

Секлер Д.Э., Худайберганава Д.М., Латыпов Р.Р., Усманова Г.З., Рахманов М.И., Мусабаев Э.И.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА IL28B И ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С В УЗБЕКИСТАНЕ

НИИ вирусологии, МЗ РУз, 100194, Ташкент, Узбекистан, массив Юнус-Абад, квартал 3, ул. Янгишахар, 7а

Введение. Ассоциацией по исследованиям полного генома было выявлено прогностическое значение полиморфизма, связанного с однонуклеотидными заменами (SNP) в геноме человека и расположенных в участке гена IL28B / IFNL3. В дальнейшем также были выявлены SNP в области гена IFNL4 и обнаружена корреляция между популяцией и спонтанным элиминированием ВГС-инфекции.

Методы. В исследованиях использовался материал от 135 ВГС-инфицированных лиц, проживающих на территории Узбекистана. ДНК выделяли из мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС), далее генотипирование SNP участка гена IFNL3 (rs8099917, rs12979860) проводили тремя методами: Invader Plus Assay, TaqMan Assay и прямым секвенированием. Участок гена IFNL4 (ss469415590) секвенировали.

Результаты. Из 135 обследованных пациентов, получавших 24 и 48 нед противовирусное лечение по стандартной схеме Peg-IFN-α в сочетании с RBV, 87,4% относились к центрально-азиатской (ЦА) этнической группе и 12,6% – к восточно-европейской (ВЕ). Среди обследованных не наблюдался вирусологический ответ на противовирусную терапию у 21,2% ЦА-группы и 35,3% ВЕ ($p < 0,32$). Высокая ассоциация SNP rs12979860 наблюдалась при тестировании всех образцов с устойчивым противовирусным ответом на терапию (OR 5,2; 95% CI 1,9–14,6; $p < 0,004$), однако SNP rs8099917 показало высокую прогностическую значимость только среди ЦА-группы (OR 6,9; 95% CI 2,6–18,0; $p < 0,002$). Частота аллелей IFNL4 SNP rs469415590 встречалась идентично SNP rs12979860 во всех исследованных образцах.

Заключение. Для прогноза исхода противовирусной терапии при вирусном гепатите С среди популяций ЦА, в качестве маркеров генетических факторов могут быть использованы SNP областей генов IFNL3 и IFNL4.

Ключевые слова: полиморфизм IL28B; гепатит С; противовирусная терапия.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014;19(6): 37–42.

Sekler D. E., Khudayberganova D. M., Latypov R. R., Usmanova G. Z., Rakhmanov M. I., Musabaev E. I.

IL 28B POLYMORPHISMS AND THE PROGNOSIS FOR THE EFFICACY OF ANTIVIRAL THERAPY IN VIRAL HEPATITIS C PATIENTS IN UZBEKISTAN

Scientific Research Institute of Virology, 7, Yangi Shahar street, Yunusabad community, Yunusabad district, Tashkent, Uzbekistan, 100133

Introduction: By means of the Association for the Study of complete genome there was identified the prognostic value of polymorphisms associated with single-nucleotide substitutions (SNP) in the human genome and located in the region of the gene IL28B/IFN-L3. Hereafter also there were identified SNP in the gene IFN-L4 and there was found a correlation between the population and the spontaneous elimination of HCV infection.

Methods: In the studies there was used the material from 135 HCV-infected persons residing on the territory of Uzbekistan. DNA was isolated from peripheral blood mononuclear cells (PBMC), then SNP genotyping of the IFN-L3 gene region (rs8099917, rs12979860) was performed by means of three methods: Invader Plus Assay, TaqMan Assay and direct sequencing. The plot of the IFN-L4 gene (ss469415590) was sequenced.

