

АНОТАЦІЯ

Калашник К. В. Діагностична значимість поліморфізму генів інтерлейкінів в розвитку змішаної кріоглобулінемії при хронічному гепатиті С та прогнозуванні ефективності протівірусного лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

З метою удосконалення ранньої діагностики змішаної кріоглобулінемії та прогнозування ефективності ПВТ проведено комплексне обстеження 149 хворих на ХГС, які перебували на диспансерному обліку у гепатоцентрі Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. Всім хворим були проведені лабораторні та інструментальні дослідження згідно Уніфікованому протоколу МОЗ України. Спеціальні дослідження включали визначення ОП гену ІЛ-6 (rs 1800795) та ІЛ-17 (rs 612242) методом ПЛР; кількісного вмісту ІЛ-6, ІЛ-17, ревматоїдного фактору (загального, IgM, IgA) у сироваті крові методом ІФА; вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові спектрофотометричним методом, які проводилися на базі Навчально-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету.

Серед обстежених хворих на ХГС було 98 (65,8 %) чоловіків та 51 (34,2 %) жінка. Тривалість документально підтвердженого ХГС коливалась від 1 до 21 року із медіаною та міжквартильним розмахом 4,0 [1,0; 8,0] роки. Хворі на ХГС переважно були інфіковані 1 генотипом вірусу (67,8%) та мали високе вірусне навантаження (63,8 %). За результатами оцінки ступеня фібротичних змін в печінці переважали стадії F2 (35,5 %) та F3 (33,6 %).

ПВТ проведена 83 хворим згідно Уніфікованому протоколу МОЗ України за схемою reg-IFN α +SOF+RBV тривалістю 12 тижнів та оцінена її

ефективність за формуванням стійкої вірусологічної відповіді через 24 тижні після завершення лікування.

Поліморфізм гену ІЛ-6 відіграє певну роль в хронізації HCV-інфекції, що підтверджує в 3 рази рідше виявлення генотипу CC ($\chi^2=21,88$, $p<0,001$) та в 1,7 разів частіше виявлення генотипів CG/GG ($\chi^2=21,88$, $p<0,001$) у хворих на ХГС, порівняно зі здоровими особами. У хворих на ХГС поліморфізм гену ІЛ-6 (rs 1800795) не впливає на вірусне навантаження та виразність клінічних ознак печінкової симптоматики, проте за наявності у хворих на ХГС генотипу CC частота виявлення некрозо-запальної активності у печінці виразності А2 ступеня була в 2,2 рази вищою, ніж у пацієнтів з CG/GG-генотипами, а саме 36,0 % проти 16,1 % ($\chi^2=5,24$, $p<0,05$).

У хворих на ХГС генотипи CG/GG поліморфізму гену ІЛ-6 (rs 1800795) асоціюються з появою біохімічних ознак змішаної криоглобулінемії у 67,7 % пацієнтів проти 36,0 % хворих з генотипом CC ($\chi^2=8,93$, $p<0,01$).

За наявності біохімічних ознак змішаної криоглобулінемії у хворих на ХГС генотипи CG/GG поліморфізму гену ІЛ-6 (rs 1800795), на відміну від генотипу CC, асоціюються з вищим ($p=0,03$) вмістом змішаних криоглобулінів в сироватці крові та частішою появою клінічної маніфестації у вигляді вираженої загальної слабкості (71,4 % проти 22,2 %, $\chi^2=8,86$, $p=0,003$), болю в суглобах (63,1 % проти 22,2 %, $\chi^2=5,62$, $p=0,02$), шкірних ознак криоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера (15,5 %). При цьому у хворих на ХГС зі змішаною криоглобулінемією поліморфізм гену ІЛ-6 (rs 1800795) не впливає на ступінь виразності морфологічних змін в печінці (за даними неінвазивних тестів) та зміни основних біохімічних параметрів функціонального стану печінки.

