогрессирования фиброза печени при ХВГС обуславливают сложность определения индивидуального прогноза заболевания и выбора тактики ведения больных. Возможно, изучение особенностей структуры генома человека поможет ответить на вопрос: почему некоторые люди излечиваются от вирусного ГС, а другие нет, а также, почему в одних случаях ХВГС приводит к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а в других инфекционный процесс приобретает умеренно активный характер.

Основу индивидуальной изменчивости генома человека составляют единичные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), встречающиеся примерно через каждые 290 пар оснований [1]. Число идентифицированных ОНП с каждым годом возрастает. ОНП при локализации в экзонах меняют кодоны генетического кода, что может привести к заменам аминокислот в пептидах. В ряде случаев ОНП сопряжены с увеличением или уменьшением концентрации/активности продукта гена. Таким образом, генетические полиморфизмы являются источником индивидуальных различий в восприимчивости к вирусным заболеваниям и их течению при попадании вируса в организм человека [48].

Вот уже более двух десятилетий ведутся поиски предикторов результата терапии вирусного ГС. Существующая комбинированная противовирусная терапия препаратами пегилированного интерферона альфа (IFN α) и рибавирина имеет ряд недостатков: негарантированная эффективность лечения, избыток и небезопасность побочных действий, неудобство схем введения и, конечно, дороговизна лекарственных препаратов. Прогноз исхода терапии также зависит от индивидуальных особенностей (например, раса/этническая группа) больных ХВГС. Установлено, что у лиц европеоидной расы чаще наблюдается спонтанное выздоровление и устойчивый вирусологический ответ на противовирусную терапию по сравнению с афроамериканцами [26], однако реже, чем у представителей монголоидной расы [18]. Полученные данные послужили предпосылкой для поиска специфических вариантов генов

(«генов-кандидатов»), ответственных за противовирусные механизмы иммунитета и связанные с течением и исходом ВГС-инфекции (табл.).

В первую очередь внимание исследователей привлекли гены главного комплекса гистосовместимости HLA (Human Leukocyte Antigens — человеческие лейкоцитарные антигены), характеризующиеся чрезвычайно высоким полиморфизмом [50]. Молекулы HLA играют важнейшую роль в регуляции иммунного ответа на чужеродные антигены и сами являются сигнальными молекулами. Антигены HLA I присутствуют на всех клетках и представляют антиген CD8⁺ лимфоцитам, в то время как молекулы HLA II экспрессированы только на специализированных — антигенпрезентирующих — клетках и взаимодействуют с CD4⁺ Т-лимфоцитами. Обнаружена связь между элиминацией ВГС и аллельными вариантами генов HLA I: HLA-A*1101, HLA-B*57 и HLA-Cw*0102. Кроме того, некоторые полиморфизмы генов связывают с персистенцией ВГС: HLA-A*2301 и HLA-Cw*04 [34]. Однако последующие исследования не подтвердили эти результаты (за исключением HLA-Cw*0102) [48]. В других работах обнаружены ассоциации между генами HLA I — HLA-B*57 и HLA II — DQB1*0301, DRB1*0101 и DRB1*0301 и элиминацией ВГС у людей, принадлежащих к различным расам [57]. Противоречивость данных, возможно связанная с небольшой выборкой пациентов и различными критериями включения/исключения их в исследование, не позволяет использовать варианты генов HLA в качестве маркеров прогноза течения гепатита С.

Основными эффекторными клетками врожденного иммунного ответа в отношении инфицированных вирусом клеток являются натуральные киллеры (НК-клетки) [7]. Они активируются непосредственно вирусами в результате взаимодействия вирусных частиц с Toll-подобными рецепторами (TLR — Toll-like receptor), либо косвенно через IL-12. НК-клетки не только являются продуцентами IFN γ , но и обладают прямой цитотоксической активностью и играют важную роль в подавлении репликации ВГС. Они способны распознавать измененные HLA I на поверхности инфицированных клеток и осуществлять их киллинг. В работе S.I. Khakoo и соавт. [32] было показано, что разнообразие взаимодействий HLA с рецепторами также может иметь значение при развитии вирусного гепатита С. При наличии гомозиготных аллелей генов ингибиторного рецептора KIR2DL3 НК-клеток и его лиганда HLA-C1 наблюдается более высокая частота спонтанного выздоровления при ХВГС, чем при других комбинациях рецептор—лиганд. Авторы предполагают, что носительство гомозиготы

ТАБЛИЦА. СПИСОК НАИБОЛЕЕ ИССЛЕДОВАННЫХ ОНП-ГЕНОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В РЕГУЛЯЦИЮ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

