

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА *IFNL4* ЯК ПРЕДИКТОР ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ПАЦІЄНТІВ З УКРАЇНИ

А.М. КУЧЕРЕНКО¹, В.М. ПАМПУХА¹, К.Ю. РОМАНЧУК², С.Ю. ЧЕРНУШИН¹,
І.А. БОБРОВА³, Л.В. МОРОЗ², Л.А. ЛІВШИЦЬ¹

¹ Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ
E-mail: kucherenko.a.m@gmail.com

² Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

³ Український лікувально-діагностичний центр, Київ

*Метою даного дослідження було вивчення асоціації поліморфізму ss469415590 гена *IFNL4* з ефективністю лікування пег-інтерфероном/рибавірином в групі пацієнтів, хворих на хронічний гепатит С. Група дослідження складалася з 92 неспоріднених пацієнтів, моноінфікованих вірусом гепатиту С генотипу I: група «випадки» – 29 пацієнтів з пізньою або відсутньою вірусологічною відповіддю; група «контроль» – 63 хворих із стійкою вірусологічною відповіддю. Матеріалом дослідження була геномна ДНК. Генотипування проводили з використанням алей-специфічної ПЛР. Статистичний аналіз здійснювали з використанням статистичних пакетів GENEPOP і OpenEpi. Отримані результати показали, що генотип ss469415590ΔG/ΔG асоційований з поганою вірусологічною відповіддю (OR = 3,62; ДІ 95%: 1.12-11.67) на терапію пег-інтерфероном/рибавірином у хворих на хронічний гепатит С з України.*

Ключові слова: *IFNL4*, фармакогенетичний маркер, гепатит С, ефективність лікування.

Вступ. Хронічний вірусний гепатит С (ХГС) є всесвітньою медичною проблемою з причини зростаючого числа уражених осіб [1]. Однією з найбільш ефективних в лікуванні ХГС виявилась схема з використанням комбінації інтерферону-α та рибавірину [2, 3]. Відкриття впливу генотипу *IFNL3* (*IL28B*) господаря в поєднанні з генотипом вірусу на результат лікування стало важливим етапом в розробці противірусних стратегій терапії [4–6]. За результатами повногеномного дослідження асоціації (GWAS) було доведено асоціацію поліморфних варіантів rs12979860 та rs8099917 гена *IL28B* з ефективністю противірусної терапії у пацієнтів з хронічним гепатитом С (вірус ге-

нотипу I), а також спонтанним вірусологічним кліренсом [7, 8]. Цікаво, що ця асоціація показала суттєві етнічні розбіжності [9]. Однак істотним недоліком для подальших досліджень була відсутність очевидного молекулярного механізму, який лежить в основі таких закономірностей. Відкриття раніше невідомих транскриптів, експресія яких в гепатоцитах індукована в результаті впливу вірусу гепатиту С, призвело до значного прогресу в галузі досліджень асоціації індивідуальних особливостей геному з характеристиками перебігу ХГС та ефективністю противірусної терапії [10]. Нещодавно встановлено, що поліморфний варіант ss469415590 створює відкриту рамку зчитування гена *IFNL4* (інтерферон λ4) [10, 11]. Цей поліморфізм знаходиться в нерівноважному зчепленні з rs12979860 гена *IL28B* [12], і в даний момент відбувається інтенсивне вивчення асоціації поліморфізму ss469415590 з ефективністю комбінованої противірусної терапії пегільованим інтерфероном серед хворих на хронічний гепатит С [13–16].

Мета даного дослідження – вивчення асоціації поліморфних варіантів ss469415590 та rs12979860 гена *IFNL4* з ефективністю відповіді на противірусну терапію хронічного вірусного гепатиту С у пацієнтів з України.

