

УДК: 616.36-002:616.98-039.3:612.017

СИСТЕМА ЦИТОКІНІВ ТА ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ПРИ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Рябіченко В. В., Чемич М. Д.*

Сумський державний університет, вул. Р – Корсакова, 2, 40007, Суми, Україна
(отримана 11.03.2013, опублікована 15.04.2013)

У статті наведені сучасні уявлення про систему цитокінів та гени, що їх кодують, визначена роль поліморфізму поодиноких нуклеотидів у характері перебігу вірусних гепатитів, розвитку несприятливих наслідків захворювань, ефективності противірусного лікування та тяжкості побічних ефектів під час терапії.

Ключові слова: вірусні гепатити, цитокіни, поліморфізм поодиноких нуклеотидів, інтерлейкін 28В

* m.chemych@yandex.ua

Вступ.

Система цитокінів – універсальна, поліморфна регуляторна мережа медіаторів, яка контролює процеси проліферації, диференціювання, апоптозу та функціональної активності клітинних елементів у кровотворній, імунній та інших системах організму [1]. До цитокінів відносять інтерферони, колонієстимулюючі фактори, інтерлейкіни (ІЛ), хемокіни, трансформуючі фактори росту, групу фактору росту пухлин та деякі інші [2]. Поліпептидні речовини, що складають систему цитокінів мають низку біохімічних та функціональних характеристик, таких як плейотропність та взаємозамінність біологічної дії, відсутність антигенної специфічності, проведення сигналу шляхом взаємодії зі специфічними рецепторами клітин, формування цитокінової мережі [3]. Основними клітинами продуцентами цитокінів є Т-хелпери та макрофаги.

Загальна кількість ідентифікованих цитокінів понад 300, а інтерлейкінів – 32 [4]. Останні поділяють на прозапальні, до яких належать ІЛ-1а, ІЛ-1в, ІЛ-8 та ІЛ-11 і протизапальні, представниками яких є ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13. Нещодавно відкриті інтерлейкіни – ІЛ-28А, ІЛ-28В та ІЛ-29, яким властива противірусна активність, віднесені до III типу інтерферонів – ІFNλ [5].

Усе більше уваги приділяється системі цитокінів, що відіграють значну роль у формуванні вродженого та набутого імунітету при різних інфекційних процесах. Численні дослідження присвячені встановленню взаємозв'язку між рівнем продукції цитокінів та характером перебігу інфекційних захворювань. Тяжкість та тривалість інфекційного процесу регулюються цитокінами, є індивідуальними та корелюють з функціонально значущими поліморфізмами цитокінових генів та тяжкістю інфекції [6].

Визначення вмісту цитокінів при ураженні печінки інфекційного та іншого генезу дозволяє оцінити реакцію імунної системи на ті чи інші

патогени, визначити подальшу тактику ведення хворих.

Вивчення генетичних чинників, які впливають на розвиток, перебіг захворювань, відповідь на лікування є головною складовою сучасної медицини. Велике значення надається поліморфізму поодиноких нуклеотидів (single nucleotide polymorphism, SNP) різноманітних генів, в першу чергу – генів цитокінів. Досліджений вплив SNP при різних соматичних захворюваннях [7-12]. Є велика кількість робіт з вивчення генів цитокінів при інфекційній та паразитарній патології: гепатиті В [13-18], ВІЛ-інфекції [19-21], шистосомозі [22-24], малярії [25].

Здійснення генетичних досліджень при гепатитах В та С (ГВ, ГС) зумовлене їх значним поширенням, передусім в осіб молодого, працездатного віку, можливим формуванням цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми у значній кількості хворих та недостатньою ефективністю сучасної противірусної терапії [26].

МЕТА РОБОТИ Проаналізувати наявні сучасні світові досягнення щодо прогнозування перебігу вірусних гепатитів (ВГ), розвитку несприятливих наслідків захворювання, ефективності лікування та впливу генетичних факторів макроорганізму на ці процеси.

Матеріали і методи дослідження.

Пошук інформаційних джерел здійснений з використанням ресурсів бібліотеки СумДУ, обласної медичної бібліотеки, електронних каталогів національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, матеріалів наукової електронної бібліотеки eLibrary.ru, пошукового ресурсу PubMed.

Результати та їх обговорення.