Results: Out of the 135 studied patients, who received antiviral treatment according to the standard scheme Peg-IFN-α in combination with RBV for 24 and 48 weeks, 87,4% were belonged to the Central Asian (CA) ethnic group and 12.6% - Eastern European (EE). Among the examined cases, there no virological response to antiviral therapy was observed in 21.2% of patients from CA group and 35.3% of EE patients ($p < 0.32$). High association of SNP rs12979860 was observed in the testing of all samples with sustained antiviral response to the therapy (OR, 5.2; 95% CI, 1.9 - 14.6; $p < 0.004$), but the SNP rs8099917 showed a high prognostic significance only in the CA group (OR, 6.9; 95 % CI, 2.6 - 18.0; $p < 0.002$). Allele frequencies IFNL4 SNP rs469415590 were met similarly to SNP rs12979860 in the all studied samples.

Conclusions: For the prediction of the outcome of antiviral therapy in viral hepatitis C among populations of Central Asia, SNP regions and genes IFNL3 IFNL4 can be used as markers of genetic factors.

Key words: IL28B polymorphism; hepatitis C; antiviral therapy.

Citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2014; 19 (6): 37–42.

Распространение вирусного гепатита С (ВГС) остается проблемой глобального характера, с ростом числа анти-ВГС-позитивных лиц от 122 млн до более чем 185 млн за период 1990–2005 гг. Регионы

Центральной и Восточной Азии, Северной Африки, а также Среднего Востока имеют наиболее высокий уровень инфицированности ВГС ($> 3,5\%$) [1].

Многочисленные исследования и публикации по проведению противовирусной терапии в западных странах показали, что комбинированное лечение с применением пегилированного интерферона-альфа (Peg-IFN) и рибавирина (RBV) остается весьма эффективным среди инфицированных ВГС в Цен-

Для корреспонденции (Correspondence to): Секлер Д.Э., канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, руководитель группы в проекте «Определение резистентности к препаратам АРВТ у ВИЧ-инфицированных», НИИ вирусологии, e-mail: dildora@gmail.com

тральной Азии [2, 3]. Однако это лечение не только является дорогостоящим, но и имеет довольно много побочных эффектов, приводящих к снижению приверженности к противовирусной терапии вплоть до ее отмены. Более того, почти половина ВГС-инфицированных пациентов, получающих противовирусное лечение, не достигают устойчивого противовирусного ответа. Наряду с многочисленными *host*-факторами (такими как возраст, пол, этническая принадлежность, стадия фиброза и т. д.), вирусологическими факторами (генотип вируса и вирусная нагрузка), оказывающими влияние на эффективность при противовирусной интерферонотерапии, было также выявлено значительное влияние недавно обнаруженных генетических однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в участке гена *интерлейкин-28В* (*IL28В*). Такие SNP имеют значительную прогностическую ценность при проведении противовирусного лечения, что было доказано исследованиями, проведенными в некоторых странах [4–6]. Полиморфизмы, обнаруженные в области гена *IL28В*, формируют группу, кластеризуются в отдельный гаплотип в пределах небольшого участка гена, содержащего низкорекомбинатный фрагмент. Среди всех SNP, обнаруженных в этом кластере, наиболее точными и прогностичными в ответе на противовирусное лечение пациентов интерферонами (IFN) оказались маркеры гаплотипа SNP rs8099917 и rs12979860 [7–10].

Относительно недавно при изучении когорты афро-американцев, был выявлен новый участок гена *интерферон-лямбда4* (*IFNL4*), локализованный в непосредственной близости к гену *IL28В*, который также связан с элиминированием вируса при ВГС [11]. Как оказалось, SNP в области гена *IFNL4* имели еще более высокий уровень прогностической ценности исхода противовирусной терапии среди популяции афро-американцев, а далее и среди европейцев и японцев [12–20].

Узбекистан, являясь одной из наиболее густонаселенных стран Центральной Азии, с наибольшим числом популяций, проживающих на территории, относится к странам с высоким уровнем распространения ВГС (общая популяция > 6,4%; в группе риска > 20%) [21]. Наиболее распространенным в стране является генотип 1b, затем 3a [22, 23]. В связи с заселением страны народностями, имеющими разное этническое происхождение, целью наших исследований были определение распространенности полиморфизмов *IL28В* и *IFNL4* и их связь с эффективностью противовирусной терапии в зависимости от генотипов SNP и этнической принадлежности в этой стране.