ОНП	Аллель/ генотип	Эффект	Автор
Гены HLA			
DQB1	0301	Обнаружена связь с элиминацией ВГС в различных популяционных группах	Thio C.L., 2001
DRB1	0101	Ассоциированы с элиминацией ВГС	
DQB1	0501		
DRB1	0301	Связаны с персистенцией ВГС	
DQB1	0201		
B	57	Ассоциированы с элиминацией ВГС	Thio C.L., 2008
Cw	0102		
A	2301	Связаны с персистенцией ВГС	
Cw	04		
IL-10			
rs1800896 (-1082)	G/G	Обнаружена связь с низкой эффективностью противовирусной терапии; чаще встречается у больных ХВГС по сравнению со здоровыми лицами	Абдуллаев С.М., 2008; Afzal M.S., 2011
	G/A	Распространен среди здоровых лиц, по сравнению с больными ХВГС; связан с благоприятным течением ГС у больных	Ge D., 2009
	A/A	Ассоциация с персистенцией ВГС	
(-819)	C/T	Не обнаружено корреляции между генотипами и исходом терапии	Dogra G., 2011; Ishida C., 2011
(-592)	C/A		
(-1087)	A/G		
(-824)	T/C		
IL-28B			
rs12979860	C/C	Является положительным предиктором терапии и элиминации ВГС (1, 2 и 3 генотип ВГС) в различных популяциях людей; чаще встречается у европейцев	Ge D., 2009; Rauch A., 2010; Suppiah V., 2009; Tanaka Y., 2009
rs8099917	T/T	Ассоциирован с благоприятным прогнозом исхода и лечения ХВГС 1 генотипа вируса	Suppiah V., 2009; Tanaka Y., 2009
rs12980275	C/C	Обнаружена связь с благоприятным прогнозом исхода и лечения ХВГС 1 генотипа вируса	Tanaka Y., 2009
IL-12			
1188	A/C	Противоречивые данные. Усиление продукции IL-12, элиминация ВГС Связь с течением ГС не установлена, частота встречаемости — нет достоверных различий	Srinivas S., 2001; Mosbrugger T.L., 2010; Mueller T., 2004
	A/A	Более распространен среди больных ХВГС по сравнению со здоровыми лицами	Houldsworth A., 2005; Yin L.M., 2004
Гены системы интерферона			
IFNA17 +551	T/G	Комплексное включение генов в прогностическую модель для прогнозирования предрасположенности к развитию ХВГС	Новицкий В.В., 2011
OAS1 -1	A/G		
PKR +244	A/G		
IFNG +874	A/T		
IFNG rs2069707 (-764)	G/G	Спонтанное выздоровление при ГС; устойчивый вирусологический ответ; чаще встречается у европеоидов по сравнению с негроидами	Huang Y., 2007

ОКОНЧАНИЕ ТАБЛИЦЫ

ОНП	Аллель/ генотип	Эффект	Автор
TNFα			
-863	A/A	Ассоциирован с элиминацией ВГС у представителей негроидной расы	Thio C.L., 2004; Авдошина В.В., 2006
-863	C/C	Ассоциирован с персистенцией ВГС у представителей негроидной расы	
-308	G/A	Распространен среди пациентов с ХВГС, по сравнению со здоровыми лицами. Ассоциирован с персистенцией ВГС у представителей негроидной расы	
IL-6			
-174	C/G	У пациентов с минимальной и средней степенью активности воспалительного процесса частота встречаемости аллеля С выше, чем G Носительство аллеля G связано с повышением уровня IL-6 в сыворотке крови	Семенова Н.А., 2010

в гене KIR2DL3 приводит к подавлению ингибиторных рецепторов и активации НК-клеток при ВГС-инфекции.

Анализ 1426 ОНП в 112 «генах-кандидатах», вовлеченных в иммунный ответ при ГС, позволил выявить связь между структурой этих генов, спонтанным выздоровлением и персистенцией ВГС [35]. Обнаружено четыре региона генов: TNFSF18 (Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily Member 18 — белок суперсемейства фактора некроза опухоли 18), TANK (TRAF-Associated and NF- κ B Activator — рецепторный фактор TNF, связанный с активатором ядерного фактора каппа В), HAVCR1 (Hepatitis A Virus Cellular Receptor 1 — клеточный рецептор 1 вируса гепатита А) и IL-18BP (IL-18 Binding Protein — белок, связывающий IL-18), которые содержат аллельные варианты, достоверно связанные со спонтанным выздоровлением у людей с вирусным ГС разных этнических групп. Полученные результаты свидетельствуют о том, что вовлеченные в иммунный ответ гены могут являться предикторами спонтанного выздоровления. Однако выявленные генные регионы нуждаются в дальнейшем исследовании для определения конкретных ОНП, сопряженных с течением вирусного ГС.

Среди генетических факторов хозяина у больных вирусным ГС особый интерес представляет изучение влияния ОНП генов цитокинов и хемокинов на восприимчивость организма человека к ВГС и особенности клинического течения заболевания.

Хемотаксические цитокины принадлежат к семейству малых белков, регулирующих направленное движение клеток и иммунный ответ. При ХВГС хемокины продуцируются в печени, вызывая миграцию лейкоцитов, в том числе активированных Т-клеток, с периферии

в печеночную паренхиму. Показано, что полиморфизмы некоторых генов хемокинов и хемокиновых рецепторов ассоциированы с различным течением ГС. Обнаружено, что делеция 5 нуклеотидных оснований в промоторе гена CXCL11 (I-TAC — Interferon-inducible T-cell Alpha Chemoattractant — интерферон-индуцируемый хемоаттрактант Т-клеток) чаще встречается у больных ХВГС по сравнению с контрольной группой практически здоровых людей. Это позволило сделать вывод о связи данного полиморфизма с повышенным риском развития ХВГС [23]. Эта делеция приводит к уменьшению активности промотора гена CXCL11 в присутствии реплицирующегося ВГС в опытах *in vitro* и ослаблению миграции Т-лимфоцитов *in vivo*. Более того, мутация сдвига рамки считывания хемокинового рецептора CCR5- Δ 32 приводит к подавлению экспрессии CCR5 и благоприятствует прогрессированию ХВГС [56]. С другой стороны, обнаружена прямая зависимость между подавлением экспрессии гена CCR5 и уменьшением степени воспаления печени, что можно объяснить снижением миграции реактивных Т-клеток в печень [55]. CCL5 (RANTES — Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted — белок, активирующий Т-клетки, Т-клеточную экспрессию и секрецию) взаимодействует с рецептором CCR5, является хемотаксическим фактором для активированных Т-лимфоцитов, эозинофилов и базофилов и играет роль активатора, рекрутируя иммунные клетки в очаг воспаления. Полиморфизм промотора гена CCL5 (-403) приводит к усилению продукции CCL5 и ассоциирован с уменьшением степени портального воспаления [24]. В данном случае гиперэкспрессия белка CCL5 может приводить либо к шеддингу (слушиванию) рецептора CCR5, либо к ин-

тернализации (поглощению) поверхностного рецептора, что в обоих случаях ведет к уменьшению миграции Т-клеток в очаг воспаления. Подобные мутации, уменьшающие экспрессию хемокиновых рецепторов, свидетельствуют о важной роли этих молекул в развитии внутрипеченочного воспаления в процессе развития ХВГС.

