https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-55-65

Генетические факторы естественной элиминации вируса гепатита С

Н. В. Власенко[1], Т. А. Лоскутова[1], К. О. Миронов[1], А. С. Есьман[1], Е. А. Дунаева[1], Т. А. Семененко[2], Д. В. Дубоделов[1], М. И. Корабельникова[1], Ж. Б. Понежева[1], В. В. Макашова[1], Х. Г. Омарова[1], А. В. Сацук[3], Г. Г. Солопова[3], С. Н. Кузин[1], В. Г. Акимкин[1]

[1] ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва
[2] ФБГУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи», Москва
[3] ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Резюме

Введение. *Выявление детерминант генома человека (таких как однонуклеотидные полиморфизмы – ОНП) в ассоциации с различными вариантами течения патологических процессов, в том числе инфекционных, является одним из наиболее активно развивающихся научных направлений в мире. К числу инфекций, к которым приковано внимание специалистов, принадлежит гепатит С (ГС), остающийся серьёзной проблемой глобального масштаба.* ***Цель.*** *Определить генетические маркёры естественной элиминации вируса гепатита С (ВГС) и оценить их роль в качестве параметров мониторинга в системе эпидемиологического надзора.* ***Материалы и методы.*** *В исследование включено 660 человек, распределённых на 2 группы: лица с хроническим ГС (ХГС) и доноры крови (индикаторная группа здорового населения). В исследуемых группах проведено типирование следующих ОНП: rs1143634, rs1143627 (IL-1B); rs4251961, rs419598 (IL1RN); rs1800795 (IL6); rs1800896 (IL-10); rs4986790 (TLR4); rs4374383 (MERTK). Выявление ассоциативной связи между аллелями ОНП и ХГС произведено при помощи логистического регрессионного анализа в рамках четырёх моделей (кодоминантной, доминантной, рецессивной и сверхдоминантной). Дополнительно произведена оценка значимости полиморфизмов на внутригенном и межгенном уровнях с использованием современных биоинформационных ресурсов в области функциональной геномики.* ***Результаты.*** *В настоящем исследовании определены генотипы, ассоциированные с естественной элиминацией ВГС. Установлены парные комбинации генотипов генов IL1RN/ IL-1B, ассоциированные с вероятностью формирования ХГС. Показано, что синонимичные ОНП могут быть ассоциированы с какими-либо характеристиками патологического процесса, что может объясняться неравновесием по сцеплению с функционально значимыми аллелями других генетических локусов.* ***Заключение.*** *Обнаружение ассоциации ОНП с клиническими проявлениями патологического процесса не является окончательным и требует дальнейшего изучения с учетом групп сцепления ОНП.*

Ключевые слова: *спонтанный клиренс, ХГС, ОГС, генетический полиморфизм, ОНП, элиминация вируса*
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: *Власенко Н. В., Лоскутова Т. А., Миронов К. О. и др. Генетические факторы естественной элиминации вируса гепатита С. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2):55-65. https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-55-65*

Genetic Factors for the Natural Elimination of Hepatitis C Virus

NV Vlasenko[1], TA Loscutova[1], KO Mironov[1], AS Esman[1], EA Dunaeva[1], TA Semenenko[2], DB Dubodelov[1], MI Korabelnikova[1], ZB Ponezheva[1], VV Makashova[1], KG Omarova[1], AV Sacuk[3], GG Solopova[3], SN Kuzin[1], VG Akimkin[1]

[1] Central Research Institute of Epidemiology, Moscow
[2] N.F.Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow,
[3] Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Abstract

Relevance. *The identification of determinants of the human genome, such as single nucleotide polymorphisms (SNPs), in association with various disease patterns, including infectious diseases, is one of the most actively developing areas of scientific research in the world.. Hepatitis C (HC), which remains a serious global health problem, belongs to the number of infections that*

** Для переписки: Власенко Наталья Викторовна – научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. nvzuz@mail.ru. ©Власенко Н. В. и др.*
*** For correspondence: Vlasenko Natalia V. – researcher of the laboratory of viral hepatitis Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia,vlasenko@cmd.su ©Vlasenko NV, et al.*

attract the attention of specialists. ***Aims.*** *Determination of genetic markers of hepatitis C virus (HCV) natural elimination and assessment of their role as a monitoring parameter of the epidemiological surveillance system.* ***Materials and methods.*** *The study included 660 people divided into 2 groups: persons with chronic HC (CHC) and blood donors (indicator group of the healthy population). In the studied groups, the following SNPs were typed: rs1143634, rs1143627 (IL-1B); rs4251961, rs419598 (IL1RN); rs1800795 (IL6); rs1800896 (IL-10); rs4986790 (TLR4); rs4374383 (MERTK). The associative relationship between SNPs and CHC alleles was identified using logistic regression analysis within four models (codominant, dominant, recessive, and overdominant). Additionally, the significance of polymorphisms at the intragenic and intergenic levels was assessed using modern bioinformatic resources in the field of functional genomics.* ***Results.*** *In this study, genotypes associated with the natural elimination of HCV were identified. Paired combinations of IL 1RA/IL-1B genotypes associated with the probability of the formation of CHC have been established. It is shown that synonymous SNPs can be associated with any characteristics of the pathological process, which can be explained by disequilibrium in coupling with functionally significant alleles of other genetic loci.* ***Conclusion.*** *The detection of the association of SNPs with clinical manifestations of the pathological process is not final and requires further study taking into account ONP coupling groups.*

Keywords: *spontaneous clearance, CHC, AHC, genetic polymorphism, SNP, virus elimination*
No conflict of interest to declare.

For citation: *Vlasenko NV, Loscutova TA, Mironov KO, et al/ Genetic factors for the natural elimination of hepatitis C virus. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2023;22(2):55-65 (In Russ.). https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-55-65*

Введение

Гепатит С (ГС) по-прежнему остаётся весьма актуальной глобальной проблемой, выходящей за рамки здравоохранения. По последним оценкам ВОЗ, во всем мире хроническим ГС (ХГС) страдают более 58 млн человек, ежегодно происходит около 1,5 млн новых случаев ГС [1]. Ежегодно от ГС в мире погибает около 300 тыс. человек, главным образом в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а существующие возможности предотвращения распространения вируса гепатита С (ВГС) весьма ограничены в связи с отсутствием средств специфической профилактики. Ситуация в мире принципиально изменилась в 2013 г. с появлением полностью безинтерфероновых схем лечения ХГС, представлявших собой комбинации препаратов прямого противовирусного действия (ППВД), позволяющих добиться высокого уровня эффективности (≥ 95%) при сохранении благоприятного профиля безопасности [2,3]. Цель лечения ХГС – элиминация ВГС для профилактики осложнений (включая цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному), улучшения качества жизни и предотвращения дальнейшего распространения вируса. ВГС не образует высокостабильных внутриклеточных форм генетического материала, поэтому может быть элиминирован из организма полностью [4]. Показателем элиминации вируса из организма является стойкое достижение неопределяемого уровня РНК ВГС в крови, которое оценивают через 12 недель после окончания терапии (УВО 12) [5,6]. С учётом стратегии ВОЗ по эрадикации ГС лечение признаётся необходимой профилактической мерой, ведущей к значительному сокращению источников инфекции [7]. Ограничивает возможность широкого применения ППВД их высокая стоимость. Так, по данным отчёта за 2020 г. международной коалиции по готовности к лечению (ITPC), в Российской Федерации, несмотря на увеличивающиеся объёмы закупаемых препаратов, терапию с использованием ППВД получают не более 0,5% от общего числа пациентов с ХГС [8].

