



УДК 616.36-002.2-08:612.017

Ю. І. Бажора, д-р мед. наук, проф.,
К. М. Усиченко, канд. мед. наук

ВПЛИВ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ПЕРЕБІГ ТА НАСЛІДКИ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С І ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.36-002.2-08:612.017

Ю. І. Бажора, К. М. Усиченко

ВПЛИВ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ПЕРЕБІГ ТА НАСЛІДКИ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С І ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

В огляді вітчизняної та іноземної літератури за останні 5 років представлені результати останніх досліджень процесів міжклітинної взаємодії імунікомпетентних клітин при хронічних гепатитах В та С, опосередкованих цитокінами. Розглянуті дані про функціональний поліморфізм генів цитокінів та їх рецепторів при різних соматичних захворюваннях, можливість зв'язку алельного поліморфізму генів цитокінів та тяжкості й наслідками вірусних гепатитів.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит, цитокіни, алельний поліморфізм генів.

UDC 616.36-002.2-08:612.017

Yu. I. Bazhora, K. M. Usychenko

THE INFLUENCE OF GENETIC FACTORS ON CLINICAL COURSE AND OUTCOMES OF CHRONIC HEPATITIS C AND B

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The review of the national and foreign literature over the past 5 years describe the results of researches of processes intercellular interactions of immune cells in chronic hepatitis B and C, mediated by cytokines. There are data on functional polymorphism of cytokine genes and their receptors in various somatic diseases and the possibility of connection allelic polymorphism of cytokine genes and the severity and outcomes of viral hepatitis.

Key words: chronic viral hepatitis, cytokines, allelic polymorphisms of genes.

Вірусні гепатити С і В і досі залишаються однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я як у світі, так і в Україні. Це пов'язано, насамперед, зі значним поширенням HCV-інфекції, що становить від 169,7 до 500–700 млн населення земної кулі. За даними різних авторів, нині реєструється 250–400 млн осіб, хронічно інфікованих вірусом гепатиту В. Актуальність проблеми пов'язана і з можливими наслідками хронічних вірусних гепатитів [1; 2].

Сьогодні доведено, що хронічна HCV-інфекція призводить до прогресуючого запалення печінки, у 20–30 % спостерігається прогресування цирозу печінки з подальшою декомпенсацією або формуванням гепатоцелюлярної карциноми [3–5].

Установлено, що у хворих на HBV у 70–90 % випадків розвиток гепатоцелюлярної карциноми можливий на стадії до розвитку цирозу печін-

ки [6]. Показано, що у пацієнтів з коінфекцією (HBV + HCV) відзначається значне зростання ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми [7].

На теперішній час комбінована терапія пегільованим інтерфероном і рибавирином застосовується для лікування хворих на хронічний гепатит С (ХГС) у багатьох країнах і вважається «золотим стандартом». Сучасна стратегія лікування заснована на генотипі та вірусологічній відповіді у процесі лікування. При цьому стійка вірусологічна відповідь спостерігається в 42–79 % хворих із генотипом 1 та у 76–95 % — з генотипом 2 і 3 [4; 8].

Однак можливість призначення протівірусних препаратів обмежена різними протипоказаннями, значними побічними ефектами (анемія, тромбоцитопенія, депресія), а також високою вартістю лікарських засобів.

Крім того, протівірусна терапія у хворих на ХГС виявляється неефективною майже у 40 %

випадків. Розробляються нові підходи до призначення протівірусної терапії при HCV: додавання до стандартної терапії препаратів прямої протівірусної дії (боцепревір, даклатасвір, софосбувір). Проте такий підхід до лікування може сприяти збільшенню кількості побічних ефектів і економічних витрат. При цьому генетичні мутації можуть призводити до лікарської стійкості [9; 10].

Гетерогенність відповіді на протівірусну терапію у хворих на ХГС спричинює необхідність пошуку прогностичних факторів відповіді на лікування [11; 12].