У хворих на ХГС кількісний вміст ІЛ-6 в сироватці крові був вище ($p<0,001$), ніж у здорових людей, а рівень його підвищення залежав від поліморфізму гену ІЛ-6 (rs 1800795). Найвищий рівень ІЛ-6 виявився у пацієнтів за наявності G-алелю (CG/GG-генотипи), порівняно із носіями CC-генотипу, у яких вміст цього цитокіну в сироватці крові не відрізнявся від

здорових людей ($p > 0,05$). Патогенетичну роль ІЛ-6 в формуванні патології печінки при ХГС підтвердили встановлені кореляційні зв'язки між вмістом цього цитокіну та рівнем прямого білірубіну ($R = 0,26$, $p = 0,04$), кількісним вмістом еритроцитів ($R = 0,26$, $p = 0,02$) та тромбоцитів ($R = -0,26$, $p = 0,037$).

За наявності HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії вміст ІЛ-6 в сироватці крові виявився вищим ($p < 0,05$), ніж у хворих на ХГС без цієї позапечінкової ознаки. У хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, які є носіями G-алелю (CG/GG-генотипи), імунологічні порушення виявилися найбільш вираженими за рахунок вищого кількісного вмісту в сироватці крові змішаних кріоглобулінів ($p < 0,05$), ІЛ-6 ($p < 0,05$), ревматоїдного фактору як загального ($p < 0,05$), так й ревматоїдного фактору ІgM ($p < 0,05$), порівняно з хворими на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією носіями CC-генотипу. За відсутності у хворих на ХГС змішаної кріоглобулінемії та наявності CC-генотипу кількісний вміст ІЛ-6 в сироватці крові залишався в межах здорових людей ($p > 0,05$). Роль імунологічних змін в прогресуванні ХГС у хворих зі змішаною кріоглобулінемією підтвердили виявлені позитивні кореляції між рівнем підвищення ІЛ-6 та ступенем фіброзу печінки ($r = 0,25$, $p = 0,01$), вмістом змішаних кріоглобулінів та активністю АСТ ($R = 0,32$, $p = 0,03$). Зафіксовано позитивну кореляцію між показниками загального ревматоїдного фактору та ревматоїдним фактором ІgM ($R = 0,66$, $p < 0,001$).

Наявність С-алелю поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) мала певний вплив на хронізацію гепатиту С ($\chi^2 = 14,36$; $p < 0,001$), проте не мала впливу на перебіг ХГС за показниками вірусного навантаження ($p > 0,05$), морфологічних змін в печінці за даними неінвазивних тестів ($p > 0,05$), зміни основних біохімічних параметрів функціонального стану печінки ($p > 0,05$) та розвиток HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії.

Вміст ІЛ-17 в сироватці хворих на ХГС був вище ($p < 0,001$), ніж у здорових осіб, проте рівень його підвищення не залежав ($p > 0,05$) від поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242). Рівень підвищення кількісного вмісту ІЛ-17 в сироватці крові хворих на ХГС не залежав від наявності HCV-

асоційованої змішаної кріоглобулінемії. У хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією не встановлено статистично значущих відмінностей як кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів, так й кількісного вмісту ІЛ-17 в сироватці крові залежно від поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242). Проте позитивним загальним ревматоїдним фактором був у 93,3 % носіїв СС-генотипу проти відсутності його виявлення у носіїв СG/GG-генотипів ($p < 0,001$).

