

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени
Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра иммунологии медико-биологического факультета

Тематическое задание по биохимии на тему
"Распределение полиморфного маркера в гене IL28b с риском развития
папилломавирусной инфекции"

Выполнила студентка МБФ
отделения "биохимия" 5 курса 581а группы
Меркушова Е.Д.
Научный руководитель: д.м.н. Свитич О.А.
Проверила: Вареница А. И.

Москва 2014

Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
1. Обзор литературы.....	5
1.1. Вирус папилломы человека.....	5
1.1.1. Строение и механизм инфицирования.....	5
1.1.2. Роль иммунитета при ВПЧ-инфекции.....	8
1.2. Интерлейкин 28.....	9
2. Материалы и методы.....	11
2.1. Клиническая характеристика больных.....	11
2.2. Пиросеквенирование.....	14
2.2.1. Экстракция ДНК	14
2.2.2. Проведение амплификации.....	15
2.2.3. Пробоподготовка и пиросеквенирование.....	15
3. Результаты и обсуждение	16
Заключение.....	17
Список использованной литературы.....	17

Список сокращений

ВПЧ — вирус папилломы человека

ИППП — инфекции, передаваемые половым путем

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ПВИ — папилломавирусная инфекция

РШМ — рак шейки матки

ПЦР — полимеразная цепная реакция

IFN — interferon (интерферон)

IL — interleukin (интерлейкин)

NK – natural killers (натуральные клетки-киллеры)

Введение

Папилломавирусная инфекция, поражающая кожу и слизистые оболочки аногенитального тракта, является одной из самых частых инфекций, передаваемых половым путем. Чрезвычайная опасность и важная социальная значимость этой инфекции обусловлена ее этиологической ролью в развитии практически всех случаев рака шейки матки, около 50% других раков аногенитальной области, а также целого ряда разновидностей злокачественных новообразований верхних дыхательных путей и кожи [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения в мире ежегодно диагностируется около 2,5-3 млн случаев заболевания аногенитальными бородавками [2]. Пик инфицирования вирусом папилломы человека во всем мире составляет от 17 до 25 лет, затем распространенность инфекции снижается и вновь повышается в возрасте 35–44 или 45–54 лет. [3]. В Российской Федерации в 2004-2005 гг. интенсивный показатель заболеваемости аногенитальными бородавками составил 32,9 случая на 100 тыс. населения [4]. Точнее оценить распространенность сложно, что связано в первую очередь с длительностью инкубационного периода ПВИ, который составляет 3-8 месяцев, а также частым субклиническим или латентным течением заболевания.

Ключевую роль в предотвращении клинической манифестации ПВИ, а также в дальнейшем прогрессировании заболевания, имеет состояние иммунной системы пациента. Основой врожденного противовирусного иммунитета является система интерферонов. Помимо выраженного противовирусного действия, этот класс цитокинов обладает иммуномодулирующим, противоопухолевым, антипролиферативным эффектами. В настоящее время выделяют три типа интерферонов. Тип I интерферонов IFN α и β активируют цитотоксическую активность NK клеток, повышают противовирусную защиту неинфицированных клеток [5], а также усиливают экспрессию молекул МНС I класса [6]. Тип II IFN γ угнетает репликацию вирусной ДНК в инфицированных клетках, усиливает фагоцитоз, активирует макрофаги, активирует выработку ими провоспалительных цитокинов, усиливает процессинг и презентацию антигенов ДК [7].

Описанные в 2003 году IL28a/b и IL29 составляют тип III IFN λ . Выяснено, что IFN III типа проявляют иммуномодулирующие эффекты, которые частично совпадают с таковыми IFN I типа. В ряде исследований показан ткане- и органоспецифичный характер их индукции, продукции и действия, причем максимальная активность этого семейства интерферонов была выявлена в культуре клеток эпителия и гепатоцитах [8, 9].

Известно, что развитие инфекционного процесса определяется как свойствами возбудителя, так и особенностями организма хозяина, являющимися отражением его генетической структуры. Новые мутации в геноме вируса, а также в геноме макроорганизма являются одним из факторов, влияющих на прогрессирование вирусной инфекции, а также на течение и исход заболевания. Установлено, что изменения в кластере генов IL28a, IL28b и IL29 во многом определяют особенности противовирусной защиты организма [10]. В исследованиях, проведенных у больных хроническим гепатитом C, было показано, что наибольшее значение имеет полиморфизм rs12979860 IL28b. [11]

Исходя из большой роли IFN λ в противовирусном иммунном ответе, целью данной работы был анализ распределения полиморфизма rs12979860 в гене IL28b у пациентов, инфицированных ВПЧ, по сравнению с группой здоровых доноров.

