

УДК 577.27:577.175.1:575.22:578.825.13

^{1,2}Сорокіна О. Г., ^{1,2}Попов М. М., ¹Лядова Т. І.

ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕНOSTІ РІЗНИХ АЛЕЛІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-28 У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ФОРМАМИ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна (м. Харків)

²ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАН України» (м. Харків)

olga-sorokina@ukr.net

Робота була виконана 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 і КЗОЗ «Міська поліклініка № 6», а також на базі ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАН України» в період 2014-2017 рр. в рамках науково-дослідницької теми: «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних порушень у патогенезі та наслідки інфекційного процесу, викликаного герпесвірусами», № державної реєстрації 0112U005911.

Вступ. У сучасному світі інфекційні захворювання займають домінуюче місце у патології людини [13,15]. Теперішнє століття є століттям опортуністичних інфекцій завдяки зростаючому впливу несприятливих факторів навколишнього середовища на організм і, перш за все, на імунну систему [3,9]. Серед численних факторів, які безпосередньо впливають на імунну систему, на особливу увагу заслуговують віруси сімейства герпесу [6,9,14,29].

Герпесвірусні інфекції займають одне з перших місць за поширеністю, складністю діагностики та лікування серед інфекційних захворювань [1]. Вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) відноситься до сімейства *Herpesviridae* та є вірусом герпесу 4-го типу [2,8,11,16,19,21,22].

У структурі герпесвірусних інфекцій ВЕБ займає важливе місце. Це пов'язано з високим ступенем інфікування населення в усьому світі, оскільки специфічні антитіла до даного вірусу виявляються майже у 95% дорослого населення [1,6,10,20,32].

Актуальність вивчення захворювань, викликаних ВЕБ, обумовлена довічною персистенцією вірусу в організмі людини, потенційною онкогенністю, здатністю до реактивації аутоімунних захворювань, ураженням серця, нирок, суглобів та ін. На сьогоднішній день спірними залишаються питання терапії хронічних форм ВЕБ-інфекції (ХВЕБ), що пов'язане з розвитком резистентності до препаратів ацикловір та частими рецидивами у імунокомпроментованих пацієнтів [3,8,13,17,29,31].

Після закінчення гострого періоду хвороби віруси групи герпес не елімінуються з організму [18,29,41]. Цим фактом, в першу чергу, і визначаються подальші несприятливі наслідки перенесеної інфекції. Навіть в умовах повноцінної функціонуючої імунної системи можлива реактивація герпесвірусів протягом життя господаря, реплікація з утворенням інфекційного потомства та подальша асоціація з малігнізацією [20,22,23,26,34,37].

На сучасному етапі медичної науки імунологами різних країн накопичено достатній матеріал з вивчення імунопатології при інфекційному мононуклеозі (ІМ), що змусило переглянути ставлення до цього захворювання, як до абсолютно доброякісного та довести можливість його затяжного та хронічного перебігу [4,5,7,12,25,28,40].

У зв'язку з наявністю великої кількості пацієнтів, в яких протягом тривалого часу зберігаються ті чи інші скарги, виникає нагальна потреба вивчення причин цього явища. Особливий інтерес викликає питання вивчення частоти виникнення різних генотипів у пацієнтів з ВЕБ-інфекцією.

Однонуклеотидний поліморфізм (ОНП, від англійського *Single nucleotide polymorphism*, SNP) – це відмінності послідовності ДНК розміром в один нуклеотид у геномі представників одного виду або між гомологічними ділянками гомологічних хромосом. За результатами проведених наукових досліджень вже виявлена важлива роль ОНП, які впливають на формування імунної відповіді, інтенсивність неспецифічних імунних реакцій і формують схильність до різних захворювань. Ці дані дозволяють по новому оцінити роль генетичного поліморфізму як господаря, так і патогену [24,30,25].

Існують роботи, присвячені вивченню інших вірусних захворювань, в яких було показано вплив генетичних факторів організму людини на сприятливість перебігу захворювання.

