

О. Г. Сорокіна, М. М. Попов, Т. І. Лядова
Харківський державний університет ім. В. Н. Каразіна, м. Харків

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ІНТЕРЛЕЙКІНА-28 НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

e-mail: olga_sorokina@ukr.net

Глобальне поширення вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ) та поліморфність симптоматики викликає необхідність у детальному вивченні цієї патології. Метою даної роботи було вивчення впливу поліморфізму гена ІЛ-28В на перебіг хронічної ВЕБ-інфекції (ХВЕБІ). Під нашим спостереженням перебувало 158 осіб: 52 пацієнта з частими рецидивами ХВЕБІ (І група), 76 пацієнтів з рідкими рецидивами ХВЕБІ (ІІ група), 30 пацієнтів, які мали ВЕБ-інфекцію в анамнезі (ІІІ група). За результатами проведених досліджень було встановлено, що у пацієнтів І і ІІІ групи в локусі rs12979860 ІЛ-28В частіше виявляється генотип СС, а в локусі rs8099917 генотип ТТ. Частота не випадкового поєднання алейних пар СС і ТТ в локусі rs12979860 і rs8099917 відповідно, достовірно частіше зустрічалася у пацієнтів І і ІІІ групи. Виявлені поєднання дозволяють припустити, що вказана комбінація генотипів може бути використана при складанні прогнозу перебігу захворювання.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, Епштейна-Барр вірусна інфекція, генотип, інтерлейкін-28, поліморфізм генів, перебіг захворювання, частота рецидивів, прогноз.

Робота є фрагментом НДР «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних порушень у патогенезі та наслідки інфекційного процесу, викликаного герпесвірусами» (номер державної реєстрації №0112U005911).

Інфекційні захворювання в сучасному світі займають провідне місце серед патологій людини. З кожним роком зростає вплив несприятливих факторів навколишнього середовища на організм та, перш за все, на імунну систему [1, 6]. Серед численних факторів, які безпосередньо впливають на імунну систему, на особливу увагу заслуговують герпесвірусні інфекції [4, 6, 11, 16, 19].

Сімейство вірусів герпетичної групи займає одне з перших місць у структурі інфекційних захворювань за поширеністю, складністю діагностики та лікування, що забезпечує актуальність їх вивчення [4, 5].

Вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) відноситься до сімейства Herpesviridae і є вірусом герпесу 4-го типу [14, 17, 23]. Інфекції, викликані цим вірусом, є найбільш поширеними і займають важливе місце у структурі захворювань герпесвірусної етіології. Як свідчать результати проведених епідеміологічних досліджень, приблизно 90% людей інфікуються ВЕБ ще до досягнення повноліття. Багато авторів у своїх роботах вказують на те, що у ряді випадків клінічна діагностика різних форм ВЕБ-інфекції значно ускладнена, у зв'язку з наявністю неспецифічної та поліморфної симптоматики. Це, в свою чергу, призводить до пізньої діагностики та несвоечасного початку патогенетичної терапії [9, 10, 12, 15, 22]. Існують роботи, у яких було доведено залежність темпів інфікування ВЕБ від соціально-економічних чинників життя індивідуума. Глобальне поширення ВЕБ та поліморфність симптоматики викликає необхідність детального вивчення даної патології [18, 19, 25].

Актуальність вивчення захворювань, викликаних ВЕБ, обумовлена також довічною персистенцією вірусу в організмі людини, потенційною онкогенністю, здатністю до активації аутоімунних захворювань, ураженням серця, нирок, суглобів та ін. Нині й досі спірними залишаються питання терапії хронічних форм ВЕБ-інфекції (ХВЕБ), що пов'язано з розвитком резистентності до препаратів ацикловір, частими рецидивами у іммунокомпроментованих пацієнтів [11, 24].