Сучасні міжнародні рекомендації з лікування хворих на хронічний гепатит В (ХГВ) склали, враховуючи роль вірусного навантаження при прогресуванні захворювання у цироз печінки і гепатоцелюлярну карциному. При цьому рекомендується терапія пегільованим інтерфероном з чітко визначеною тривалістю дії та сучасні аналоги нуклеозидів (телбівудин, ламівудин, ентекавір), що здатні тривало і стійко блокувати реплікацію вірусу гепатиту В. Однак ще не достатньо вивчений вплив протівірусної терапії на прогресування фіброзу печінки і формування гепатоцелюлярної карциноми. Істотні недоліки інтерферонотерапії — багато протипоказань, протівірусний ефект ламівудину, обмежений розвитком лікарської резистентності вірусу в результаті утворення мутантних штамів [13; 14].

Нині увага дослідників направлена на вивчення генетичних факторів, які визначають характер взаємодії збудника і макроорганізму, впливають на хронізацію процесу при HCV- і HBV-інфекції. Актуальним питанням є виявлення генетичних маркерів, пов'язаних з індивідуальною реактивністю організму на вплив вірусів гепатиту В і С, які дозволяють прогнозувати швидкість прогресування фіброзу і стійкість відповіді на протівірусну терапію [5; 12].

Відомо, що на ефективність лікування ХГС і ХГВ впливають як фактори людського організму, так і властивості вірусу (рис. 1).

Сучасні наукові дослідження спрямовані на вивчення комбінації різних генетичних факторів людського організму і вірусів, що впливають на прогресування фіброзу печінки, формування стійких вірусологічної та біохімічної відповідей на лікування, імовірність виникнення побічних ефектів при лікуванні.

Установлено, що імунна система перебуває під контролем двох основних рівнів генетичної регуляції: генів гістосумісності (HLA-система), а також поліморфних генів цитокінів і їх рецепторів [15].

Д. В. Донцов і співавт. зазначають, що при вивченні особливостей розподілу лейкоцитарних антигенів у хворих на ХГС із мінімальною вираженістю фіброзу найбільш значущі асоціації були виявлені за HLA-антигенами A28, B35, B40. Це свідчить про імуногенетичну детермінованість

різних варіантів перебігу хронічної HCV-інфекції та її наслідків. При цьому присутність у фенотипі збудника HCV окремих антигенів може значно підвищити ризик швидкого фіброгенезу з розвитком цирозу печінки [16].

Також виявлено, що алельний варіант HLA-DRB1*04, а також DRB1*01a*03 асоціюється зі спонтанним очищенням організму від HCV-віремії. Алель гена DR2 і DR11 асоційований з гепатитом В [6; 17; 18].

Сьогодні вивчається ще один рівень генетичного контролю варіабельності функціонування імунної системи, антигенспецифічної регуляції імунної відповіді — гени цитокінів. Показано, що рівень продукції цитокінів та їх антагоністів, експресія рецепторів до того чи іншого цитокіну визначаються успадкованим конкретним індивідуумом набором алельних варіантів генів цитокінів і генів їх рецепторів [15; 17; 18].

Показана асоціація заміни одиночних нуклеотидів (SNP) у генах інтерлейкінів (IL-1a, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12β, IFN-α, TNF-α і TGF-β) з характером перебігу і наслідками різних інфекційних захворювань, у тому числі патології печінки різної етіології [19; 20].

Отже, SNP у генах різних цитокінів та їх рецепторів можуть локалізуватися як у кодуючій, так і в промоторній (регуляторній) частині гена. Наявність SNP у кодуючій частині може призводити до змін амінокислотної послідовності білкового продукту та його біологічного ефекту. Наявність SNP у регуляторній частині гена може викликати зміну рівня його експресії, кількості продукту (білка), що впливає на характер імунної відповіді [18; 19].

Проте вивчення поліморфізму генів цитокінів не обмежується визначенням одиноких SNP і навіть комбінацією поліморфізму кількох ге-