При ПВТ хворих на ХГС за схемою $\text{peg-IFN}\alpha + \text{RBV} + \text{SOF}$ ОП гену ІЛ-6 (rs 1800795) мав певне прогностичне значення щодо формування СВВ 24. Так, всі хворі на ХГС з генотипом СС (14 – 100 %) відповіли на ПВТ за цією схемою, проте серед пацієнтів з генотипами СG/GG відповіли на лікування лише 85,5 % (59 із 69). У хворих на ХГС генотип СС асоціювався із коливанням кількісного вмісту ІЛ-6 в сироватці крові в межах референтних значень ($p > 0,05$) та виявився прогностично сприятливим щодо формування СВВ 24. Генотипи СG/GG асоціювалися з найвищим рівнем ІЛ-6 в сироватці крові та неефективністю ПВТ. За наявності СG/GG-генотипів, у хворих на ХГС із формуванням СВВ 24, негати́вація НCV-RNA в крові відбувалася повільніше, на відміну від пацієнтів з СС-генотипами, у яких починаючи з 4-го тижня лікування зафіксовано стійке зникнення вірусу. За умов досягнення СВВ 24 у всіх хворих з СС-генотипом в цей термін спостереження відбулася нормалізація активності АЛТ. У переважній більшості хворих на ХГС із СВВ 24 та СG/GG генотипом після припинення ПВТ активність АЛТ також продовжувала знижуватися та нормалізувалася через 24 тижні спостереження у 94,9 % (56 із 59). Проте у пацієнтів, які не відповіли формуванням СВВ 24 та мали генотипи СG/GG, на момент оцінки СВВ 24 у 20,0 % хворих активність АЛТ в сироватці крові залишилася підвищеною. Ранговий кореляційний аналіз Кендела Тау підтвердив, що ОП гену ІЛ-6 мав вплив на негати́вацію НCV-RNA в крові як на момент завершення лікування ($p = 0,04$), так й досягнення СВВ 24 ($p = 0,03$). Відсутність вірусологічної відповіді на момент завершення ПВТ, а також відсутність формування СВВ 24

асоціювалися з наявністю генотипів CG/GG ОП гену ІЛ-6 та вищим рівнем АЛТ до початку ПВТ ($\tau=-0,18$, $p<0,01$).

Поліморфізм гену ІЛ-17 (rs 612242) мав вплив на результативність лікування за схемою $\text{peg-IFN}\alpha+\text{RBV}+\text{SOF}$. За наявності G-алелю, а саме CG/GG-генотипів, у всіх хворих відбулося формування СВВ24, тоді як за наявності CC-генотипу формування СВВ 24 зафіксовано тільки у 87,2 % хворих. Відсутність негативації HCV-RNA в крові після лікування за схемою $\text{peg-IFN}\alpha+\text{RBV}+\text{SOF}$ асоціювалося з CC-генотипом поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) та вищою виразністю синдрому цитолізу. Встановлені закономірності підтверджено ранговою кореляцією між показником активності некрозо-запального процесу в печінці і негативацією HCV-RNA в крові як на момент завершення терапії ($\tau=-0,20$, $p=0,008$), так і на момент оцінки формування СВВ 24 ($\tau=-0,21$, $p=0,004$). ПВТ супроводжувалася зменшенням вмісту ІЛ-17 в сироватці крові ($p<0,05$) у хворих на ХГС із його нормалізацією за умов формування СВВ 24. У пацієнтів з CC-генотипом та відсутністю СВВ 24 вміст ІЛ-17 в сироватці крові залишався вище, порівняно зі здоровими особами ($p<0,05$).

Наявність змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС призводило до зниження ефективності ПВТ за схемою $\text{peg-IFN}\alpha+\text{SOF}+\text{RBV}$ із формуванням СВВ 24 у 85,4 % проти 91,4 % пацієнтів без цієї позапечінкової ознаки. У хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією наявність CG/GG-генотипів поліморфізму гену ІЛ-6 (rs 1800795) мала негативний вплив на ефективність ПВТ, знижуючи частоту досягнення СВВ 24 до 83,7 % проти 100 % хворих з CC-генотипом.

Динаміка імунологічних параметрів у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією характеризувалася зниженням вмісту ревматоїдного фактору IgM, IgA ($p<0,05$) та частоти виявлення змішаних кріоглобулінів в сироватці крові ($p<0,05$), проте виразність цих змін мала залежність від досягнення СВВ 24 після ПВТ за схемою $\text{peg-IFN}\alpha+\text{SOF}+\text{RBV}$. За умов досягнення СВВ 24 вміст ревматоїдного фактору IgM, IgA ($p<0,05$) в

сироватці крові виявилися нижче, ніж у пацієнтів, які не відповіли на лікування СВВ 24. У пацієнтів, які відповіли на лікування СВВ 24 в цей термін спостереження змішані кріоглобуліни виявлялися в сироватці крові значно рідше, ніж у пацієнтів без формування СВВ 24 (17,1% проти 85,7 %, $\chi^2=14,27$, $p<0,001$). Встановлені закономірності підтвердила сильна позитивна кореляція між вмістом змішаних кріоглобулінів та ревматоїдним фактором IgM в сироватці крові до початку ПВТ у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, які відповіли формуванням СВВ 24 ($r=0,72$, $p=0,02$).