На сьогоднішній день відомо, що інтерлейкіни (ІЛ)-28А, ІЛ-28В і ІЛ-29, які також називають інтерферон-лямбда (ІНФ-λ) 2,3 і 1 відповідно, відносяться до сімейства цитокінів 2 класу і являють собою нещодавно відкриту групу противірусних цитокінів. ІНФ-λ індукують противірусні, антипроліферативні, протипухлинні та імунні ефекти.

У порівнянні з ІНФ-α, білки сімейства ІНФ-λ мають меншу противірусну активність *in vitro* [25,33,36,37]. Існують роботи, в яких було продемонстровано, що ІНФ-λ3 пригнічує вірусний гепатит С (ВГС) в залежності від дози і часу впливу, збільшує експресію генів стимульованих інтерфероном (ISGs, *interferon stimulated genes*), і підвищує противірусну активність ІНФ-α [32,35,36,39].

Ген ІЛ-28В локалізований у хромосомі 19q13. Поруч з ним виявлені поліморфні локуси (rs12979860, rs8099917). Ген ІЛ28В кодує білок ІНФ-λ-3, який є лігандом цитокінового рецептору II класу. ІЛ28В 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.

Ділянка ДНК у регуляторній області гену IL-28В, в якому відбувається заміна нуклеотиду цитозин (С) на тимін (Т), позначається як генетичний маркер rs12979860 (позначення ОПН за базою даних NCBI). Існують наступні можливі його генотипи: С/С, С/Т і Т/Т, а ділянку де відбувається заміна нуклеотиду Т на гуанін (G), позначається як генетичний маркер rs8099917 (позначення ОПН за базою даних NCBI). Існують наступні можливі його генотипи: Т / Т, Т / G і G / G.

На даний час вже є роботи, в яких було показано, що білки INF- λ важливі для елімінації ВГС. У своїй роботі ми вирішили вивчити питання про існування кореляційних зв'язків між певними генотипами IL-28В та прогнозом ВЕБ-інфекції, а також вивчити частоту зустрічаємості тих чи інших генотипів гену IL-28В.

Мета дослідження. Метою даної роботи було вивчення поширеності різних алелів IL-28В у пацієнтів з хронічними формами ВЕБ-інфекції.

Об'єкт і методи дослідження. Нами було обстежено 108 хворих з ХВЕБ, основними клінічними проявами у яких були різні імунопатологічні та імунodefіцитні стани, які були увійшли у I групу (табл. 1). До групи порівняння були включені 20 пацієнтів, які мали в анамнезі дані про перенесення ВЕБ-інфекції, але на час проведення дослідження не мають ніяких скарг (II група). Вік пацієнтів становив від 20 до 65 років (середній вік 35 років \pm 10,7 років), серед них жінки становили 62,2% (n = 66), чоловіки – 38,8% (n = 42).

Таблиця 1.

Клінічні групи спостереження

№ з/п	Групи спостереження	Кількість пацієнтів
1.	Пацієнти з різними проявами ВЕБ-інфекції:	108
	- Тривалий субфебрилітет	31
	- Неспецифічна лімфаденопатія	29
	- Хронічний тонзиліт	21
	- Синдром хронічної втоми	16
	- Реактивний артрит	11
2.	Пацієнти, які перенесли ВЕБ в анамнезі, без наявності скарг на час дослідження	20
3.	Всього	128

Забір аналізів та їх технічне виконання здійснювалося в клініко-діагностичній лабораторії Обласної клінічної інфекційної лікарні, частина аналізів виконувалася в лабораторії «Вірола». У процесі підтвердження діагнозу пацієнтам проводився загальний аналіз крові, комплекс молекулярно-генетичних та серологічних досліджень.

Поліморфність генів визначали за допомогою методу поліморфізму довжин рестриктних фрагментів (ПДРФ) та методом 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 детекції досліджуваних поліморфізмів проводили ампліфікацію певних ділянок відповідних генів. Для визначення алельних варіацій гену IL-28В використовували комерційну тест-систему фірми «ДНК-технологія».