Материал и методы

В данные исследования были вовлечены амбулаторные больные, хронически инфицированные ВГС и получавшие комбинированное противовирусное лечение Peg-IFN + RBV, по стандартной схеме в

НИИ вирусологии Минздрава Республики Узбекистан. С каждым пациентом было заключено письменное соглашение. Данное исследование отвечает требованиям Декларации Хельсинки (пересмотренное в г. Сеул, Корея, в 2008 г.). Пациенты, а также их лечащие врачи заполняли вопросники, которые использовались для сбора социально-экономических, демографических, клинических и лабораторных данных. Диагноз хронического ВГС ставился на основании обнаружения анти-ВГС и РНК/ВГС. Вирусная нагрузка определялась методом ПЦР в реальном времени с помощью тест-системы Амплисенс HCV-Monitor-FL (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва), которая имеет пределы обнаружения генетического материала 300 – 10⁸ МЕ/мл (или 1·10³–3·10⁸ копий/мл РНК/ВГС).

Общее число пациентов, получивших полный курс противовирусной терапии, составило 135 человек. В исследованиях использовался материал только от тех лиц, которые получали противовирусное лечение, как минимум 80 % от назначенного курса лечения и с наиболее полными клиническими и лабораторными данными. Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью, а также с циррозом печени в стадии декомпенсации (число по Чайлд-Пью более 6) и гепатоцеллюлярной карциномой были исключены из данных исследований. Этническая принадлежность определялась по анкетам-вопросникам, заполненным пациентами. Больные, принадлежащие к народностям узбеки, киргизы, казахи и таджики, были объединены в Средне-Азиатскую (СА) группу; пациенты русской, татарской и украинской этнических народностей – в Восточно-Европейскую (ВЕ) группу. Другие народности были исключены из данных исследований из-за малого числа обследованных.

Противовирусная терапия при ВГС

Хронически инфицированные ВГС пациенты получали лечение Peg-IFN-α и RBV по стандартной схеме.

Вирусная нагрузка определялась методом ПЦР в реальном времени, непосредственно до начала терапии. Затем, в ходе противовирусной терапии, отслеживались изменения вирусной нагрузки на 4-й и 12-й неделях лечения.

Для определения прогностической значимости SNP-генотипов в исходе противовирусного лечения пациенты были разделены на 2 группы:

1-я – не отвечающие на лечение – NVR (no viral response) – пациенты, у которых соотношение РНК/ВГС обнаруживалось на 4-й, 12-й неделях лечения или через 24 нед после окончания лечения.

2-я – отвечающие на лечение – VR (viral response) – пациенты, у которых значение соотношения РНК/ВГС опускалось ниже уровня детекции в ходе лечения и не обнаруживалось как во время, так и после окончания лечения.

Если у пациента за 12 нед лечения не наблюда-

лось снижение вирусной нагрузки хотя бы на 2 log или больше, то противовирусная терапия прекращалась.

IL28B SNP-генотипирование

В качестве материала для исследований использовалась цельная кровь, из которой получали взвесь мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) путем центрифугирования. Геномную ДНК выделяли из PBMC с помощью тест-системы QI-Amp DNA Mini Kit (производства «Quiagen», Вельно, Голландия).

Все образцы были генотипированы на SNP rs8099917, rs12979860, rs8103142 и rs11881222, используя ранее описанные методы, основанные на применении специальных проб [24]. В исследованиях мы использовали два метода с применением проб – это методы Invader Plus и TaqMan probe, чувствительность и специфичность которых были проверены методом прямого секвенирования. Прямое секвенирование проводилось с применением праймеров области SNP rs12979860:

t63_L(5'-GGAAGGAGCAGTTGCG-3'); t63_R(5'-GGCTGTGGGTCCTGT-3');

t64_L(5'-GACAGGAACGGGTGTATG-3'); t64_R(5'-AGCTCTGATGTTGGGAAAG-3').