В Российской Федерации сложившуюся в настоящее время эпидемиологическую ситуацию нельзя назвать благополучной. Согласно официальным данным, в РФ до пандемии COVID-19 в 2017–2019 гг. регистрировали в среднем 48 409 впервые выявленных случаев ХГС. В 2020–2021 гг., на фоне пандемии COVID-19, когда большое число медицинских организаций были переориентированы на борьбу с новой инфекцией, среднее число первично регистрируемых пациентов с ХГС снизилось практически вдвое – до 24 346. (Форма 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). С учётом того, что хронизация заболевания при заражении ВГС составляет в среднем 70%, а оставшиеся 30% случаев заболевания не регистрируются в формах отчётности ввиду отсутствия жалоб и обращений инфицированных лиц за медицинской помощью, более достоверным показателем интенсивности эпидемического процесса ГС в РФ является численность зарегистрированных случаев ХГС в ежегодных формах отчётности, увеличенная на 30%. Значительное число пациентов, требующих лечения, и невозможность их полного обеспечения пангенотипными ППВД, безусловно, отражают сложности реализации международной программы ВОЗ по элиминации ВГ до 2030 г.

В этой связи представляется актуальным проведение исследований по определению новых детерминант, которые смогут внести значимый вклад в систему эпидемиологического надзора за ГС. Известно, что у 15–45% лиц, инфицированных ВГС, возможно спонтанное выздоровление после клинически выраженной или латентной формы острого ГС [9–11]. Ранее возможность спонтанного клиренса

вируса объясняли преимущественно с иммунологических позиций с учетом поляризации Т-клеточного специфического ответа: преобладающее участие цитокинов, продуцируемых Th2-клетками (ИЛ-4, 5, 6 и др.), что характерно для вирусной персистенции и хронизации процесса, а Th1 (ИЛ-2, ИФН-γ, ФНО-α и др.) – для спонтанного выздоровления и элиминации ВГС [12–14]. На сегодняшний день накоплен большой массив данных об иммунопатогенезе ГС, однако остаются не до конца решёнными проблемы, в частности, связанные со спонтанной элиминацией вируса, гетерогенностью клинических проявлений и темпов прогрессирования фиброза, а также с индивидуальным прогнозом заболевания. Одним из возможных подходов к решению этих проблем является изучение индивидуальной изменчивости генома человека, основу которой составляют единичные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП). Определение ОНП в ассоциации с различными вариантами течения патологического процесса, в том числе при инфекционных заболеваниях, является одним из наиболее активно развивающихся направлений научных исследований в мире.

В настоящее время в научной литературе представлено достаточно большое количество работ, посвящённых выявлению генетических детерминант, предсказывающих исход острого ГС (ОГС) [15–20]. При этом стоит отметить, что большинство научных исследований проблемы спонтанной элиминации ВГС проведено за рубежом, а с учётом того, что распределение частот полиморфизмов может значительно варьировать у представителей различных этнических групп [15], очевидна необходимость проведения собственных исследований в РФ в соответствии с концепцией персонифицированной медицины.

Цель работы – определение генетических маркёров естественной элиминации вируса гепатита С и оценка их роли в качестве параметра мониторинга в системе эпидемиологического надзора.

Материалы и методы

Работа выполнена в лаборатории вирусных гепатитов ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. В текущем исследовании произведена проверка гипотезы о влиянии ряда ОНП на феномен спонтанного клиренса ВГС путём сравнения частот встречаемости аллелей и генотипов ОНП в группах пациентов с ХГС и условно здорового населения Москвы.

В исследовании участвовали 660 человек, выделенных в две группы: лица с ХГС, получавшие медицинскую помощь в ИКБ № 2 ДЗ г. Москвы и в клиническом отделе ЦМД ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (n = 311), и доноры крови (индикаторная группа здорового населения) НМИЦ ДГОИ *им.* Дмитрия *Рогачева* (n = 349).

Критерии включения в группу изучения

Возраст старше 18 лет; наличие клинически и лабораторно подтверждённого диагноза ХГС; отсутствие сопутствующих заболеваний (ВИЧ-инфекция, хронический микст-гепатит B+C, хроническая болезнь почек), необходимость лечения которых может оказывать влияние на оценку результатов исследования [21]; наличие информированного согласия на участие в проводимом исследовании.

Критерии включения в индикаторную группу

Возраст старше 18 лет; наличие информированного согласия на участие в проводимом исследовании; отсутствие коморбидности, способной исказить результаты исследования.

Критерии исключения для обеих групп

Возраст моложе 18 и старше 65 лет; тяжёлая форма заболевания; наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита В, алкогольной или наркотической зависимости; психические расстройства, требующие лечения антидепрессантами.

На первом этапе работы с использованием каталога исследований National Human Genome Research Institute [22] были отобраны для исследования полиморфизмы, ассоциированные с ХГС и сопутствующими изменениями печёночной ткани, а также обладающие значимыми ассоциативными связями с заболеваниями, обладающими схожими иммунологическими и биохимическими каскадами реакций.

В исследуемых группах было выполнено типирование следующих ОНП: rs1143634, rs1143627 (IL-1B); rs4251961, rs419598 (IL1RN); rs1800795 (IL6); rs1800896 (IL-10);); rs4986790 (TLR4); rs4374383 (MERTK). ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) для rs1143634, rs1143627 (IL-1B), rs4251961, rs419598 (IL1RN) проводилась в мультиплексном формате с зондами для четырёх каналов флуоресцентной детекции. ДНК выделяли при помощи регента «Гемолитик» и набора реагентов «Рибо-ПРЕП» («АмплиСенс», Россия). Амплификация целевых последовательностей нуклеиновых кислот произведена методами ПЦР и ПЦР-РВ с использованием конформационно блокированных зондов (LNA). Для проведения ПЦР-РВ использовали термоциклер «Rotor gene Q» 6 plex («Qiagen», Германия).

Подтверждали наличие и тип мутаций секвенированием по Сэнгеру (Sanger) с помощью реагентов и оборудования «3500xL» фирмы «Applied Biosystems» (США) согласно инструкции производителя или с использованием пиросеквенирования.

Ассоциации ОНП с феноменом естественного сероклиренса выявлены в результате проведения логистического регрессионного анализа в рамках четырёх моделей: кодоминантной, доминантной, рецессивной и сверхдоминантной [23]. При проверке статистических гипотез единичных ассоциаций ОНП с естественной элиминацией ВГС значимыми результаты считали при $p < 0,05$, для оценки вклада парных комбинаций полиморфизмов, с учётом поправки Бонферрони – при $p < 0,005$. В данном

исследовании был использован косвенный статистический метод. В соответствии с ним, вывод об ассоциации с естественной элиминацией ВГС делали исходя из встречаемости частот генотипов в группах. В случае достоверно значимо большей встречаемости варианта гена в группе условно здорового населения определяли его как ассоциированного с естественной элиминацией ВГС.

С использованием современных биоинформационных ресурсов в области функциональной геномики произведена оценка значимости полиморфизмов на внутригенном и межгенном уровнях. Для установления эффекта эпигенетических изменений, ассоциированных с ОНП, и определения групп сцепления полиморфизмов использован Интернет-ресурс HaploReg (v4.1) [24]. Для проверки определяемого неравновесия в сцеплении полиморфизмов дополнительно использовали интернет-ресурс LD-Link (National cancer institute) [25]. При значении $r^2 > 0,8$ критерия сцепления исследуемую пару полиморфизмов оценивали, как обладающую сильным сцеплением. При оценке изменения взаимодействия с транскрипционными факторами вариантов строения генов, проведены вычисления значения Δ LOD Score по формуле LOD Score альтернативной (alt) аллели – LOD Score референсной (ref) аллели. При значении Δ LOD Score < 0 делали вывод о сниженной аффинности мотивов ДНК к факторам транскрипции; при значении > 0 – об относительном повышении. Для установления роли полиморфизмов относительно изменения транскрипции генов пользовались инструментом GTExportal [26]. При интерпретации данных применяли показатель коэффициента линейной регрессии (β). Значение β > 0 указывает на повышение уровня транскрипции гена, при β < 0 – на снижение. При наличии миссенс-вариантов, находящихся в полном сцеплении с изучаемыми полиморфизмами ($r^2 > 0,85$), использовали интернет-ресурс SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant) [27], предсказывающий функциональную роль новой аминокислотной последовательности, возникающей при несинонимичной замене.