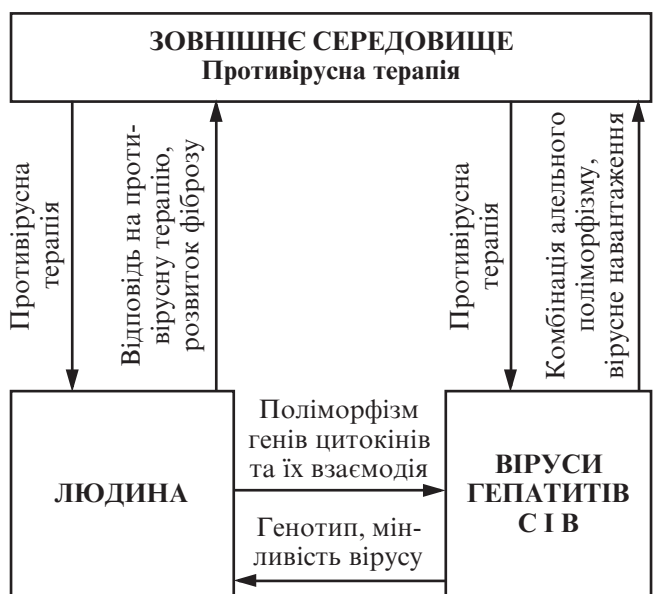


Рис. 1. Молекулярно-генетична взаємодія в системі «людина — віруси — зовнішнє середовище»

нів. Нині дослідження спрямовані на вивчення генетичних факторів хазяїна і прогресування фіброзу печінки; генетичних варіантів як предикторів визначення прогресування фіброзу; генетичних варіантів хазяїна HCV як предикторів маркерів відповіді на протівірусну терапію. У клінічній практиці мають значення генетичні дослідження, які вивчають поліморфізм генів цитокінів і побічні ефекти при терапії ХГС, зв'язок генетичного поліморфізму і холестазу, а також асоціацію генетичного поліморфізму і стеатозу [21; 22].

Особливий інтерес становить вивчення у хворих на ХГВ і ХГС транскрипційного контролю гена IL-10, оскільки саме IL-10 виконує основну роль у регуляції запальної реакції та імунної відповіді як продукт Th2-клітин. Також IL-10 інгібує синтез цитокінів, що продукуються Th1, як-от: IFN- γ , IL-2, TNF, IL-1, IL-6 [23, 24] (рис. 2).

Ген IL-10 відрізняється високим ступенем поліморфізму. У гені ідентифіковано більше 100 поліморфних локусів, які локалізовані в екзонах, інтрони і ділянки промотору [20; 23].

Установлена залученість поліморфізмів гена IL-10 (-592 A/C, -1082 G/A, -819 T/C) щодо схильності до гепатиту С, а також відповіді на протівірусну терапію і результат захворювання [5; 23; 24].

На думку деяких авторів, виявлення алельних поліморфізмів IL-4 дозволяє судити про активність хронічного гепатиту та його перехід у цироз печінки. При цьому спостерігається збільшення концентрації цитокінів Th2-типу IL-4, IL-10, IL-1 β , TNF у сироватці крові хворих на ХГВ і ХГС, що дозволяє використовувати їх як маркери переходу цього захворювання у цироз печінки [25].

Відомо, що інтерлейкіни не тільки залучені до формування імунної відповіді, а й впливають на метаболізм і активність ферментів, що беруть участь у процесі утворення колагену в печінці. Синтез протеолітичного ферменту колагенази контролюється IL-6, IL-1, IL-10, IFN- α і - β , TNF, а його пригнічення — IL-4, IL-11, IL-13 [26].

Дефіцит IL-4 сприяє інтенсифікації запальних реакцій, активації апоптозу мононуклеарних клітин і гепатоцитів та, як наслідок, прогресуванню

процесу. Імовірно, структурний поліморфізм у ділянці промотору відбивається на специфічності зв'язування факторів транскрипції. Це може впливати на кількість кінцевого продукту гена і на специфічність клітинних реакцій [19; 25].

Фактором диференціювання В-клітин є IL-6, що сприяє дозріванню В-лімфоцитів в антитілопродукуючі клітини. Він індукує синтез білків гострої фази, бере участь у регуляції процесів проліферації епітеліальних клітин жовчних проток, печінки, формуванні гранульом і розвитку фіброзу печінки [20].

Досліджена функціональна активність IL-6 у процесі хронічної HCV-інфекції. Установлений зв'язок наявності алеля G поліморфного варіанта -174 C/G промоторного регіону IL-6 з активністю запального процесу в печінці при HCV-інфекції [21; 27; 28].

Один із центральних цитокінів імунної відповіді — IFN- γ , який регулює експресію більше 500 генів, бере участь у захисті від вірусів і бактерій, апоптозу, а також у регуляції клітинного циклу і запалення. Прозапальний цитокін IFN- γ продукується активованими Т-лімфоцитами і природними кілерами. Є відомості щодо асоціації поліморфізму рецепторів IFN- γ з фіброзом печінки у хворих на ХГС [29].