На сучасному етапі медичної науки вже виявлена важлива роль одонуклеотидних поліморфізмів (ОНП), які впливають на формування імунної відповіді, інтенсивність неспецифічних імунних реакцій та формують схильність до різних захворювань. Ці дані дозволяють по новому оцінити роль генетичного поліморфізму як господаря, так і патогену [7, 16]. В результаті проведених наукових досліджень, що стосувалися вивчення інших вірусних захворювань, які не відносяться до сімейства Herpesviridae, вже було продемонстровано вплив генетичних факторів організму людини на сприятливість перебігу захворювання [21, 25].

На теперішній час вже відомо, що інтерлейкін-28А (ІЛ-28А), ІЛ-28В та ІЛ-29, які також називають інтерферон-лямбда (ІНФ-λ) 2, 3 та 1 відповідно, відносяться до сімейства цитокінів ІІ класу та являють собою нещодавно відкриту групу протівірусних цитокінів. ІНФ-λ індукуює протівірусні,

антипроліферативні, протипухлинні та імунні ефекти. У порівнянні з $INF-\alpha$, білки сімейства $INF-\lambda$ мають меншу противірусну активність *in vitro* [3, 8]. Існують роботи, в яких було продемонстровано, що $INF-\lambda 3$ пригнічує вірус гепатиту С (ВГС) в залежності від дози та часу впливу, збільшує експресію генів стимульованих інтерфероном (ISGs, *interferon stimulated genes*), та підвищує противірусну активність $INF-\alpha$ [18, 20, 25]. Ген IL-28B локалізован у хромосомі 19q13. Поруч з ним виявлені поліморфні локуси (rs12979860, rs8099917). Даний ген кодує білок $INF-\lambda 3$, який є лігандом цитокінового рецептору II класу. IL28B запускає JAK (янус-кіназу) / STAT (*signal transducer and activator of transcription*) - сигнальний каскад, що передає інформацію від позаклітинних поліпептидних сигналів до промоторів генів-мішеней, блокуючи синтез вірусних білків [3, 8]. Однонуклеотидний поліморфізм (ОНП, від англійського *Single nucleotide polymorphism*, SNP) являє собою відмінності послідовності ДНК розміром в один нуклеотид у геномі представників одного виду або між гомологічними ділянками гомологічних хромосом. Ділянка ДНК у регуляторній області гена IL-28B, в якому відбувається заміна нуклеотиду цитозин (C) на тимін (T), позначається як генетичний маркер rs12979860 (позначення ОПН згідно баз даних NCBI). Існують наступні можливі його генотипи: C/C, C/T та T/T. Ділянка ДНК, де відбувається заміна нуклеотиду T на гуанін (G), позначається як генетичний маркер rs8099917 (позначення ОПН згідно баз даних NCBI). Існують наступні можливі його генотипи: T/T, T/G та G/G.

Нині вже є роботи, в яких було показано, що білки $INF-\lambda$ важливі для елімінації ВГС. В даному дослідженні ми вирішили приділити увагу вивченню частоти зустрічаємості різних генотипів гена IL-28B та виявити існування кореляційних зв'язків між певними генотипами IL-28B та перебігом ВЕБ-інфекції [18, 19, 20].

Метою роботи було вивчення впливу поліморфізму гена IL-28B на перебіг ХВЕБ.