Полученные данные подвергались статистической обработке, используя программы SPSS 17.0 (SPSS для Windows). Различия по категориям были выражены в числах и процентах, распределение выражалось средними значениями стандартных отклонений. При необходимости использовался тест Фишера (Fisher's Exact Test), и статистически достоверными считались показатели $p < 0,05$. Расчет (OR) производился с помощью анализа логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

Сравнение методов генотипирования

Генотипирование *IL28B* проводилось с применением методов Invader Plus и TaqMan probe, с последующим подтверждением методом прямого секвенирования. По результатам, полученным при тестировании этими двумя способами, наблюдалось

совпадение в 100% случаев и 99,2% - между результатами вышеуказанных двух методов и прямого секвенирования, т.е. различия составили только 0,9% (табл. 1). Тем не менее в наших дальнейших исследованиях мы использовали метод TaqMan probe как наиболее распространенный и более простой в использовании.

Ассоциация между генотипами SNP и исходом противовирусной терапии

Характеристика по каждому из пациентов подробно дана в табл. 2. 135 пациентов (87,5% – СА и 12,5% – БЕ групп), получали комбинированную противовирусную терапию в течение 24 или 48 нед по стандартной схеме Peg-IFN-α и RBV. Значительной разницы между группами по возрасту, полу, вирусной нагрузке и генотипам ВГС не наблюдалось.

Также не было выявлено статистически достоверной разницы в проценте распространения пациентов NVR в группах СА и БЕ (21,2 и 35,2% соответственно; $p < 0,32$).

Однако следует отметить, что была выявлена достоверная разница в распространенности SNP участков генов *IL28B* и *IFNL4* в группах VR и NVR в каждой этнической группе. Для оценки клинических показателей по каждому SNP мы провели статистическое сравнение по каждому SNP и сопоставили показатели между пациентами VR и NVR по каждой этнической группе (табл. 3). По всем протестированным SNP так называемый благоприятный генотип (дикий тип) наблюдался во всех случаях положительного ответа на противовирусное лечение в группе СА, но в группе БЕ этого не наблюдалось. Однако отметим интересный факт, что была обнаружена высокая корреляция полиморфизма в области недавно обнаруженного участка гена *IFNL4*, ss469415590 [11] с полиморфизмом SNP rs12979860 в области *IFNL3* во всех исследованных группах, и каждый из них имел одинаково высокую прогностическую значимость (см. табл. 3).

В результате проведенных исследований было установлено, что наиболее информативным маркером для прогноза положительного ответа на противовирусное лечение при ВГС является rs 8099917

Таблица 1

Результаты генотипирования тремя различными методами

Всего обследованных (n = 135) (число случаев) по генотипам					
SNP	генотип	секвенирование	Invader	TaqMan	расхождения, №/%
rs12979860	CC	57	57	57	1
	CT	64	64	64	
	TT	14	14	14	
rs8099917	TT	90	89	89	0,992%
	TG	40	40	40	
	GG	5	6	6	

Таблица 2

Показатели генотипирования в группах пациентов, хронически инфицированных ВГС, получивших полный курс противовирусной терапии