В настоящем исследовании также произведены расчёты распространённости выявленных генотипов и их сочетаний при помощи интернет-ресурса Ensembl genome browser [28] для европейской (EUR) популяции, как наиболее подходящей по отношению к населению европейской части Российской Федерации.

Исследование проведено с соблюдением этических норм и одобрено Локальным этическим комитетом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии (протокол № 114 от 22. 04. 2021).

Результаты и обсуждение

По результатам проведённого логистического регрессионного анализа, установлено, что генотипы GG и AG ОНП rs1143634 (OR = 2,08; 95% ДИ = 1,08–4,0; p= 0,024), а также AA и GG ОНП rs1143627 OR = 1,37 (1,02–1,85); p= 0,037 гена IL-1B, статистически чаще встречаются в группе условно здорового населения относительно лиц с ХГС (рецессивная и сверхдоминантная модели соответственно). В отношении полиморфизмов rs419598 (IL1RN) и rs9380516 (TULP1) в рецессивной модели установлено, что генотипы TT-CT и CC-CT соответствующих ОНП достоверно реже обнаружены в группе условно здорового населения. Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций ОНП с вероятностью естественного сероклиренса и количественное распределение генотипов значимых ОНП в исследуемых группах представлены в таблицах 1, 2.

Расчёты проведены с использованием ресурса «SNPSTATS». Значимыми результаты считали при p < 0,05. Жирным шрифтом выделены значимые ассоциации в отношении вероятности естественного сероклиренса ГС. Группой с формальным признаком риска определили условно-здоровое население относительно группы с ХГС. Значения ОШ < 1 инвертированы в пользу альтернативных генотипов.

Для более удобного восприятия полученных данных нами было проведено инвертирование результатов расчётов отношения шансов со значением OR < 1. Таким образом, генотип CC полиморфизма rs419598 (IL1RN) (ОШ = 1,9: 95% ДИ = 1,17–3,13) и генотип TT ОНП rs9380516 (TULP1) (ОШ = 3,3, 95% ДИ = 1,15–9,48) более характерны для группы условно здорового населения.

При формировании парных комбинаций генотипов полиморфизмов со значениями показателя ОШ, при одиночной ассоциации, в диапазоне от 1 до 2,2 установлено, что в отношении вероятности естественной элиминации ВГС наиболее благоприятными сочетаниями являются генотипы CC/AA (rs419598/ rs1143627) (ОШ= 8,52; 95% ДИ= 2,54–28,57; p < 0,001) и CC/AG (rs419598/ rs1143634) (ОШ = 4,7; 95% ДИ = 1,57–14,05; p = 0,003) генов IL1RN/ IL-1B. В свою очередь, генотипы TT/AG (419598/ rs1143627) (ОШ= 0,52; 95% ДИ = 0,34–0,8; p = 0.003) и TT/AA (rs419598/ rs1143634) (ОШ = 0,28; 95%ДИ= 0,09–0,56; p < 0,001) более характерны для лиц с ХГС (табл. 3).

В рамках данной работы установлена ассоциативная связь четырёх полиморфизмов rs419598 (IL1RN), rs9380516 (TULP1), rs1143634 и rs1143627 (IL-1B) с феноменом спонтанного клиренса при заражении ВГС. Поскольку прогностически значимыми маркёры могут считаться при значениях показателя отношения шансов более 2,2 [29], полиморфизмы rs419598, rs1143634 и rs1143627 следует считать не имеющими самостоятельной роли в отношении исследуемого признака. В этой связи возникает необходимость проведения оценки комбинированного взаимодействия полиморфизмов статистически значимых, однако не имеющих клинической и прогностической роли. В качестве прогностически значимого

Таблица 1. Ассоциации генотипов полиморфизмов в отношении вероятности естественной элиминации ВГС
Table 1. Associations of genotypes of polymorphisms in relation to the probability of natural elimination of HCV

ОНП SNP	Модель Model	Генотип Genotype	ОШ (95% ДИ) OR (95%CI)	P-value
rs4374383 MERTK	Кодоминантная (Codominant)	GG vs. AG vs. AA	0,84 (0,53–1,34) / 0,81 (0,45–1,45)	0,73
	Доминантная (Dominant)	GG vs. AG-AA	0,83 (0,54–1,28)	0,4
	Рецессивная (Recessive)	GG-AG vs. AA	0,89 (0,52–1,51)	0,65
	Сверхдоминантная (Overdominant)	GG-AA vs. AG	0,91 (0,60–1,38)	0,65
rs1143634 IL-1B	Кодоминантная (Codominant)	GG vs. AG vs. AA	1,07 (0,78–1,46)/ 2,13 (1,10–4,16)	0,072
	Доминантная (Dominant)	GG vs. AG-AA	1,17 (0,87–1,58)	0,29
	Рецессивная (Recessive)	GG-AG vs. AA	2,08 (1,08–4,00)	0,024
	Сверхдоминантная (Overdominant)	GG-AA vs. AG	1,00 (0,74–1,35)	0,99
rs1143627 IL-1B	Кодоминантная (Codominant)	AA vs. AG vs. GG	1,33 (0,97–1,82)/ 0,86 (0,55–1,37)	0,093
	Доминантная (Dominant)	AA vs. AG-GG	1,20 (0,89–1,61)	0,23
	Рецессивная (Recessive)	AA-AG vs. GG	0,75 (0,49–1,16)	0,2
	Сверхдоминантная (Overdominant)	AA-GG vs. AG	1,37 (1,02–1,85)	0,037
rs4251961 IL1RN	Кодоминантная (Codominant)	TTvs. CT vs. CC	0,99 (0,72–1,36)/ 1,13 (0,70–1,82)	0,87
	Доминантная (Dominant)	TT vs. CT-CC	1,02 (0,76–1,37)	0,89
	Рецессивная (Recessive)	TT-CT vs. CC	1,13 (0,72–1,79)	0,59
	Сверхдоминантная (Overdominant)	TT-CC vs. CT	0,97 (0,72–1,31)	0,84
rs419598 IL1RN	Кодоминантная (Codominant)	TT vs. CT vs. CC	0,94 (0,69–1,29)/ 0,37 (0,21–0,65)	0,001
	Доминантная (Dominant)	TT vs. CT-CC	0,79 (0,59–1,06)	0,12
	Рецессивная (Recessive)	TT-CT vs. CC	0,38 (0,22–0,65)	0,0002
	Сверхдоминантная (Overdominant)	TT-CC vs. CT	1,11 (0,82–1,50)	0,51
rs1800795 (IL6)	Кодоминантная (Codominant)	GG vs. GC vs.CC	1,02 (0,64–1,62)/0,98 (0,54–1,77)	0,99
	Доминантная (Dominant)	GG vs. GC-CC	1,01 (0,66–1,56)	0,96
	Рецессивная (Recessive)	GG-GC vs.CC	0,97 (0,57–1,64)	0,9
	Сверхдоминантная (Overdominant)	GG-CC vs. GC	1,03 (0,68–1,55)	0,89

