

тканин порівняно зі статевозрілими тваринами.

У міокарді та скелетних м'язах щурят більший відсоток ізоферментів, які сформовані з М-субодиниць, а з віком, внаслідок епігенетичних перетворень, зростає вміст Н-субодиниць, що впливає на спрямованість метаболізму вуглеводів у тканинах статевозрілих тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мардашко О. О. Біологічна та біоорганічна хімія : навч. посібник / О. О. Мардашко, Н. Є. Ясиненко. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2008. – 342 с.

2. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, П. В. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – К. : Вища шк., 1983. – 383 с.

3. Методы биохимических исследований / под. ред. М. И. Прохорова. – Л. : Изд. Ленинг. ун-та, 1982. – 239 с.

4. Степанов Г. Ф. Механізми порушення метаболізму креатину у щурят, народжених від опромінених тварин : дис. канд. мед. наук : 14.03.04 / Г. Ф. Степанов. – Одеса, 2005. – 145 с.

5. Bergmeyer H. Methoden der enzymatischen analyse V. 1–3 / H. Bergmeyer. – 2 Auflage. – Berlin : Akademieverlag, 1970.

7. А. с. 1196771 Украина. Способ получения электрофореграмм белковых веществ / А. А. Мардашко, / Г. С. Попик // Бюл. Изобретения и открытия. – 1985. – № 45. – С. 174.

8. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.

УДК 616.36-002.2-08:612.017

К. М. Усиченко, канд. мед. наук

ІМУНОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.36-002.2-08:612.017

Е. Н. Усыченко

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В обзоре представлены результаты последних исследований процессов межклеточного взаимодействия иммунокомпетентных клеток при хронических вирусных гепатитах, опосредованных цитокинами. Рассмотрены данные о функциональном полиморфизме генов цитокинов и их рецепторов при различных соматических заболеваниях, возможности связи аллельного полиморфизма генов цитокинов и также тяжести вирусных гепатитов и их последствий.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, цитокины, аллельный полиморфизм генов.

UDC 616.36-002.2-08:612.017

К. М. Usychenko

IMMUNOGENETIC FEATURES OF CHRONIC VIRAL HEPATITES PATHOGENESIS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

This review gives results of modern investigations of the processes of immune-competent cells intercellular relation at cytokine-mediated chronic viral hepatitis. There are highlighted the data about functional polymorphism of cytokines' genes and their receptors with different diseases, a possibility of connection of allelic polymorphism of cytokines' genes and severity of consequences of viral hepatitis.

Key words: chronic viral hepatitis, cytokines, polymorphism genes.

Парентеральні вірусні гепатити, спричинені вірусом гепатиту С (НСV) і вірусом гепатиту В (НВV), є серйозною медико-соціальною проблемою в усьому світі. Інфікованими є переважно люди молодого працездатного віку. Хронічні гепатити В (ХГВ) і С (ХГС) — основна причина хронічних дифузних захворювань печінки, частого формування цирозу, а також розвитку гепатоцелюлярної карциноми [1–3].

Сьогодні досягнуті певні успіхи у вивченні патогенезу ХГС і ХГВ, але механізми тривалої персистенції цих вірусів, прогресування хронічного процесу та його переходу в цироз печінки вивчені ще недостатньо.

Відомо, що захист організму від вірусної інфекції включає послідовну взаємодію збудника з факторами природженого та набутого імунітету. Серед факторів природженого імунітету основна роль у елімінації вірусів належить дендритним клітинам, макрофагам, натуральним кілерам (НК-клітини), макрофагам, цитокинам. Серед факторів набутого імунітету — субпопуляції специфічних Т- і В-клітин і антитіла [4; 5].

Патогенез ураження органів при гепатиті В визначається, в основному, взаємодією факторів вірусу та хазяїна, яка й визначає різні клінічні наслідки інфекції: від безсимптомної самовиліковної форми до хронічного гепатиту, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [6; 7].

На думку багатьох дослідників, у патогенезі хронічних вірусних інфекцій головне значення належить двом факторам: особливостям вірусу, залежно від стадії його життєдіяльності, та характеру імунної відповіді організму [8–10].