У дослідженні хворих на ГВ та ГС дітей в залежності від етіології, фази та активності запального процесу в печінці встановлено підвищення сироваткових рівнів ІЛ-1β, TNFα, ІЛ-6 при нормальних значеннях ІЛ-10. Дисбаланс у цитокінової системі з

переважанням прозапальних елементів сприяє підтриманню каскаду імунопатологічних реакцій з розвитком стійких запальних змін у печінці [27].

В іншому дослідженні [28] у хворих на хронічні ВГ відмічене підвищення сироваткового рівня ІЛ-8, що пов'язують з активністю запального процесу у печінці [29] та швидким формуванням цирозу [30].

Інтенсивно вивчається роль SNP у хронізації недуги чи кліренсі вірусу при ГС. Так, з'ясовано, що SNP -764G/C у гені IFNG асоційований зі спонтанним кліренсом вірусу, а також з ефективністю лікування при хронічній інфекції; G-алель підвищує активність промотора та відповідно рівень експресії у 2-3 рази та може бути використана як прогностичний маркер вислідку HCV-інфекції [31]. Іншим маркером, з активністю якого пов'язують спонтанний кліренс вірусу ГС є TGF- β 1 – незначний вміст цього цитокіну, що асоціюється з алелем -509C TGFB1, прогнозує повільну реплікацію вірусу та його швидкий кліренс за рахунок зменшення ступеню пригнічення природних кілерів [32].

Перебіг ГС та швидкість формування фіброзу/цирозу печінки пов'язані з генотипом ІЛ-18 – 607A/A. Алель ІЛ-18 –607A є потенційно протективним маркером та найбільше розповсюджена у пацієнтів з легким перебігом захворювання [33]. ІЛ-10 є імуносупресивним протизапальним цитокіном, що пригнічує секрецію прозапальних цитокінів та впливає на перебіг ГВ та ГС. Рівень продукції цього цитокіну асоційований з функціональними поліморфізмами промотору гену ІЛ-10 -1082G/A, -819T/C та -592A/C. Так, гаплотипи ACC/ACC, ACC/ATA та ATA/ATA (генотип AA) визначають низький, GCC/ACC та GCC/ATA (генотип GA) – середній, GCC/GCC (генотип GG) – високий рівень продукції ІЛ-10 [34]. Хворі з низьким рівнем ІЛ-10, що асоціюється з гаплотипом 592A/819T, частіше відповідають на противірусне лікування [35]. В той же час високий рівень ІЛ-10 уповільнює розвиток фіброзу печінки [36-38], однак, завдяки імуносупресивному впливу, збільшує кількість вірусної РНК у крові [39].

Прогнозування розвитку гепатоцелюлярної карциноми у хворих на хронічний ГВ та ГС можливе при визначенні SNP -511T/C у промоторі гену ІЛ-1В. Саме алель -511C [40-41] та гаплотип з алелей зчеплених поліморфізмів гена ІЛ-1В -511T/C та -31C/T [42] є генетичним маркером розвитку пухлини. Також з алелями -511 C/T гену ІЛ-1В та -1082 A/A гену ІЛ-10 пов'язують прогресування захворювання та збільшення ступеню фіброзу печінки, а генотипи C/C (ген ІЛ-1В) та G/G (ген ІЛ-10) мають протекторні властивості [43].

Білковим продуктом ІЛ-28В є ІФН- λ -3, один з представників нещодавно описаного III типу родини інтерферонів (ІФН- λ -1/2/3 – ІЛ-29, ІЛ-28А та ІЛ-28В) [44-45], який був раніше досліджений при HBV та HCV інфекції та виявив пригнічуючу дію на реплікацію цих вірусів [46-48]. ІФН- λ -3 виявив противірусну активність у дослідженнях *in vitro* та *in vivo* як при ГВ та ГС [49], так і при інфекціях, спричинених herpes simplex virus [50-51], цитомегаловірусом [52], ВІЛ [53].