Цитокины — ключевые медиаторы воспалительного процесса и формирования специфического иммунитета, ответственного за естественную элиминацию ВГС. Существенную роль в иммунопатогенезе вирусного ГС играет продукция про- и противовоспалительных цитокинов: $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL-10, IL-4, IL-12 [4]. Полиморфизмы генов цитокинов и их промоторов могут приводить как к модификации конечного продукта, так и к изменению уровня экспрессии самих генов цитокинов, тем самым оказывая влияние на иммунный ответ. При ГС продукция измененных форм цитокинов может привести к развитию хронической инфекции, персистенции ВГС и резистентности к противовирусной терапии [48]. Среди цитокинов в настоящее время наиболее изучены полиморфизмы генов $IFN\gamma$ [28], IL-10 [37], $TNF\alpha$ [49], IL-12 [36] и IL-28 [21].

Известно, что около 80% случаев острого ГС разрешается в хроническую инфекцию [10]. Важнейшую роль в хронизации и прогрессировании ГС играет дисбаланс продукции цитокинов и развитие иммунного ответа в сторону противовоспалительных реакций [4]. Одним из ключевых цитокинов, участвующих в этом процессе, является IL-10 — прототип семейства цитокинов в которое входят: IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28A, IL-28B, IL-29 и несколько вирусных гомологов этих цитокинов. Основные продуценты IL-10 — Т-хелперные клетки II типа (Th2), некоторые типы регуляторных Т-клеток, цитотоксические Т-лимфоциты, В1-лимфоциты, моноциты/макрофаги, дендритные и тучные клетки [7]. IL-10 способствует дифференцировке Th0-лимфоцитов преимущественно в Th2-лимфоциты и реализации гуморальных иммунных реакций. IL-10 ингибирует активацию Th1 и функциональную активность цитотоксических клеток: $CD8^+$ Т-лимфоцитов, НК-клеток, а также стимулирует продукцию коллагена звездчатыми клетками печени, что является одним из ключевых событий в развитии фиброза/цирроза печеночной паренхимы. Он выступает в качестве супрессорного цитокина в отношении воспалительных процессов и адаптивных иммунных реакций клеточного типа. При ХВГС часто отмечается повышение концентрации IL-10 в сыворотке крови больных [14]. Ген IL-10 локализован в 1 хромосоме. Установлено, что полиморфизмы гена IL-10

связаны с течением ГС. Генотип G/G гена IL-10 –1082 (rs1800896) чаще встречается у больных ХВГС по сравнению с группой здоровых людей, среди которых более распространен генотип G/A [8]. При исследовании полиморфизмов гена IL-10 у больных с хроническим гепатитом В и/или С обнаружено, что генотип A/A –1082 присутствует у большей части больных и ассоциирован с персистенцией вируса, в то время как генотип G/A, наоборот, чаще встречается у здоровых и связан с более благоприятным течением заболевания [20]. Таким образом, генотип G/A, может являться маркером резистентности к инфицированию ВГС. При исследовании других одиночных полиморфизмов гена IL-10: –819 C/T (rs1800871), –592 C/A (rs1800872), –1087 A/G и –824 T/C не обнаружено различий частоты встречаемости этих полиморфизмов между больными ХВГС и здоровыми лицами и не выявлено связи между данными полиморфизмами и исходом противовирусной терапии [19, 29].

Провоспалительные цитокины участвуют в запуске специфического иммунного ответа и в эффекторной его фазе, имеют важнейшее значение, особенно на ранних стадиях развития ВГС-инфекции [7]. Одним из основных представителей этой группы является IL-12, играющий важную роль при формировании Th1-ответа, который связывают с элиминацией ВГС. IL-12 представляет собой гетеродимер и включает субъединицы p40 и p35, при этом p40 является функциональной субъединицей. В позиции 1188 3'-нетранслируемого региона (UTR — untranslated region) гена IL-12 p40 (IL-12B) обнаружен ОНП (1188A/C), ассоциированный со многими заболеваниями: ревматоидным артритом, atopическим дерматитом, псориазом и другими [22, 53]. Аллельный вариант гена IL-12B A/C в позиции 1188 приводит к усилению продукции IL-12 [41] и, как правило, встречается в случае спонтанного выздоровления при вирусном ГС, тогда как генотип A/A чаще присутствует у больных ХВГС [58]. Позднее данные о частоте встречаемости генотипа A/A у пациентов с ХВГС были подтверждены другой группой исследователей [27]. Тем не менее, независимые группы ученых не обнаружили достоверных различий между частотой встречаемости тех же генотипов гена IL-12B у больных ХВГС и здоровых лиц и связей между генотипами 1188A/C гена IL-12B, течением и ответом на терапию больных ХВГС [35, 36]. Противоречивость результатов не позволяет использовать данные об аллельных вариантах гена IL-12B в клинической практике.