Задачи исследования:

- Установить полиморфизм rs12979860 в гене IL28b у пациентов, инфицированных ВПЧ
- Проанализировать полученные данные и сравнить их с данными группы здоровых доноров
- Сопоставить полученные данные с результатами ранее проведенных исследований

1. Обзор литературы

1.1. Вирус папилломы человека

1.1.1. Строение и механизм инфицирования

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к семейству *Papoviridae* к группе ДНК-содержащих вирусов с двухцепочечной ДНК. Вирионы лишены оболочки, диаметр равен 50 нм. Капсид имеет форму икосаэдра и состоит из 72 капсомеров [10]. Геном включает 8 kb и экспрессирует в зависимости от типа вируса от 8 до 10 белковых продуктов: 6 ранних белков (“early proteins” - E1, E2, E4, E5, E6 и E7) и 2 поздних белка («late proteins» - L1 и L2). E1 готовит вирусную ДНК к репликации; E2 поддерживает эписомальную форму вирусного генома и организует его транскрипцию; E4 облегчает репликацию и разрушает цитоскелет клетки, чтобы обеспечить выход вирионов из дифференцированных; E5 модифицирует функцию рецепторов факторов роста. E6 связывается с опухолевым супрессором p53, приводя к его убиквитинизации, а затем уничтожению [11];. E7 инактивирует супрессор pRB. Активность E6 и E7 приводит к неконтролируемому клеточному делению и immortalization [12]. Поздние белки (“late proteins”) L1 и L2 кодируют белки капсида (Рис. 1).

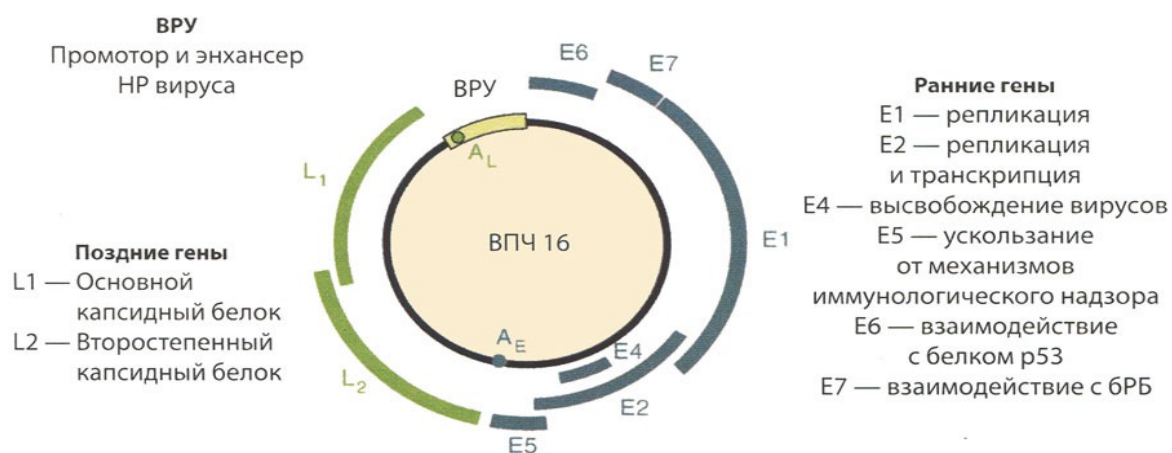


Рисунок 1: Организация генома ВПЧ 16

Внутривидовая классификация основана на различии нуклеотидных последовательностей генома вируса. Считается, что нуклеотидная гомология ниже 90% разделяет вирусы на новые типы, от 90 до 98% – на подтипы [13].

По степени онкогенного риска выделяют подгруппы ВПЧ «низкой степени онкогенного риска», «средней степени онкогенного риска» и «высокой степени онкогенного риска» (Табл. 1) [7]

Таблица 1. Классификация типов ВПЧ по степени онкогенного риска

Низкая степень риска	HPV 6, 11, 42, 43, 44
Средняя степень риска	HPV 31, 33, 35, 51, 52, 58
Высокая степень риска	HPV 16, 18, 45, 56

ВПЧ инфицирует пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя эпителия и отличается высоким тропизмом именно к этому типу клеток [15]. Для заражения достаточно единичного количества вирионов. В инфицированных клетках на начальных стадиях вирусный генетический материал персистирует в эписомальной форме, на более поздних стадиях геном вируса интегрируется в клеточный геном.