Аналіз змін вмісту ІЛ-6 та ІЛ-17 в сироватці крові хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією при проведенні ПВТ показав залежність динаміки їх вмісту від досягнення СВВ 24. На тлі ПВТ вміст ІЛ-6 та ІЛ-17 в сироватці крові знижувалися, порівняно з відповідними показниками до початку лікування ($p<0,05$). Проте через 24 тижні після завершення лікування нормалізація вмісту ІЛ-6 та ІЛ-17 в сироватці крові відбулася лише у пацієнтів, які досягли формування СВВ 24.

Створено дискримінантну модель прогнозування успішності завершення ПВТ у хворих на ХГС. При створенні моделі визначено п'ять найбільш інформативних лабораторних показників, які достовірно асоціюються з успішністю завершення ПВТ, а саме кількісний вміст ІЛ-6 та ІЛ-17 у сироватці крові, ревматоїдного фактору IgA та ревматоїдного фактору IgM, рівень активності некрозо-запального процесу у печінці. Запропонована дискримінантна модель розрахунку зв'язку успішності завершення протівірусної терапії за схемою peg-IFN α +RBV+SOF у хворих на ХГС дає змогу прогнозувати ймовірність формування СВВ 24 (загальна точність методу – 80,0 %).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено клініко-прогностичне значення поліморфізму гену ІЛ-6 (rs 1800795) в розвитку змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС. Доведено, що генотипи CG/GG поліморфізму гену ІЛ-6 (rs 1800795) асоціюються з розвитком змішаної кріоглобулінемії у 67,7 % пацієнтів проти 36,0 % хворих з генотипом CC

($\chi^2=8,93$, $p<0,01$). За наявності змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС генотипи CG/GG, на відміну від генотипу CC, асоціюються з вищим вмістом змішаних кріоглобулінів ($p=0,03$) та частішою маніфестацією клінічних ознак цього позапечінкового прояву, а саме вираженої загальної слабкості ($p=0,003$), артралгій ($p=0,02$), появою кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера (15,5 %).

Вперше доведено, що генотип CC поліморфізму гену ІЛ-6 (rs1800795) асоціюється у хворих на ХГС із коливанням кількісного вмісту ІЛ-6 в крові в межах референтних значень, що є прогностично сприятливим щодо формування СВВ 24 при проведенні ПВТ за схемою рег-IFN α +SOF+RBV. За наявності у хворих на ХГС генотипів CG/GG ефективність ПВТ нижче, ніж у пацієнтів з генотипами CC (rs1800795) (85,5 % проти 100 %). Відсутність формування відповіді на момент завершення ПВТ та СВВ 24 асоціюється з наявністю генотипів CG/GG поліморфізму гену ІЛ-6, найвищим вмістом ІЛ-6 в сироватці крові ($p<0,01$) та вищим рівнем активності АЛТ до початку проведення ПВТ ($\tau=-0,18$, $p<0,01$).

Поглиблено уявлення щодо прогностичних факторів ефективності ПВТ у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією та з'ясовано особливості динаміки імунологічних змін при проведенні лікування за схемою рег-IFN α +SOF+RBV. Показано, що у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією наявність CG/GG-генотипів поліморфізму гену ІЛ-6 (rs 1800795) знижує частоту досягнення СВВ 24 до 83,7 % проти 100 % хворих з CC-генотипом. У хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією за умов досягнення СВВ 24 вміст ревматоїдного фактору IgM, IgA та частота виявлення змішаних кріоглобулінів в сироватці крові менше, ніж у пацієнтів без формування СВВ 24 (17,1 % проти 85,7 %, $\chi^2=14,27$, $p<0,001$). На тлі ПВТ вміст ІЛ-6 та ІЛ-17 в сироватці крові знижується, порівняно з початком лікування ($p<0,05$), проте нормалізація їх вмісту відбувається лише при формуванні у пацієнтів СВВ 24.