Основной противовирусной активностью среди цитокинов обладают интерфероны, которые разделяются на три типа: интерфероны I типа, у человека включают $IFN\beta$, $IFN\epsilon$,

IFN κ , IFN ω и 13 вариантов IFN α ; интерфероны II типа также называют IFN γ ; интерфероны III типа известны как IFN λ . Помимо противовирусной активности, IFN γ играет важную регуляторную роль: активирует макрофаги и NK-клетки, регулирует соотношение клеточной и гуморальной составляющих иммунного ответа, приводя к дифференцировке Th в направлении Th1. IFN γ в основном производят Th1, макрофаги и NK-клетки. Полиморфизмов в кодирующих участках гена IFN γ не выявлено, однако описано несколько полиморфизмов в некодирующих участках гена [12]. Обнаружена связь между ОНП в промоторе гена IFN γ G/C rs2069707 (-764) и спонтанным выздоровлением при вирусном ГС, а также с устойчивым противовирусным ответом [28]. Предполагают, что вариант G rs2069707 обладает более высоким сродством к NF- κ B и приводит к усилению активности промотора гена IFN γ . Носительство G аллеля в позиции rs2069707 чаще встречается у представителей европеоидной расы, чем негроидной, и ассоциирован со спонтанным вирусным клиренсом и устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию при ХВГС.

Особый интерес представляет роль регуляторных факторов генов цитокинов, таких как интерферон-стимулирующие гены (ISGs). Установлена корреляция между повышенной экспрессией ISGs в гепатоцитах больных ХВГС до лечения и слабым ответом на противовирусную терапию [42]. Авторы предполагают, что изначально низкий уровень экспрессии ISGs в гепатоцитах до начала лечения при введении экзогенного IFN α значительно возрастает и ведет к устойчивому вирусологическому ответу, в то время как у пациентов с базовым высоким уровнем экспрессии ISGs ответа на введение IFN α не происходит, и это приводит к персистенции вируса. Показана связь между полиморфизмами генов системы интерферона IFNA17, OAS1 (олигоаденилатсинтетазы), PKR (протеинкиназы R), IFNG и течением вирусного ГС. По отдельности полиморфизмы вышеперечисленных генов не могут служить генетическими маркерами предрасположенности к хроническому течению вирусного ГС [6], однако совместное влияние полиморфизмов ISGs на предрасположенность к развитию ХВГС и комплексное включение генов в прогностическую модель значительно улучшает ее качество и увеличивает вероятность верных прогнозов развития ХВГС.

Поиск единичных ОНП не позволяет выявить однозначных предикторов развития вирусного ГС. Подход «ген-кандидат» сфокусирован на одном или нескольких вариантах в области гена, продукт которого вовлечен в патогенез заболевания. Более широкий

взгляд на проблему стал возможен с развитием методов высокопроизводительного генотипирования, где используют сотни и тысячи полиморфных маркеров в рамках одного исследования. Целью полногеномного поиска в ассоциативных исследованиях (Genome-Wide Association Studies, GWAS) является обнаружение ассоциаций между ОНП и характерными чертами заболеваний. Различное течение и ответ на терапию при ГС сделали это заболевание идеальным для GWAS. В 2009–2010 гг. несколько групп исследователей описали связь между нуклеотидными полиморфизмами региона 19q13, где близко расположены гены IL-28A, IL-28B и IL-29, кодирующие цитокины семейства интерферонов III типа (IFN λ), и спонтанным выздоровлением при первичной ВГС-инфекции [40, 51], а также ответом на противовирусную терапию ГС [21, 45, 46].

Первое сообщение в рамках этого исследования опубликовано в 2009 г. D. Ge и коллегами [21]. В работе оценивали результаты противовирусной терапии ХВГС препаратами пегилированного интерферона и рибавирина у 1671 пациента смешанных национальностей (американцев, европейцев, латиноамериканцев и африканцев). В результате были выявлены значимые ассоциации между устойчивым вирусологическим ответом на проводимую терапию и кластером семи полиморфных аллелей гена IL-28B. Наибольшая статистическая значимость ($p = 1,06 \times 10^{-25}$) показана для ОНП rs12979860. ОНП в других генах, ассоциированных с устойчивым вирусологическим ответом на проводимую терапию, не выявлено.

Устойчивый вирусологический ответ у пациентов с гомозиготой С в положении rs12979860 наблюдался в три раза чаще, чем с гомозиготой Т (78 и 28% соответственно), сочетанный генотип Т/С в 38% случаев приводил к устойчивому вирусологическому ответу. Таким образом, аллель С приводит к снижению риска неудачного результата противовирусной терапии ХВГС и является благоприятным. При оценке факторов, играющих роль в элиминации вируса, генотип IL-28B является более существенным, чем уровень вирусной нагрузки, степень фиброза печени или этническая принадлежность [31]. Позднее аналогичные связи между полиморфизмами гена IL-28B и результатами противовирусной терапии ХВГС были обнаружены в различных популяциях людей: японской, австралийской, европейской, афроамериканской и латиноамериканской [40, 45, 46]. Генотип С/С чаще встречается у европейцев, чем у афроамериканцев. Этот факт объясняет различия между частотой встречаемости спонтанного выздоровления в этих группах: 36,4 против 9,3% соответственно [52]. Не остается

сомнений в том, что IL-28В вовлечен в развитие иммунного ответа и играет важную роль в патогенезе и лечении гепатита С.

В 2009 г. обнаружен другой ОНП гена IL-28В — rs8099917, связанный с устойчивым вирусологическим ответом у европейцев [45] и японцев [46]. ОНП rs8099917 локализуется в 8900 п.н. от участка конца транскрипции IL-28В в регионе между генами IL-28А и IL-28В. Показано, что аллель G в положении rs8099917, в отличие от аллеля T, ассоциирован с низким уровнем ответа на противовирусную терапию и является неблагоприятным аллелем. Установлена значимость полиморфизма rs8099917 гена IL-28В при оценке связи с персистенцией ВГС и результатами лечения [40]. Так, у пациентов с гомозиготой G, спонтанное выздоровление и устойчивый вирусный ответ на терапию наблюдаются в два раза реже, чем у пациентов с гомозиготой T. Таким образом, аллель T является протективным для пациентов с ХВГС, обусловленным 1 и 4 генотипами ВГС.