Матеріали і методи. Для дослідження були зібрані дані 92 пацієнтів з хронічним гепатитом С. В усіх пацієнтів виявлено присутність РНК вірусу гепатиту С протягом не менше 6 місяців та були виключені інфекції вірусом гепатиту В та імунодефіциту людини (ВІЛ). Всі досліджувані особи не мали очевидних ознак інших захворювань печінки, окрім симптомів хронічного гепатиту С. До початку лікування визначали рівень РНК вірусу гепатиту С за допомогою методу кількісної полімеразної ре-

© А.М. КУЧЕРЕНКО, В.М. ПАМПУХА,
К.Ю. РОМАНЧУК, С.Ю. ЧЕРНУШИН,
І.А. БОБРОВА, Л.В. МОРОЗ, Л.А. ЛІВШИЦЬ,
2016

акції (ПЛР) з чутливістю детекції 75 МО/мл. Високий рівень вірусологічного навантаження (РНК ВГС > 600 000 МО/мл) виявлено у 43 пацієнтів (46,73 %). Детекцію вірусологічного навантаження проводили також на 4, 12, 24, 48-му тижнях лікування за допомогою кількісної ПЛР з використанням методик TaqMan та ELISA.

Протокол лікування виконувався впродовж 48 тижнів. Більшість пацієнтів (55,43 %) отримували терапію пег-інтерфероном- α 2a (Пегасис) у дозуванні 180 мкг на тиждень, інша група пацієнтів (44,57 %) отримувала пег-інтерферон- α 2b (Пегінтрон) у вигляді підшкірної ін'єкції у дозуванні 1,5 мкг/кг на тиждень. Усі пацієнти щодня вживали орально рибавірин у дозуванні 15 мкг/кг (Копегус або Ребетол). Згідно з правилом марності терапії лікування припинялось, якщо зниження рівня РНК вірусу гепатиту С було менше 2 log₁₀ на 12-му тижні або зберігалась стійка віремія на 24-му тижні лікування.

Відповідно до змін вірусологічного навантаження пацієнтів поділили на дві групи: особи без досягнення стійкої вірусологічної відповіді (29 пацієнтів) та особи, в яких спостерігалась стійка вірусологічна відповідь (63 пацієнти). Від усіх пацієнтів отримали інформовану згоду на забір зразків крові. Дослідження були схвалені Комітетом по біоетиці Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Матеріалом дослідження слугувала геномна ДНК, виділена із зразків периферійної крові за допомогою стандартного методу фенол-хлороформної екстракції. Генотипування поліморфних варіантів ss469415590 гена *IFNL4* здійснювали за допомогою методики алель-специфічної ПЛР [17]. При дизайні праймерів враховували декілька факторів: 1) високу гомологію послідовностей генів родини *IFNL*; 2) здатність послідовності, яка прилягає до ss469415590, формувати шпильки і димери з показником вільної енергії ΔG до $-4,7$ ккал/моль. Внаслідок цього внесли додаткові некомплементарні основи в послідовності праймерів з метою уникнення формування димерів та підвищення специфічності роботи праймерів. Послідовності праймерів: IFNL4 ΔG – TCCTTTACACGGTGATCGCAGC; IFNL4TT – TCCTTTACACGGTGATCGCAGAA; IFNL4com – TGATTGACCCTGAGCCTGCG. Умови ампліфікації: початкова де-

натурація при 95 °C (5 хв); 30 циклів: денатурація – 94 °C (30 с), відпалювання праймерів – 62 °C (30 с), елонгація – 72 °C (30 с); кінцева елонгація – 72 °C (5 хв). Продукти ампліфікації розміром 299 п.н. візуалізували в 2%-ному агарозному гелі після фарбування бромистим етидієм. З метою перевірки точності розробленої методики генотипування здійснювали секвенування продуктів ПЛР за методом Сенгера. Пряме секвенування проведено з використанням набору «ABI Prism Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kits». Всі послідовності ДНК аналізували в обох напрямках на приладі ABI Prism 3110 Genetic Analyser («Applied Biosystem», США). Генотипування rs12979860 гена *IL28B* виконували методом ПЛР з наступною рестрикцією ампліфікованих фрагментів ензимом *Hpy8I* (метод поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів – ПДРФ) [18].

Статистичний аналіз проводили з допомогою програмних пакетів GenePop та OpenEpi [19], [20]. Тест χ^2 використовували для виявлення відхилень в розподілі генотипів за Харді-Вайнбергом. Тест відношення правдоподібності проводили з метою оцінки нерівноваги за зчепленням між ss469415590 та rs12979860. Значення $P < 0,05$ вважалося істотним.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати генотипування досліджуваних поліморфізмів у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С наведені в табл. 1.