Показатель	ЦА		BE			Bcerol			
	VR	NVR	<i>p</i>	VR	NVR	<i>p</i>	VR	NVR	<i>p</i>
<i>n</i>	93	25		11	6		104	31	
Возраст (± стандартное отклонение)	39,7 ± 1,5	39,7 ± 3,2	0,437	45,2 ± 3,6	39,3 ± 5	0,358	40,6 ± 1,3	37,9 ± 2,9	0,346
Baseline HCV viral load (среднее · 10 ⁶ ± стандартное отклонение)	3,1 ± 8,9	4,2 ± 2,3	0,609	1,6 ± 6	1,2 ± 5	0,663	2,9 ± 6,7	3,4 ± 1,7	0,727
<i>IL28B</i> (rs8099917) MA: <i>n</i> (%)	71 (76,4)	8 (32)	< 0,001	8 (72,7)	3 (50)	0,6	79 (76)	11 (35,5)	< 0,001
HE&M: <i>n</i> (%)	22 (23,6)	17 (68)		3 (27,3)	3 (50)		25 (24)	20 (64,5)	
<i>IL28B</i> (rs12979860) MA: <i>n</i> (%)	47 (50,5)	4 (16)	0,003	5 (45,5)	1 (16,6)		52 (50)	5 (16,1)	< 0,001
HE&I: <i>n</i> (%)	46 (49,5)	21 (84)		6 (54,5)	5 (83,4)	0,333	52 (50)	26 (83,9)	
<i>IFNL4</i> (ss469415590) MA: <i>n</i> (%)	47 (50,5)	4 (16)	0,003	5 (45,5)	1 (16,6)		52 (50)	5 (16,1)	< 0,001
HE&I: <i>n</i> (%)	46 (49,5)	21 (84)		6 (54,5)	5 (83,4)	0,333	52 (50)	26 (83,9)	

Примечание. VR – ответившие на лечение; NVR – Не ответившие на лечение.

SNP участка гена *IFNL3* (OR 5,75; 95% CI 2,4 – 13,6; $p < 0,001$), а затем SNP rs12979860/ss469415590 (OR, 5,2; 95% CI 1,9 – 14,6; $p = 0,002$). Прогностическая значимость маркеров SNP является показательной для всех генотипов ВГС и для всех обследованных групп пациентов. Достоверной разницы в прогностической значимости SNP-генотипов в зависимости от генотипов ВГС (1 – по сравнению с не 1-ми генотипами) обнаружено не было, хотя стоит отметить, что число пациентов с не 1-м генотипом ВГС было невелико, поэтому статистический анализ результатов имеет довольно низкую достоверность показателей.

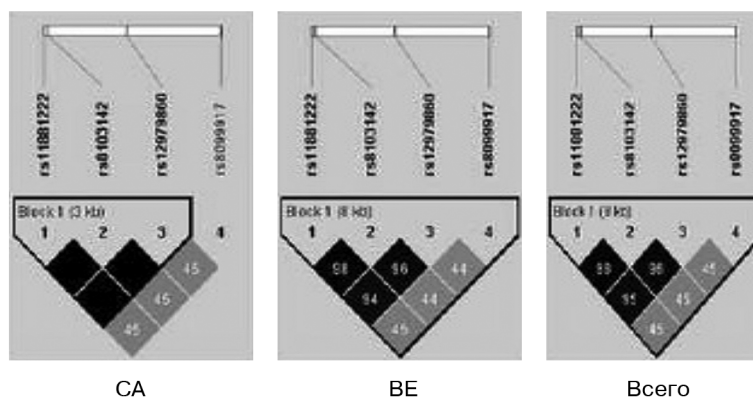
Генетические различия по этническим группам

Все аллели по четырем протестированным SNP были в пределах Hardy Wienberg equilibrium. Три из них показали высокую специфическую связь (LD – Linkage Disequilibrium) между аллелями локуса *IL28B* в обеих этнических группах (рис. 1). Также статистической разницы между аллелями в группах ЦА и BE обнаружено не было, однако минорный аллель SNP rs12979860 (TT) чаще встречался в группе BE ($p < 0,002$) (рис. 2). В группе ЦА SNP rs8099917 имел более высокий уровень прогностической значимости, чем SNP rs12979860/ss469415590 (см. табл. 3), в то время как в группе BE наблюдалась обратная тенденция. Тем не менее, статистически достоверной разницы обнаружено не было.