Таблица 1. Продолжение
Table 1.Continuation

ОНП SNP	Модель Model	Генотип Genotype	ОШ (95% ДИ) OR (95%CI)	P-value
rs1800896 IL-10	Кодоминантная (Codominant)	TT vs. CT vs. CC	0,87 (0,56–1,34)/1,08 (0,64–1,82)	0,66
	Доминантная (Dominant)	TT vs. CT-CC	0,93 (0,62–1,39)	0,73
	Рецессивная (Recessive)	TT-CT vs. CC	1,17 (0,73–1,86)	0,51
	Сверхдоминантная (Overdominant)	TT-CC vs. CT	0,84 (0,57–1,24)	0,38
rs9380516 TULP1	Кодоминантная (Codominant)	CC vs. CT vs. TT	1,06 (0,75–1,49)/0,29 (0,10–0,90)	0,054
	Доминантная (Dominant)	CC vs. CT-TT	0,95 (0,68–1,33)	0,78
	Рецессивная (Recessive)	CC-CT vs. TT	0,29 (0,10–0,88)	0,017
	Сверхдоминантная (Overdominant)	CC-TT vs. CT	1,10 (0,79–1,55)	0,57

Таблица 2. Частота распределения генотипов значимых ОНП в исследуемых группах
Table 2. Genotype distribution frequencies of significant SNPs in the study groups

ОНП SNP Ген Gene	Генотип Genotype	Условно-здоровое население (%) Healthy	ХГС (%) НС
rs1143634 IL-1B	G/G	207 (59,3%)	201 (55,4%)
	A/G	128 (36,7%)	133 (36,6%)
	A/A	14 (4%)	29 (8%)
rs1143627 IL-1B	A/A	162 (46,4%)	152 (42%)
	A/G	134 (38,4%)	167 (46,1%)
	G/G	53 (15,2%)	43 (11,9%)
rs419598 IL1RN	T/T	161 (46,4%)	182 (52,3%)
	C/T	136 (39,2%)	145 (41,7%)
	C/C	50 (14,4%)	21 (6%)
rs9380516 TULP1	C/C	240 (68,8%)	217 (69,8%)
	C/T	94 (26,9%)	90 (28,9%)
	T/T	15 (4,3%)	4 (1.3%)

полиморфизма в настоящем исследовании может быть рассмотрен лишь ОНП rs9380516 (TULP1).

Учитывая сложности, связанные с набором достаточных выборок дополнительных независимых групп для анализа комбинированного взаимодействия полиморфизмов, произведена статистическая обработка данных, полученных для когорт текущего исследования. В результате получены комбинации генотипов CC/AA пар полиморфизмов (rs419598/ rs1143627) и CC/AG (rs419598/ rs1143634), статистически чаще встречаемых в группе условно здорового населения. Поскольку данные генотипы менее характерны для лиц с наличием ХГС, можно предполагать о вкладе данных вариантов строения генов в формирование эффективного иммунного ответа**.** Генотипы TT/AG (rs419598/ rs1143627) и TT/AA (rs419598/ rs1143634) напротив, чаще выявлялись в группе пациентов с хроническим течением ГС.

Полиморфизм rs1143627 (A/G) расположен в интронном регионе гена, кодирующего IL-Iβ. В соответствии с данными, представленными на ресурсе HaploReg (v4.1), изучаемый локус находится в полном или тесном ($r^2 > 0,8$) сцеплении

Таблица 3. Комбинации однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с феноменом спонтанного клиренса и формированием хронического течения инфекции при заражении ВГС
Table 3. Combinations of single nucleotide polymorphisms associated with the phenomenon of spontaneous clearance and the formation of a chronic course of infection during HCV infection

Гены Genes	ОНП SNP	Генотип Genotype	ОШ (95% ДИ) OR 95% CI	P-value	r^2
IL1RN/ IL-1B	419598/1143627	CC/AA	8,520 (2,541–28,567)	< 0,001	0,1223
		TT/AG	0,525 (0,344–0,801)	0,003	
	419598/1143634	CC/AG	4,705 (1,576–14,049)	0,003	0,0518
		TT/AA	0,227 (0,092–0,561)	< 0,001	

с 9 ОНП. Данный полиморфизм характеризуется расположением в регионе гистонов, маркирующих промоторы в 9 тканях и энхансеры в 11 тканях, в области гиперчувствительности к ДНКазе-1 в 26 тканях и в регионе 5 регуляторных мотивов ДНК (Cdx2 2, Hoxa9, Hoxb9, TATA known4 и TATA known5). Установлено, что аллель A(alt) rs1143627 снижает аффинность к факторам транскрипции Cdx2 [Δ LOD Score = -4,2], Hoxa9 [Δ LOD Score = -2,5], Hoxb9 [Δ LOD Score = -4,3] и в то же время имеет более высокий аффинитет к TATA known4 [Δ LOD Score = +2,7] и TATA known5 [Δ LOD Score = +1,7]. Данные проекта Genotype-Tissue Expression свидетельствуют о значимом влиянии на уровень транскрипции гена IL-1B в культурах клеток кожи ($\beta = 0.39$; $p = 4{,}1 \times 10^{-20}$) и клеток слизистой оболочки пищевода ($\beta = 0.18$; $p = 9{,}5 \times 10^{-8}$).

ОНП rs1143634 (G/A) расположен в кодирующем регионе гена IL-1B. В международных базах данных замена гуанина на аденин в полиморфизме rs1143634 считается синонимичной. Несмотря на это, в литературе представлены данные о значимой ассоциации полиморфизма с различными патологическими состояниями, в том числе увеличенной скоростью прогрессирования фиброза печени, обусловленного ВГС [30]. Также в базе данных по полногеномному анализу ассоциаций с заболеваниями человека, NHGRI-EBI GWAS Catalog имеются сведения о взаимосвязи альтернативной аллели A с повышенным уровнем экспрессии IL-Iβ [31]. Полиморфизм rs1143634 находится в неравновесии по сцеплению с пятью ОНП. Наибольшими значениями значения коэффициента сцепления ($r^2=1$) обладают полиморфизмы rs1143639 и rs1143637. Альтернативный аллель ОНП rs1143639 характеризуется влиянием на 26 различных факторов транскрипции с наиболее значимым снижением аффинности к таким факторам транскрипции как MAZ [Δ LOD Score = -9,4]; E2F disc3 [Δ LOD Score = -7,8]; ATF3 disc4 [Δ LOD Score = -7,3] и повышением аффинитета к RREB-1 1 [Δ LOD Score = +11,9]; CAC-binding-protein [Δ LOD Score = +11,5]; UF1H3BETA [Δ LOD Score = +10,4] и др. Также отмечено, что альтернативный аллель ассоциирован со снижением транскрипции гена в культурах клеток слизистой оболочки пищевода ($\beta = -0{,}26$; 4×10^{-6}). Второй полиморфизм rs1143637, характеризующийся полным сцеплением с rs1143634, расположен в регионе гистонов, маркирующих промоторы в гемопоэтических стволовых клетках и энхансеры в 7 различных тканях, и в области гиперчувствительности к ДНКазе-1 в первичных моноцитах периферической крови, кератиноцитах и моноцитах. Также установлено снижение аффинитета к фактору транцскрипции GR known1 [Δ LOD Score = -9,8] в присутствии альтернативной аллели полиморфизма rs1143634.