Частоти генотипів за обома досліджуваними варіантами відповідали очікуваним за рівновагою Харді-Вайнберга. Значення розрахунку показника χ^2 для поліморфних локусів ss469415590 та rs12979860 дорівнювали 0,91 та 0,42 відповідно ($df = 2$). Тест відношення правдоподібності виявив нерівновагу за зчепленням між локусами ss469415590 та rs12979860. Результати показали, що досліджувані алелі ss469415590TT та rs12979860C знаходяться у фазі зчеплення ($p < 0,0001$). Ці результати узгоджуються з нашими попередніми дослідженнями, проведеними на групі осіб, що представляють загальну популяцію України [17].

Отримані дані про розподіл генотипів досліджуваних поліморфізмів наведені в табл. 2. Як можна побачити, розподіл алелів та генотипів в групі пацієнтів зі стійкою вірусологічною від-

повіддю (СВВ) на терапію відрізняється від розподілу в групі пацієнтів, які не досягли стійкої вірусологічної відповіді на лікування. Аналіз показав позитивну асоціацію генотипу ss469415590 ТТ/ТТ із стійкою вірусологічною відповіддю та асоціацію генотипу ss469415590 ΔG/ΔG із поганою вірусологічною відповіддю на лікування. Ця асоціація добре узгоджується з адитивною моделлю успадкування.

Декілька попередніх досліджень різних популяцій показали, що продукція IFN-λ4 пов'язана з нездатністю елімінувати вірус гепатиту С у відповідь на лікування [11, 14]. IFN-λ4 продукується лише тими індивідами, які мають алель *IFNL4*-ΔG. Цей алель може бути фактором, що впливає на кліренс від вірусу гепатиту С. За своєю структурою IFN-λ4 нагадує IFN-λ3, але ці білки мають тільки 29 % амінокислотної ідентичності, і в порівнянні з IFN-λ3 секреція IFN-λ4 є значно слабшою [10, 21, 22].

Існують суттєві особливості протівірусної активності, викликані інтерферонами III типу

(λ). По-перше, на відміну від інтерферонів I типу, рецептори яких широко представлені практично у всіх соматичних клітинах, рецептори до інтерферонів III типу переважно знаходяться в негематологічних клітинах, особливо клітинах епітеліального походження, таких як бронхіальний епітелій, епітелій шлунково-кишкового тракту та кератиноцити [12]. По-друге, дослідження перебігу вірусних інфекцій на декількох мишачих моделях показали, що інтерферони III типу відіграють більш значну роль, ніж інтерферон I типу, як медіатори протівірусного захисту від деяких типів вірусів, які переважно інфікують шлунково-кишковий тракт і/або епітелій дихальних шляхів [23]. Перші клінічні випробування рекомбінантного IFN-λ1 для лікування хронічного гепатиту С показують, що його протівірусні ефекти схожі на дію рекомбінантного інтерферону-α, але він викликає менше побічних ефектів завдяки більш вузькому діапазону клітин, які експресують рецептор IFN-λR1 [24, 25].

Таблиця 1. Частота генотипів досліджуваних поліморфних варіантів

rs12979860	ss469415590			D'	r ²
	TT/TT	TT/ΔT	ΔG/ΔG		
CC	35	0	0	1	0,976
CT	0	43	0		
TT	0	0	14		

Примітка. D' – нормалізований коефіцієнт нерівноваги; r² – коефіцієнт кореляції.

Таблиця 2. Розподіл генотипів та алелів в досліджуваних групах

ss469415590/ rs12979860	Пацієнти із стійкою вірусологічною відповіддю		Пацієнти без стійкої вірусологічної відповіді		Відношення шансів (OR)		
	n	%	n	%	p	OR	95% DI
Генотипи							
TTTT/CC	31	49,2	4	13,8	0,0006	0,17	0,05–0,53
TTΔG/CT	26	41,3	17	58,6			
ΔGΔG/TT	6	9,5	8	27,6			
Всього	63		29			3,62	1,12–11,67
Алелі							
TT/C		69,8		43,1	0,0005	0,33	0,17–0,62
ΔG/T		30,2		56,9			

Примітка. DI – довірчий інтервал.