Получены убедительные результаты об ассоциации аллельных вариантов гена IL-28В со спонтанным или опосредованным терапией выздоровлением при гепатите С. Однако понимание всех особенностей молекулярного механизма действия IL-28В в борьбе с ВГС требует дальнейших исследований.

IL-28В относят к интерферонам III типа (IFN λ), включающим: IL-28А, IL-28В и IL-29 [43]. Представители семейства IFN λ функционально сходны с интерферонами I типа, но структурно ближе к семейству IL-10. Рецептор интерферонов III типа состоит из двух субъединиц: β -цепи интерлейкин-10 рецептора (IL-10RB) и α -цепи интерлейкин-28 рецептора (IL-28RA). Взаимодействие лиганда с рецептором приводит к фосфорилированию тирозинкиназы 2 (Тук2) и Янус-киназы 1 (Jak1), затем фосфорилируются белки сигналов трансдукции и активаторы транскрипции (Stat1 и Stat2), которые перемещаются в ядро в комплексе с другими белками и приводят к активации ISGs [47]. В отличие от рецепторов интерферонов I типа, которые представлены на всех клетках, рецепторы интерферонов III типа представлены только на определенных типах клеток: эпителиальных, включая гепатоциты, и не экспрессируются на гемопоэтических клетках.

Интерфероны III типа обладают иммунорегуляторными функциями и противовирусной активностью. В экспериментах *in vitro* установлено, что IFN λ могут подавлять репликацию ВГС независимо от интерферонов I и II типов [33]. IFN λ используют сигнальный путь, отличный от интерферонов I и II типов, и приводят к устойчивому повышению уровня экспрессии ISGs, в то время как IFN α вызывает резкое воз-

растание уровня экспрессии ISGs и быстрое его снижение. Установлено, что IL-29 осуществляет противовирусное действие относительно ВГС, усиливая эффект IFN α [38].

IFN λ участвуют в созревании и дифференцировке клеток иммунной системы, в частности Т-клеток, влияют на продукцию цитокинов и хемокинов. В первую очередь, роль интерферонов III типа заключается в смещении дифференцировки Т-лимфоцитов в сторону Th1 [17, 30]. IFN λ подавляют продукцию IL-4, IL-5 и IL-13 Т-клетками независимо от IL-10 [44], оказывают влияние на секрецию цитокинов и хемокинов мононуклеарными клетками крови, подавляя выработку IL-13 и стимулируя IL-6, IL-8 и IL-10 [30]. Кроме того, IFN λ усиливают продукцию хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11, которые являются хемоаттрактантами для активированных Т-клеток, NK-клеток и макрофагов [39]. Таким образом, IFN λ обладают не только противовирусной активностью, но и играют важную роль в иммунорегуляции.

Тем не менее ответ на вопрос, каким образом варианты гена IL-28В влияют на самопроизвольное или опосредованное лечением выздоровление при гепатите С, пока не найден.

Несмотря на то, что обнаруженные ОНП связаны с геном IL-28В, они не локализируются в регуляторных или кодирующих элементах гена. Наиболее значимый ОНП rs12979860, находится в 3000 п.н. до начала рамки считывания гена IL-28В [21]. В попытке обнаружить функционально значимые полиморфизмы гена авторы секвенировали ген IL-28В у 96 человек и обнаружили два варианта: один в промоторной области, в 37 п.н. от до начала кодона инициации трансляции (rs28416813), второй ОНП (rs8103142), кодирующие замену аминокислоты в гене IL-28В. Однако дальнейшие исследования не выявили какой-либо связи между этими ОНП и результатами противовирусной терапии ХВГС.

Поскольку полиморфизмы rs12979860 и rs8099917 находятся до начала рамки считывания гена IL-28В, возможно, что эти мутации связаны с регуляцией транскрипции. Интересно, что при наличии аллеля G rs8099917 у больных ХВГС в печени наблюдается повышенная экспрессия мРНК ISGs [25] и снижение экспрессии мРНК IL-28В [45, 46]. Таким образом, эти ОНП гена IL-28В влияют на его функциональную активность.

При лечении больных ХВГС препаратами пегилированного интерферона, рибавирина и ингибиторами вирусной протеазы (телапревир) различные аллельные варианты гена IL-28В обуславливали существенную разницу в вирусологическом ответе на терапию, что убедительно было доказано при исследовании вирусной кинетики [16]. Наличие благоприятных

аллелей [Т/Т (rs8099917) или С/С (rs12979860)] являются факторами, связанными с более резким снижением вирусной нагрузки в течение первых дней после начала лечения, по сравнению с пациентами — носителями неблагоприятных аллелей. Дальнейшие исследования показали, что эффективность ингибирования образования вирионов и выхода их из инфицированных клеток в течение первых недель после начала противовирусной терапии была значительно выше у пациентов с генотипом С/С (rs12979860) по сравнению с Т/Т (92 против 72%). Кроме того, концентрация пегилированного интерферона, при которой эффективность ингибирования образования вирионов составляла половину от максимальной, у пациентов с С/С генотипом была ниже, чем у пациентов с Т/Т. Это указывает на то, что С/С аллель дает большую восприимчивость к лечению интерфероном.