Функции гена TULP1 в настоящее время малоизучены. Кодируемый данным геном одноименный протеин входит в состав tubby-подобных белков, которые связаны с дифференцировкой и развитием нейронов, а у млекопитающих при мутации генов семейства отмечается развитие таких патологических процессов, как ожирение, дегенерация сетчатки и потеря слуха, а также значимое влияние на углеводный обмен [32–34]. Исследования в области выявления ассоциативных связей с ОНП rs9380516 (T/C) также как и с геном в целом, не слишком распространены. Однако в отношении ГС в единичном исследовании установлена ассоциативная связь альтернативной T-аллели со скоростью развития фиброза печени, обусловленного гепатитом С [35]. Данный полиморфизм характеризуется расположением в регионе гистонов, маркирующих промоторы в 4 тканях и энхансеры в 14 тканях, в области гиперчувствительности к ДНКазе-1 в 5 тканях и в регионе 5 регуляторных мотивов ДНК. Установлено, что альтернативный C-аллель rs9380516 снижает аффинность к факторам транскрипции Foxo 1 [Δ LOD Score = -10,3]; Pou1f1 2 [Δ LOD Score = - 8,9]; Pou2f2 disc1 [Δ LOD Score = -3,2]; TEF [Δ LOD Score = -10,6] и в то же время имеет более высокий аффинитет к Pax-8-1 [Δ LOD Score = +2]. В отношении полиморфного локуса rs9380516 установлено, что альтернативный

аллель значимо снижает уровень транскрипции гена в клетках сердечной мышцы (β= -0,71; p= 2,2e-16), щитовидной железы (β = -0,54; p = 2,1e-28), жировой ткани (β =-0,42; p = 4,9e-8) и в ряде других тканей. Исследуемый полиморфизм находится в полном неравновесии по сцеплению с 17 ОНП, одним из которых, является rs7764472 (R^2 = 0.93). Установлено, что вариант строения данного полиморфизма относится к миссенс-мутации. Однако в соответствии с базой данных SIFT, предсказывающей функциональные изменения кодируемого протеина, аминокислотная замена тирозина на аргинин (Thr67Arg) считается относительно безопасной (SIFT- балл 0,682, статус «TOLERATED»)

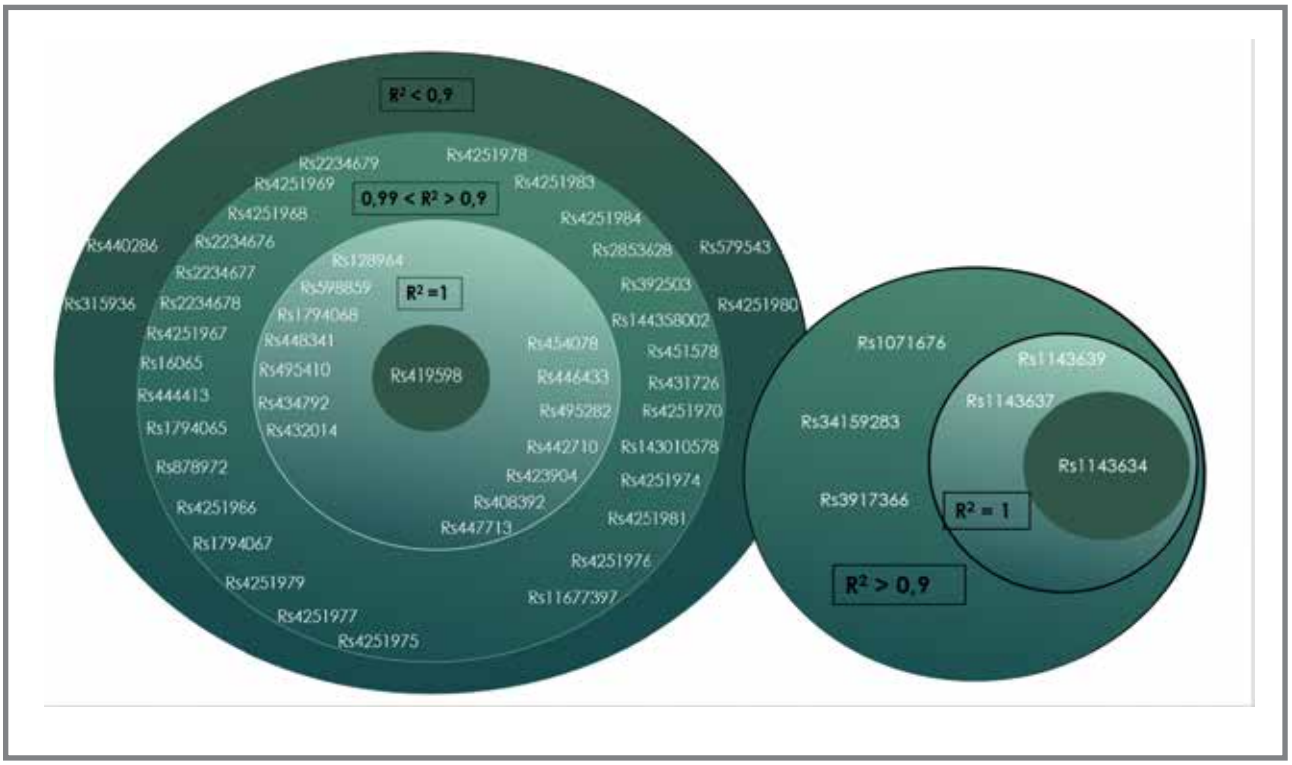
ОНП rs419598 расположен в гене, кодирующем антагониста рецептора IL-1 (IL-1RN). Замена T > C отнесена к синонимичной. В ресурсе HaploReg V4.1 данный полиморфизм тесно сцеплен с 49 ОНП интронных и 5` UTR-регионов. В отношении ряда полиморфизмов, находящихся в сцеплении с rs419598, а именно: rs423904, rs2234677, rs2234678, rs2234679, определена их роль в изменении уровня экспрессии гена IL 1RN [36]. Функционально IL-1RA относится к противовоспалительным цитокинам за счет конкурентного взаимодействия с провоспалительным цитокином IL-lβ. Ввиду этого, значимые полиморфизмы исследуемого гена чрезвычайно важны применительно к широкому спектру патологических состояний. В настоящее время роль ОНП rs419598 установлена в отношении колоректального рака [37], лимфомы Ходжкина [38], язвенного колита [39] и др. Проблема вирусных гепатитов в подобного рода исследованиях в современной научной литературе не освещена.

В настоящем исследовании изучено влияние на процесс хронизации ОГС двух синонимичных полиморфных локусов rs419598 (IL-1RN) и rs1143634 (IL-1B). Сегодня доказана их роль в патогенезе широкого спектра заболеваний, как инфекционной, так и неинфекционной природы. Влияние синонимичных полиморфизмов на течение заболевания, обусловленного ВГС, можно объяснить наличием групп сцепления с полиморфными локусами, напрямую детерминирующими функциональные изменения кодируемого протеина (рис. 1).

На рисунке представлены два исследуемых полиморфных локуса rs419598 (IL-1RN) и rs1143634 (IL-1B), подразумевается синонимичность кодирования аминокислот при замене на альтернативный аллель. Диаграмма представлена радиально, в зависимости от показателя сцепленности с другими ОНП. По мере уменьшения значения коэффициента корреляции, группы полиморфизмов расположены в более удалённом положении (R^2 – коэффициент корреляции Пирсона).