Тривала персистенція HCV визначається особливостями його структури та механізмом взаємодії з клітинами. При цьому кожний молекулярний компонент вірусу сприяє проникненню HCV у чутливу клітину, має виразний регуляторний вплив на мішень [10; 11].

При HCV-інфекції високий процент хронізації зумовлений, у першу чергу, унікальною здатністю HCV утворювати безліч одночасно існуючих імунологічно різних антигенних варіантів, здатних до адаптації та «вислизання» з-під нагляду імунної системи хазяїна [5; 9]. Вірус циркулює у вигляді гетерогенної суміші близькоспоріднених мутантних штамів («квазівидів») одного генотипу, але вони мають відмінності у варіабельних ділянках вірусного геному. Це, можливо, забезпечує неефективність елімінації HCV, його тривалу персистенцію в організмі людини та високу частоту хронізації інфекції [2; 8; 9].

Як відзначають Ю. В. Лобзин і співавт. [8], генетична неоднорідність HCV та імуногенетичні особливості організму хазяїна зумовлюють гетерогенність імунної відповіді на вірус і відмінності в перебігу та наслідках хвороби.

HBV характеризується високою частотою мутацій. Мутації в S-гені HBV і відповідні амінокислотні заміни в імунодомінантній α -домінанті HBsAg впливають на зв'язування з ним відповідних антитіл з HBsAg [6].

Відомо, що HBV не має прямої цитопатичної дії. Лізис інфікованих гепатоцитів визначається імунною відповіддю хазяїна. Недостатність лізису інфікованих вірусом гепатоцитів може бути пов'язана з посиленою супресорною T-клітинною функцією цитотоксичних лімфоцитів, а також наявністю блокуючих антитіл на клітинній мембрані [7].

У дослідженнях деяких авторів показано, що генотип головного комплексу гістосумісності (HLA) класу II є істотним фактором, який визначає наслідки взаємодії HBV з макроорганізмом, при цьому контроль сили імунної відповіді на HBV здійснюється взаємодією комплексу генів [4; 5].

До імунної відповіді на HBV- та HCV-інфекцію залучаються різні ланки імунної системи. При цьому клітинний імунітет відіграє провідну роль не тільки в елімінації вірусів, але й у хронізації HCV- та HBV-інфекції [7; 9].

Характер імунної відповіді залежить від домінуючої участі T-лімфоцитів — хелперів, які відрізняються за спектром цитокінів, що ними продукуються. Згідно з сучасними даними, до системи цитокінів зараховують понад 200 поліпептидних речовин. Цитокіни — ендогенні медіатори, які синтезуються клітинами крові й імунної системи, при цьому гени деяких цито-

кінів експресуються в усіх клітинах організму. Найважливішою характеристикою цитокінів є відсутність антигенної специфічності та проведення сигналу шляхом взаємодії зі специфічними клітинними рецепторами. За функціональною активністю цитокіни розділяють на прозапальні (інтерлейкін (IL)-1 β , фактор некрозу пухлини (TNF- α), інтерферон (IFN- γ), IL-6, IL-12) і протизапальні (IL-4, IL-10).

Активация Th1, продукуючих IFN- γ , IL-2, TNF- α , приводить до стимуляції функцій T-лімфоцитів і макрофагів, розвитку імунної відповіді за клітинним типом, який відіграє вирішальну роль у захисті від внутрішньоклітинних мікроорганізмів, включаючи віруси. Цитокіни Th2-типу секретують IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 і стимулюють переважно гуморальну ланку імунітету.

Порушення балансу продукції цитокінів Th1/Th2 клітинами відіграє важливу роль у прогресуванні HCV- та HBV-інфекції [11; 12]. Однією з причин хронізації гепатитів B і C вважають такий дефект клітинного імунітету як порушення антигенспецифічної відповіді, спрямованої на елімінацію вірусу. Відомо, що ефективний клітинний імунітет багато в чому залежить від функціональної активності антигенпрезентуючих клітин, серед яких важливе місце належить дендритним клітинам. IFN- α -індукуючі дендритні клітини характеризуються затримкою диференціювання та дозрівання, що найбільш характерні для HCV-інфекції, а також у хворих на цироз печінки, незалежно від типу вірусу [13; 14].