Для виявлення точкових мутацій SNP 39743165Т>G (rs8099917) та SNP 39738787С>Т (rs12979860) гену IL-28В використовували метод ПЛР та ПДРФ. У якості матеріалу для дослідження використовувалася ДНК, отримана з лейкоцитів за допомогою комерційних реагентів для виділення ДНК з клінічного матеріалу «Цітолізін» фірми «АмпліСенс». Детекцію поліморфізму гену IL-28В rs12979860 проводили методом ПЛР у режимі «реального часу» на детектуючому ампліфікаторі ДТ-96 фірми ДНК-технологія. 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 детектується, як генотип СС; зростання в обох каналах детектується, як СТ і тільки у каналі HEX – як ТТ. Експоненціальне зростання кількості продукту у каналі FAM, і його відсутність у каналі HEX детектується, як генотип ТТ; зростання в обох каналах детектується, як TG і тільки в каналі HEX – як GG.

Обробка даних. Статистична обробка результатів дослідження проводилася відповідно до рекомендацій до статистичної обробки медико-біологічних даних. Використовувався пакет статистичних програм STATISTICA 10.0. Для кожного варіаційного ряду проводився розрахунок середньоарифметичного (M), середньоквадратичного відхилення (σ) і середньої похибки середньо арифметичного (m). За допомогою критерію Стьюдента-Фішера (t) проводилася оцінка ймовірності різниці середніх величин у порівнюваних групах (p). Для визначення прогностичної значущості обчислюваних показників, які вивчалися, використовували аналіз Парето. Для виявлення кореляційних залежностей між певними показниками використовувалися коефіцієнт кореляції Пірсона (r) та ймовірність кореляції (p). Якщо $r = 0$, то кореляційний зв'язок відсутній; від 0,1 до $\pm 0,29$ – слабкий; від $\pm 0,3$ до $\pm 0,69$ – середній (помірний); від $\pm 0,7$ до $\pm 0,99$ – сильний (виражений), ± 1 – повна. Якісні дані аналізувалися за допомогою таблиць сполученості за критерієм Пірсона χ^2 . Критичний рівень статистичної значущості (p) дорівнював 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті проведеної роботи були виявлені статистично значущі відмінності для алельних варіацій гену IL-28В серед пацієнтів досліджуваних груп. У таблиці 2 і 3 вказані отримані результати частоти виявлення окремих алельних пар у поліморфних локусах генів цитокінів.

У таблиці 2 ми можемо побачити, що серед пацієнтів усіх груп переважали варіанти СС та СТ генотипів у локусі rs12979860 по гену IL-28B. У пацієнтів з ХВЕБ, частота зустрічаємості генотипу СС становила 45,36%, (49 хворих), генотипу СТ – 43,52%, (47

та виявлення генотипу ТТ становила 80% (16 чол.), генотипу TG – 25% (4 чол.); генотип GG не було виявлено у жодного пацієнта.

Також нами було проведено аналіз поєднань різних алейних варіацій серед пацієнтів різних клінічних груп, які знаходились під нашим наглядом. При аналізі одонуклеотидних заміні у регуляторних областях rs8099917 та rs12979860 гену IL28B були отримані статистично значущі докази не випадкового поєднання алейних пар СС та ТТ у I та II групах спостереження (табл. 4).

Аналізуючи отримані дані було встановлено, що частота не випадкового поєднання алейних пар СС і ТТ у пацієнтів групи порівняння була набагато вище, ніж серед пацієнтів з ХВЕБ, які увійшли до I групи дослідження, та становила 60% (12 чол.) та 43,51% (47 чол.) відповідно. Серед пацієнтів групи порівняння не було виявлено жодної комбінації генотипу ТТ у локусі rs12979860 IL-28B з генотипами ТТ, TG і GG у локусі rs8099917, тоді як серед хворих на ХВЕБ такі комбінації відзначалися. Звертає на себе увагу те, в жодній з досліджуваних груп не було виявлено пацієнтів з комбінацією алейних пар СС-GG і СТ-GG.