Усе більше уваги привертає ІФН- λ -3 (ІЛ-28В), поліморфізм гену якого є достовірним прогностичним критерієм ефективності лікування ГС. Перші повідомлення щодо прогностичного значення поліморфізму гену ІЛ-28В при ГС з'явилися у 2009 році [54-57]. Встановлена поширеність різних поліморфізмів гену цього цитокіну серед українців. Так, SNP CC rs12979860 виявлений у 56 %, СТ – у 34 %, ТТ – у 10 % обстежених [58], тоді як частота виявлення алелі CC rs12979860 серед хворих на хронічний ГС значно нижча і становить 36,8 % [59], що можливо пов'язано з більшою частотою спонтанного кліренсу HCV після гострої форми інфекції.

Проведений мета-аналіз довів, що дослідження на поліморфізм гену ІЛ-28В має прогностичне значення лише при наявності 1 або 4 генотипу вірусу ГС, незалежно від наявності чи відсутності ко-інфекції HCV/HIV чи попереднього лікування [60]. Вивчення ІЛ-28В при 2/3 генотипах є недоцільним у рутинній практиці, хоча також прослідковується взаємозв'язок сприятливих поліморфізмів гену в ефективності лікування хворих на хронічний ГС, спричиненого цими генотипами HCV [61].

У дослідженні російських вчених показано, що хворі з 1, 2 чи 3 генотипом HCV при поєднанні сприятливих генотипів ІЛ-28В, а саме CC поліморфізму rs12979860 та ТТ поліморфізму rs8099917 частіше відповідають на лікування як пегільованими так і стандартними формами інтерферону з використанням рибавіріну. В той же час, у пацієнтів - носіїв несприятливих алелей вказаного цитокіну з 2 та 3 генотипом вірусу стійку вірусологічну відповідь при використанні стандартних інтерферонів та рибавіріну вдається досягти у значно меншій кількості осіб (42,9 %), ніж при використанні пегільованих інтерферонів та рибавіріну (91,7 %) [62].

В іншому дослідженні [63] наведений аналіз частоти кліренсу вірусу ГС та ефективності лікування хворих у залежності від поліморфізму гену ІЛ-28В та сироваткових рівнів самого цитокіну ІЛ-28В. Відмічений міцний кореляційний зв'язок між CC поліморфізмом rs12979860 та спонтанним кліренсом вірусу, а також ефективністю противірусного лікування у порівнянні з СТ/ТТ поліморфізмами. При цьому, носійство СТ/ТТ алелей асоціювалося з низьким рівнем ІЛ-28В та високими показниками аланінамінотрансферази та аспартагамінотрансферази у сироватці крові. В дослідженні [64] вказано на міцний кореляційний зв'язок між ТТ поліморфізмом rs8099917 та спонтанним кліренсом вірусу ГС при гострих формах недуги.

Описаний вплив генотипу ІЛ-28В на перебіг ГС щодо формування фіброзу печінки. Встановлений більш виражений фіброз печінки у носіїв CC поліморфізму rs12979860 при 3 генотипі вірусу [65]. Ці дані корелюють з власним дослідженням у пацієнтів з 1 генотипом вірусу гепатиту С [59]. Проте, у іншому дослідженні [66] найбільш виражений фіброз серед хворих на ХГС та таласемію спостерігався у носіїв TG

і GG поліморфізму rs8099917 та CT і TT поліморфізму rs12979860 незалежно від вмісту заліза у печінці.

Частина авторів вважає, що індивідуальне прогностичне значення варіантів поліморфізму гену IL-28B на сьогодні ще недостатньо вагоме, оскільки серед пацієнтів зі стійкою вірусологічною відповіддю часто зустрічаються і пацієнти з несприятливими варіантами алелей rs12979860 та rs8099917. Необхідно враховувати також і вихідні додаткові фактори пацієнта, такі як фіброз печінки, рівень вірусного навантаження, наявність чи відсутність швидкої вірусологічної відповіді на тлі противірусної терапії [62].

З допомогою генетичних досліджень можливе прогнозування розвитку таких небажаних побічних ефектів при лікуванні ГС як анемія, нейтропенія та тромбоцитопенія. Доведено, що поліморфізм CC rs1127354 гену інозинтрифосфату приводить до значної рибавірин-індукованої анемії у перші 12 тижнів лікування, а ППН TG/GG rs8099917 гену IL-28B – до більш вираженої нейтропенії та тромбоцитопенії [67].

Таким чином, визначення SNP генів цитокінів при ВГ у поєднанні з іншими клініко-лабораторними даними дозволяє прогнозувати ризик захворювання, його перебіг, розвиток побічних ефектів при проведенні терапії, запобігти ускладненням та несприятливим наслідкам та оптимізувати лікувальну тактику.