Причини, які призводять до різної швидкості формування фіброзу печінки у хворих на ХГС і ХГВ остаточно не вивчені. Можливо, у розвитку фіброгенезу істотне значення мають генетичні фактори як вірусів гепатитів С і В, так і самого хворого [21; 26]. При цьому найбільш імовірним видається, що на перебіг та наслідки ХГС і ХГВ впливає наявність поліморфізму в кількох генах.

Відомо, що TNF- α — це багатофункціональний цитокін, який регулює процеси запалення, стимулює фагоцитарну і цитотоксичну активність Т-лімфоцитів, активність Т-хелперів, бере участь у регуляції апоптозу [5; 22; 27].

Цитокін TGF- β — центральний компонент системи росту гепатоцитів, формування фіброзу та контролю апоптозу. Крім того, TGF- β інгібує активність натуральних кілерів та продукцію IFN- γ і IL-12. Він відіграє провідну роль у проліферації фібробластів, їх хемотаксису, продукції

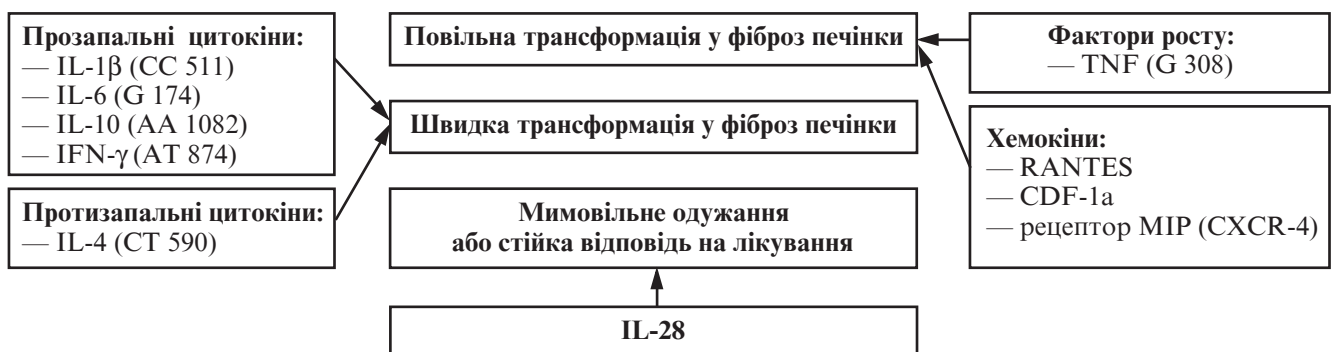


Рис. 2. Вплив поліморфізму генів цитокінів на процеси фіброгенезу при хронічному гепатиті С

матриксу, формуванні гранулярної тканини і скороченні колагену. Зв'язування TGF- β із гетеродимерним рецептором веде до ініціації ряду сигнальних шляхів. Синтезується ряд профібробластичних цитокінів: CTGF7, EGF, IL-1f. Також TGF- β підсилює синтез колагену I і III типу, інгібітора металопротеаз (TIMP-1) та пригнічує синтез металопротеаз, що руйнують колаген [30].

Важливе значення у протиінфекційному та протипухлинному захисті організму має IL-18 — один з основних імунорегуляторних цитокінів, який індукує продукцію IFN- γ . Для гена IL-18 виявлено 9 алельних варіантів, для IL-18, що зв'язує білок, — близько 11 алельних варіантів [31].

Стан системи хемокінів є важливим патогенетичним фактором, що забезпечує адекватну реакцію організму людини на персистенцію HCV. Хемокіни забезпечують залучення лейкоцитів різних класів в осередок запалення. Хемокіни синтезуються Т-лімфоцитами, НК-клітинами і діють досить вибірково тільки на Т-лімфоцити.

Увагу дослідників привертають рецептори хемокінів. К. В. Жданов і співавт. установили, що ступінь ушкодження печінкової паренхіми зумовлена внутрішньопечінковою експресією мРНК МРСР-1, а також вираженістю синтезу мРНК хемокінових рецепторів (CCr1, CCr2, CCr3, CCr5) імункомпетентними клітинами периферичної крові [32].