После инфицирования ВПЧ в клетках эпидермиса нарушается процесс дифференцировки, особенно это касается клеток шиповатого слоя, в котором наблюдается клональная экспансия инфицированных ВПЧ, связанная с их трансформацией и последующей иммортализацией [1]. При этом деформируются внутренние слои эпидермиса, утолщается кожа, а клетки шиповатого слоя при переходе в зернистый оказываются наиболее активными в синтезе ДНК. На конечной стадии дифференцировки в ороговевающем слое наблюдается активная сборка зрелых вирусных частиц, их выделение из клетки и почкование прямо на поверхности кожи (Рис. 2).

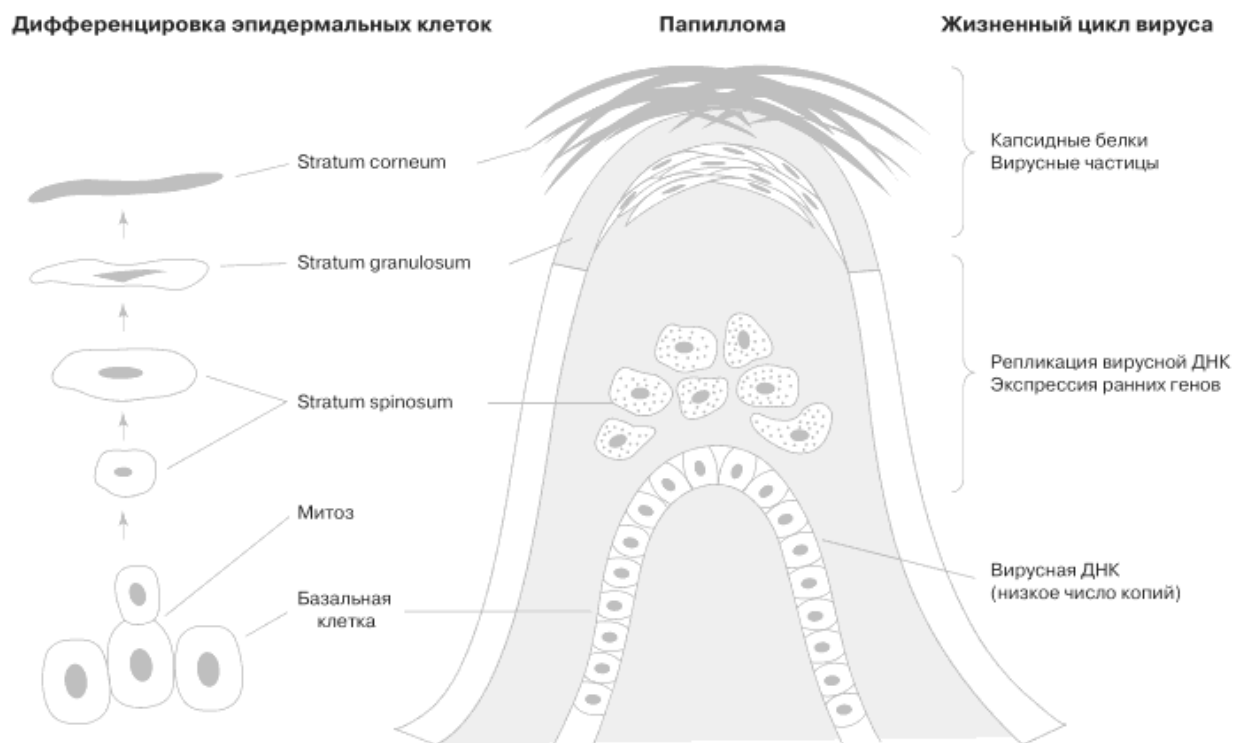


Рисунок 2: Схема развития папилломы

1.1.2. Роль иммунитета при ВПЧ-инфекции

ВПЧ способен уклоняться от иммунной системы. Это важная особенность достигается за счет двух основных механизмов. Во-первых, циркулирующие иммунные клетки не способны к непосредственному контакту с вирусом, т. к. отсутствует стадия виремии. Во-вторых, ВПЧ не вызывает лизиса инфицированных клеток, минимизируя воспаление и последующую индукцию провоспалительного иммунного ответа. [16]

На ранних стадиях ПВИ первой линией защиты от инфекции становится система врожденного иммунитета. Она представлена системой цитокинов, системой комплемента, а также эффекторными клетками, к которым относят дендритные клетки, клетки Лангерганса, макрофаги, NK- и NKT клетки.

Клетки Лангерганса - субпопуляция дендритных клеток, которые располагаются выше базального слоя эпителиальных клеток. Они играют центральную роль в инициации иммунного ответа, т. к. способны захватывать и

перерабатывать вирусный антиген, транспортировать антигенные пептиды в регионарные лимфатические узлы через афферентные лимфатические сосуды, а также участвовать в дифференцировке Th0 [7, 17]. Дендритные клетки распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) с помощью TLR рецепторов, активация которых вызывает последовательное развитие воспалительной реакции. ДцДНК папилломавируса взаимодействует, главным образом, с TLR9, локализующийся в мембранах внутриклеточных органелл (эндосом, лизосом, аппарата Гольджи. [18]. Было показано, что онкогенные белки E6 и E7 ВПЧ 16 подавляют экспрессию TLR9, что приводит к снижению выраженности иммунного ответа. [19].