У роботах деяких дослідників встановлений взаємозв'язок цитокінового профілю з прогнозом перебігу захворювання, що дозволяє судити про активність ХГС і його перехід у цироз печінки. При цьому виявлено збільшення концентрації цитокінів Th2 типу (IL-4, IL-10), прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α) у сироватці крові хворих на ХГС у міру зростання ступеня фіброзу, що дозволяє використовувати їх як маркери переходу захворювання у цироз печінки [12; 15].

Хронічний інфекційний процес є результатом порушень у одному або кількох компонентах імунної системи. Серед факторів природженого імунітету найважливішу роль у елімінації вірусів відіграють NK-клітини.

Відомо, що найважливішою функцією NK-клітин є здатність продукувати цитокіни: IFN- α , - β , - γ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-8, TNF — і брати участь у регуляції природженого та набутого імунітету. Продукція IFN- α та - β приводить до супресії вірусної реплікації, спричинюючи синтез клітинних протеїнів, яким притаманна противірусна й імуномодулююча активність [16; 17].

Нині встановлено ще один рівень генетичного контролю варіабельності функціонування імунної системи, антигенспецифічної регуляції імунної відповіді. Так, крім генів HLA-системи, важливе місце у формуванні імунної відповіді належить поліморфним генам цитокінів, генам їх рецепторів і антагоністів. Показано, що рі-

вень продукції цитокінів про- та протизапальної природи та їх антагоністів, рівень експресії рецепторів до того або іншого цитокіну визначаються успадкованим людиною набором алельних варіантів генів цитокінів і генів їх рецепторів [18; 19].

Отримані дані про вплив функціонального поліморфізму генів, відповідальних за розпізнавання патогену та реалізуючих свою дію на початкових етапах запалення, а також на характер захисних реакцій і схильність до різних захворювань. Особливий інтерес становить функціональний поліморфізм генів цитокінів і їх рецепторів, які роблять найвагоміший внесок у регуляцію імунітету.

Встановлено, що найчастішою причиною відмінностей у структурі генів є точкові мутації — заміни поодиноких нуклеотидів, так звані сніпи. Значна кількість сніпів знайдена в генах практично всіх відомих цитокінів і їх рецепторів. Так, виявлено близько 20 замін поодиноких нуклеотидів у генах IL-1 α , IL-1 β , IL-1R1, IL-1RN, IL-2, IL-4, IL-4R, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF- α та ін. [20; 22–24]. При цьому показана їх асоціація з характером перебігу та наслідками інфекційного захворювання, ефективністю імуномодуючої терапії [21; 22].

Характер функціонування цитокінової системи визначається кількома факторами, у тому числі й генетичними. Наявність сніпів у кодуючій частині може призводити до зміни амінокислотної послідовності білкового продукту, його конформації та біологічного ефекту. Наявність сніпів у регуляторній частині гена може спричинити зміну рівня його експресії та відповідно зміну кількості продукту (білка), що зумовлює виражену залежність характеру імунної відповіді від наявності сніпів і їх комбінацій [19; 21].

Вивчення транскрипторного контролю гена IL-10, який локалізується в першій хромосомі, становить особливий інтерес, оскільки IL-10 відіграє основну роль у регуляції запальної реакції та імунної відповіді як продукт Th2-клітин; IL-10 інгібує синтез низки цитокінів, що продукуються Th1, таких як IFN- γ , IL-2, TNF, а також IL-1, IL-6 [22; 24].

Поліморфні ділянки промотора IL-10G і IL-10R, що розрізняються за кількістю CA-повторів, можуть впливати на дизрегуляцію нормальних функцій В-клітин. Враховуючи, що IL-10 інгібує продукцію цитокінів, які продукуються Th1, можна передбачити, що присутність у гені алеля 1082A або IL-10R3 призведе до підвищеної продукції таких прозапальних цитокінів [19; 22].

Алельні варіанти регуляторних ділянок цитокінів зараховують до факторів, які регулюють інтенсивність запальних реакцій, ефективність імунних процесів, вираженість ангиогенезу, остеогенезу й інших процесів [21]. Деякі алельні варіанти цих генів виявляються переважно у хворих на серцево-судинні захворювання [25–27]. Інші алельні варіанти гена TNF- α і IL-4, IL-6, IL-10 спостерігаються в онкологічних хворих [28]. Також виявлений поліморфізм генів ци-

токінів при інфільтративному туберкульозі легенів [29].