Матеріал та методи дослідження. Під нашим спостереженням перебувало 158 осіб. 128 з них були хворі з ХВЕБ, основними клінічними проявами в яких були різні іммунопатологічні та іммунодефіцитні стани. Серед хворих з ХВЕБ були виділені дві клінічні групи. До I групи було включено 52 пацієнта (40,6%) з частими рецидивами ХВЕБ (3 та більше загострень на рік), а також хворі з постійно присутньою клінічною симптоматикою. До II групи було включено 76 пацієнтів (59,4%) з рідкими рецидивами ХВЕБ (1-2 загострення на рік). До групи порівняння було включено 30 пацієнтів, які мали в анамнезі дані про ВЕБ-інфекцію, але на час проведення дослідження не мали жодних скарг (III група). Вік пацієнтів становив від 19 до 65 років (середній вік 30 років \pm 10,7 років), серед них жінки становили 60,9% (n = 78), чоловіки - 39,1% (n = 50). Робота було виконано на кафедрі загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна та клінічних базах кафедри (Обласна клінічна інфекційна лікарня м.Харкова та КЗОЗ «Міська поліклініка №6»), а також на базі ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАН України» у період 2014-2017рр. Забір аналізів та їх технічне виконання здійснювалося в клініко-діагностичній лабораторії обласної клінічної інфекційної лікарні, частина аналізів виконувалася в лабораторії «Вірола». Під час підтвердження діагнозу пацієнтам проводився загальний аналіз крові, комплекс молекулярно-генетичних та серологічних досліджень. Для визначення поліморфності генів використовували метод поліморфізму довжин рестриктних фрагментів (ПДРФ) та методот полімеразної-ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі «реального часу» на ампліфікаторі Rotor-Gene-3000 фірми Corbett Research та на детектуючому ампліфікаторі ДТ-96 фірми ДНК-технологія. Для визначення алельних варіацій гена IL-28B використовували комерційну тест-систему фірми «ДНК-технологія». Для детекції досліджуваних поліморфізмів проводили ампліфікацію певних ділянок відповідних генів. Для виявлення точкових мутацій SNP 39743165T> G (rs8099917) та SNP 39738787C> T (rs12979860) гена IL-28B використовували метод ПДРФ та ПЛР. У якості матеріалу для дослідження використовувалася ДНК, отриману з лейкоцитів за допомогою комерційних реагентів для виділення ДНК з клінічного матеріалу. Після денатурації (80°C, 2 хв; 94°C, 5 хв) проводили ампліфікацію з 51 циклу, кожен з яких включав: денатурацію (94°C, 30 сек), отжиг праймерів та елонгацію (67°C, 10 сек) - 5 циклів; денатурацію (94°C, 5 сек), отжиг праймерів та елонгацію (67°C, 5 сек) - 45 циклів; один цикл при 25°C, 30 сек. Автоматична детекція результатів ампліфікації проводилася приладом ДП-96. ПЛР проводили в обсязі 35 мкл у розчині наступного складу: 20 мл розчину праймерів, 10 мкл суміші Taq-полімерази та буфера, а також 5 мкл ДНК. Експоненціальне зростання кількості продукту у каналі FAM та його відсутність у каналі HEX детектувалось як генотип CC; зростання в обох каналах детектувалось як СТ генотип, і тільки у каналі HEX - як ТТ генотип. Експоненціальне зростання кількості продукту у каналі FAM та його відсутність у каналі HEX детектувалось як генотип ТТ; зростання в обох каналах детектувалось як TG генотип, і тільки в каналі HEX - як GG генотип.

При написанні статті були дотримані міжнародні стандарти, рекомендовані комітетом публікаційної етики.

З метою статистичної обробки результатів дослідження використовувався пакет статистичних програм STATISTICA 10.0. Обробка результатів проводилась відповідно до рекомендацій до статистичної обробки медико-біологічних даних. Для кожного варіаційного ряду розраховувалися середнє арифметичне (M), середнє квадратичне відхилення (σ) та середня похибка середнього арифметичного (m). Для виявлення кореляційних залежностей між певними показниками використовувалися коефіцієнт кореляції Пірсона (r) та ймовірність кореляції (p). Якщо $r = 0$, то кореляційний зв'язок вважався відсутнім; від 0,1 до $\pm 0,29$ - слабким; від $\pm 0,3$ до $\pm 0,69$ - помірним (середнім); від $\pm 0,7$ до $\pm 0,99$ - вираженим (сильним), ± 1 - повним. Для проведення аналізу якісних даних використовувалися сполученості за критерієм Пірсона χ^2 . Критичний рівень статистичної значущості (p) дорівнював 0,05. Для визначення прогностичної значимості обчислюваних показників, які вивчалися, використовували аналіз Парето. Оцінка ймовірності різниці середніх величин у порівнюваних групах (p) проводилася за допомогою критерію Стьюдента-Фішера (t).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз результатів проведеної роботи дозволив виявити серед пацієнтів досліджуваних груп статистично значущі відмінності для алельних варіацій гена IL-28B. У таблиці 1 та 2 вказані отримані результати частоти виявлення окремих алельних пар у поліморфних локусах гена IL-28B.