Показана біологічна роль інтерферону λ -3, який має структурну схожість із молекулами сімейства IL-10. Однак, на відміну від IFN- α і IL-10, рецептори IFN- λ експресуються переважно на епітеліальних клітинах, у тканині печінки і периферичних мононуклеарних клітинах [21].

У роботах деяких авторів вивчено 10 різних поліморфізмів гена IL-28. Показано, що варіант rs12972860 є найсильнішим предиктором SNP для вірусологічної відповіді у хворих на ХГС із генотипом 1 при лікуванні «золотим стандартом» [33; 34].

Зміни в кластері генів цитокінів (IL-28A, IL-28B і IL-29), локалізованих на 19-й хромосомі, є основним чинником, що визначає особливості противірусного захисту організму. При цьому найбільше значення має поліморфізм у регіоні, який приймає до гена IL-28B.

IL-28B — це IFN- λ -3, який є лігандом цитокінового рецептора II класу. Установлено, що ці ліганди активують синтез 2,5-олігоаденілат-синтетази, запускають JAK-STAT сигнальний каскад, активують ендонуклеази. Це стимулює утворення ферменту протейнінази, який блокує синтез вірусних білків.

Зафіксовано, що у носіїв алеля rs12979860 C/C удвічі підвищується ймовірність позитивної відповіді на лікування інтерфероном і рибавірином. При цьому алель C/C виявляється, в основному, серед осіб зі спонтанним дозволом інфекції, а

алель rs8099917 асоційований із низьким рівнем відповіді на терапію інтерфероном і рибавірином [21].

Основою для персоніфікованого підходу до лікування хворих на ХГС є визначення відповідності між поліморфізмом IL-28, наявністю або відсутністю у них швидкої вірусологічної відповіді на протівірусну терапію. До того ж під час прогнозування ефективності протівірусної терапії ХГС доцільно поєднувати генетичні дослідження з імунологічними даними [35].

Вивчається низка ключових шляхів регуляції проходження внутрішньоклітинних сигналів. До них належить і ядерний фактор NF- κ B, який бере участь у регуляції транскрипції великої кількості генів, залучених до контролю над імунними та запальними реакціями, загибелі та проліферації клітин [29; 36].

Ядерний фактор NF- κ B — це молекулярна ланка, що з'єднує запальні, імунні, захисні й метаболічні реакції, які відбуваються у печінці та є одним з найважливіших патогенетичних механізмів, які призводять до розвитку неалкогольного стеатогепатиту та гепатоцелюлярної карциноми [37].

Активоване NF- κ B ініціює запалення і тканинне ушкодження за допомогою індукції експресії прозапальних медіаторів і ефекторних молекул.

Однак NF- κ B захищає клітини від цитокін-індукованої смерті за допомогою регуляції генів, що забезпечують антиапоптичну й антиоксидантну функції. Сумарний ефект активації NF- κ B — у патогенезі обох видів активності та може мати різне значення в різних типах клітин і тканин.

Таким чином, вивчення поліморфізму генів цитокінів не обмежується визначенням окремих SNP і навіть комбінацією поліморфізму кількох генів з обстеженням етнічно однорідної групи.

На теперішній час дослідження поліморфізму генів цитокінів проводять у таких напрямках:

— генетичні варіанти хазяїна як предиктори маркерів на терапевтичну відповідь проведеного протівірусного лікування хронічних вірусних гепатитів;

— спонтанне очищення від HCV і вірусна кінетика;

— дослідження кореляції поліморфізму IL-28 з експресією гена інтерферону ISG;

— вивчення у клінічній практиці поліморфізму гена IL-28 і тривалості лікування;

— дослідження поліморфізму генів і побічні ефекти під час терапії ХГС;

— асоціація генетичного поліморфізму з холестазом і стеатозом печінки;

— особлива увага приділяється вивченню генетичних варіантів як предикторів визначення прогресування фіброзу печінки.

Отже, практичне застосування вивчення поліморфізму генів цитокінів — це їх значущість як

генетичних маркерів індивідуальних особливостей під час перебігу хронічних вірусних гепатитів і визначення прогнозу захворювання.

Слід зазначити, що регуляторні механізми взаємодії різних сигналів як результат поліморфізму спектра генів вивчені недостатньо. Одним з таких механізмів є BMP/SMAD-сигнальний шлях.