Висновки.

1 Практичне застосування генетичних досліджень при вірусних гепатитах дозволяє визначити тактику ведення хворих, запобігти розвитку несприятливих наслідків захворювання, спрогнозувати ефективність противірусної терапії.

2 Дослідження поліморфізму поодиноких нуклеотидів є ключовим моментом у ефективному використанні відповідних лікувальних середників при вірусних гепатитах.

3 Індивідуалізація лікувальної тактики дає змогу мінімізувати тяжкість небажаних побічних ефектів під час терапії.

ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

У результаті проведеного дослідження планується визначити оптимальні підходи до проведення сучасної противірусної терапії пегільованими інтерферонами та рибавірином у пацієнта з урахуванням як властивостей вірусу (генотип), так і організму хворого з вивченням системи цитокінів та поліморфізму поодиноких нуклеотидів їх генів, розробити універсальну модель при проведенні лікувальних заходів, прогнозуванні результатів терапії та можливих побічних реакцій.

Список опрацьованої літератури:

1. Маркелова Е.В. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях / Е.В. Маркелова, А.В. Костюшко, В.Е. Красников // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 24-29.

- Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9-17.
- Черешнев В.А. Иммунофизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, Е.В. Лебедева. – Екатеринбург: УрО РАН. – 2002. – 259 с.
- Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н.М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т.6, № 2. – С. 26-34.
- Козлов В.К. Цитокиноterapia: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность: Руководство для врачей / В.К. Козлов. – Санкт-Петербург: Альтер Эго. – 2010. – 148 с.
- Генетический полиморфизм цитокинов / [В.Н. Цыган, А.М. Иванов, Т.А. Камилова и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 2(30). – С. 211-219.
- Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) / [Шевченко О.В., Свистунов А.А., Бородулин В.Б. и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 83-87.
- Кучерявый Ю. А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* / Ю.А. Кучерявый // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 4. – с.128-132.
- Роль полиморфизма гена интерлейкина-1 β в развитии воспаления глоточной миндалины / [Н. В. Терскова, Н. А. Шнайдер, С. Г. Вахрушев и др.] // Российская оториноларингология. – 2010. – № 6 (49). – С. 87-93.
- Луговая О.В. Анализ ассоциаций полиморфизмов генов факторов некроза опухолей и их рецепторов с иммунофенотипическими особенностями рака молочной железы / О.В. Луговая, А.А. Должиков, М.И. Чурносков // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 2. – С. 123-125.
- Полиморфизм генов интерлейкина 1B и фактора некроза опухоли α в патогенезе острой легочной патологии у детей / [Ф.Ф. Ризванова, Р.Т. Габбасов, Е.В. Вавилова и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 5. – С. 594-598.
- Возможности использования генотипирования цитокинов с регулирующей воспалением активностью в качестве биологических маркеров прогноза эффективности терапии ревматоидного артрита / [В.И. Коненков, Е.В. Зонина, Ю.Б. Леонова и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 5. – С. 19-26.
- Yu H. Relationship between IFN-gamma gene polymorphism and susceptibility to intrauterine HBV infection / H.Yu // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 18. – P. 2928-2931.
- Association of TNF-alpha promoter polymorphisms with the outcomes of hepatitis B virus infection in Chinese Han population / [T Du , XH Guo , XL Zhu