Також звертає на себе увагу наступна тенденція: лише у частині пацієнтів з ХВЕБ, які знаходились у I групі дослідження, та у більшості пацієнтів групи порівняння частіше виявлялося поєднання генотипу СС у локусі rs12979860 IL-28B та генотипу ТТ у локусі rs8099917. Це дозволяє припустити, що при виявленні у пацієнтів подібної комбінації слід очікувати більш легкого перебігу захворювання та більш сприятливого прогнозу. Дана гіпотеза вимагає подальшого вивчення та буде нами опрацьована найближчим часом.

Висновки. В результаті проведених досліджень нами встановлено, що домінуючим генотипом IL-28B rs12979860 є генотип СС, який виявлявся у 49 хворих (45,36%) ХВЕБ і у 13 чол. (65%) групи порівняння. Інші комбінації алейних пар зустрічалися набагато рідше. Аналіз локусу IL-28B rs8099917 дозволив встановити високу частоту верифікації генотипу ТТ у пацієнтів групи порівняння (16 чол., що склало 80%) та виявлявся у частині хворих на ХВЕБ, які склали I групу (73 чол., що склало 67,59%). Частота не випадкового поєднання алейних пар СС та ТТ у пацієнтів групи порівняння була набагато вище, ніж серед хворих на ХВЕБ, які входили у I групу та становила 60% (12 чол.) та 43,51% (47 чол.) відповідно, що може служити маркером більш сприятливого прогнозу. У пацієнтів групи порівняння не було виявлено комбінацій генотипу ТТ в локусі rs12979860 IL-28B з генотипами ТТ, TG і GG в локусі rs8099917, тоді як в групі хворих на ХВЕБ I групи такі комбінації відзначалися. Виявлені подібні комбінації дозволяють припускати, що у даних пацієнтів є тенденція

також звертає на себе увагу наступна тенденція: лише у частині пацієнтів з ХВЕБ, які знаходились у I групі дослідження, та у більшості пацієнтів групи порівняння частіше виявлялося поєднання генотипу СС у локусі rs12979860 IL-28B та генотипу ТТ у локусі rs8099917. Це дозволяє припустити, що при виявленні у пацієнтів подібної комбінації слід очікувати більш легкого перебігу захворювання та більш сприятливого прогнозу. Дана гіпотеза вимагає подальшого вивчення та буде нами опрацьована найближчим часом.

Таблиця 2.
Частота зустрічаємості генотипів IL-28B (локус rs12979860)

Назва гену	Локус	Генотип	I група (n=108)		II група (n=20)	
			Абс.	%	Абс.	%
IL-28B	rs12979860	СС	49	45,36	13	65
		СТ	47	43,52	7	35
		ТТ	12	11,12	0	0

хворих), найбільш рідкісним генотипом виявився генотип ТТ, оскільки частота його виявлення серед пацієнтів даної групи склала 11,12% (12 хворих). Серед пацієнтів групи порівняння частота виявлення генотипу СС становила 65% (13 чол.), генотипу СТ – 35%, (7 чол.); генотип ТТ не було виявлено в жодного пацієнта.

У таблиці 3 ми можемо побачити, що серед пацієнтів усіх груп переважали генотипи ТТ і TG у локусі rs8099917 по гену IL-28B. У пацієнтів з ХВЕБ, які увійшли до I групи дослідження, частота зустрічаємості генотипу ТТ становила 67,59% (73 хворих), генотипу

Таблиця 3.