1.2. Характеристика интерлейкина 28

IL-28B (IFN- λ 3) относится к цитокинам 2 класса наряду с IL-29 (IFN- λ 1) и IL-28A (IFN- λ 2), которые были открыты двумя независимыми группами ученых под руководством Kotenko S.V. и соавторов и объединены в семейство интерферонов лямбда (IFN- λ) или IFN-3 типа. Гены, кодирующие эти белки, находятся в 19 хромосоме (19q13.13) и наличием интронных областей схожи с генами семейства ИЛ 10, однако, на аминокислотном уровне и функционально IFN- λ больше связаны с IFN-1 типа, которые локализуются в 9 хромосоме (9p21-p22) [20]. Все IFN- λ обладают антивирусной, иммуномодулирующей и противопухоловой активностью [21,22].

Ген IFN- λ 1 регулируется вирус-активированным IRF3 и IRF7 и имеет сходство с регуляцией гена IFN- β , в то время как экспрессия генов IFN- λ 2 /3 в большей степени контролируется IRF7 и потому имеет сходство с генами IFN α .

Рецепторный комплекс для IFN λ состоит из 2 цепей: IFN- λ R1 [также обозначается IL-28R α или рецептор цитокинов семья 2 элемент 12 (CRF2-12)], являющейся специфичной для IFN- λ и дополнительной рецепторной цепи IL-10R2 (IL-10R β или CRF2-4), которая также служит частью рецепторов для IL-10, IL-22, и ИЛ-26 [22, 23] (Рис. 3). Однако если рецепторы ИФН 1 типа экспрессированы практически на всех типах клеток, экспрессия рецептора ИФН-

λ R1 определяется в более узком спектре клеток, ограничивая ответ на ИФН 3 типа преимущественно эпителиальными тканями. [24].

Интерфероны способны активировать STAT-зависимый и STAT-независимый пути. Связывание IFN- λ с рецептором приводит к активации рецептор-ассоциированных киназ JAK1 и Tyk2[25]. Далее следует фосфорилирование тирозина в киназах STAT1 и STAT2, а также STAT3, STAT4 и STAT5 в меньшей степени [26, 27]. Фосфорилированные STAT1 и STAT2 связываются с IRF9 (или P48), формируя тримерный ISGF3 комплекс. После ядерной транслокации, ISGF3 комплекс связывается с цис-элементом ISRE в промоторе генов-мишеней и стимулирует транскрипцию ISGs. В дополнение к Jak/STAT пути IFN- λ активируют пути MAPK, в том числе ERK, JNK и p38 киназы [27, 28].

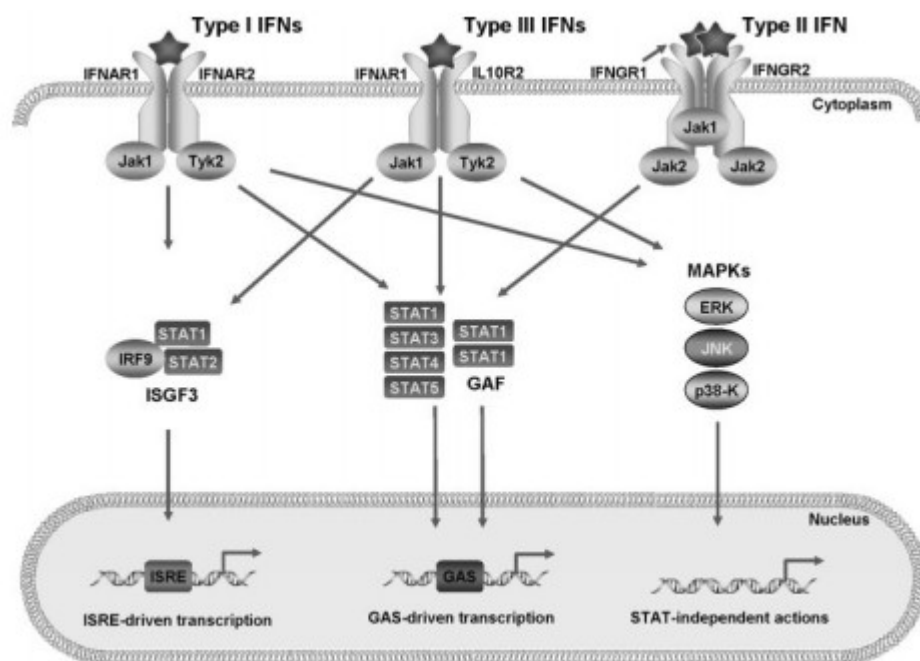


Рисунок 3: Сигнальные пути интерферонов

Продуцентами IFN- λ являются эпителиоциты, дендритные клетки, особенно плазматоидные дендритные клетки, моноциты и макрофаги в ответ на стимуляцию агноистами Toll like рецепторов. Низкий уровень экспрессии IFN- λ был обнаружен в клетках головного мозга, легких, яичников, поджелудочной

железы, гипофиза, плаценты, простаты и яичка [29].