Таблиця 1

Частота зустрічаємості різних генотипів IL-28B у локусі rs12979860

| Назва гену | Локус | Генотип | I група (n=52) | | II група (n=76) | | III група (n=30) | |
|------------|------------|---------|----------------|-------|-----------------|-------|------------------|-------|
| | | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| IL-28B | rs12979860 | CC | 14 | 26,92 | 40 | 52,63 | 21 | 70,00 |
| | | CT | 28 | 53,85 | 27 | 35,53 | 9 | 30,00 |
| | | TT | 10 | 19,23 | 9 | 11,84 | 0 | 0 |

Як можна побачити у таблиці 1, серед пацієнтів всіх груп переважали варіанти CC та CT генотипів у локусі rs12979860 по гену IL-28B. Серед пацієнтів з частими рецидивами ХВЕБ (I група) частота виявлення генотипу CC становила 26,92%, (14 хворих), генотипу CT - 53,85%, (28 хворих); генотип TT зустрічався досить часто - в 19,23% випадків (10 хворих). У пацієнтів з рідкими рецидивами ХВЕБ (II група) частота виявлення генотипу CC становила 52,63%, (40 хворих), генотипу CT - 35,53%, (27 хворих); найбільш рідкісним генотипом у цієї групи пацієнтів був генотип TT, оскільки частота його виявлення склала всього 11,84% (9 хворих). У групі порівняння (III група) частота генотипу CC становила 70%, (21 чол.), генотипу CT - 30%, (9 чол.); генотип TT не був виявлений в жодного пацієнта.

Таблиця 2

Частота зустрічаємості різних генотипів IL-28B у локусі rs8099917

| Назва гену | Локус | Генотип | I група (n=52) | | II група (n=76) | | III група (n=30) | |
|------------|-----------|---------|----------------|-------|-----------------|-------|------------------|-------|
| | | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| IL-28B | rs8099917 | TT | 25 | 48,08 | 55 | 72,37 | 25 | 83,33 |
| | | TG | 23 | 44,23 | 18 | 23,68 | 5 | 16,67 |
| | | GG | 4 | 7,69 | 3 | 3,95 | 0 | 0 |

Як можна побачити у таблиці 2, серед пацієнтів усіх груп переважали варіанти TT та TG генотипів у локусі rs8099917 по гену IL-28B.

Серед хворих з частими рецидивами ХВЕБ (I група) частота виявлення генотипу TT становила 48,08% (25 хворих), генотипу TG - 44,23%, (23 хворих); генотип GG зустрічався достовірно частіше, ніж в інших групах - у 7,69% випадків (4 хворих). Серед пацієнтів з рідкими рецидивами ХВЕБ (II група) частота виявлення генотипу TT становила 72,37% (55 хворих), генотипу TG - 23,68% (18 хворих); найбільш рідкісним генотипом у цієї групи пацієнтів виявився генотип GG, оскільки частота його виявлення склала всього 3,95% (3 хворих). У групі порівняння (III група) частота виявлення генотипу TT становила 83,33% (25 чол.), генотипу TG - 16,67% (5 чол.); генотип GG не був виявлений в жодного пацієнта.

Також нами було проведено аналіз поєднань різних алельних варіацій у пацієнтів різних клінічних груп, які знаходились під нашим наглядом (таблиця 3). При проведенні аналізу однонуклеотидних замін у регуляторних областях rs8099917 та rs12979860 гена IL-28B були отримані статистично значущі докази не випадкового поєднання алельних пар CC та TT серед пацієнтів усіх груп спостереження. Однак відзначалася наступна тенденція: серед хворих з

рідкими рецидивами ХВЕБ (II група), а також у групі порівняння по гену IL-28В частіше виявлялося поєднання генотипу СС в локусі rs12979860 та генотипу ТТ в локусі rs8099917 - у 51,3% (39 хворих) та 66,67% (20 хворих) випадків, відповідно. Тоді як серед хворих з частими рецидивами ХВЕБ (I група) таке поєднання зустрічалася помітно рідше – лише у 25% (13 хворих).