Частота зустрічаємості генотипів IL-28B (локус rs8099917)

Назва гену	Локус	Генотип	I група (n=108)		II група (n=20)	
			Абс.	%	Абс.	%
IL-28B	rs8099917	ТТ	73	67,59	16	80
		TG	29	26,85	4	25
		GG	6	5,56	0	0

TG – 26,85% (29 хворих), найбільш рідкісним генотипом виявився генотип GG, оскільки частота його виявлення серед пацієнтів даної групи склала 5,56% (6 хворих). Серед пацієнтів групи порівняння частота

Таблиця 4.
Частота комбінацій алей IL-28B у пацієнтів досліджуваних груп

IL-28B		I група (n=108)		II група (n=20)		Статистична достовірність
локус rs12979860	локус rs8099917	Абс.	%	Абс.	%	
СС	ТТ	47	43,51	12	60	p>0,05
	TG	2	1,85	1	5	p>0,05
	GG	0	0	0	0	-
СТ	ТТ	25	23,15	4	20	p>0,05
	TG	22	20,37	3	15	p>0,05
	GG	0	0	0	0	-
ТТ	ТТ	1	0,93	0	0	p>0,05
	TG	5	4,63	0	0	p>0,05
	GG	6	5,56	0	0	p>0,05

до формування хронічних рецидивуючих форм ВЕБ-інфекції.

Перспективи подальших досліджень. Наступним напрямком нашої роботи буде дослідження впливу генотипів IL-28B на перебіг ВЕБ-інфекції,

частоту рецидивування та прогноз. Також перспективними є дослідження ефективності терапії та оптимізація схем протівірусної терапії в залежності від генотипу пацієнта.