IFN λ участвуют в созревании и дифференцировке клеток иммунной системы, в частности Т-клеток, влияют на продукцию цитокинов и хемокинов. В первую очередь, роль интерферонов III типа заключается в смещении дифференцировки Т-лимфоцитов в сторону Th1 [30]. IFN λ подавляют продукцию IL-4, IL-5 и IL-13 Т-клетками независимо от IL-10 [31], оказывают влияние на секрецию цитокинов и хемокинов мононуклеарными клетками крови, подавляя выработку IL-13 и стимулируя IL-6, IL-8 и IL-10 [30]. Кроме того, IFN λ усиливают продукцию хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11, которые являются хемоаттрактантами для активированных Т-клеток, NK-клеток и макрофагов [32]. Таким образом, IFN λ обладают не только противовирусной активностью, но и играют важную роль в иммунорегуляции.

2. Материалы и методы

Клиническая характеристика больных

Работа выполнена в 2014 году на базе кафедры иммунологии РНИМУ им. Пирогова (зав.кафедрой профессор, д.м.н. Ганковская Л.В.). Материал был получен от Шевченко А.В. из филиала «Вешняковский» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии (руководитель д.м.н., профессор Хамаганова Ирина Владимировна).

Основная группа - женщины и мужчины в возрасте от 29 до 68 лет, с установленным диагнозом различных клинических вариантов папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек.

Группу здоровых доноров составляет 2 мужчин в среднем возрасте 32-35 лет и 3 женщин в среднем возрасте 28-63 лет.

Клиническая характеристика обеих групп представлена в табл. 2.

Таблица 2: Клиническая характеристика групп

ФИО пациента	Диагноз	Сопутствующие заболевания	Пол/возраст
Контрольная группа			
Шахназаров Владлен Владимирович	Здоров	Хр. отит	Муж/34 года
Лебедянцева Александра Васильевна	Здорова	Артериальная гипертензия	Жен/63 года
Муравьева Маргарита Константиновна	Здорова	Вегето-сосудистая дистония	Жен/28 лет
Павлова Галина Сергеевна	Здорова	Соматически здорова	Жен/35 лет
Бабаев Александр Геннадьевич	Здоров	Соматически здоров	Муж/32 года
Основная группа			
Сергеева Ирина Николаевна	Папиллома	Хр. экзема	Жен/50 лет
Комиссарова Елена Павловна	Папиллома	Очаговая склеродермия, фиброма матки, артроз ТБ	Жен/67 лет
Сухенко Виктория Андреевна	Папиллома	Соматически здорова	Жен/64 года
Кузнецов Роман Михайлович	Папиллома	Ожирение 3 степени	Муж/45 лет
Давыдов Владислав Сергеевич	Папиллома	Вегето-сосудистая дистония	Муж/42 года
Данилова Анна Викторовна	Папиллома	Соматически здорова	Жен/35 лет
Трунтаев Сергей Евгеньевич	Папиллома	Соматически здоров	Муж/29 лет
Попович Александр Михайлович	Папиллома	Соматически здоров	Муж/29 лет

2.2. Пиросеквенирование

Для определения аллельных вариантов в локусе rs12978860 гена IL28b использовался набор реагентов для детекции генетических полиморфизмов методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа серии PyroMark “Амплисенс Пироскрин” (ИнтерЛабСервис, РФ).

Пиросеквенирование — метод определения нуклеотидной последовательности в режиме «реального времени», основанный на детекции высвобождающегося пирофосфата при элонгации цепи ДНК в ходе синтеза второй цепи ДНК на матрице одноцепочечной ДНК (реакция секвенирующего синтеза).

Детекция генетических полиморфизмов с помощью методики пиросеквенирования включает в себя четыре этапа: экстракцию ДНК из папиллом или соскобов с гладкой кожи, амплификацию исследуемого локуса ДНК, процедуру пробоподготовки и постановку реакции пиросеквенирования.