Несмотря на наличие большого числа исследований, посвященных поиску взаимосвязи между аллельными вариантами генов цитокинов со спонтанным клиренсом вируса и ответом на противовирусную терапию, до настоящего времени убедительные данные об ассоциации ОНП с особенностями течения ХВГС получены только для малого числа полиморфизмов. Полиморфизмы генов CXCL11 и IL-10 влияют на восприимчивость организма к ВГС. Течение вирусного ГС связывают с аллельными вариантами генов CCR5, IL-10, IFN γ и IL-28B. Предикторами результата противовирусной терапии могут служить ОНП генов IFN γ и IL-28B. Однако в большинстве работ по определению клинической значимости генетического полиморфизма изучаются больные, имеющие дополнительные факторы прогрессирования фиброза печени (в том числе алкоголь) [20], отсутствует оценка влияния на результаты исследования других факторов хозяина и вируса, длительности заболевания, и только в единичных работах проводится анализ комбинации генетических факторов [6]. Таким образом, противоречивость и недостаточность данных затрудняют однозначную интерпретацию результатов, не позволяют использовать их в клинической практике и определяют необходимость дальнейших исследований.

Тем не менее, исследования полиморфизма генов как фактора генетической предрасположенности к вирусным заболеваниям открывают новые горизонты при выявлении групп риска прогрессирования заболевания и выборе «персонализированной» терапии для каждого пациента. Несмотря на определенную фрагментарность наших знаний о влиянии генетических факторов на восприимчивость к вирусным заболеваниям, их течение и лечение, подобные исследования необходимы и лягут

в основу качественного прорыва в области биомедицины. В будущем можно ожидать определения индивидуального прогноза заболевания, выбора тактики ведения больных, а также появление превентивных методов коррекции предрасположенности к широкому спектру заболеваний.

Список литературы

1. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. — СПб.: ООО «Издательство Н-Л». — 2009. — 528 с.
2. Жданов К.В., Гусев Д.А., Сысоев К.А., Якубовская Л.А., Шахманов Д.М., Тотолян А.А. Изучение экспрессии хемокинов и их рецепторов в крови и ткани печени при хронической HCV-инфекции // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2007. — № 6. — С. 3–10.
3. Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С., Сысоев К.А., Якубовская Л.А., Шахманов Д.М., Тотолян А.А. Экспрессия хемокинов и их рецепторов в крови и ткани печени при хроническом гепатите С // Медицинская иммунология. — 2007. — № 4. — С. 379–388.
4. Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Белобородова Е.В. Иммунорегуляторные цитокины и хронизация вирусного гепатита С: клинико-иммунологические параллели // Клини. медицина. — 2005. — № 9. — С. 40–44.
5. Никитин В.Ю., Сухина И.А., Иванов А.М., Арсентьева Н.А., Ширина И.В. Активационные маркеры Т-лимфоцитов у больных хроническим гепатитом С // Росс. алергол. журн. — 2010. — № 5. — С. 208–209.
6. Новицкий В.В., Бычков В.А., Семенова Н.А., Рязанцева Н.В., Клепцова Л.А., Якушина В.Д. Ассоциация полиморфизмов генов системы интерферона OAS-1, OAS-3, PKR и хронического вирусного гепатита С // Медицинская иммунология. — 2011. — № 1. — С. 93–100.
7. Ярилин А.А. Иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 749 с.
8. Afzal M.S., Tahir S., Salman A., Baig T.A., Shafi T., Zaidi N.U., Qadri I. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan // J. Infect. Dev. Ctries. — 2011. — Vol. 5, N 6. — P. 473–479.
9. Ahmad A., Alvarez F. Role of NK and NKT cells in the immunopathogenesis of HCV-induced hepatitis // J. Leukoc. Biol. — 2004. — Vol. 76, N 4. — P. 743–759.
10. Alter H.J., Seeff L.B. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome // Semin. Liver Dis. — 2000. — Vol. 20, N 1. — P. 17–35.
11. Bertolotti A., Maini M.K. Protection or damage: a dual role for the virus-specific cytotoxic T lymphocyte response in hepatitis B and C infection? // Curr. Opin. Immunol. — 2000. — Vol. 12. — P. 403–408.