Таблиця 3

Частота комбінацій алелей IL-28В в досліджуваних групах

| IL-28В | | I група (n=52) | | II група (n=76) | | III група (n=30) | | Статистическая достоверность |
|------------------|-----------------|----------------|-------|-----------------|-------|------------------|-------|------------------------------|
| локус rs12979860 | локус rs8099917 | Абс | %. | Абс | %. | Абс | %. | |
| СС | ТТ | 13 | 25,0 | 39 | 51,3 | 20 | 66,67 | p>0,05 |
| | TG | 1 | 1,92 | 1 | 1,32 | 1 | 3,33 | p>0,05 |
| | GG | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| СТ | ТТ | 11 | 21,15 | 15 | 19,74 | 5 | 16,67 | p>0,05 |
| | TG | 17 | 32,69 | 12 | 15,79 | 4 | 13,33 | p>0,05 |
| | GG | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| ТТ | ТТ | 1 | 1,92 | 1 | 1,32 | 0 | 3,33 | p>0,05 |
| | TG | 5 | 9,62 | 5 | 6,58 | 0 | 6,66 | p>0,05 |
| | GG | 4 | 7,79 | 3 | 3,95 | 0 | 3,33 | p>0,05 |

Це дозволяє припустити, що вказана комбінація генотипів може бути використана при складанні прогнозу перебігу захворювання. Ймовірно, що пацієнти в яких виявляється подібне поєднання генотипів матимуть більшу прихильність до терапії. Однак ця гіпотеза вимагає подальшого вивчення та буде нами опрацьована у наступних роботах. Також звертає на себе увагу, той факт, що в жодній з досліджуваних груп не було виявлено пацієнтів з комбінацією алельних пар СС-GG та СТ-GG.

Висновки

1. В результаті проведених досліджень та аналізу отриманих даних, нами було встановлено, що домінуючим генотипом IL-28В у локусі rs12979860 є генотип СС, який достовірно частіше виявляється у хворих з рідкими рецидивами ХВЕБ, а також в групі порівняння. Аналіз локусу rs8099917 IL-28В дозволив встановити високу частоту верифікації генотипу ТТ серед пацієнтів з рідкими рецидивами ХВЕБ та у групі порівняння, тоді як серед хворих з частими рецидивами така комбінація зустрічалася достовірно рідше.
2. Частота не випадкового поєднання алельних пар СС та ТТ у локусі rs12979860 та rs8099917 відповідно, серед пацієнтів з рідкими рецидивами ХВЕБ, а також у групі порівняння, була набагато вище, ніж серед хворих з частими рецидивами ХВЕБ, тоді як інші комбінації зустрічалися набагато рідше.
3. Серед пацієнтів групи порівняння не було виявлено жодної комбінації генотипу ТТ у локусі rs12979860 IL-28В з генотипами ТТ, TG та GG у локусі rs8099917, тоді як серед хворих ХВЕБ такі комбінації відзначалися, причому у пацієнтів з частими рецидивами, такі поєднання зустрічалися достовірно частіше.
4. Виявлені поєднання дозволяють припустити, що вказана комбінація генотипів може бути використана при складанні прогнозу перебігу захворювання.

Перспективи подальших досліджень. Наступним напрямком нашої роботи буде дослідження кореляційних зв'язків між генотипами IL-28В та ефективністю противірусної терапії. Можливо, у хворих з певною комбінацією генотипів, буде спостерігатись більша ефективність противірусної терапії, ніж у пацієнтів з іншою комбінацією. Однак ця гіпотеза вимагає подальшого вивчення та буде нами опрацьована у наступних роботах.