Література

1. Vozianova G.I. Infekcionij mononukleoz, yak polietiologichne zahvoruvannya / G.I. Vozianova, G.I. Glej // Suchasni infekcii. – 2004. – № 2. – S. 37-41.
2. Gerpes patogen i laboratornaja diagnostika / V.A. Isakov, V.V. Borisova, D.V. Isakov. – SPb., 1999 – 190 s.
3. Znachenie markerov gerpeticheskikh virusov dlj ocenki sostojanija zdorovja detej / N.U. Egorova, F.S. Harlamova, V.F. Uchajkin [i dr.] // Detskie infekcii. – 2008. – № 2. – S. 16-21.
4. Immunologicheskie kriterii naznachenija immunokorrigiruyushchih preparatov pri infekcionnom mononukleoze u detej / G.F. Zheleznikova, V.V. Ivanova, A.S. Levina [i dr.] // Allergologija i immunologija. – 2006. – № 3. – S. 335-336.
5. Infekcionnij mononukleoz, asociirovannij s virusom gerpesa 6 tipa / E.V. Novosad, O.V. Shamsheva, N.D. L'vov [i dr.] // Detskie infekcii. – 2008. – № 1. – S. 36-38.
6. Isakov V.A. Gerpesvirusnie infekcii cheloveka: Rukovodstvo dlya vrachej / V.A. Isakov, E.I. Arhipova, D.V. Isakov. – SPb.: SpecLit., 2006. – 302 s.
7. Kann N.U. Znachenie persestiruyushchej gerpesvirusnoj infekcii v formirovanii vtorichnogo immunodeficitu u chastoboleushchih detej / N.U. Kann // Detskie infekcii. – 2008. – № 2. – S. 64-66.
8. Karagas N.V. Epidemiologicheskaya harakteristika citomegalovirusnoj infekcii i pnevmocistoza, cac oportunisticheskikh infekcij. Dis. doct. biol. nauk / N.V. Karagas. – Moskva, 2002. – 181 s.
9. Kel'cev V.A. Funkcional'noe sostoyanie i vzaimosvyaz' immunnoj i endokrinnoj system u bol'nih Epshtejn-Barr virusnim mononukleozom / V.A. Kel'cev, L.I. Grebenkina, E.V. Petrova // Detskie infekcii. – 2005. – № 1. – S. 29-32.
10. Mukke N.A. HHV-6 asocirovannaya infekcija v structure lihoradochnih zabojevanij u detej i podrostkov / N.A. Mukke, I.V. Zubkova // Vopr. sovremennoj, pediatrii. – 2006. – № 1. – S. 401.
11. Osnovi immunologii / A.A. Yarilin. – M.: Medicina, 1999. – 608 s.
12. Problemi diagnostiki i klassifikacii vtorichnih immunodeficitov / V.S. Shirinskij, N.M. Starostina, U.A. Sennikova, O.A. Malisheva // Allergologiya i immunologiya. – 2000. – № 1. – S. 62-70.
13. Uchajkin V.F. Rukovodstvo po infekcionnim boleznyam u detej / V.F. Uchajkin. – M.: GEOTAR Medicina, 1999. – 824 s.
14. 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. – S. 14-20.
15. Hmylevskaya S.A. Kliniko-laboratornie osobennosti CMV-virusnogo mononucleoza / S.A. Hmylevskaya, I.A. Zajceva, E.V. Mihajlova // Aktual'nie voprosi infekcionnoj patologii i vakcinoprofilaktiki: mater. VI kongr. Detskih infekcionistov Rossii. – M., 2007. – 103 s.
16. Addy P.A. Jaundice and infectious mononucleosis in Ghana / P.A. Addy, T. Ahiabor, C. Amane, M.A. Pappoe // African Journal of Medicine and Medical Sciences. – 1978. – V. 7. – P. 85-92.
17. Airoidi A. Epstein-Barr virus (EBV) load and interleukin-10 in EBV-positive and EBV-negative post-transplant lymphoproliferative disorders / A. Airoidi, A. Alberti, E. Bonacina, B. Airoidi [et al.] // British Journal of Haematology. – 2003. – Vol. 122, № 6. – P. 927-933.
18. Alexander F.E. Epstein-Barr Virus and HLA-DPB1-0301 in young adult Hodgkin's disease / F.E. Alexander, R.F. Jarret, R.A. Cartwright, W.F. Jarret [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers & Prevention. – 2001. – Vol. 10. – P. 705-709.
19. Bagert B.A. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis / B.A. Bagert // Current Neurology and Neuroscience Reports. – 2009. – № 9. – P. 405-410.
20. 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.
21. Chan C.W. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children / C.W. Chan, A.K. Chiang, K.H. Chan, A.S. Lau // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2003. – № 22. – P. 974-978.
22. Dawson C.W. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (LMP1) activates the phosphatidylinositol 3-kinase. Akt pathway to promote cell survival and induce actin filament remodeling / C.W. Dawson, G. Tramontanis, A.G. Ehopoulos, L.S. Young // The Journal of Biological Chemistry. – 2003. – Vol. 278, № 6. – P. 3694-3704.
23. Frade R. Gp. 140, the C3d receptor of human B lymphocytes, is also the Epstein-Barr – virus receptor / R. Frade, M. Barel, W. Frade, R. Barel [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1985. – Vol. XVI, № 2. – P. 419-427.
24. Franco S. IL28B SNP rs8099917 is strongly associated with pegylated interferonalpha and ribavirin therapy treatment failure in HCV/HIV-1 coinfectd patients / S. Franco // Public Library of Science. – 2010. – Vol. 5. – P. 13771.
25. Ivanova V.V. Prolonged immunosuppression and possible chronic infection in children with infectious mononucleosis / V.V. Ivanova, O.V. Rodionova, G.F. Zheleznikova // Henry journal of Perinatology & Pediatrics. – 2003. – № 4. – P. 50-59.
26. 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.
27. 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. – № 2. – P. 64-66.
28. Lander E.S. Initial sequencing and analysis of the human genome / E.S. Lander // Nature: International weekly journal of science. – 2001. – № 409 (6822). – P. 860-921.
29. Li W. Epstein-Barr virus in hepatocellular carcinogenesis / W. Li, B.A. Wu, Y.M. Zeng, M. Li [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2004. – Vol. 10, № 23. – P. 3409-3413.
30. Marcello T. Interferons alpha and lambda inhibit hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics / T. Marcello // Gastroenterology. – 2006. – № 131 (6). – P. 87-98.