Целью наших исследований было определение распространенности и клинического значения генотипов SNP, локализующихся в области генов *IFNL3/IL28B*- и *IFNL4*-аллелей среди ВГС-инфицированных в Узбекистане. Кроме того, мы провели оценку значимости тестированных SNP в прогнозе ответа на про-

тивовирусную терапию среди обследованных. Было установлено, что SNP rs8099917 и rs12979860 являются информативными маркерами при лечении ВГС - инфицированных пациентов противовирусными препаратами интерферонового ряда в различных этнических группах в Узбекистане. Исследования показали, что наиболее информативным является аллель rs8099917 генотип TT (67,8%), затем аллель rs12979860 генотип CC (49%). Доказательства связи между недавно описанным *IFNL4*/ss469415590 [11] и SNP *IL28B/IFNL3* rs12979860 среди ВГС-инфицированных в Узбекистане публикуется впервые.

Согласно данным по проекту HapMap (Human Haplotype Mapping Project), процент носителей минорной аллели G rs8099917 среди европеоидов (кавказоидов) составлял в среднем 15–19%. Следует отметить, что наши исследования показали

Рис. 1. Показатели специфической связи (LD) в локусе *IL28B* среди обследованных этнических групп.

По оси абсцисс: 4 различных SNP (rs8099917, rs12979860, rs8103142 и rs11881222); по оси ординат: показатели LD (linkage disequilibrium) – специфическая связь по показателям двух и более аллелей определенного локуса (в данном случае *IL28B*); первый столбец – показатели LD в группе CA; второй столбец – группа BE; третий столбец – объединенная группа CA и BE.

Диаграмма построена с использованием компьютерной программы HaploView, которая имеется в наличии по проекту HapMap.

SNP, показавшие наиболее значимую ценность в прогнозе ответа на противовирусное лечение

Этническое происхождение	ss469415590 TT OR (95% CI)	rs8099917 TT OR (95% CI)	rs12979860 CC OR (95% CI)
Средне-азиаты	5,364 (1,7–16,8)*	6,858 (2,6–18,0)*	5,364 (1,7–16,8)*
Восточноевропейцы	4,167 (0,4–48,4)	2,667 (0,3–21,3)	4,167 (0,4–48,4)
Всего...	5,2 (1,9–14,6)*	5,745 (2,4–13,6)*	5,2 (1,9–14,6)*

Примечание. * $p \leq 0,05$.

количество носителей генотипа GG rs8099917 среди обследованных ВГС-инфицированных пациентов 3,6%, что значительно ниже, чем в других странах [7–10]. Это, собственно, может служить доказательством вариативности встречаемых генотипов (2–31%) между различными этническими группами [25].

В группе пациентов СА более точным прогностическим маркером оказался SNP rs8099917 генотип TT, чем *IFNL4*/ss469415590 и *IFNL3*/rs12979860 (см. табл. 3), в то время как в группе БЕ наблюдалась обратная тенденция. Эти данные подтверждают ранее опубликованные результаты исследований в группах западноевропейцев [7, 10]. Тем не менее для подтверждения выявленной тенденции в настоящих исследованиях необходимо провести дополнительные исследования в группе БЕ. Согласно некоторым результатам исследований, полиморфизм, комбинированный из нескольких благоприятных

(мажорных) аллелей SNP, может иметь более высокую прогностическую ценность в предсказании устойчивого вирусного ответа на терапию среди ВГС/1b-инфицированных [26]. Однако в наших исследованиях такого повышения прогностической ценности обнаружено не было. Были выявлены различия в генетической сцепленности аллелей SNP rs12979860 и двух других SNP, находящихся в гене *IL28B* и кодирующих белки *IFNL3* и *IFNL4* в двух исследованных популяциях. Более высокая сцепленность генов наблюдалась в группе БЕ.

Хотя это может быть обусловлено малым числом обследованных, что говорит о необходимости проведения дальнейших исследований в расширенной когорте. Отметим факт, что в данной популяции сцепленность генов по SNP rs8099917 была значительно ниже ранее опубликованных результатов, описанных в популяции японцев [9]. Тем не менее оба маркера SNP, rs8099917 и rs12979860, независимо друг от друга могут быть использованы для прогноза ответа на противовирусное лечение ВГС.