Точні шляхи впливу рівня IFN- λ 4 на ефективність протівірусної терапії гепатиту С не відомі. На даний момент сформовано декілька гіпотез. Перша з них сфокусована на впливі IFN- λ 4 на експресію інтерферон-стимульованих генів (ISG). Доведено, що IFN- λ 4 долучається до сигнального каскаду за рахунок утворення комплексу з рецептором IFN- λ та може індукувати експресію IFN-стимульованих генів через Янус-кіназний шлях передачі і активації транскрипційного сигнального шляху [22]. Особи, що мають алель IFNL4- Δ G, можуть продукувати низькі рівні протеїну IFN- λ 4, який в свою чергу індукує слабку, але стійку експресію інтерферон-стимульованих генів в печінці, що робить ці клітини несприйнятливими до стимуляції за допомогою інтерферону- α [10, 22]. Встановлено, що у таких осіб базальний рівень експресії інтерферон-стимульованих генів дещо вищий і вони з меншою вірогідністю ефективно реагують на терапію пег-інтерфероном- α та рибавирином [11, 14]. Ці результати показують важливість пошуку при лікуванні гепатиту С нових мішеней, які не залучені в шлях інтерферону- α .

Разом з тим існують свідчення про порушення секреції IFN- λ 4, ймовірно, за рахунок неефективного пост-транскрипційного глікозилювання [22]. Це призводить до інтрацелюлярного накопичення неглікозилюваного IFN- λ 4, який може мати цитотоксичну дію та сприяти загибелі гепатоцитів, що погіршує стан пацієнтів та посилює негативний вплив інфекційного процесу на стан печінки [12, 22].

Висновки. Нами вперше показано, що поліморфізм ss469415590 гена *IFNL4* є важливим фармако-генетичним маркером ефективності лікування хронічного гепатиту С пег-інтерфероном серед українських пацієнтів східноєвропейського походження. Оскільки поліморфізм ss469415590 знаходиться в нерівноважному зчепленні з rs12979860 і має таку ж інформативність в українській популяції, зумовлює функціональні зміни в продукції протеїну IFN- λ 4, поліморфізм ss469415590 є більш відповідним і доцільним генетичним маркером ефективності протівірусної терапії.

Робота проведена за підтримки Національної академії наук України (№ 0112U002108) та

завдяки гранту Президента України для талановитої молоді (№ 72/43).

IFNL4 POLYMORPHISM AS A PREDICTOR OF CHRONIC HEPATITIS C TREATMENT EFFICIENCY IN UKRAINIAN PATIENTS

A. Kucherenko, V. Pampukha, K. Romanchuk, S. Chernushyn, I. Bobrova, L. Moroz, L. Livshits

Institute of Molecular Biology and Genetics NAS Ukraine, Kyiv

E-mail: kucherenko.a.m@gmail.com

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Ukrainian Treatment and Diagnostic Center, Kyiv

The aim of this study was to examine association between *IFNL4* gene ss469415590 and treatment efficiency in group of Ukrainian PEG-interferon/ribavirin-treated chronic hepatitis C patients. Study group consisted of 92 unrelated hepatitis C virus genotype 1 mono-infected patients: case group – 29 patients with late or absent virological response; control group – 63 patients with sustained virological response. Study material was genomic DNA. Genotyping was performed using amplification-refractory mutation system PCR. Statistical analysis was performed using GenePop and OpenEpi statistical packages. Obtained results show that ss469415590 Δ G/ Δ G genotype is associated with poor virological response (OR = 3.62; CI 95%: 1.12–11.67) in PEG-interferon/ribavirin-treated chronic hepatitis C patients from Ukraine.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *IFNL4* В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ ИЗ УКРАИНЫ

А.М. Кучеренко, В.М. Пампуха, К.Ю. Романчук, С.Ю. Чернушин, И.А. Боброва, Л.В. Мороз, Л.А. Лившиц

Целью настоящего исследования было изучение ассоциации полиморфизма ss469415590 гена *IFNL4* с эффективностью лечения пег-интерфероном/рибавирином в группе пациентов с хроническим гепатитом С. Группа исследования состояла из 92 неродственных пациентов, моноинфицированных вирусом гепатита С генотипа I: группа «случаи» – 29 пациентов с поздним или отсутствующим вирусологическим ответом; группа «контроль» – 63 больных с устойчивым вирусологическим ответом. Материалом исследования была геномная ДНК. Генотипирование проводили с использованием аллель-специфической ПЦР. Статистический анализ осуществляли с помощью пакетов GENEPop и OpenEpi. Полученные результаты показали, что генотип ss469415590 Δ G/ Δ G ассоциирован с плохим вирусологическим ответом (OR = 3,62; ДИ 95%: 1.12-