У літературі наведена невелика кількість досліджень алельного поліморфізму генів цитокінів у хворих на хронічні вірусні гепатити. На думку деяких авторів, алельний поліморфізм генів IL-4, IL-10, імовірно, є одним із можливих механізмів, які сприяють хронізації гепатитів В і С [30–32].

На думку А. О. Авдошиної і співавт. [30], на підставі аналізу частоти алельних варіантів генів цитокінів у деяких поліморфних ділянках є можливість із вірогідністю 95 % прогнозувати стан схильності до хронізації гепатиту С.

Важливе значення у протиінфекційному та протипухлинному захисті організму має IL-18 — один з основних імунорегуляторних цитокінів, що індукує продукцію IFN- γ [18; 19].

Належить IL-18 до плейотропних прозапальних цитокінів і стимулює продукцію IFN- γ , IFN- α , IL-1 β , IL-2, IL-8, бере участь у формуванні клітинного та гуморального імунітету. Крім того, описано, що у деяких випадках IL-18 може виступати як патогенетичний фактор у формуванні деяких захворювань, які супроводжуються гострим і хронічним запаленням. Продукується IL-18, в основному, макрофагами, у тому числі купферівськими клітинами печінки та дендритними клітинами, відіграє важливу роль у функціонуванні Th1. Для гена IL-18 виявлено понад 9 алельних варіантів, для IL-18 зв'язуючого білка — понад 11 алельних варіантів [20].

Також IL-18 здійснює різні впливи на імунокомпетентні клітини. Основний ефект IL-18 — індукція продукції IFN- γ Т- та НК-клітинами (природні кілери). У зв'язку з цим IL-18 був спочатку названий IFN- γ -індукуючим фактором. Для продукції IFN- γ Т-клітинами потрібна синергічна дія IL-18 і IL-12. НК-клітинам досить взаємодії лише з IL-18, проте синергічна дія IL-18 і IL-12 створює сильніший ефект [19].

Наведені дані про синергічну дію IL-18, IL-12 та інших цитокінів (IL-15, IL-2). Так, IL-2 й IL-18 спричиняють синергічну стимулювальну дію на проліферацію, цитотоксичність і продукцію IFN- γ мононуклеарними клітинами периферичної крові людини [19; 33].

До того ж IL-18 порушує баланс цитокінів на користь клітинного імунітету, стимулюючи не лише продукцію IFN- γ , IFN- α й IL-2, але й регулює перфорин-залежну цитотоксичність у механізмах клітинної міграції [33].

Особливий інтерес викликає вивчення поширеності варіантів гена IL-28. У працях деяких авторів показано, що генотип СС гена IL-28 у хромосомі 19q13, який кодує інтерферон λ 3, асоціюється з вищою частотою вірусологічної відповіді на стандартну противірусну терапію хронічного гепатиту С, ніж інші генотипи [34; 35].

Одним із нових напрямів у вивченні імунопатогенезу хронічних вірусних гепатитів є виявлення асоціації варіантів генів хемокінів і рецепторів хемокінів із характером перебігу та наслідками хронічних вірусних гепатитів [36].