Прогностическая способность SNP, в частности вариации *IFNL4* ss469415590, колебалась в пределах показателей, выявленных среди Европейцев с гепатитом С генотипа 1b [14, 15]. Но учитывая факт того, что прогностическая значимость генетических маркеров имеет довольно широкий разброс даже внутри такой генетически высоко-гомологичной группы, как японцы (OR 4,7–19,5) [19, 20], приобретает особую важность и необходимость исследований полиморфизма гена *IL28* в разных этнических группах и внутри каждой популяции.

Заключение

В результате проведенных исследований нами установлено, что генотипирование полиморфизма в локусе *IL28B* может служить прогностическим маркером для предсказания ответа на противовирусную терапию Peg-IFN+RBV среди популяций Центральной Азии. В связи с тем что в последнее время широкое распространение приобретает дорогостоящая терапия с применением ингибиторов протеаз, данный метод выявления прогностических маркеров может помочь в выборе тактики ведения пациентов. Таким образом, генотипирование полиморфизмов rs8099917/rs12979860 является эффективным при выборе противовирусной терапии до её начала и может служить маркером при выборе индивидуальной терапии при вирусном гепатите С.

Благодарность

Выражаем глубокую признательность Национальному центру глобальной медицины и здоровья (Токио, Япония) за методическую помощь и реагенты, предоставленные для проведения данных исследований.

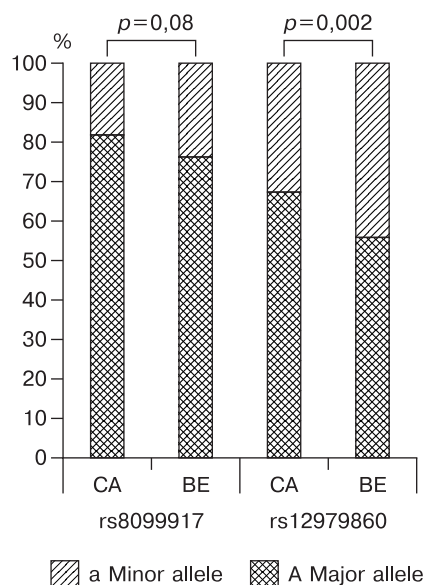


Рис. 2. Распределение аллелей SNP в тестируемых группах по этническим группам ($n = 135$).

По оси абсцисс: СА и БЕ – группы обследованных по этнической принадлежности (среднеазиаты и восточноевропейцы).

По оси ординат – распределение аллелей, %.

А – Мажорные аллели (наиболее часто встречающиеся в популяциях, немутированные аллели);

а – минорные аллели (редко встречающиеся в популяции мутированные аллели с однонуклеотидными заменами).