31. Molesworth S.J. EBV gH is essential for penetration of B cells but also plays a role in attachment of virus to epithelial cells / S.J. Molesworth, C.M. Lake, C.M. Borza // *World Journal of Virology*. – 2000. – Vol. 274, № 14. – P. 6324-6332.
32. Nielsen L. A mucapture immunoassay for detection of human herpesvirus-6 (HHV-6) IgM antibodies in human serum / L. Nielsen, B.F. Velstergaard // *Journal of Clinical Virology*. – 2002. – Vol. 25. – P. 145-154.
33. 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.
34. Razonable R.R. Detection of simultaneous β -herpesvirus infections in clinical syndromes due to defined cytomegalovirus infection / R.R. Razonable, A. Rivero, R.A. Brown, B. Rivero [et al.] // *Clinical Transplantation Journal*. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 114-120.
35. Sheppard P. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R / P. Sheppard [et al.] // *Mongraphy Immunol.* – 2003. – № 4 (1). – P. 63-68.
36. Shirinsky V.S. Problems of diagnosis and classification of secondary immunodeficiencies / V.S. Shirinsky, N.M. Starostina, Yu.A. Sennikova, O.A. Malysheva // *Allergology and immunology*. – 2000. – № 1. – P. 62-70.
37. 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.
38. 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.
39. Tsega E. Serological and demographic survey of Epstein-Barr virus infection in Ethiopia / E. Tsega, B. Mengesha, B.G. Hansson, E. Nordenfelt [et al.] // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. – 1987. – № 81. – P. 677-680.
40. Zheleznikova G.F. Immunological criteria for prescribing immunocorrecting drugs for infectious mononucleosis in children / G.F. Zheleznikova, V.V. Ivanova, A.S. Levina, M.V. Ivanova [et al.] // *Allergology and immunology*. – 2006. – № 3. – P. 123-127.
41. Zhou L. IL-29/IL-28A suppress HSV-1 infection of human NT2-N neurons / L. Zhou, Jieliang Li, Xu Wang, Li Ye [et al.] // *Journal of Neuro Virology*. – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 212-219.

УДК 577.27:577.175.1:575.22:578.825.13

ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕНOSTI РІЗНИХ АЛЕЛІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-28 У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ФОРМАМИ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Сорокіна О. Г., Попов М. М., Лядова Т. І.

Резюме. Майже у 95% дорослого населення виявляються специфічні антитіла до вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ). Метою даної роботи було вивчення поширеності різних алелів IL-28B у пацієнтів з хронічними формами ВЕБ-інфекції. Нами було обстежено 108 хворих з хронічними формами ВЕБ-інфекції, головними клінічними проявами в яких були різні імунопатологічні стани (I група). До групи порівняння були включені 20 пацієнтів, у яких в анамнезі були дані за перенесення ВЕБ, але на момент проведення дослідження вони не мали жодної скарги (II група). В результаті проведених досліджень було виявлено, що частота поєднання алельних пар CC і TT у пацієнтів групи порівняння була значно вищою, ніж у пацієнтів I групи (rs12979860). Комбінацій генотипу TT з генотипами TT, TG і GG (rs8099917) у групі порівняння не виявлялось, тоді як у пацієнтів I групи такі поєднання відзначалися. Виявлені комбінації дозволяють припустити, що у даних пацієнтів є тенденція до формування хронічних рецидивуючих форм ВЕБ-інфекції.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, Епштейна-Барр вірусна інфекція, генотип, цитокіни, інтерлейкін-28, поліморфізм генів.

УДК 577.27:577.175.1:575.22:578.825.13

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ АЛЛЕЛЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА-28 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Сорокина О. Г., Попов Н. Н., Лядова Т. И.