Уточнені наукові дані про імунопатогенез HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії. Показано, що у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією за наявності CG/GG-генотипів поліморфізму гену ІЛ-6 (rs 1800795) імунологічні порушення більш суттєво виражені за рахунок вищого вмісту в сироватці крові змішаних кріоглобулінів ($p < 0,05$), ІЛ-6 ($p < 0,05$), ревматоїдного фактору як загального ($p < 0,05$), так і ІgМ ($p < 0,05$) та ІgА ($p < 0,05$), порівняно з носіями СС-генотипу. Встановлені кореляції між рівнем підвищення ІЛ-6 та ступенем фіброзу печінки ($\tau = 0,25$, $p = 0,01$), вмістом змішаних кріоглобулінів та активністю АСТ ($r = 0,32$, $p = 0,03$) підтверджують роль імунологічних змін в прогресуванні ХГС у хворих зі змішаною кріоглобулінемією.

Практичне значення одержаних результатів. Рекомендовано визначати поліморфізм гену ІЛ-6 в локусі rs1800795 хворим на ХГС для виділення пацієнтів з високим ризиком розвитку змішаної кріоглобулінемії. За наявності CG/GG-генотипів ризик розвитку змішаної кріоглобулінемії вважати високим.

Запропоновано та впроваджено в практику спосіб прогнозування успішності противірусної терапії на підставі визначення поліморфізму гену ІЛ-6 (rs1800795).

Створено та запропоновано дискримінантну модель для стратифікації хворих на ХГС з високим ризиком відсутності формування СВВ при проведенні ПВТ за схемою peg-IFN α +SOF+RBV, для застосування якої в практиці слід визначати найбільш інформативні лабораторні показники: вміст ІЛ-6 та ІЛ-17, ревматоїдний фактор ІgМ та ІgА, ступінь активності некрозо-запального процесу в печінці за даними неінвазивних тестів.

***Ключові слова:** хронічний гепатит С, змішані кріоглобуліни, інтерлейкіни, однонуклеотидний поліморфізм, противірусна терапія.*

Список публікацій за темою дисертаційної роботи:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Riabokon, Y., Kalashnyk, K., & Riabokon, O. Influence of interleukin-6 gene polymorphism on the efficacy of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 1 (112). С. 84-89 (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155826>
2. Kalashnyk, K., Riabokon, Y., & Riabokon, O. Interaction of polymorphism of the interleukin-6 gene with immunological damages and their role in the development of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C. *Pathologia*. 2019. Т. 16, № 1 (45). С. 27-32. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166189>
3. Kalashnyk K., Riabokon Yu., Riabokon O. Clinical-pathogenetical role of dynamics of concentration of interleukin-6 depending on polymorphism of its gene in conducting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C. *Georgian Med News*. 2018. №10 (283). Р. 85-88. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.2.9032>.
4. Kalashnyk, K.V., & Riabokon, Yu.Yu. The role of interleukin-17 gene polymorphism (RS612242 C11139G) in the formation of the cryoglobulinemic syndrome in patients with chronic hepatitis C. *Journal Of Education, Health And Sport*. 2019. Vol. 9, №11. Р. 248-258. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних

показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.5281/zenodo.3558948>

5. Riabokon, Y., Kalashnyk, K., Kamyshnyi, O., & Riabokon, O. Роль поліморфізму гена інтерлейкіну-6 у перебігу хронічного гепатиту С та формуванні змішаної кріоглобулінемії. *Інфекційні Хвороби*. 2018. № 2 (92). С. 36-41. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.2.9032>

6. Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю., Абрамов А.В., Рябоконт О.В. Вплив поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) на перебіг хронічного гепатиту С, ефективність противірусної терапії та динаміку вмісту ІЛ-17 в сироватці крові залежно від результатів лікування. *Гепатологія*. 2019. №4 (46). С. 28-39. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