Білок SMAD7 належить до суперсімейства TGF-лігандів (трансформуючий фактор росту). Як і багато членів сімейства TGF, SMAD7 бере участь у регуляції клітинної сигналізації, проліферації, диференціації та апоптозу клітин. Показано, що SMAD7 інгібує TGF- β -сигналізацію, а також індукує інші стимули: епідермальний фактор росту (EGF), IFN- γ , TNF- α . У зв'язку з цим SMAD7 може утворювати перехресні переходи між TGF та іншими сигнальними шляхами [38].

Геном людини містить 28 генів — членів цього сімейства, включаючи ізоформи TGF- β і BMP-протеїни. Сигнали цих протеїнів стимулюють утворення комплексів I та II типів рецепторів серин-треонінових кіназ. У дослідженнях деяких авторів наголошується, що взаємодія між рецепторами суперсімейства TGF- β і SMAD-протеїнами є найважливішим регуляторним механізмом [39] (рис. 3).

SMAD-фосфорегуляція активується TGF- β -рецепторним комплексом та ініціює сигнал трансдукції TGF- β . Мутації в гені SMAD є причиною сприйнятливості до колоректального раку 3-го типу й одним із найважливіших чинників зростання раку підшлункової залози [40; 41].

У літературі є поодинокі дані щодо зв'язку SMAD-протеїнів і потенційного механізму прогресування фіброзу печінки, індукованого HBV. Крім цього, SMAD7 гальмує шлях EGF-сигналізації, тому може відігравати роль у запобіганні метастазуванню (рак молочної залози, рак яєчників).

Знання механізмів дії модуляторів центральних ЯР/КоР-залежних шляхів дозволяє проана-

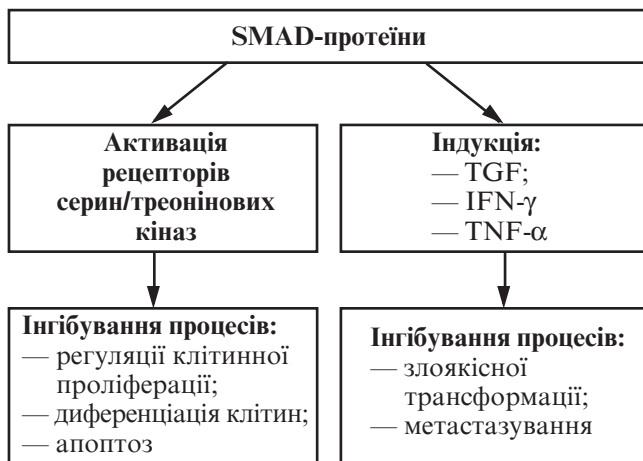


Рис. 3. Патогенетичне значення SMAD-сигнального шляху при хронічному гепатиті С

лізувати їх як проблему прогресування хронічних вірусних гепатитів у фіброз, цироз або стеатоз.

Під регульованим впливом IFN I і II типів індукується синтез різноманітних білків, які забезпечують протівірусні ефекти — дцРНК-залежні протеїнкінази та ін. Активна PKR фосфорилує зв'язаний із рибосомою білок P1 і α -субодиницю eIF-2, що зумовлює супресію синтезу протеїнів, у тому числі вірусних протеїнів. Загальна супресія протеїнового синтезу може призвести до апоптотичної загибелі клітини, PKR фосфорилує інгібітор фактора транскрипції NF- κ B.

Незважаючи на певні успіхи, досягнуті в лікуванні ХГС і ХГВ, існує безліч актуальних проблем: стійкість деяких варіантів HCV-інфекції до протівірусних препаратів, висока вартість протівірусної терапії. Упровадження сьогодні потрійної схеми протівірусної терапії істотно підвищує її ефективність, проте й збільшується ймовірність побічних ефектів.

З практичної точки зору, видається важливим пошук медіаторів фіброгенезу, розробка прогностичних моделей ризику розвитку фіброзу і гепатокарциноми на основі моделі міжгенної взаємодії.