Резюме. Почти у 95% взрослого населения выявляются специфические антитела к вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ). Целью данной работы было изучение распространенности различных аллелей IL-28B у пациентов с хроническими формами ВЭБ-инфекции. Нами было обследовано 108 больных с хроническими формами ВЭБ-инфекции, основными клиническим проявлениями у которых были различные иммунопатологические состояния (I группа). В группу сравнения были включены 20 пациентов, имевших в анамнезе данные о перенесенной ВЭБИ, но не имеющих на момент проведения исследования никаких жалоб (II группа). В результате проведенных исследований было выявлено, что частота сочетания аллельных пар CC и TT у пациентов группы сравнения была значительно выше, чем у пациентов I группы (rs12979860). Комбинаций генотипа TT с генотипами TT, TG и GG (rs8099917) в группе сравнения не выявлялось, тогда как в группе пациентов I группы такие сочетания отмечались. Выявленные комбинации позволяют предполагать, что у данных пациентов имеется тенденция к формированию хронических рецидивирующих форм ВЭБ-инфекции.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, генотип, цитокіни, інтерлейкін-28, поліморфізм генів.

UDC 577.27:577.175.1:575.22:578.825.13

THE STUDY OF THE PREVALENCE OF DIFFERENT ALLELES OF INTERLEUKIN-28 IN PATIENTS WITH CHRONIC FORMS OF THE EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

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

Abstract. In the modern world, infectious diseases occupy a dominant place in human pathology. The structure of herpesvirus infections Epstein-Barr virus (EBV) is an important place. This is due to a high degree of infection of the population around the world, depending on the specific virus detected in almost 95% of the adult population. The aim of this work was to study of the prevalence of different alleles of IL-28B in patients with chronic forms of the EBV-infection. We examined 108 patients with chronic forms of the EBV-infection, the main clinical manifestations of which were various immunopathological and immunodeficient conditions that were included in the I group. The comparison group included 20 patients who had in anamnesis EBV-infection, but did not have any complaints at the time of the study (group II). Statistical processing of the results of the study was carried out in accordance with the recommendations for statistical processing of biomedical data.

As a result of the study, it was found that patients of all groups were dominated by variants of CC and CT at the locus rs12979860 for the IL-28B gene. In patients with chronic EBV-infection (I group), the frequency of occurrence of CC genotypes was 45.36%, CT – 43.52%, the genotype TT – 11.12% was revealed as the most rare genotype. In the comparison group, the frequency of occurrence of CC genotypes was 65%, CT – 35%, the genotype of TT was not detected by anyone. In patients of all groups, variants of TT and TG prevailed in the locus rs8099917 for the IL-28B gene. In patients with chronic EBV-infection (I group), the incidence of genotypes of TT was 67.59%, TG – 26.85%, the genotype GG 5.56% was the rarest genotype. In the II group of subjects, the incidence of genotypes of TT was 80, TG – 25%, the genotype of TT was not detected in anybody in this group. A combination of the CC genotype at the locus rs12979860, and the TT genotype at the locus rs8099917 was more often found in some patients with chronic EBV-infection (I group), as well as in the comparison group for the IL-28B gene. Patients of the comparison group in the IL-28B gene did not have combinations of the TT genotype at the locus rs12979860 with the TT, TG and GG genotypes at the locus rs8099917, whereas in the group of patients with chronic EBV-infection (I group) such combinations were noted.

Conclusions. As a result of our studies, we found that the dominant genotype of IL-28B rs12979860 is the CC genotype. The frequency of a nonrandom combination of allele pairs CC and TT in patients of the comparison group was much higher than in the group of persons with chronic EBV-infection (I group). Analysis of the locus IL-28B rs8099917 allowed to establish a high frequency of verification of the TT genotype in patients with chronic EBV-infection (I group) and in the comparison group. The frequency of a nonrandom combination of allele pairs CC and TT in patients of group II was much higher than in the group of persons with chronic EBV-infection (I group). The comparison of the TT genotype in the locus rs12979860 IL-28B with the TT, TG and GG genotypes in locus rs8099917 was not found in the comparison group patients, whereas in the group of patients with chronic EBV-infection (I group) such combinations were noted. The revealed combinations suggest that these patients tend to form chronic recurrent forms of the EBV-infection.

Keywords: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus infection, genotype, cytokine, interleukin-28, the polymorphism of genes.

Рецензент – проф. Дубінін С. І.
Стаття надійшла 21.07.2017 року