11.67) на терапію пег-інтерфероном/рибавирином у больных хронічним гепатитом С из України.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A.D., and Wiersma, S.T., Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence, *Hepatology*, 2013, vol. 57, no. 4, pp. 1333–1342.
- Fried, M.W., Shiffman, M.L., Reddy, K.R., Smith, C., Marinos, G., Gonzales, F.L., Hдussinger, D., Diago, M., Carosi, G., Dhumeaux, D., Craxi, A., Lin, A., Hoffman, J., and Yu, J., Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, *N. Engl. J. Med.*, 2002, vol. 347, no. 13, pp. 975–982.
- Kanda, T., and Yokosuka, O., Pegylated interferon- α plus ribavirin therapies for chronic hepatitis C, *J. Nepal Med. Assoc.*, 2011, vol. 51, no. 181, pp. 41–48.
- Simmonds, P., Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus—15 years on, *J. Gen. Virol.*, 2004, vol. 85, Pt 11, pp. 3173–3188.
- Rau, M., Baur, K., and Geier, A., Host genetic variants in the pathogenesis of hepatitis C, *Viruses*, 2012, vol. 4, no. 12, pp. 3281–3302.
- Mukherjee, R., Burns, A., Rodden, D., Chang, F., Chaum, M., Garcia, N., Bollipalli, N., and Niemz, A., Diagnosis and management of hepatitis C virus infection, *J. Lab. Autom.*, 2015, vol. 20, no. 5, pp. 519–538.
- Tanaka, Y., Nishida, N., Sugiyama, M., Kurosaki, M., Matsuura, K., Sakamoto, N., Nakagawa, M., Korenaga, M., Hino, K., Hige, S., Ito, Y., Mita, E., Tanaka, E., Mochida, S., Murawaki, Y., Honda, M., Sakai, A., Hiasa, Y., Nishiguchi, S., Koike, A., Sakaida, I., Imamura, M., Ito, K., Yano, K., Masaki, N., Sugauchi, F., Izumi, N., Tokunaga, K., and Mizokami, M., Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C, *Nat. Genet.*, 2009, vol. 41, no. 10, pp. 1105–1109.
- Matsuura, K., Watanabe, T., and Tanaka, Y., Role of IL28B for chronic hepatitis C treatment toward personalized medicine, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, vol. 29, no. 2, pp. 241–249.
- Hajarizadeh, B., Grebely, J., and Dore, G.J., Epidemiology and natural history of HCV infection, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013, vol. 10, no. 9, pp. 553–562.
- Prokunina-Olsson, L., Muchmore, B., Tang, W., Pfeiffer, R.M., Park, H., Dickensheets, H., Hergott, D., Porter-Gill, P., Mumy, A., Kohaar, I., Chen, S., Brand, N., Tarway, M., Liu, L., Sheikh, F., Astemborski, J., Bonkovsky, H.L., Edlin, B.R., Howell, C.D., Morgan, T.R., Thomas, D.L., Reherrmann, B., Donnelly, R.P., and O'Brien, T.R., A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus, *Nat. Genet.*, 2013, vol. 45, no. 2, pp. 164–171.
- Meissner, E.G., Bon, D., Prokunina-Olsson, L., Tang, W., Masur, H., O'Brien, T.R., Herrmann, E., Kottlil, S., and Osinusi, A., IFNL4- Δ G Genotype is associated with slower viral clearance in hepatitis C, genotype-1 patients treated with sofosbuvir and ribavirin, *J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 209, no. 11, pp. 1700–1704.
- O'Brien, T.R., Prokunina-Olsson, L., and Donnelly, R.P., IFN- λ 4: The paradoxical new member of the interferon lambda family, *J. Interferon Cytokine Res.*, 2014, vol. 34, no. 11, pp. 829–838.
- Real, L. M., Neukam, K., Herrero, R., Guardiola, J.M., Reiberger, T., Rivero-Juarez, A., Salazar, J., Mandorfer, M., Merino, D., Soriano, V., Rivero, A., Macías, J., Pineda, J.A. and Caruz, A., IFNL4 ss469415590 variant shows similar performance to rs12979860 as predictor of response to treatment against hepatitis C virus genotype 1 or 4 in Caucasians, *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 4, e95515.
- Aka, P.V., Kuniholm, M.H., Pfeiffer, R.M., Wang, A.S., Tang, W., Chen, S., Astemborski, Plankey, J.M., Villacres, M.C., Peters, M.G., Desai, S., Seaberg, E.C., Edlin, B.R., Strickler, H.D., Thomas, D.L., Prokunina-Olsson, L., Sharp, G.B., and O'Brien, T.R., Association of the IFNL4- Δ G allele with impaired spontaneous clearance of hepatitis C virus, *J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 209, no. 3, pp. 350–354.
- Konishi, H., Motomura, T., Matsumoto, Y., Harimoto, N., Ikegami, T., Yoshizumi, T., Soejima, Y., Shirabe, K., Fukuhara, T., and Maehara, Y., Interferon-lambda4 genetic polymorphism is associated with the therapy response for hepatitis C virus recurrence after a living donor liver transplant, *J. Viral Hepat.*, 2014, vol. 21, no. 6, pp. 397–404.
- Khudayberganova, D., Sugiyama, M., Masaki, N., Nishida, N., Mukaide, M., Sekler, D., Latipov, R., Nataliya, K., Dildora, S., Sharapov, S., Usmanova, G., Raxmanov, M., Musabaev, E., and Mizokami, M., IL28B polymorphisms and clinical implications for hepatitis C virus infection in Uzbekistan, *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 3, e93011.
- Kucherenko, A.M., Pampukha, V.M., and Livshits, L.A., Study on the IFNL4 gene ss469415590 variant in Ukrainian population, *Biopolym. Cell*, 2014, vol. 30, no. 5, pp. 400–402.
- Pampukha, V.M., Kravchenko, S.A., Moroz, L.V., and Livshits, L.A., IFN- λ -3 (IL28B) genotyping by restriction fragment length polymorphism method: detection polymorphism of rs12979860, *Biopolym. Cell*, 2011, vol. 27, no. 3, pp. 231–234.