Список літератури

1. Bell M. J. Widespread sequence variation in Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 influences the antiviral T cell response / M. J. Bell, R. Brennan, J. J. Miles [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. - 2008. - №197. - P. 1594-1597.
2. Bagert B. A. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis / B. A. Bagert. // Current Neurology and Neuroscience Reports. - 2009. - №9. - P. 405-410.
3. Bibert S. IL28B expression depends on a novel TT/-G polymorphism which improves HCV clearance prediction. / S. Bibert, T. Roger, T. Calandra, W. Roger [et al.] // The Journal of Experimental Medicine. - 2013. - Vol.210. - P. 1109-1116.
4. Chang C. The Extent of Genetic Diversity of Epstein-Barr Virus and its Geographic and Disease Patterns: A Need for Reappraisal / C. Chang, K. Yu, S. Mbulaiteye, W. Chang [et al.] // Virus Research. - 2009. - №142. - P. 209-221.
5. Cen O. Latent Membrane Protein 2 (LMP2) / O. Cen, R. Longnecker. // Current Topics in Microbiology and Immunology - 2015. - №391. - P. 151-180.
6. Egorova N. U. Znachenie markerov gerpeticheskikh virusov dlj ocnki sostojanija zdorovja detej / N. U. Egorova, F. S. Harlamova, V. F. Uchajkin [et al.] // Detskie infekcii. - 2008. - № 2. - P. 16 - 21.

7. Fomin V. V. O vozmognih mehanizmah giperchuvstvitel'nosti nemedlennogo tipa pri infekcionnom mononukleoze u detej / V. V. Fomin, E. E. Udilova // Ural. Med.zhurn. - 2007. - № 3. - P. 14 - 20.
8. Franco S. IL28B SNP rs8099917 is strongly associated with pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy treatment failure in HCV/HIV-1 coinfecting patients / S. Franco. // Public Library of Science. - 2010. - Vol. 5. - 13771 p.
9. Fukuda M. Role of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif of latent membrane protein 2A (LMP2A) in Epstein-Barr virus LMP2A-induced cell transformation. / M. Fukuda, Y. Kawaguchi. // Journal Virology. - 2014. - №88. - P. 5189-5194.
10. Griffin B. D. EBV BILF1 evolved to downregulate cell surface display of a wide range of HLA class I molecules through their cytoplasmic tail / B. D. Griffin, A. M. Gram, A. Mulder [et al.] // Journal Immunology. - 2013. - №190. - P. 1672-1684.
11. Hmylevskaya S. A. Kliniko-laboraatornie osobennosti CMV-virusnogo mononucleoza / S. A. Hmylevskaya, I. A. Zajceva, E. V. Mihajlova // Aktual'nie voprosi infekcionnoj patologii i vakcinoprofilaktiki: mater. VI kongr. Detskikh infekcionistov Rossii. - M. - 2007. - 103 p.
12. Isakov V. A. Gerpes patogen i laboratornaja diagnostika / V.A. Isakov, V.V. Borisova, D. V. Isakov // SPb.: - 1999 - 190 p.
13. Jill E. R. The Intersection of Epstein-Barr Virus with the Germinal Center / E. R. Jill, A. David // Journal of Virology. - 2009. - Vol. 83. - №8. - P. 3968-3976.
14. Kann N.Yu. Value of persistent herpesvirus infection in the formation of secondary immunodeficiency in frequently ill children / N. Yu. Kann // Neonatal Sepsis/Infection - Journal of Neonatal Nursing. - 2008. - No. 2. - P. 64-66.
15. Kann N. U. Znachenie perestiruyushchej gerpesvirusnoj infekcii v formirovanii vtorichnogo immunodeficitu u chastoboleushchih detej / N. U. Kann // Detskie infekcii. - 2008. - № 2. - P. 64 - 66.
16. Mukke N. A. HHV-6 associrovannaya infekciya v structure lihoradochnih zabolevanij u detej i podrostkov / N. A. Mukke, I. V. Zubkova // Voprosi. sovremennoj pediatrii. - 2006. -№ 1. - P. 401.
17. Novosad E. V. Infekcionnij mononukleoz, associirovannij s virusom gerpesa 6 tipa / E. V. Novosad, O. V. Shamsheva, N. D. L'vov // Detskie infekcii. - 2008.-№1.-P. 36-38.
18. Rauch A. Genetic variation in IL28B is associated with Chronic Hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. / A. Rauch // Gastroenterology. - 2010. - Vol.138. - № 4. - P.18-45.
19. Suppiah V. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy / V. Suppiah // Monography Genetics. - 2009. - № 41. - P. 1100-1104.
20. Tanaka Y. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka // Monography Genetics. - 2009. - № 41. - P.1105-1109.
21. Thorley-Lawson D. A. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection / D. A. Thorley-Lawson, J. B. Hawkins, S. I. Tracy [et al.] // Current Opinion in Virology. - 2013. - №3. - P. 227-232.
22. Uchajkin V. F. Rukovodstvo po infekcionnim boleznyam u detej / V. F. Uchajkin - M.: GEOTAR Medicina. - 1999. - 824 p.
23. Vozianova G. I. Infekcionnij mononukleoz yak poliologichne zahvoruvannya / G. I. Vozianova, G. I. Glej // Suchasni infekcii. - 2004. - № 2. - P. 37-41.
24. Zheleznikova G. F. Immunological criteria for prescribing immunocorrecting drugs for infectious mononucleosis in children / G. F. Zheleznikova, V. V. Ivanova, A. S. Levina [et al.] // Allergology and Immunology. - 2006. - № 3. - P.123-127.
25. Zhou L. IL-29/IL-28A suppress HSV-1 infection of human NT2-N neurons. / L. Zhou, Li Jieliang, Xu Wang [et al.] // Journal of NeuroVirology - 2011. - Vol. 17. - № 3. - P. 212-219.