- et.al.] // J. Viral. Hepatol. – 2006. – Vol. 13. – P. 618-624.
15. Ribeiro C.S. Association of cytokine genetic polymorphism with hepatitis B infection evolution in adult patients / C.S. Ribeiro, J.E. Visentainer, R.A. Moliterno // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 2007. – Vol. 102, № 4. – P. 435-440.
 16. Effect of cytokine genotypes on the hepatitis B virus-hepatocellular carcinoma association / [A. Nieters, J.M. Yuan, C.L. Sun et al.] // Cancer. – 2005. – Vol. 103, № 4. – P. 740-748.
 17. Zhang P.A. Association of polymorphisms of interleukin-18 gene promoter region with chronic hepatitis B in Chinese Han population / P.A. Zhang, J.M. Wu, Y. Li, X.S. Yang // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 11. – P. 1594-1598.
 18. Niro G.A. Tumor necrosis factor gene polymorphisms and clearance or progression of hepatitis B virus infection / [G.A. Niro, R. Fontana, D. Gioffreda et al.] // Liver Int. – 2005. – Vol. 25, № 6. – P. 1175-1181.
 19. Associations of classic Kaposi sarcoma with common variants in genes that modulate host immunity / [E.E. Brown, D. Fallin, I. Ruczinski et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2006. – Vol. 15, № 5. – P. 926-934.
 20. Resistance to HIV infection / [M. Marmor, K. Hertzmark, S.M. Thomas et al.] // J. Urban. Health. – 2006. – Vol. 83, № 1. – P. 5-17., [Pett S. Cytokine therapies in HIV-1 infection: present and future / S. Pett, A.D. Kelleher // Expert Rev. Anti. Infect. Ther. – 2003. – Vol. 1. – P. 83-96.
 21. Interleukin 18 and human immunodeficiency virus type I infection in adolescents and adults / [W. Song, C.M. Wilson, S. Allen et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2006. – Vol. 144, № 1. – P. 117-124.
 22. Analysis of the 5q31-33 Locus Shows an Association between Single Nucleotide Polymorphism Variants in the IL-5 Gene and Symptomatic Infection with the Human Blood Fluke, *Schistosoma japonicum* / [M.K. Ellis, Z.Z. Zhao, H.G. Chen et al.] // J. Immunol. – 2007. – Vol. 179, № 12. – P. 8366-8371.
 23. Analysis of the 5q31-q33 locus shows an association between IL13-1055C/T IL-13-591A/G polymorphisms and *Schistosoma haematobium* infections / [B. Kouriba, C. Chevillard, J.H. Bream et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174, № 10. – P. 6274-6281.
 24. Isnard A. Recent advances in the characterization of genetic factors involved in human susceptibility to infection by schistosomiasis / A. Isnard, C. Chevillard // Curr. Genomics. – 2008. – Vol. 9, № 5. – P. 290-300.
 25. Simultaneous detection of microsatellite repeats and SNPs in the macrophage migration inhibitory factor (MIF) gene by thin-film biosensor chips and application to rural field studies / [X.B. Zhong, L. Leng, A. Beitin et al.] // Nucleic Acids. Res. – 2005. – Vol. 33, № 13. – P. 121.
 26. Кобрин Т.І. Прогнозування ефективності протівірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С / Т.І. Кобрин, Д.Є. Телегін // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 2 (60). – С. 69-79
 27. Изменения цитокинового статуса при хронических вирусных гепатитах В и С у детей / [Е.А. Жукова, Н.А. Каплина, С.В. Романова и др.] // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 60-65.
 28. Изменение показателей оксидантного и цитокинового статуса больных хроническим вирусным С и В при лечении препаратом рекомбинантного интерлейкина 1β человека / [В.Г. Конусова, Романова Е.С., Чурилова И.В. и др.] // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т.2, № 1. – С. 20-28
 29. Serum IL-8 levels and localization of IL-8 in liver from patients with chronic viral hepatitis / [Masumoto T., Ohkuda K., Yamamoto K. et al.] // Hepatogastroenterol. – 1998. – Vol. 45. – P. 1630-1634.
 30. Mihm U. Association of serum interleukin-8 with virologic response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C / U. Mihm // J. Hepatology. – 2004. – Vol. 40, № 5. – P. 1715-1723.
 31. A functional SNP of interferon-gamma gene is important for interferon-alpha-induced and spontaneous recovery from hepatitis C virus infection / [Y. Huang, H. Yang, B.B. Borg et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104, № 3. – P. 985-990.
 32. Association of transforming growth factor-beta 1 functional polymorphisms with natural clearance of hepatitis C virus / [T. Kimura, T. Saito, M. Yoshimura et al.] // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 193, № 10. – P. 1371-1374.
 33. Association of IL-18 promoter polymorphism with liver disease severity in HCV-infected patients / [K. Manohar, P.V. Suneetha, Sukriti et al.] // Hepatol. Int. – 2009. – Vol. 3, № 2. – P. 371-377.
 34. Gender susceptibility to chronic hepatitis C virus infection associated with interleukin 10 promoter polymorphism / [N. Paladino, H. Fainboim, G. Theiler et al.] // J. Virol. – 2006. – Vol. 80, № 18. – P. 9144-9150.
 35. Winning J. Molecular biology on the ICU. From understanding to treating sepsis / J. Winning, R.A. Claus, K. Huse, M. Bauer // Minerva Anesthesiol. – 2006. – Vol. 72, № 5. – P. 255-267.
 36. Rigopoulou E.I. Blocking of interleukin-10 receptor-a novel approach to stimulate T-helper cell type 1 responses to hepatitis C virus / E.I. Rigopoulou, W.G. Abbott, P. Haigh, N.V. Naoumov // Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 117. – P. 57-64.
 37. Interleukin-10 promoter polymorphisms and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C in Japan / [H. Hamada, H. Yatsuhashi, K. Yano et al.] // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 39. – P. 457-458.
 38. Nelson D.R. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders / D.R. Nelson, G.Y. Lauwers, J.Y. Lau, G.L. Davis // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 655-660.
 39. Long-term interleukin 10 therapy in chronic hepatitis C patients has a proviral and anti-inflammatory effect / [D.R. Nelson, Z. Tu, C. Soldevila-Pico et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 859-868.