ЛИТЕРАТУРА

1. Hanafiah K.M., Groeger J., Flaxman A.D., Wiersma S.T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to hepatitis C virus seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57: 1333–42.
2. Beinhart S., Rutter K., Stättermayer A. I F., Ferenci P. Revisiting the predictors of a sustained virologic response in the era of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56: 118–22.
3. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009; 49: 1335–74.
4. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., Tokunaga K., Mizokami M. lambda- interferons and the single nucleotide polymorphisms: A milestone to tailor-made therapy for chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.* 2010; 40: 449–60.
5. Hayes C.N., Imamura M., Aikata H., Chayama K. Genetics of IL28B and HCV-response to infection and treatment. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol* 2012; 9: 406–17.
6. Hayes C.N., Kobayashi M., Akuta N., Suzuki F., Kumada H. et al. HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. *Gut*. 2011; 60: 261–7.
7. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461: 399–401.
8. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G., Berg T., Weltman M. et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1100–4.
9. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., Kurosaki M., Matsuura K. et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1105–9.
10. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P. I., Cai T., Di Iulio J. et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome wide association study. *Gastroenterology*. 2010; 138: 1337–8.
11. Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W., Pfeiffer R.M., Park H. et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat. Genet.* 2013; 45: 164–71.
12. Clark P.J., Thompson A.J., McHutchison J.G. IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 38–45.
13. Clark P.J., Thompson A.J. Host genomics and HCV treatment response. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 27: 212–22.
14. Stättermayer A.F., Strassl R., Maieron A., Rutter K., Stauber R. et al. Polymorphisms of interferon-λ4 and IL28B – effects on treatment response to interferon/ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39: 104–11.
15. Covolo L., Bibert S., Donato F., Bochud P.-Y., Lagging M. et al. The novel ss469415590 variant predicts virological response to therapy in patients with chronic hepatitis C virus type 1 infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 1–9.
16. Franco S., Aparicio E., Parera M., Clotet B., Tural C. et al. IFNL4 ss469415590 variant is a better predictor than ILF3 (IL28B) rs12979860 of pegylated interferon-alpha/ribavirin therapy failure in hepatitis C virus/HIV-1 coinfecting patients. *AIDS*. 2013; 131–6.
17. Krämer B., Nischalke H.D., Boesecke C., Ingiliz P., Voigt E. et al. Variation in IFNL4 genotype and response to interferon-based therapy of hepatitis C in HIV positive patients with acute and chronic hepatitis C. *AIDS*. 2013; 6: 27–9.
18. Bibert S., Roger T., Calandra T., Bochud M., Cerny A. et al. IL28B expression depends on a novel TT/-G polymorphism which improves HCV clearance prediction. *J. Exp. Med.* 2013; 210: 1109–16.
19. Nozawa Y., Umemura T., Katsuyama Y., Shibata S., Kimura T. et al. Genetic polymorphism in IFNL4 and response to pegylated interferon-α and ribavirin in Japanese chronic hepatitis C patients. *Tissue. Antigens*. 2014; 83: 45–8.
20. Fujino H., Imamura M., Nagaoki Y., Kawakami Y., Abe H. et al. Predictive value of the IFNL4 polymorphism on outcome of telaprevir, peginterferon, and ribavirin therapy for older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol.* 2013.
21. Ruzibakiev R., Kato H., Ueda R., Yuldasheva N., Hegay T. et al. Risk factors and seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infection in Uzbekistan. *Intervirology*. 2001; 44: 327–32.
22. Kurbanov F., Tanaka Y., Avazova D., Khan A., Sugauchi F. et al. Detection of hepatitis C virus natural recombinant RF1_2k/1b strain among intravenous drug users in Uzbekistan. *Hepatol. Res.* 2008; 38: 457–64.
23. Kurbanov F., Tanaka Y., Sugauchi F., Kato H., Ruzibakiev R. et al. Hepatitis C virus molecular epidemiology in Uzbekistan. *J. Med. Virol.* 2003; 69: 367–75.
24. Ito K., Higami K., Masaki N., Sugiyama M., Mukaide M. et al. The rs8099917 polymorphism, when determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated α1 interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49: 1853–60.
25. Lindh M., Lagging M., Norkrans G., Hellstrand K. A model explaining the correlations between IL28B-related genotypes, hepatitis C virus genotypes, and viral RNA levels. *Gastroenterology*. 2010; 139: 1794–6.
26. Fischer J., Böhm S., Scholz M., Müller T., Witt H. et al. Combined effects of different IL28B gene variants on the outcome of dual combination therapy in chronic HCV type 1 infection. *Hepatology*. 2012; 55: 1700–10.

Поступила 03.09.14

Received 03.09.14

Сведения об авторах:

Худайберганава Д.М., стажер-исследователь, НИИ вирусологии, e-mail: mail2dinara@gmail.com; **Латыпов Р.Р.**, зам. директора по научно-исследовательской работе, НИИ вирусологии, e-mail: renatlatip@gmail.com; **Усманова Г.З.**, зав. отд.-нием гепатологии, НИИ вирусологии; **Рахманов М.И.**, канд. мед. наук, зам. гл. врача клиники НИИ вирусологии; **Мусабаев Э.И.**, доктор мед. наук, проф., директор НИИ вирусологии, e-mail: drmusabaev@rambler.ru