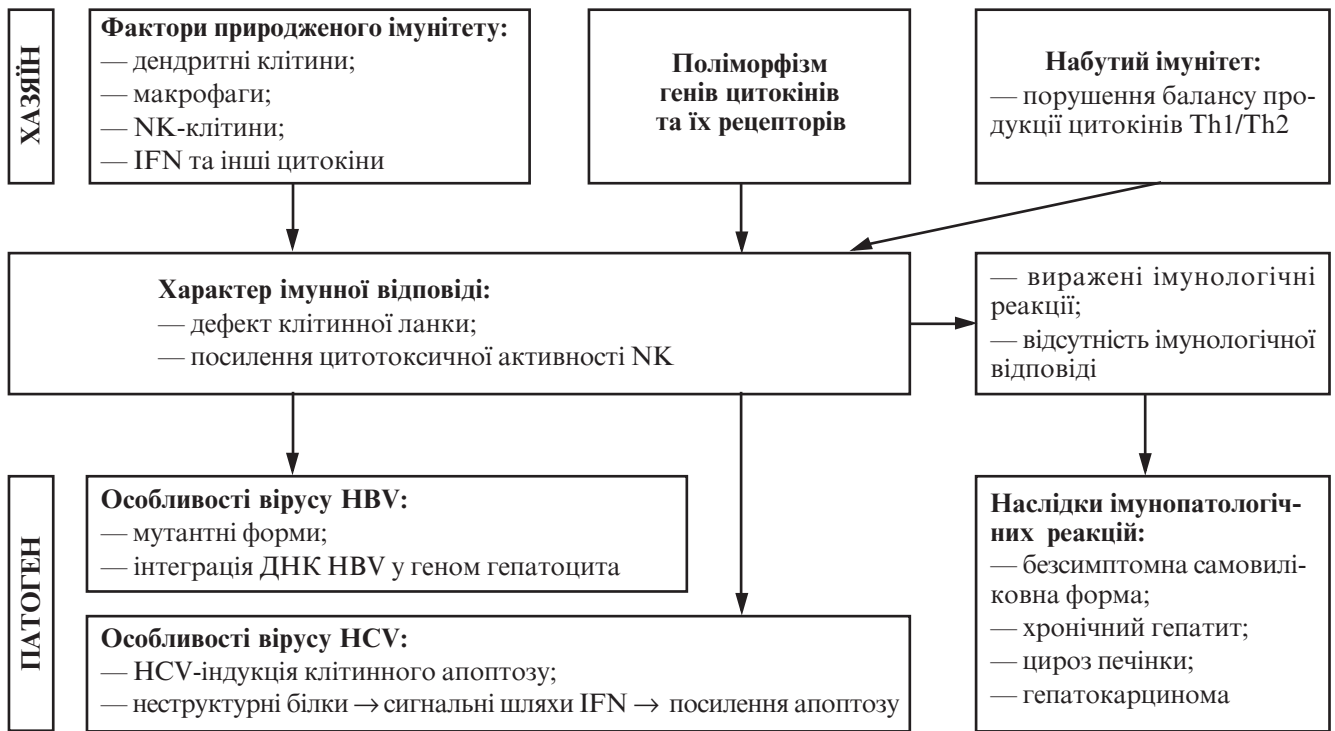


Рис. 1. Механізми тривалої персистенції HBV та HCV

Встановлено, що хемокини — маленькі катіонні білки, що зв'язують гепарин. Хемокини являють собою велике сімейство спеціальних цитокінів, контролюючих процеси міграції й активності клітин імунної системи. Вони утворюються з 66–76 амінокислотних залишків, нині ідентифіковано близько 40 хемокинів. За особливостями хімічної структури (конфігурації залишків цистеїну в N-кінці молекули) хемокини підрозділяють на 6 груп (сімейств): CC — містить два залишки цистеїну підряд; CXC — два залишки цистеїну, розділених варіабельною амінокислотою; CX3C — два залишки цистеїну, розділених 3 амінокислотними залишками та ін. [18; 36].

На рівні клітини біологічна активність хемокинів проявляється так: хемотаксис лейкоцитів, дегрануляція лейкоцитів. Хемокини беруть участь у різних процесах: циркуляції лімфоцитів, диференціюванні Th1/Th2, ангиогенезі, ангиостазі та ін. Функціонально CXC-хемокини активні щодо нейтрофілів і T-лімфоцитів, а CC-хемокини — щодо моноцитів, базофілів і еозинофілів. Хемокини є медіаторами хронічного запалення, особливу увагу привертають рецептори хемокинів.

У дослідженнях К. В. Жданова і співавт. [36] встановлено, що ступінь ушкодження печінкової паренхіми зумовлений внутрішньопечінковою експресією мРНК МССР-1, а також вираженістю синтезу мРНК хемокинових рецепторів (CCr1, CCr2, CCr3 і CCr5) імунокомпетентними клітинами периферичної крові.