2.2.1. Экстракция ДНК

Для экстракции ДНК использовался комплект реагентов «АмплиПРАЙМ Рибо-сорб» (ИнтерЛабСервис, РФ) в соответствии с инструкцией к используемому комплекту. Для экстракции отрицательного контрольного образца в качестве пробы использовался реагент ОКО, прилагающийся к комплекту реагентов для проведения амплификации ДНК и постановки реакции пиросеквенирования.

2.2.2. Проведение амплификации

ПЦР Real time проводили на ПЦР - амплификаторе (Амплификатор детектирующий ДТ-96, «НПО ДНК-Технология», РФ) с использованием SYBR Green I для детекции и количественного определения ПЦР-продукта. Реакционная смесь (26 мкл) содержала 5 мкл ПЦР-смеси-1, 10 мкл ПЦР-буфера blue, 1 мкл

SYBR Green I и 0,5 мкл полимеразы TaqF.

Программа амплификации имела следующий вид (Таблица 3).

Таблица 3 Программа амплификации.

Цикл	Температура, С	Время	Циклы
0	95	пауза	
1	95	15 мин	1
2	95	10 сек	45
	60	10 сек	
	72	15 сек	
3	72	2 мин	1
4	10	хранение	

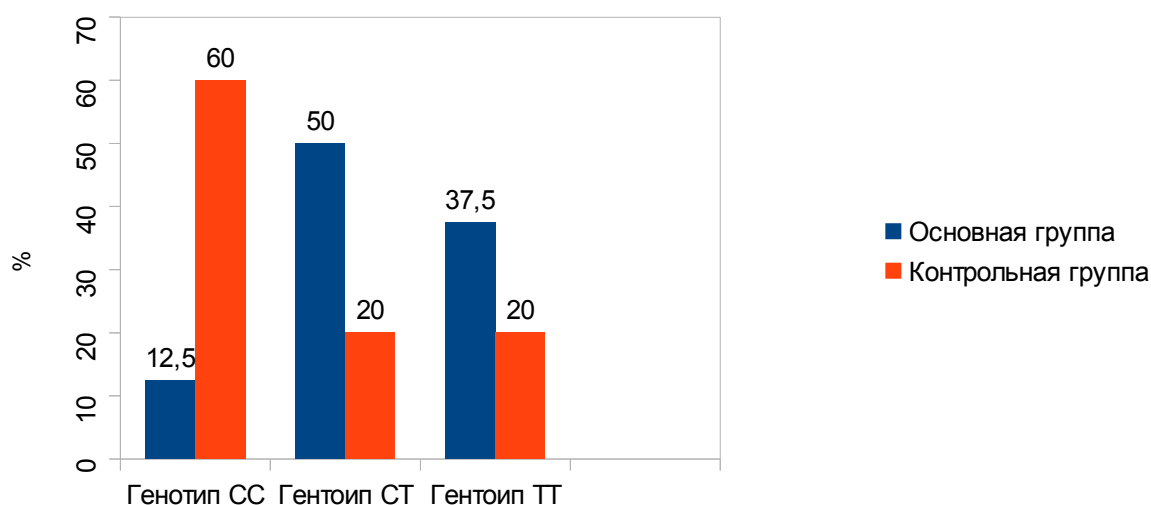
2.2.3. Пробоподготовка и пиросеквенирование

Для иммобилизации ПЦР-фрагментов использовали частицы сефарозы, покрытые стрептавидином – «Streptavidin Sepharose High Performance» («GE Healthcare» Великобритания). Смесь для иммобилизации содержала 2 мкл частиц сефарозы, 40 мкл связывающего буфера, 28 мкл стерильной воды. Далее в планшет для ИФА вносили 10 мкл ПЦР продукта и 70 мкл полученной смеси. Инкубировали планшет в шейкере в течении 10 минут при 1400 об/мин. После серии отмывок с использованием станции для пробоподготовки «PyroMark Q24 Vacuum Workstation» («Qiagen», Германия) полученную одноцепочеченую ДНК отжигали с праймером при 80С в течении 2 мин в планшете для секвенирования. Пиросеквенирование проводили с помощью пиросеквенатора «PyroMark Q24» (Германия).

3. Результаты и обсуждение

В ходе исследования были получены следующие данные: в основной группе генотип ТТ был выявлен у 3 человек, что составило 37,5%; генотип СТ — у 4 больных (50%) и генотип СС — у одного пациента (12,5%). В контрольной группе генотип ТТ был выявлен у одного пациента(20%), генотип СТ также у одного пациента(20%) и генотип СС у 3 человек (60%). Результаты приведены на рис 4.

Рисунок 4: Различия в частоте встречаемости аллельных вариантов в локусе rs12979860 в основной и контрольной группе.