19. Rousset, F., Genepop'007: a complete re-implementation of the genepop software for Windows and Linux, *Mol. Ecol. Res.*, 2008, vol. 8, no. 1, pp. 103–106.
20. Sullivan, K.M., Dean, A., and Soe, M.M., OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health, *Public Health Rep.*, 2009, vol. 124, no. 3, pp. 471–474.
21. Amanzada, A. Kopp, Spengler, W.U., Ramadori, G. and Mihm, S. Interferon- $\lambda 4$ (IFNL4) transcript expression in human liver tissue samples, *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 12, e84026.
22. Hamming, O.J., Terczyńska-Dyla, E., Vieyres, G., Dijkman, R., Jørgensen, S.E., Akhtar, H., Siupka, P., Pietschmann, T., Thiel, V. and Hartmann, R. C., *EMBO J.*, 2013, vol. 32, no. 23, pp. 3055–3065.
23. Pott, J., Mahlakxiv, T., Mordstein, M., Duerr, C.U., Michiels, T., Stockinger, S., Staeheli, P., and Hornef, M.W., IFN-lambda determines the intestinal epithelial antiviral host defense, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, no. 19, pp. 7944–7949.
24. Muir, A.J., Shiffman, M.L., Zaman, A., Yoffe, B., de la Torre, A., Flamm, S., S. Gordon, C., Marotta, P., Vierling, J.M., Lopez-Talavera, J.C., Byrnes-Blake, K., Fontana, D., Freeman, J., Gray, T., Hausman, D., Hunder, N.N., and Lawitz, E., Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection, *Hepatology*, 2010, vol. 52, no. 3, pp. 822–832.
25. Muir, A.J., Arora, S., Everson, G., Flisiak, R., George, J., Ghalib, R., Gordon, S.C., Gray, T., Greenbloom, S., Hassanein, T., Hillson, J., Horga, M.A., Jacobson, I.M., Jeffers, L., Kowdley, K.V., Lawitz E., Lueth, S., Rodriguez-Torres, M., Rustgi, V., Shemanski, L., Shiffman, M.L., Srinivasan, S., Vargas, H.E., Vierling, J.M., Xu, D., Lopez-Talavera, J.C., and Zeuzem, S., A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection, *J. Hepatol.*, 2014, vol. 61, no. 6, pp. 1238–1246.

Надійшла 18.01.16