40. Ranjbar M. Polymorphisms of interleukin-1R receptor antagonist genes in patients with chronic hepatitis B in Iran / M. Ranjbar, A.H. Mohammad Alizadeh, M. Hajiloi, S.M. Mousavi // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 31. – P. 5044-5047.
41. Interleukin-1beta gene polymorphism associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection / [N. Hirankarn, I. Kimkong, P. Kummee et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12, № 5. – P. 776-779.
42. Interleukin-1 beta gene polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infection / [Y. Wang, N. Kato, Y. Hoshida et al.] // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P. 65-71.
43. Мороз Л.В. Імуногенетичний профіль у хворих на хронічний гепатит С / Л.В. Мороз, І.В. Яцик // *Гепатологія.* – 2011. – № 2. – С. 28-33.
44. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex / [Kotenko S.V., Gallagher G., Baurin V.V. et al.] // *Nat Immunol.* – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 69-77.
45. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R / [P. Sheppard, W. Kindsvogel, W. Xu et al.] // *Nat Immunol.* – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 63-68.
46. Novel type I interferon IL-28A suppresses hepatitis C viral RNA replication / [H. Zhu, M. Butera, D.R. Nelson et al.] // *Virol J.* – 2005. – Vol. 7, № 2. – P. 80.
47. Robek M.D. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication / M.D. Robek, B.S. Boyd, F.V. Chisari // *J Virol.* – 2005. – Vol. 79, № 6. – P. 3851-3854.
48. Interferons alpha and lambda inhibit hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics / [T. Marcello, A. Grakoui, G. Barba-Spaeth et al.] // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol.131, № 6. – P. 1887-1898.
49. An important role for type III interferon (IFN-lambda/IL-28) in TLR-induced antiviral activity / [N. Ank, M.B. Iversen, C. Bartholdy et al.] // *J Immunol.* – 2008. – Vol. 180, № 4. – P. 2474-2485.
50. Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells is dependent on virus replication and is counteracted by ICP27 targeting NF-kappaB and IRF-3 / [J. Melchjorsen, J. Sirén, I. Julkunen et al.] // *J Gen Virol.* – 2006. – Vol. 87, № 5. – P. 1099-1108.
51. Lambda interferon (IFN-lambda), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo / [N. Ank, H. West, C. Bartholdy et al.] // *J Virol.* – 2006. – Vol. 80, № 9. – P. 4501-4509.
52. IL-28A and IL-29 mediate antiproliferative and antiviral signals in intestinal epithelial cells and murine CMV infection increases colonic IL-28A expression / [S. Brand, F. Beigel, T. Olszak et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2005. – Vol. 289, № 5. – P. G.960-968.
53. Lambda interferon inhibits human immunodeficiency virus type 1 infection of macrophages / [W. Hou, X. Wang, L. Ye et al.] // *J Virol.* – 2009. – Vol. 83, № 8. – P. 3834-3842.
54. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / [D. Ge, J. Fellay, A.J. Thompson et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 461. – P. 399-401.
55. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / [David L. Thomas, Chloe L. Thio, Maureen P. Martin et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 461. – P. 798-801.
56. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- α and ribavirin therapy / [V. Suppiah, M. Moldovan, G. Ahlenstiel et al.] // *Nature Genetics.* – 2009. – Vol. 41. – P. 1100-1104.
57. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / [Y. Tanaka, N. Nishida, M. Sugiyama et al.] // *Nature Genetics.* – 2009. – Vol. 41. – P. 1105-1109.
58. Pampukha V. M. *IFN- λ -3 (IL28B)* genotyping by restriction fragment length polymorphism method: detection polymorphism of rs12979860 / V. M. Pampukha, S. A. Kravchenko, L.V. Moroz, L.A. Livshits // *Biopolymers and Cell.* – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 231-234.
59. Рябіченко В.В. Особливості перебігу хронічного гепатиту С у залежності від генотипу інтерлейкіну 28 В / В.В. Рябіченко // *Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями: Матеріали науково-практичної конференції.* – Харків, 2012. – С. 90-91.
60. Test of IL28B Polymorphisms in Chronic Hepatitis C Patients Treated with PegIFN and Ribavirin Depends on HCV Genotypes: Results from a Meta-Analysis / [Z. Jia, Y. Ding, S. Tian et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7(9) – e45698.
61. The Impact of Interferon Lambda 3 Gene Polymorphism on Natural Course and Treatment of Hepatitis C / [F. Bellanti, G. Vendemiale, E. Altomare et al.] // *Clinical and Developmental Immunology.* – 2012. – Vol. 2012 (2012). - Article ID 849373
62. Возможности персонализированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ28В человека / [А. Н. Козина, Д. Д. Абрамов, Е. А. Климова и др.] // *Лечащий врач.* – 2011. – № 10. – С. 39-43.
63. IL28B Genetic Variation Is Associated with Spontaneous Clearance of Hepatitis C Virus, Treatment Response, Serum IL-28B Levels in Chinese Population / [Shi Xiaodong, Pan Yu, Wang Moli et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 5. - e37054.
64. Potential role for IL28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection / [J. Grebely, K. Petoumenos, M. Hellard et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52, № 4. – P. 1216-1224.
65. Impact of IL28B-Related Single Nucleotide Polymorphisms on Liver Histopathology in Chronic Hepatitis C Genotype 2 and 3 / [K. Rembeck, Å. Alsiö, P. Brehm et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 1. – e29370.
66. IL28B polymorphisms influence stage of fibrosis and spontaneous or interferon-induced viral clearance in thalassemia patients with hepatitis C virus infection /