Таким чином, встановлено, що імунна система знаходиться під контролем двох основних рівнів генетичної регуляції, один із яких визначає

інтенсивність імунної відповіді до антигенних детермінант і пов'язаний з набором алельних варіантів генів гістосумісності, а інший пов'язаний з набором алельних варіантів генів цитокінів. Практичне значення має вивчення функціонального поліморфізму генів цитокінів і їх рецепторів, оскільки саме ці медіатори роблять найбільший внесок до регуляції імунітету (рис. 1).

Вивчення поліморфізму генів цитокінів у патогенезі інфекційних захворювань, у тому числі вірусних гепатитів, дозволяє прогнозувати ризик розвитку патології, ступінь тяжкості перебігу та наслідки хвороби. Крім того, імунологічні дослідження дозволять у подальшому розробляти індивідуально спрямовану імунокорекцію та профілактичні підходи до розвитку імунопатології.

Імунна відповідь на HCV- та HBV-інфекцію включає різні ланки імунної системи. Послаблення продукції цитокінів клітинами Th1 сприяє вірусній персистенції. Взаємодія факторів вірусів HCV і HBV та організму хазяїна визначає різні клінічні наслідки інфекції: від безсимптомної самовиліковної форми до хронічного гепатиту, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Маркери парентеральних вірусних гепатитів у хворих на хронічні ураження печінки* / В. Ф. Марієвський, А. Л. Гураль, В. Р. Шагинян [та ін.] // Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії: матеріали 8-го з'їзду інфекціоністів України, 6–8 жовтня 2010 р., Вінниця: тези доп. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. – С. 84–85.

2. *Маев И. В. Хронический вирусный гепатит С — этиология, патогенез, лечение* // И. В. Маев, Т. В. Полунина,

Е. В. Полунина // Клиническая медицина. – 2009. – № 11. – С. 12–17.

3. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция / С. В. Федорченко. – К. : ВСИ Медицина, 2010. – 272 с.

4. Вирус гепатита С: биология, иммунопатогенез, система ЕК/ЕКТ при вирусной персистенции / Р. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова, Е. В. Кабанова [и др.] // Журнал микробиологии. – 2006. – № 7. – С. 109–116.

5. Семененко Т. А. Хронический гепатит В и проблемы персистенции вируса с позиций иммунопатогенеза заболевания / Т. А. Семененко // ЖМЭИ. – 2009. – № 4. – С. 33–39.

6. Иммунологическое распознавание мутантного HBsAg и эволюция вируса гепатита В / А. П. Суслев, А. И. Баженов, А. А. Фельдшерова // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2/3. – С. 247.

7. Маев И. В. Современные алгоритмы диагностики и лечения хронического гепатита В / И. В. Маев, Т. В. Полунина, Е. В. Полунина // Клиническая медицина. – 2009. – № 8. – С. 7–12.

8. Иммунопатогенез вирусного гепатита С. Иммунологические маркеры прогрессирования заболевания / Ю. В. Лобзин, Ю. В. Никитин, И. А. Сухина [и др.] // Журнал микробиологии. – 2007. – № 6. – С. 75–84.

9. Изменчивость генома HCV у больных вирусным гепатитом С в острую и хроническую фазы инфекции / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова, О. О. Знойко [и др.] // Терапевтический архив. – 2009. – № 4. – С. 47–55.

10. Особенности цитокинового профиля и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных хроническими вирусными гепатитами В и С в сопоставлении с выраженностью морфологических изменений печени / А. С. Лазарева, Е. В. Волчкова, К. Т. Умбетова [и др.] // Терапевтический архив. – 2009. – № 4. – С. 55–60.

11. Дисбаланс иммунорегуляторных Th1- и Th2-цитокинов при персистентных вирусных инфекциях / И. О. Наследникова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий [и др.] // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 53–60.

12. Спектр цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом на различных стадиях заболевания / В. Ю. Никитин, И. А. Сухина, В. Н. Цыган [и др.] // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2/3. – С. 236–237.

13. Фенотип и функции дендритных клеток у больных хроническими вирусными гепатитами / О. Ю. Леплина, М. А. Тихонова, А. Е. Борисова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 2/3. – С. 191–196.

14. Distinct subsets of human invariant NKT cells differentially regulate T-helper responses via dendritic cells / T. Y. Liu, Y. Uemura, M. Suzuki [et al.] // Eur. J. Immunology. – 2008. – Vol. 38, N 4. – P. 1012–1023.