В результате анализа полученных данных были установлены различия во встречаемости аллельных вариаций гена IL-28B в локусе rs12979860 в основной и контрольной группе пациентов. Выявлено, что частота встречаемости генотипов СТ и ТТ выше среди пациентов, инфицированных ВПЧ, в то время как генотип СС регистрируется чаще в группе здоровых доноров.

Полученные данные коррелируют с результатами исследований, проведенных у пациентов с хроническим гепатитом С[33], поскольку демонстрируют, что у носителей инфекции реже выявляются протективный генотип СС по сравнению с группой здоровых доноров. Возможно, это связано с тем, что у пациентов с таким генотипом происходит спонтанная элиминация вируса[33].

Заключение

Данное исследование на небольшой группе пациентов демонстрирует предварительные результаты, свидетельствующие о значении варианта полиморфизма rs12978860 гена IL28b в устойчивости организма человека к инфицированию ВПЧ. Выяснено, что благоприятным аллельным вариантом является генотип СС, тогда как персистенции вируса и развитию заболевания

способствуют генотипы ТТ и СТ.

Несомненно, необходимо продолжать исследования полиморфизмов генов цитокинов, в частности IL28b, как факторов генетической предрасположенности к вирусным заболеваниям, т. к. это открывает новые горизонты при выявлении групп риска прогрессирования заболевания и выборе «персонализированной» терапии для каждого пациента.

Список литературы

- 1) А. В. Молочков. Иммуноterapia генитальной папилломавирусной инфекции // Лечащий врач. - 2009.- n 5.
- 2) А. А. Хрянин, о. В. Решетников. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику и лечение. // Гинекология : журнал для практикующих врачей. - 2013. - том 15, n 5. - с. 16-20.
- 3) Е.И. Касихина Папилломавирусная инфекция сегодня: клиническое разнообразие, лечение и профилактика.// Лечащий врач. - 2011.- n 10.
- 4) Евстигнеева Н.П. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин: эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация ранней диагностики и профилактики онкогенеза// Лечащий врач. - 2012.- n 9.
- 5) Haller, O., G. Kochs, F. Weber. 2006. The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses. *Virology* 344: 119-130.
- 6) Honda, K., S. Sakaguchi, C. Nakajima, A. Watanabe, H. Yanai, M. Matsumoto, T. Ohteki, T. Kaisho, A. Takaoka, S. Akira, et al 2003. Selective contribution of IFN- $\alpha\beta$ signaling to the maturation of dendritic cells induced by double-stranded RNA or viral infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 10872-10877.
- 7) Ярилин А.А. Иммунология. — М.: ГЭОТАР - Медиа, 2010. — 749 с.
- 8) Li, M. C., Wang, H. Y., Wang, H. Y., Li, T., He, S. H. (2006) Liposomemediated IL-28 and IL-29 expression in A549 cells and anti-viral effect of IL-28 and IL-29 on WISH cells. *Acta Pharmacol. Sin.* 27, 453–459.
- 9) Li, M., Huang, D. (2007) Purification and characterization of prokaryotically expressed human interferon-2. *Biotechnol. Lett.* 29, 1025–1029.
- 10) Gross G., Jablonska S. Pfister H. et al. Genital papillomavirus infections Modern Diagnosis and treatment. - Springer-Verlg, 1990. - 449 p.

- 11) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. CC genotype of IL-28B is associated with two to three fold increases in sustained virologic response (SVR) as compared with either ... N Engl J Med 2009; 361: 580-93. 4.
- 12) Rolfe M1, Beer-Romero P, Glass S, Eckstein J, Berdo I, Theodoras A, Pagano M, Draetta G. Reconstitution of p53-ubiquitinylation reactions from purified components: the role of human ubiquitin-conjugating enzyme UBC4 and E6-associated protein (E6AP).
- 13) Conway MJ1, Meyers C. Replication and assembly of human papillomaviruses.
- 14) Howley P.M., Schlegel R. The human papillomaviruses. As overview. // Am. J. Med. 2003; 85: 155–158
- 15) Баграмова Г. Э. Клинико-морфологическое обоснование лечебно-диагностических алгоритмов при папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек, 2014
- 16) Белоусова Т.А. Горячкина М.В ВПЧ-ассоциированные заболевания аногенитальной локализации.
- 17) S. Kanodia, L. M. Fahey, and W.M. Kast, “Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response,” Current Cancer Drug Targets, vol. 7, no. 1, pp. 79–89, 2007.
- 18) Thomas B. Fitzpatrick Clinical dermatology, 1999: 318-376.
- 19) Medzhitov R. Toll-like receptors in innate immunity. New Engl J Med. 2000; 1: 343—344. Lloyd S. Toll-like receptors in skin. Adv. Dermatol. 2008; 24: 71—87
- 20) U. A. Hasan, E. Bates, F. Takeshita et al., “TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16,” Journal of Immunology, vol. 178, no. 5, pp. 3186–3197, 2007.
- 21) Сологуб Т.В., Ледванов М.Ю., Малый В.П., Стукова Н.Ю., Романцов

М.Г., Бизенкова М.Н., Полякова Т.Д. Иммунный ответ при вирусных инфекциях // успехи современного естествознания.— 2009.— № 12 — с. 29-33.