Поскольку для многих заболеваний характерны, с одной стороны, – множественность патогенетических механизмов, определяющих полиорганность поражения, с другой – некоторая общность сигнальных путей, влияющих на развитие патологического процесса, есть основание полагать, что только посредством оценки совместного воздействия групп полиморфизмов на процессы

Рисунок 1. Группы сцепления изучаемых синонимичных полиморфизмов
Figure 1. Linkage groups of the studied synonymous polymorphisms



транскрипции, трансляции и посттрансляционных превращений протеинов, задействованных в биохимических процессах различной направленности, станет возможным прогнозирование сценариев развития патологии. Группы сцепления сведены в настоящее время в ресурсе HaploReg (v4.1), являющемся открытой системой с возможностью дополнения новыми данными. Важно отметить, что наличие базы данных, позволяющей определять комбинацию сцепленных ОНП, создаёт совершенно новую ситуацию для исследователей связей ОНП с патологиями человека, позволяя значительно расширить зону научного поиска. Важно, что, как отмечено ранее, многие полиморфизмы ассоциированы с заболеваниями различной этиологии, ввиду чего становится возможной гипотеза о некой общности патогенетических механизмов. Исследования, посвящённые оценке вклада полиморфизмов в патогенез заболеваний человека в контексте комплексного подхода, с формированием представления о функциональных последствиях замен, может иметь теоретическое и практическое значение для формирования классов заболеваний по признаку общности биохимических реакций.

Оценка распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов человека очень важна, так как позволяет охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию в определённой популяции в отношении изучаемой патологии, а именно: восприимчивость, тяжесть течения заболевания, вероятность формирования хронических форм и др. Известно, что распределение частот генотипов ОНП неоднородно в различных расах. В отношении популяции EUR, генотипы TT ОНП rs9380516 (TULP1), CC/AA rs419598/ rs1143627 и CC/AG rs419598/ rs1143634 (IL1RN/ IL-1B), ассоциированные с повышенной вероятностью естественной элиминации ВГС, характерны соответственно для 3,4%, 0,4% и 3,3% населения. В свою очередь, генотипы TT/AG (rs419598/ rs1143627) и TT/AA (rs419598/ rs1143634), ассоциированные с процессом хронизации ГС, имеют распространённость среди 2,2% и 2,3% населения. Безусловно, выявленные генетические маркёры, ассоциированные с естественной элиминацией ВГС и вероятностью хронизации ОГС, представляют собой значительный интерес, однако выявленные в настоящем исследовании ассоциации полиморфизмов не имеют достаточного процента распространённости среди населения. При условии последующего подтверждения в аналогичных исследованиях полученных нами данных и при выявлении дополнительных маркёров, в совокупности способных предсказывать вероятность исхода ГС, станет возможным моделирование развития как инфекционного процесса в индивидуальном порядке, так и на популяционном уровне.

Таким образом, по нашему мнению, определение ОНП, связанных с ГС, имеет как персонифицированное значение, так и в качестве характеристики изучаемой популяции. В совокупности информация об ассоциации ОНП и ГС позволит охарактеризовать общую предрасположенность популяции к развитию патологических состояний в досимптоматический период, что сделает возможным научное обоснование адекватной подготовки для осуществления эффективной профилактической и лечебно-диагностической работы медицинских организаций [40].

Заключение

В настоящем исследовании определены генотипы TT ОНП rs9380516 (TULP1) (ОШ = 3,3, 95% ДИ= 1,15–9,48), CC/AA (rs419598/ rs1143627) (ОШ = 8,52; 95% ДИ = 2,54–28,56; p < 0,001) и CC/AG (rs419598/ rs1143634) (ОШ = 4,7; 95% ДИ= 1,57–14; p = 0,003) генов IL1RN/ IL-1B, ассоциированные с естественной элиминацией ВГС.

Установлены сочетания генотипов генов IL1RN/ IL1B, ассоциированных с вероятностью формирования ХГС: TT/AG (rs419598/rs1143627) (ОШ = 0,52; 95% ДИ = 0,34–0,8; p = 0,003) и TT/AA (rs419598/ rs1143634) (ОШ = 0,23; 95% ДИ = 0,09–0,56; p < 0,001). Произведена оценка значимости выявленных ассоциаций в качестве параметра системы эпидемиологического надзора за ГС. Показана необходимость развития комплексного подхода к изучению полиморфизмов с использованием открытых международных баз данных. Продемонстрировано, что синонимичные ОНП могут быть ассоциированы с какими-либо характеристиками патологического процесса, что объясняется наличием групп сцепления, которые в совокупности детерминируют изменения в аминокислотной последовательности транслируемого белка.

Результаты настоящего исследования, по нашему мнению, следует рассматривать как начальный этап изучения весьма значимой проблемы. Ввиду отсутствия подтверждающих либо опровергающих научных работ по заданной тематике невозможно апеллировать к другим исследованиям. Очевидна необходимость дальнейшего изучения предложенной гипотезы о верификации выявленных ассоциаций посредством исследований с использованием других (сцепленных) ОНП.

Литература

1. *Доступно по: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c. Ссылка активна на 19 октября 2022.*
2. *González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, et al. New approaches in the treatment of hepatitis C. World J Gastroenterol. 2016 Jan 28;22(4):1421–32. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1421.*
3. *Baumert TF, Berg T, Lim JK, et al. Status of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection and Remaining Challenges. Gastroenterology. 2019 Jan;156(2):431–445. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.024.*
4. *EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol 2020 Nov;73(5):1170–1218.*
5. *Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. J Viral Hepat 2014;21:769–779.*

6. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG,et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virusinfection: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016;165:345–355.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.
8. Доступно на: https://www.itpcru.org/2021/07/27/otchet-rezultaty-monitoringa-zakupok-preparatov-dlya-lecheniya-gepatita-s-v-rossii-v-2020-godu/. Ссылка активна на 19 октября 2022.
9. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol 2016;65:266–72. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.030.
10. Janiak M, Caraballo Cortes K, Demkow U, et al. Spontaneous Elimination of Hepatitis C Virus Infection. Adv Exp Med Biol. 2018;1039:45–54. doi: 10.1007/5584_2017_76.
11. Seo S, Silverberg MJ, Hurley LB, et al. Prevalence of Spontaneous Clearance of Hepatitis C Virus Infection Doubled From 1998 to 2017. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Feb;18(2):511–513. doi: 10.1016/j.cgh.2019.04.035.
12. Spada E., Mele A., Berton A., et al. Multispecific T cell response and negative HCV RNA tests during acute HCV infection are early prognostic factors of spontaneous clearance. Gut. 2004; 53(11):1673–81.
13. Семененко Т.А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С. Вирусные гепатиты.2000; 1: 11–17.
14. Neumann-Haefelin C, Thimme R. Success and failure of virus-specific T cell responses in hepatitis C virus infection. Dig Dis. 2011; 29(4):416–22. doi: 10.1159/000329807.
15. Малов С.И., Баатархуу Оидов, Малов И.В., Степаненко Л.А., и др.. Генетическая детерминация спонтанного клиренса вируса гепатита С у представителей различных этнических групп // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 2. С. 8–15. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12001
16. Jiménez-Sousa MÁ, Gómez-Moreno AZ, Pineda-Tenor D, et al. The Myeloid-Epithelial-Reproductive Tyrosine Kinase (MERTK) rs4374383 Polymorphism Predicts Progression of Liver Fibrosis in Hepatitis C Virus-Infected Patients: A Longitudinal Study. J Clin Med. 2018;7(12):473.. doi:10.3390/jcm7120473
17. Cavalli M, Pan G, Nord H, et al. Genetic prevention of hepatitis C virus-induced liver fibrosis by allele-specific downregulation of MERTK. Hepatol Res. 2017;47(8):826–830. doi:10.1111/hepr.12810
18. Agúndez JA, García-Martín E, Devesa MJ, et al. Polymorphism of the TLR4 gene reduces the risk of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. Oncology. 2012;82(1):35–40. doi:10.1159/000335606
19. Булатова И. А., Шевлюкова Т. П., Щекотова А. П. и др. Полиморфизм генов цитокинов у больных циррозом печени. // Терапия. – 2022. – Т. 8. – № 5(57). – С. 47–52. – DOI 10.18565/therapy.2022.5.47-52. – EDN OJJYOX.
20. Усыченко Е.Н. Ассоциация генов цитокинов IL-10, IL-4, TNF и стадии фиброза у больных ХГС // Вестник КазНМУ. 2015. №4, С.. 83–85.
21. Клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых». Москва. 2018. 90 стр
22. Доступно на: http://www.genome.gov. Ссылка активна на 19 октября 2022.
23. Доступно на: https://www.snpstats.net .Ссылка активна на 19 октября 2022.
24. Доступно на: http://archive. broadinstitute.org/mammals/haploreg/. Ссылка активна на 19 октября 2022.
25. Доступно на: https://ldlink.nci.nih.gov/. Ссылка активна на 19 октября 2022.
26. Доступно на: https://gtexportal.org/home/. Ссылка активна на 19 октября 2022.
27. Доступно на: https://sift.bii.a-star.edu.sg/. Ссылка активна на 19 октября 2022.
28. Доступно на: http://www.ensembl.org/index.html. Ссылка активна на 19 октября 2022.
29. Клиническая психофармакогенетика под ред. Р.Ф. Насыровой, Н.Г. Незнанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019: 405 с.
30. Nelson JE, Handa P, Aouizerat B, et al. Increased parenchymal damage and steatohepatitis in Caucasian non-alcoholic fatty liver disease patients with common IL1B and IL6 polymorphisms. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(11-12):1253–1264. doi:10.1111/apt.13824
31. Доступно на: https://www.ebi.ac.uk/gwas/. Ссылка активна на 19 октября 2022.
32. Boggon, TJ, Shan, WS, Santagata, S, et al. (1999). Implication of tubby proteins as transcription factors by structure-based functional analysis. Science. 286 (5447): 2119–25. doi:10.1126/science.286.5447.2119.
33. Mukhopadhyay, A, Deplancke, B, Walhout, et al. (2005). C. elegans tubby regulates life span and fat storage by two independent mechanisms. Cell Metab. **2** (1): 35–2. doi:10.1016/j.cmet.2005.06.004.
34. Wang, Y, Seburn, K, Bechtel, L, et al. (2006). Defective carbohydrate metabolism in mice homozygous for the tubby mutation. Physiol Genomics. 27 (2):131–40. doi:10.1152/physiolgenomics.00239.2005..
35. Patin E, Kutalik Z, Guergnon J, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. Gastroenterology. 2012;143(5):1244–1252.e12. doi:10.1053/j.gastro.2012.07.097
36. Kabakchiev B, Silverberg MS. Expression quantitative trait loci analysis identifies associations between genotype and gene expression in human intestine. Gastroenterology. 2013;144(7):1488–1496.e14963. doi:10.1053/j.gastro.2013.03.001
37. Burada F, Dumitrescu T, Nicoli R, et al. IL-1RN +2018T>C polymorphism is correlated with colorectal cancer. Mol Biol Rep. 2013;40(4):2851–2857. doi:10.1007/s11033-012-2300-x
38. Ghesquières H, Maurer MJ, Casasnovas O, et al. Cytokine gene polymorphisms and progression-free survival in classical Hodgkin lymphoma by EBV status: results from two independent cohorts. Cytokine. 2013;64(2):523–531. doi:10.1016/j.cyto.2013.08.002
39. Sarlos P, Kovesdi E, Magyari L, et al. Genetic update on inflammatory factors in ulcerative colitis: Review of the current literature. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014;5(3):304–321. doi:10.4291/wjgp.v5.i3.304
40. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Баранова Е.В. и др. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Н-Л; 2009

References

1. Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c. Accessed 19 Oct 2022.
2. González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, Mostazo Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C. World J Gastroenterol. 2016 Jan 28;22(4):1421–32. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1421.
3. Baumert TF, Berg T, Lim JK, Nelson DR. Status of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection and Remaining Challenges. Gastroenterology. 2019 Jan;156(2):431–445. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.024.
4. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol 2020 Nov;73(5):1170–1218.
5. Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. J Viral Hepat 2014;21:769–779.
6. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virusinfection: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016;165:345–355.
7. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022. 340 p. (In Russ.).
8. Available at: https://www.itpcru.org/2021/07/27/otchet-rezultaty-monitoringa-zakupok-preparatov-dlya-lecheniya-gepatita-s-v-rossii-v-2020-godu/. Accessed 19 Oct 2022.
9. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol 2016;65:266–72. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.030.
10. Janiak M, Caraballo Cortes K, Demkow U, et.al. Spontaneous Elimination of Hepatitis C Virus Infection. Adv Exp Med Biol. 2018;1039:45–54. doi: 10.1007/5584_2017_76.
11. Seo S, Silverberg MJ, Hurley LB, et al. Prevalence of Spontaneous Clearance of Hepatitis C Virus Infection Doubled From 1998 to 2017. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Feb;18(2):511–513. doi: 10.1016/j.cgh.2019.04.035.
12. Spada E., Mele A., Berton A., et al. Multispecific T cell response and negative HCV RNA tests during acute HCV infection are early prognostic factors of spontaneous clearance. Gut. 2004; 53(11):1673–81
13. Semenenko T. Kletochny`j immunny`j otvet pri gepatite S. Virusny`e gepatity`.2000; 1: 11–17 (in Russ).
14. Neumann-Haefelin C, Thimme R. Success and failure of virus-specific T cell responses in hepatitis C virus infection. Dig Dis. 2011; 29(4):416–22. doi: 10.1159/000329807.
15. Malov S.I., Baatarkhuu Oidov, Malov I.V., et al. Genetic determination of spontaneous clearance of the hepatitis C virus in representatives of different ethnic groups. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2019. 8.(2): 8–15 (In Russ). Doi: 10.24411/2305-3496-2019-12001.
16. Jiménez-Sousa MÁ, Gómez-Moreno AZ, Pineda-Tenor D, et al. The Myeloid-Epithelial-Reproductive Tyrosine Kinase (MERTK) rs4374383 Polymorphism Predicts Progression of Liver Fibrosis in Hepatitis C Virus-Infected Patients: A Longitudinal Study. J Clin Med. 2018;7(12):473. Published 2018 Nov 23. doi:10.3390/jcm7120473
17. Cavalli M, Pan G, Nord H, et al. Genetic prevention of hepatitis C virus-induced liver fibrosis by allele-specific downregulation of MERTK. Hepatol Res. 2017;47(8):826–830. doi:10.1111/hepr.12810
18. Agúndez JA, García-Martín E, Devesa MJ, et al. Polymorphism of the TLR4 gene reduces the risk of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. Oncology. 2012;82(1):35–40. doi:10.1159/000335606
19. Bulatova I. A., Shevlyukova T. P., Shchekotova A. P., et al. Polymorphism of cytokine genes in patients with liver cirrhosis. Therapy. 2022. - T. 8. - No. 5 (57). - S. 47–52. – DOI 10.18565/therapy.2022.5.47–52 (In Russ.).
20. Usychenko E.N. Association of cytokine genes IL-10, IL-4, TNF and fibrosis stage in patients with chronic hepatitis C. Bulletin of KazNMU. 2015. No. 4. ,p. 83–85 (in Russ).
21. Clinical guidelines «Chronic viral hepatitis C (CHC) in adults». Moscow. 2018: 90 (In Russ.). Available at: http://www.genome.gov. Accessed 19 Oct 2022.
22. Available at: https://www.snpstats.net. Accessed 19 Oct 2022.
23. Available at: http://archive. broadinstitute.org/mammals/haploreg/. Accessed 19 Oct 2022.
24. Available at: https://ldlink.nci.nih.gov/. Accessed 19 Oct 2022.
25. Available at: https://gtexportal.org/home/. Accessed 19 Oct 2022.
26. Available at: https://sift.bii.a-star.edu.sg/. Accessed 19 Oct 2022.