15. Собчак Д. М. Оценка показателей реактивности иммунной системы у больных хроническим гепатитом С / Д. М. Собчак, О. В. Корочкина // Терапевтический архив. – 2008. – № 2. – С. 61–66.

16. Natural killers cell functional dichotomy in chronic hepatitis C virus infection / B. Olivero, S. Varcheta, E. Paudice [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 31, N 3. – P. 1151–1160.

17. Натуральные киллеры Т-клетки лейкоцитарных инфильтратов печени больных с опухолевым процессом и вирусным гепатитом / О. В. Лебединская, И. Н. Кабановская, Н. К. Ахматова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 1/2. – С. 29–40.

18. Хаитов Р. М. Иммунология : учебник / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М. : Медицина, 2000. – 432 с.

19. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–21.

20. Полиморфизм одиночных нуклеотидов в генах цитокинов и их рецепторов: биологический эффект и мето-

ды идентификации / Д. Д. Абрамов, И. А. Кофнади, К. В. Уткин [и др.] // Иммунология. – 2011. – № 5. – С. 275–278.

21. 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.

22. 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.

23. Association of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha gene promoter region with outcome of hepatitis B virus infection / H. Q. Li, Z. Li, Y. Liu [et al.] // Wld J. Gastroenterology. – 2005. – Vol. 11, N 33. – P. 5213–5217.

24. Reed G. H. High-resolution DNA meeting analysis for simple and efficient molecular diagnostics / G. H. Reed, J. O. Kent, C. T. Witter // Pharmacogenomics. – 2007. – Vol. 8. – P. 597–608.

25. Полиморфные маркеры G2667C, G3014A, C3872T, A5237G гена CRP и генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца / К. А. Благодатских, А. Г. Никитин, А. А. Пушкин [и др.] // Медицинская генетика. – 2011. – № 4. – С. 3–8.

26. Association of polymorphisms in platelet and hemostasis system genes with acute myocardial infarction / J. W. Knowles, H. Wang, H. Itakura [et al.] // Am. Heart. J. – 2007. – Vol. 54, N 6. – P. 1052–1058.

27. Выявление полиморфизма GLY389ARG гена β 1-адренорецептора на риск развития, характер течения и эффективность лечения карведилолом хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков, С. Н. Шилов, Е. Н. Березикова [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 92, № 12. – С. 22–28.

28. Полиморфизм промоторного региона генов IL-4, IL-6 и IL-10 у пациенток с раком молочной железы / А. В. Шевченко, О. В. Голованова, М. Ю. Коломейчук [и др.] // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 21–28.

29. Полиморфизм генов ИЛ-2 и ИЛ-4 при инфильтративном туберкулезе / И. О. Наследникова, О. И. Уразова, В. В. Новицкий [и др.] // Иммунология. – 2009. – № 2. – С. 88–92.

30. Прогноз предрасположенности человека к развитию вирусного гепатита С по полиморфизмам генов цитокинов G-308A-TNFA, T-330 GIL-2, C-590 TIL-4, C703TIL-5 и C-592 AIL-10 / В. В. Авдошина, В. В. Дортман, В. И. Коненков [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 5/6. – С. 715–720.

31. Распределение аллелей полиморфных участков промоторов генов интерлейкина 4С-590 и генов-рецепторов к нему среди больных вирусным гепатитом С / В. В. Авдошина, В. И. Коненков, В. В. Дортман [и др.] // Журнал микробиологии. – 2007. – № 1. – С. 43–46.

32. Влияние полиморфизма генов иммунной системы на исход хронической HCV-инфекции / А. О. Романов, Т. В. Беляева, Е. В. Эсауленко [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2/3. – С. 285–286.

33. Якушенко Е. В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе / Е. В. Якушенко, Ю. А. Лопатникова, С. В. Сеников // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 355–364.

34. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment — induced viral clearance / D. Ge, I. Fellay, A. I. Thompson [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 461. – P. 399–401.

35. IL-28 is associated with response to chronic hepatitis C interferon alpha and ribavirin therapy / V. Sappiah, M. Moldovan, G. Ahlenstiel [et al.] // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41, N 10. – P. 1100–1104.

36. 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.