Таким чином, гетерогенність відповіді на протівірусну терапію, а також можливе прогресування хронічних вірусних гепатитів у цироз печінки і подальше формування гепатокарциноми викликає необхідність пошуку генетичних маркерів для визначення прогнозу захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Клініко-епідеміологічні характеристики хронічної форми HCV-інфекції* / В. М. Козько, Н. В. Анциферова, Г. О. Соломенник [та ін.] // Гепатологія. – 2012. – № 4. – С. 77–83.
2. *Кучерявий Ю. А.* Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома — звенья одной цепи / Ю. А. Кучерявый, Н. Ю. Стукова, М. Л. Ахтаева // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 5. – С. 7.
3. *Косаговская И. И.* Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов с парентеральным механизмом передачи / И. И. Косаговская, Е. В. Волчкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 1. – С. 28–39.
4. *Полиморфизм генів інтерлейкіна-28В і клінічне значення його виявлення у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом* / В. М. Мицура, Е. В. Воропаєв, О. В. Осипкіна, С. В. Жаворонок // Лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 86–97.
5. *Аналіз впливу генетичних факторів вірусу гепатита С і поліморфізму генів інфікованих людей на розвиток фіброзу печінки* / Л. И. Николаева, А. В. Колотвин, Л. М. Самоходская [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 5. – С. 7–13.
6. *Бакулин И. Г.* Лечение больных с циррозом печени HBV-этиологии: успехи, нерешенные вопросы / И. Г. Бакулин, Т. Ю. Хайменова, И. О. Сидорова // Терапевтический архив. – 2013. – № 12. – С. 114–118.
7. *Особенности сочетанного (HBV/HCV-инфекция) вирусного поражения печени* / И. В. Маев, И. Н. Никушкина, А. А. Самсонов, А. Г. Аксельрод // Терапевтический архив. – 2008. – № 2. – С. 57–68.