- 22) Ank, N., H. West, C. Bartholdy, K. Eriksson, A. R. Thomsen, S. R. Paludan. 2006. Lambda interferon (IFN- λ), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo. *J. Virol.* 80:4501-4509.
- 23) Kotenko, S. V., G. Gallagher, V. V. Baurin, A. Lewis-Antes, M. Shen, N. K. Shah, J. A. Langer, F. Sheikh, H. Dickensheets, R. P. Donnelly. 2003. IFN- λ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat. Immunol.* 4: 69-77]]
- 24) Langer, J. A., Cutrone, E. C., Kotenko, S. (2004) The class II cytokine receptor (CRF2) family: overview and patterns of receptor-ligand interactions. *Cytokine Growth Factor Rev.* 15, 33–48.
- 25) Sommereyns, C., Paul, S., Staeheli, P., Michiels, T. (2008) IFN- λ (IFN- λ) is expressed in a tissue-dependent fashion and primarily acts on epithelial cells in vivo. *PLoS Pathog.*
- 26) Goodbourn, S., Didcock, L., Randall, R. E. (2000) Interferons: cell signaling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures. *J. Gen. Virol.* 81, 2341–2364
- 27) Renauld, J. C. (2003) Class II cytokine receptors and their ligands: key antiviral and inflammatory modulators. *Nat. Rev. Immunol.* 3, 667–676.
- 28) Dumoutier, L., Tounsi, A., Michiels, T., Sommereyns, C., Kotenko, S. V., Renauld, J. C. (2004) Role of the interleukin (IL)-28 receptor tyrosine residues for antiviral and antiproliferative activity of IL-29/interferon- λ 1: similarities with type I interferon signaling. *J. Biol. Chem.* 279,
- 29) Brand, S., Beigel, F., Olszak, T., Zitzmann, K., Eichhorst, S. T., Otte, J. M., Diebold, J., Diepolder, H., Adler, B., Auernhammer, C. J., Goëke, B., Dambacher, J. (2005) IL-28A and IL-29 mediate antiproliferative and antiviral

- signals in intestinal epithelial cells and murine CMV infection increases colonic IL-28A expression. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 289, G960–G968.
- 30) Jordan W.J., Eskdale J., Srinivas, S., Pekarek V., Kelner D., Rodia M., Gallagher G. Human interferon lambda-1 (IFNlambda1/IL-29) modulates the Th1/Th2 response // *Genes Immun.* — 2007. — Vol. 8. — P. 254–261.
- 31) Srinivas S., Dai J., Eskdale J., Gallagher G.E., Megjugorac N.J., Gallagher G. Interferonlambda1 (interleukin-29 preferentially down-regulates interleukin-13 over other T helper type 2 cytokine responses in vitro // *Immunology.* — 2008. — Vol. 125. — P. 492–502.
- 32) Pekarek V., Srinivas S., Eskdale J., Gallagher G. Interferon lambda-1 (IFNlambda1/IL-29) induces ELR(–) CXC chemokine mRNA in human peripheral blood mononuclear cells, in an IFNgamma-independent manner // *Genes Immun.* — 2007. — Vol. 8. — P. 177–180.
- 33) Zhou, Z., Hamming, O. J., Ank, N., Paludan, S. R., Nielsen, A. L., Hartmann, R. (2007) Type III interferon (IFN) induces a type I IFN-like response in a restricted subset of cells through signaling pathways involving both the Jak-STAT pathway and the mitogen-activated protein kinases. *J. Virol.* 81, 7749–7758.
- 34) Sheppard, P., Kindsvogel, W., Xu, W., Henderson, K., Schlutsmeyer, S., Whitmore, T. E., Kuestner, R., Garrigues, U., Birks, C., Roraback, J., Ostrander, C., Dong, D., Shin, J., Presnell, S., Fox, B., Haldeman, B., Cooper, E., Taft, D., Gilbert, T., Grant, F. J., Tackett, M., Krivan, W., McKnight, G., Clegg, C., Foster, D., Klucher, K. M. (2003) IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat. Immunol.* 4, 63–68.
- 35) Tillmann H. L., Thompson A. J., Patel K. et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice // *Gastroenterology.* 2010, Nov; 139 (5): 1586–92.