12. Bream J.H., Carrington M., O'Toole S., Dean M., Gerrard B., Shin H.D. Polymorphisms of the human IFNG gene noncoding regions // *Immunogenetics*. — 2000. — Vol. 51. — P. 50–58.
13. Butera D., Marukian S., Iwamaye A.E., Hembrador E., Chambers T.J., Di Bisceglie A.M., Charles E.D., Talal A.H., Jacobson I.M., Rice C.M., Dustin L.B. Plasma chemokine levels correlate with the outcome of antiviral therapy in patients with hepatitis C // *Blood*. — 2005. — Vol. 106. — P. 1175–1182.
14. Cacciarelli T.V., Martinez O.M., Gish R.G., Villanueva J.C., Krams S.M. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: pre- and posttreatment with interferon alfa // *Hepatology*. — 1996. — Vol. 24. — P. 6–9.
15. Casrouge A., Decalf J., Ahloulay M., Lababidi C., Mansour H., Vallet-Pichard A., Mallet V., Mottez E., Mapes J., Fontanet A., Po S., Albert M.L. Evidence for an antagonist form of the chemokine CXCL10 in patients chronically infected with HCV // *J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 121, N 1. — P. 308–317.
16. Dahari H., Guedj J., Perelson A.S., Layden T.J. Hepatitis C viral kinetics in the era of direct acting antiviral agents and IL-28B // *Curr. Hepat. Rep.* — 2011. — Vol. 10, N 3. — P. 214–227.
17. Dai J., Megjugorac N.J., Gallagher G.E., Yu R.Y., Gallagher G. IFN λ 1 (IL-29) inhibits GATA3 expression and suppresses Th2 responses in human naive and memory T cells // *Blood*. — 2009. — Vol. 113. — P. 5829–5838.
18. Dev A.T., McCaw R., Sundararajan V., Bowden S., Sievert W. Southeast Asian patients with chronic hepatitis C: the impact of novel genotypes and race on treatment outcome // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36. — P. 1259–1265.
19. Dogra G., Chakravarti A., Kar P., Chawla Y.K. Polymorphism of tumor necrosis factor- α and interleukin-10 gene promoter region in chronic hepatitis C virus patients and their effect on pegylated interferon- α therapy response // *Hum. Immunol.* — 2011. — Vol. 72, N 10. — P. 935–939.
20. Gao Q.J., Liu D.W., Zhang S.Y., Jia M., Wang L.M., Wu L.H., Wang S.Y., Tong L.X. Polymorphisms of some cytokines and chronic hepatitis B and C virus infection // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15, N 44. — P. 5610–5619.
21. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shiana K.V., Urban T.J., Heinzen E.L., Qiu P., Bertelsen A.H., Muir A.J., Sulkowski M., McHutchison J.G., Goldstein D.B. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // *Nature*. — 2009. — Vol. 461. — P. 399–401.
22. Hall M.A., McGlinn E., Coakley G., Fisher S.A., Boki K., Middleton D., Kaklamani E., Moutsopoulos H., Loughran T.P. Jr, Ollier W.E., Panayi G.S., Lanchbury J.S. Genetic polymorphism of IL-12 p40 gene in immune-mediated disease // *Genes Immun.* — 2000. — Vol. 1. — P. 219–224.
23. Helbig K.J., George J., Beard M.R. A novel I-TAC promoter polymorphic variant is functional in the presence of replicating HCV in vitro // *J. Clin. Virol.* — 2005. — Vol. 32. — P. 137–143.
24. Hellier S., Frodsham A.J., Hennig B.J., Klenerman P., Knapp S., Ramaley P., Satsangi J., Wright M., Zhang L., Thomas H.C., Thursz M., Hill A.V. Association of genetic variants of the chemokine receptor CCR5 and its ligands, RANTES and MCP-2, with outcome of HCV infection // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 38. — P. 1468–1476.
25. Honda M., Sakai A., Yamashita T., Nakamoto Y., Mizukoshi E. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 139. — P. 499–509.
26. Hoofnagle H.J., Wahed A.S., Brown R.S., Howell C.D., Belle S.H. Early changes in hepatitis C virus (HCV) levels in response to peginterferon and ribavirin treatment in patients with chronic HCV genotype 1 infection // *J. Inf. Dis.* — 2009. — Vol. 199. — P. 1112–1120.
27. Houldsworth A., Metzner M., Rossol S., Shaw S., Kaminski E., Demaine A.G. Polymorphisms in the IL-12B gene and outcome of HCV infection // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2005. — Vol. 25. — P. 271–276.
28. Huang Y., Yang H., Borg B.B., Su X., Rhodes S.L., Yang K., Tong X., Tang G., Howell C.D., Rosen H.R., Thio C.L., Thomas D.L., Alter H.J., Sapp R.K., Liang T.J. A functional SNP of interferon-gamma gene is important for interferon-alpha-induced and spontaneous recovery from hepatitis C virus infection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — Vol. 104. — P. 985–990.
29. Ishida C., Ikebuchi Y., Okamoto K., Murawaki Y. Functional gene polymorphisms of interleukin-10 are associated with liver disease progression in Japanese patients with hepatitis C virus infection // *Intern. Med.* — 2011. — Vol. 50, N 7. — P. 659–666.
30. Jordan W.J., Eskdale J., Srinivas, S., Pekarek V., Kellner D., Rodia M., Gallagher G. Human interferon lambda-1 (IFN λ 1/IL-29) modulates the Th1/Th2 response // *Genes Immun.* — 2007. — Vol. 8. — P. 254–261.
31. Kelly C., Klenerman P., Barnes E. Interferon lambdas: the next cytokine storm // *Gut*. — 2011. — Vol. 60. — P. 1284–1293.
32. Khakoo S.I., Thio C.L., Martin M.P., Brooks C.R., Gao X., Astemborski J., Cheng J., Goedert J.J., Vlahov D., Hilgartner M., Cox S., Little A.M., Alexander G.J., Cramp M.E., O'Brien S.J., Rosenberg W.M., Thomas D.L., Carrington M. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection // *Science*. — 2004. — Vol. 305. — P. 872–874.
33. Marcello T., Grakoui A., Barba-Spaeth G. Interferons alpha and lambda inhibit hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 131. — P. 1887–1898.
34. Migueles S.A., Sabbaghian M.S., Shupert W.L., Bettinotti M.P., Marincola F.M., Martino L., Hallahan C.W., Selig S.M., Schwartz D., Sullivan J., Con-