8. *Полиморфизм гена IL-28В как предиктор ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С* / Т. В. Симанкова, И. В. Гармаш, О. С. Аришева, Н. В. Манухина // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – № 21. – С. 1–6.
9. *Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С* / В. Т. Ивашкин, Н. Д. Ющук, М. В. Маевская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. – 2013. – № 23. – С. 41–70.
10. *Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С* / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. А. Морозова, Е. О. Люсица // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. – 2012. – № 1. – С. 36–44.
11. *Бацких С. Н.* Два пути к одной цели: новые стратегии противовирусной терапии хронического гепатита С / С. Н. Бацких // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. – 2012. – № 6. – С. 22–26.
12. *Мороз Л. В.* Иммуногенетичний профіль у хворих на хронічний гепатит С / Л. В. Мороз, І. В. Яцик // Гепатологія. – 2011. – № 2. – С. 28–33.
13. *Новые аналоги нуклеозидов и нуклеотидов в лечении хронического гепатита В* / Д. Т. Абдурахманов, Т. Н. Лопаткина, Т. М. Игнатова [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – № 4.
14. *Эффективность противовирусной терапии аналогами нуклеозидов при хроническом гепатите В* / Е. В. Эсауленко, О. Е. Никитина, Е. А. Порецкова [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – № 5. – С. 21–25.
15. *Разработка методов для проведения широкомасштабных исследований полиморфизма генов, регулирующих различные компоненты иммунного ответа* / И. В. Сергеев, М. Р. Хаитов, Д. Ю. Трофимов [и др.] // Физиология и патология иммунной системы. – 2009. – № 4. – С. 21.
16. *Донцов Д. В.* Ассоциации HLA-антигенов с различными вариантами течения хронического гепатита С / Д. В. Донцов, Е. Б. Романова, Ю. М. Амбалов // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10/11. – С. 20–26.
17. *Пальцев М. А.* Иммуногенетика человека и биобезопасность / М. А. Пальцев, Р. М. Хаитов, Л. П. Алексеев. – М. : Медицина, 2009. – 256 с.
18. *Полиморфизм генов цитокинов как один из факторов демографической структуры европеоидного населения Сибири* / В. И. Коненков, В. Ф. Прокофьев, А. В. Шевченко [и др.] // Иммунология. – 2011. – № 2. – С. 60–64.
19. *Полиморфизм одиночных нуклеотидов в генах цитокинов и их рецепторов: биологический эффект и методы идентификации* / Д. Д. Абрамов, И. А. Кофнади, К. В. Уткин [и др.] // Иммунология. – 2011. – № 5. – С. 275–278.
20. *Полиморфизм генов-модификаторов иммунного ответа при заболеваниях печени различной этиологии* / И. А. Гончарова, Гамаль Абд Эль Азиз Наср, Е. В. Белобородова [и др.] // Медицинская генетика. – 2010. – № 12. – С. 20–24.
21. *Rau M.* Host Genetic Variants in the Pathogenesis of Hepatitis C / M. Rau, K. Baur, A. Geier // Viruses. – 2012. – N 4. – P. 3281–3302.
22. *Ивашкин В. Т.* Фиброз печени / В. Т. Ивашкин, Ч. С. Павлов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 168 с.
23. *Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan* / Muhammad Sohail Afzal, Sadia Tahir, Amna Salman [et al.] // J. Infect. Dev. Ctries. – 2011. – Vol. 5 (6). – P. 473–479.
24. *Кетлинский С. А.* Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : ФОЛИАНТ, 2008. – С. 550.
25. *Генетические факторы подверженности к хронизации вирусного гепатита и фиброзу печени* / И. А. Гончарова, Е. В. Белобородова, М. Б. Фрейдин [и др.] // Молекулярная биология. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 238–241.
26. *Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection* / E. Patin, Z. Kutalik, J. Guergnon [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 143. – P. 1244–1252.
27. *Роль полиморфизма гена IL6–174C/G в развитии хронической HCV-инфекции* / Н. А. Семенова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 5. – С. 93–97.
28. *Genetic polymorphisms of interleukin-6 modulate fibrosis progression in mild chronic Hepatitis C* / E. Falletti, C. Fabris, C. Vandelli [et al.] // Hum. Immunol. – 2010. – Vol. 71. – P. 999–1004.
29. *Хаитов Р. М.* Иммунология : атлас / Р. М. Хаитов, А. А. Ярилин, Б. В. Пинегин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 624 с.
30. *Tumor necrosis factor-alpha promoter gene polymorphism affects the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B* / Danbi Lee, Y.-H. Chung, J. A. Kim [et al.] // Journal of Hepatology. – 2010. – P. 223.
31. *Хрипко О. П.* Аллельный полиморфизм гена интерлейкина-18 и использование дендритных клеток и интерлейкина-18 для модуляции иммунного ответа при хроническом вирусном гепатите в *in vitro* : автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук : спец. 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» / О. П. Хрипко. – Новосибирск, 2012. – 22 с.
32. *Экспрессия хемокинов и их рецепторов в крови и ткани печени при хроническом вирусном гепатите С* / К. В. Жданов, Д. А. Гусев, В. С. Чирский [и др.] // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 4/5. – С. 379–388.
33. *Тихонова Н. Ю.* Значение аллельных вариантов гена интерлейкина-28В при хроническом вирусном гепатите С / Н. Ю. Тихонова, Э. З. Бурневич, Т. Н. Краснова // Терапевтический архив. – 2013. – № 12. – С. 106–113.
34. *Влияние генетических полиморфизмов гена IL-28В на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном-α* / А. В. Лапшин, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 23–29.
35. *Effect of il28b genotype on early viral kinetics during interferon-free treatment of patients with chronic Hepatitis C* / T. W. Chu, R. Kulkarni, E. J. Gane [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142. – P. 790–795.
36. *Elfaki D. H. A.* Nuclear receptors and liver disease — current understanding and new therapeutic implication / D. H. A. Elfaki, E. Bjornsson, K. D. Lindor // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 30, N 8. – P. 816–825.
37. *Ивашкин В. Т.* Ядерные рецепторы и патология печени / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. – 2010. – № 3. – С. 4–8.
38. *Derynck R.* Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-family signaling / R. Derynck, Y. E. Zhang // Nature. – 2003. – N 425. – P. 577–584.
39. *Cyclin-dependent kinases regulate the antiproliferative function of Smads* / I. Matsura, N. G. Denissova, G. Wang [et al.] // Nature. – 2004. – N 430. – P. 226–231.
40. *Massagué J.* Transcriptional control by the β/Smad signaling system / J. Massagué, D. Wotton // EMBO J. – 2000. – N 19. – P. 1745–1754.
41. *Пат. PCT/GB2012/051580 EP, US20130012429. W2013005042A3.* Anti-viral therapy / Lucy Ann Eddowes ; заявл. 05.07.2012.

Надійшла 15.09.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Мардашко