27. *Available at: http://www.ensembl.org/index.html. Accessed 19 Oct 2022.*
28. *Available at: http://www.ensembl.org/index.html. Ссылка активна на 19 октября 2022.*
29. *Clinical psychopharmacogenetics, ed. R.F. Nasyrova, N.G. Neznanov. - St. Petersburg: DEAN Publishing House, 2019: 405 (In Russ.).*
30. *Nelson JE, Handa P, Aouizerat B, et al. Increased parenchymal damage and steatohepatitis in Caucasian non-alcoholic fatty liver disease patients with common IL1B and IL6 polymorphisms. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(11-12):1253–1264. doi:10.1111/apt.13824*
31. *Available at: https://www.ebi.ac.uk/gwas/. Accessed 19 Oct 2022.*
32. *Boggon, TJ; Shan, WS; Santagata, S; et al. (1999). Implication of tubby proteins as transcription factors by structure-based functional analysis. Science.* ***286*** *(5447): 2119–25. doi:10.1126/science.286.5447.2119. PMID 10591637.*
33. *Mukhopadhyay, A; Deplancke, B; Walhout, AJ; et al. (2005). C. elegans tubby regulates life span and fat storage by two independent mechanisms. Cell Metab.* ***2*** *(1): 35–2. doi:10.1016/j.cmet.2005.06.004. PMID 16054097.*
34. *Wang, Y. Seburn, K, Bechtel, L, et al. (2006). Defective carbohydrate metabolism in mice homozygous for the tubby mutation. Physiol Genomics. 27 (2):131–40. doi:10.1152/physiolgenomics.00239.2005. PMID 16849632.*
35. *Patin E, Kutalik Z, Guergnon J, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. Gastroenterology. 2012;143(5):1244–1252.e12. doi:10.1053/j.gastro.2012.07.097*
36. *Kabakchiev B, Silverberg MS. Expression quantitative trait loci analysis identifies associations between genotype and gene expression in human intestine. Gastroenterology. 2013;144(7):1488–1496.e14963. doi:10.1053/j.gastro.2013.03.001*
37. *Burada F, Dumitrescu T, Nicoli R, et al. IL-1RN +2018T>C polymorphism is correlated with colorectal cancer. Mol Biol Rep. 2013;40(4):2851–2857. doi:10.1007/s11033-012-2300-x*
38. *Ghesquières H, Maurer MJ, Casasnovas O, et al. Cytokine gene polymorphisms and progression-free survival in classical Hodgkin lymphoma by EBV status: results from two independent cohorts. Cytokine. 2013;64(2):523–531. doi:10.1016/j.cyto.2013.08.002*
39. *Sarlos P, Kovesdi E, Magyari L, et al. Genetic update on inflammatory factors in ulcerative colitis: Review of the current literature. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014;5(3):304–321. doi:10.4291/wjgp.v5.i3.304*
40. *Baranov V.S., Ivashchenko T.E., Baranova E.V., et al. Genetic passport is the basis of individual and predictive medicine. St. Petersburg: N-L; 2009 (In Russ.).*

Об авторах

- **Наталья Викторовна Власенко** – научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. nvzuz@mail.ru. ORCID 0000-0002-2388-1483.
- **Татьяна Алексеевна Лоскутова** – лаборант лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. ORCID: 0000-0003-1478-665X.
- **Константин Олегович Миронов** – д. м. н., руководитель научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. mironov@pcr.ru. ORCID: 0000-0001-8207-9215.
- **Анна Сергеевна Есьман** – научный сотрудник научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. esman@cmd.su. ORCID: 0000-0002-5456-7649.
- **Елена Алексеевна Дунаева** – научный сотрудник научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов, ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. ead82@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4477-8506.
- **Татьяна Анатольевна Семененко** – д. м. н., профессор, академик РАЕН, руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; semenenko@gamaleya.org. ORCID: 0000-0002-6686-9011.
- **Дмитрий Васильевич Дубоделов**– к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. gradient27@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3093-5731.
- **Марина Игоревна Корабельникова** – научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. korabelnikova@cmd.su. ORCID: 0000-0002-2575-8569.
- **Жанна Бетовна Понежева** – д. м. н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. doktorim@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6539-4878.
- **Вера Васильевна Макашова** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. veramakashova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0982-3527.
- **Хадижат Гаджиевна Омарова** – к. м. н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. omarova71@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9682-2230.
- **Анастасия Владимировна Сацук** – к. м. н., врач-эпидемиолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. vnpoemp@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3293-2008.
- **Галина Геннадьевна Солопова** – заведующая отделением инфекционного контроля ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. galina.solopova@fnkc.ru. ORCID: 0000-0002-1680-7269.
- **Станислав Николаевич Кузин** – д. м. н., профессор, зав. лаб. вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. drkuzin@list.ru. ORCID: 0000-0002-0616-9777.
- **Василий Геннадиевич Акимкин** – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Поступила: 25.10.2022. Принята к печати: 14.12.2022.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalia V. Vlasenk**o – researcher of the laboratory of viral hepatitis Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia, e-mail: vlasenko@cmd.su, ORCID 0000-0002-2388-1483.
- **Tatiana A. Loscutova** – assistant of the laboratory of viral hepatitis Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia, e-mail: loskutova@cmd.su; ORCID: 0000-0003-1478-665X
- **Konstantin O. Mironov** –Dr. Sci. (Med.), head of scientific group for development of new methods of genetic polymorphisms detection, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing ; e-mail: mironov@pcr.ru; ORCID: 0000-0001-8207-9215
- **Anna S. Esman** – researcher, scientific group for development of new methods of genetic polymorphisms detection, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: esman@cmd.su; ORCID: 0000-0002-5456-7649
- E**lena A. Dunaeva** – researcher, scientific group for development of new methods of genetic polymorphisms detection, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; ead82@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4477-8506
- **Tatiana A. Semenenko** – D. Sci. (Med.), Professor, Head of the Epidemiology Department, N.F.Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology; ORCID 0000-0002-6686-9011
- **Dmitriy V. Dubodelov** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Viral Hepatitis,Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, st. Novogireevskaya d. 3a. gradient27@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3093-5731.
- **Marina I. Korabelnikova** – Researcher, Laboratory of Viral Hepatitis, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, st. Novogireevskaya, 3a. korabelnikova@cmd.su. ORCID: 0000-0002-2575-8569.
- **Zhanna B. Ponezheva** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, st. Novogireevskaya, 3a. doktorim@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6539-4878. **Vera V. Makashova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, st. Novogireevskaya, 3a. veramakashova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0982-3527. **Khadizhat G. Omarova** – Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, st. Novogireevskaya d. 3a. omarova71@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9682-2230.
- **Anastasija V Sacuk** – Cand. Sci. (Med.), epidemiologist «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology», 117198, Moscow, st. Zamory Machela, 1, vnpoemp@yandex.ru , ORCID ID 0000-0003-3293-2008
- **Galina G Solopova** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Infection Control of «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology», 117198, Moscow, st. Zamory Machela, 1,galigen@yahoo.co.uk, ORCID ID 0000-0002-1680-7269
- **Stanislav N. Kuzin** — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of viral hepatitis, Central Research Institute for Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-0616-9777
- **Vasily G. Akimkin** – D. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Central Research Institute for Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing Moscow, Russia. ORCID 0000-0003-4228-9044.

Received: 25.10.2022. Accepted: 14.12.2022.
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.