- nors M. HLA B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2000. — Vol. 97. — P. 2709–2714.
35. Mosbruger T.L., Duggal P., Goedert J.J., Kirk G.D., Hoots W.K., Tobler L.H., Busch M., Peters M.G., Rosen H.R., Thomas D.L., Thio C.L. Large-Scale candidate gene analysis of spontaneous hepatitis C virus clearance // *J. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 201, N 9. — P. 1371–1380.
 36. Mueller T., Mas-Marques A., Sarrazin C., Wiese M., Halangk J., Witt H., Ahlenstiel G., Spengler U., Goebel U., Wiedenmann B., Schreier E., Berg T. Influence of interleukin 12B (IL-12B) polymorphisms on spontaneous and treatment-induced recovery from hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 41. — P. 652–658.
 37. Oleksyk T.K., Thio C.L., Truelove A.L., Goedert J.J., Donfield S.M., Kirk G.D., Thomas D.L., O'Brien S.J., Smith M.W. Single nucleotide polymorphisms and haplotypes in the IL-10 region associated with HCV clearance // *Genes Immun.* — 2005. — Vol. 6. — P. 347–357.
 38. Pagliaccetti N.E., Eduardo R., Kleinstein S.H., Mu X.J., Bandi P., Robek M.D. Interleukin-29 functions cooperatively with interferon to induce antiviral gene expression and inhibit hepatitis C virus replication // *J. Biol. Chem.* — 2008. — Vol. 283. — P. 30079–30089.
 39. Pekarek V., Srinivas S., Eskdale J., Gallagher G. Interferon lambda-1 (IFNlambda1/IL-29) induces ELR(-) CXC chemokine mRNA in human peripheral blood mononuclear cells, in an IFNgamma-independent manner // *Genes Immun.* — 2007. — Vol. 8. — P. 177–180.
 40. Rauch A., Kotalik Z., Descombes P., Cai T., Di Iulio J. Genetic variation in IL-28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138, N 4. — P. 1338–1345.
 41. Seegers D., Zwiars A., Strober W., Pena A.S., Bouma G. A TaqI polymorphism in the 3'UTR of the IL-12 p40 gene correlates with increased IL-12 secretion // *Genes Immun.* — 2002. — Vol. 3. — P. 419–423.
 42. Shackel N.A., McCaughan G.W. Intrahepatic interferon-stimulated gene responses: can they predict treatment responses in chronic hepatitis C infection? // *Hepatology*. — 2007. — Vol. 46. — P. 1326–1328.
 43. Sheppard P., Kindsvogel W., Xu W. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R // *Nat. Immunol.* — 2003. — Vol. 4. — P. 63–68.
 44. Srinivas S., Dai J., Eskdale J., Gallagher G.E., Megjugorac N.J., Gallagher G. Interferonlambda1 (interleukin-29) preferentially down-regulates interleukin-13 over other T helper type 2 cytokine responses in vitro // *Immunology*. — 2008. — Vol. 125. — P. 492–502.
 45. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G., Berg T., Weltman M., Abate M.L., Bassendine M., Spengler U., Dore G.J., Powell E., Riordan S., Sheridan D., Smedile A., Fragomeli V., Müller T., Bahlo M., Stewart G.J., Booth D.R., George J. IL-28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy // *Nat. Genet.* — 2009. — Vol. 41. — P. 1100–1104.
 46. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., Kurosaki M., Matsuura K. Genome-wide association of IL-28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C // *Nat. Genet.* — 2009. — Vol. 41. — P. 1105–1109.
 47. Taniguchi T., Ogasawara K., Takaoka A. IRF family of transcription factors as regulators of host defense // *Annu. Rev. Immunol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 623–655.
 48. Thio C.L. Host genetic factors and antiviral immune responses to hepatitis C virus // *Clin. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 12. — P. 713–725.
 49. Thio C.L., Goedert J.J., Mosbruger T.L., Vlahov D., Strathdee S.A., O'Brien S.J., Astemborski J., Thomas D.L. An analysis of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms and haplotypes with natural clearance of hepatitis C virus infection // *Genes Immun.* — 2004. — Vol. 5. — P. 294–300.
 50. Thio C.L., Thomas D.L., Goedert J.J., Vlahov D., Nelson K.E., Hilgartner M.W., O'Brien S.J., Karacki P., Marti D., Astemborski J., Carrington M. Racial differences in HLA class II associations with hepatitis C virus outcomes // *J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 184. — P. 16–21.
 51. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P., Qi Y., Ge D., O'Huigin C., Kidd J., Kidd K., Khakoo S.I., Alexander G., Goedert J.J., Kirk G.D., Donfield S.M., Rosen H.R., Tobler L.H., Busch M.P., McHutchison J.G., Goldstein D.B., Carrington M. Genetic variation in IL-28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus // *Nature*. — 2009. — Vol. 461. — P. 798–801.
 52. Thomas D.L., Astemborski J., Rai R.M., Anania F.A., Schaeffer M., Galai N., Nolt K., Nelson K.E., Strathdee S.A., Johnson L., Laeyendecker O., Boitnott J., Wilson L.E., Vlahov D. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors // *JAMA*. — 2000. — Vol. 284, N 4. — P. 450–456.
 53. Tsunemi Y., Saeki H., Nakamura K., Sekiya T., Hirai K., Fujita H., Asano N., Kishimoto M., Tanida Y., Kakinuma T., Mitsui H., Tada Y., Wakugawa M., Torii H., Komine M., Asahina A., Tamaki K. Interleukin-12 p40 gene (IL-12B) 3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris // *J. Dermatol. Sci.* — 2002. — Vol. 30. — P. 161–166.
 54. Viral hepatitis selected issues of pathogenesis and diagnostics / Ed. by Mukomolov S.L. — Intechweb.org., 2011. — 152 p.
 55. Wald O., Pappo O., Ari Z.B., Azzaria E., Wiess I.D., Gafnovitch I., Wald H., Spengler U., Galun E., Peled A. The CCR5Delta32 allele is associated with reduced liver inflammation in hepatitis C virus infection // *Eur. J. Immunogenet.* — 2004. — Vol. 31, N 6. — P. 249–252.
 56. Woitas R.P., Ahlenstiel G., Iwan A., Rockstroh K., Brackmann H.H., Kupfer B., Matz B., Offergeld R.,

- Sauerbruch T., Spengler U. Frequency of the HIV-protective CC chemokine receptor 5-Delta32/Delta32 genotype is increased in hepatitis C // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 122. — P. 1721–1728.
57. Yee L.J. Host genetic determinants in hepatitis C virus infection // *Genes Immun.* — 2004. — Vol. 5. — P. 237–245.
58. Yin L.M., Zhu W.F., Wei L., Xu X.Y., Sun D.G., Wang Y.B. Association of interleukin-12 p40 gene 3'-untranslated region polymorphism and outcome of HCV infection // *World J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 10. — P. 2330–2333.
59. Zeremski M., Markatou M., Brown Q.B., Dorante G., Cunningham-Rundles S., Talal A.H. Interferon gamma-inducible protein 10: a predictive marker of successful treatment response in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* — 2007. — Vol. 45. — P. 262–268.