Реферати

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИН-28 НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Сорокина О. Г., Лядова Т. И.

Глобальное распространение вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и полиморфность симптоматики вызывает необходимость в детальном изучении этой патологии. Целью данной работы было изучение влияния полиморфизма гена IL-28B на течение хронической ВЭБ-инфекции (ХВЭБИ). Под нашим наблюдением находилось 158 человек: 52 пациента с частыми рецидивами ХВЭБИ (I группа), 76 пациентов с редкими рецидивами ХВЭБИ (II группа), 30 пациентов, имевших в анамнезе данные о перенесенной ВЭБ-инфекции (III группа). В результате проведенных исследований было установлено, что у пациентов II и III группы в локусе rs12979860 IL-28B чаще выявляется генотип CC, а в локусе rs8099917 генотип TT. Частота неслучайного сочетания аллельных пар CC и TT в локусе rs12979860 и rs8099917 соответственно, достоверно чаще встречалась у пациентов II и III группы. Выявленные сочетания позволяют предполагать, что указанная комбинация генотипов может быть использована при составлении прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, генотип, интерлейкин-28, полиморфизм генов, течение болезни, частота рецидивов, прогноз.

Статья надійшла 28.07.2017 р.

THE IMPACT OF THE INTERLEUKIN-28 GENE POLYMORPHISM ON THE COURSE OF THE CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

Sorokina O. G., Popov N. N., Liadova T. I.

The global spread of the Epstein-Barr virus (VEB) and the polymorphism of the symptoms makes it necessary to study this pathology in detail. The aim of this work was to study the impact of the polymorphism of the interleukin-28 gene on the course of the chronic VEB-infection (CVEBI). We observed 158 people: 52 patients with frequent recurrences CVEBI (I group), 76 patients with occasional relapses CVEBI (II group), 30 patients who had VEB - infection in anamnesis (III group). As a result of the conducted studies, it was found that patients of groups II and III in the locus rs12979860 IL-28B are more often identified with the CC genotype, and in the locus rs8099917 genotype TT. The frequency of a nonrandom combination of alleles CC and TT at the locus rs12979860 and rs8099917, respectively, was significantly more frequent in group II and III patients. These combinations of genotypes can possibly be used in making the prognosis of the course of the disease.

Key words: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus infection, genotype, interleukin-28, the polymorphism of genes, course of the disease, relapse rates, prognosis.

Рецензент Шепітько В.І.