[V. Di Marco, F. Bronte, V. Calvaruso et al.] // Haematologica. – 2012. – Vol. 97, № 5. – P. 679-686
67. Roles of ITPA and IL28B Genotypes in Chronic Hepatitis C Patients Treated with Peginterferon Plus

Ribavirin / [T. Miyamura, T. Kanda, S. Nakamoto et al.] // Viruses. – 2012. – Vol. 4, № 8. – P. 1264-1278.

**CYTOKINES SYSTEM AND GENE POLYMORPHISM IN VIRAL HEPATITIS
(LITERATURE REVIEW)**

V. V. Ryabichenko, M. D. Chemych

Sumy State University, 2 R. – Korsakova St., 40007, Sumy, Ukraine

The article presents the current understanding of the cytokine system and genes that encode them, defined the role of single nucleotide polymorphisms in the character of the course of viral hepatitis, the adverse effects of the disease, the effectiveness of antiviral treatment and severity of adverse effects during therapy.

Key words: viral hepatitis, cytokines, single nucleotide polymorphism, interleukin 28B

**СИСТЕМА ЦИКОТИНОВ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ (ОБЗОР
ЛИТЕРАТУРЫ)**

Рябіченко В. В., Чемич М. Д.

Сумський державний університет, ул. Р. – Корсакова, 2, 40007, Сумы, Україна

В статье отражены современные представления о системе цитокинов и генах, их кодирующих, определена роль полиморфизма отдельных нуклеотидов в характере течения вирусных гепатитов, развитии неблагоприятных последствий заболеваний, эффективности противовирусного лечения и тяжести побочных эффектов во время терапии.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, цитокины, полиморфизм отдельных нуклеотидов, интерлейкин 28B