7. Рябоконт Е.В., Калашник К.В., Іпатова Д.П., Рябоконт Ю.Ю. Эффективность комбинированной противовирусной терапии с включением препарата с прямым механизмом действия у пациентов с хроническим гепатитом С (по результатам выполнения Государственной целевой программы в Запорожской области). *Клиническая инфектология и паразитология*. 2017. Т. 6, №3. С. 330-334. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

8. Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю., Іпатова Д.П. Аналіз ефективності противірусного лікування із застосуванням препарату з прямим механізмом дії у хворих на хронічний гепатит С з різним генотипом вірусу. *Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у*

сучасних умовах : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», м. Житомир, 5-6 жовт. 2017 р., Ж. 2017. С. 74-76. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

9. Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю., Абрамов А.В. Роль змін вмісту інтерлейкіну-6 залежно від поліморфізму його гена в ефективності противірусного лікування хворих на хронічний гепатит С. *Актуальна інфектологія*. 2018. Т. 6, №5. С. 81-82. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, усна доповідь на конференції).

10. Калашник К.В. Аналіз вірусологічної відповіді у хворих на хронічний гепатит С на фоні противірусної терапії софосбувір-вмісними схемами. *Сучасні аспекти медицини і фармації-2017* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 11-12 травн. 2017 р., 3., 2017. С. 75. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

11. Калашник К.В. Ефективність противірусного лікування із застосуванням препарату з прямим механізмом антивірусної дії (Софосбувір). *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Суми, 25-26 травн. 2017 р., С., 2017. С. 129-131. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, стендова доповідь на конференції).

12. Калашник К.В. Клінічне значення поліморфізму гену інтерлейкіну-6 в маніфестації HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації. До 50-річчя заснування ЗДМУ* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародн.уч., м. Запоріжжя, 18-25

квітн. 2018 р. 3., 2018. С. 110-111. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, усна доповідь на конференції).*

13. Калашник К.В. Роль поліморфізму гену інтерлейкіну-17 у виникненні HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Суми, 30-31 травн. 2018 р., С., 2018. С. 57-59. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

14. Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю., Камишний О.М. Роль поліморфізму гену інтерлейкіну-17 у прогнозуванні ефективності різних схем противірусної терапії хворих на хронічний гепатит С. *Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Чернівці, 4-5 жовтн. 2018 р. Ч., 2018. С. 40-42. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

15. Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю., Камишний О.М. Ефективність противірусного лікування хворих на хронічний гепатит С за схемою рег-IFN α +SOF+RBV залежно від поліморфізму гену інтерлейкіна-6. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародн.уч., м. Київ, 11-12 жовт. 2018 р., К., 2018. С. 74-76. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

16. Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю. Взаємозв'язки автоімунних порушень з кількісним вмістом інтерлейкіну-17 залежно від поліморфізму

його гену у хворих на хронічний гепатит С. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації 2019*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 13-17 травн. 2019 р. З., 2019. С. 55-56. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

17. Калашник К.В. Роль поліморфізму гену інтерлейкіну-17 в розвитку змішаної кріоглобулінемії та ефективності противірусного лікування хворих на хронічний гепатит С. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Суми, 29-30 травн. 2019 р. С., 2019. С. 49-51. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

18. Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю., Камишний О.М. Клініко-патогенетична роль поліморфізму гену інтерлейкін-6 та його кількісного вмісту в розвитку змішаної кріоглобулінемії та ефективності противірусної терапії хворих на хронічний гепатит С. *Всеукраїнська асоціація інфекціоністів*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Кропивницький, 3-4 жовтн.. 2019 р. Кр., 2019. С. 68-70. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, публікація тез).*

19. Спосіб прогнозування успішності терапії у хворих на хронічний гепатит С / Рябоконт Юрій Юрійович (UA); Калашник Кирило Вадимович (UA); заявник та патентовласник: Запорізький державний медичний університет (UA) // Промислова власність. – Опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14. Патент на корисну модель № 136009 Україна, МПК G01N 33/49 (2006.01)