

ПАТОГЕНЕЗ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ: ГЕНЫ КАНДИДАТЫ И ИХ ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ

Соловьева Ю.А.^{1,2}, Куртанов Х.А.¹, Павлова Н.И.¹, Соловьева Н.А.¹, Борисова Н.В.², Слепцова С.С.², Дьяконова А.Т.¹, Александрова Т.Н.¹, Филиппова Н.П.¹

¹ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, e-mail: md.pop@mail.ru;

²Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск

Приведен обзор публикаций, посвященных анализу взаимосвязи генов главного комплекса гистосовместимости (*HLA-DQA2*, *HLA-DQB2*, *HLA-DPA1*, *HLA-DQ*, *HLA-DQ*), генов фактора некроза опухоли (*TNF α*), генов интерлейкинов (*IL-28*) и генов прогрессирования фиброзных изменений в ткани печени (*EHMT2*, *TCF19*, *UBE2L3*, *STAT4*). Фиброз печени представляет собой замещение здоровой печеночной ткани на соединительную, развивающееся в результате различных причин, в том числе в результате инфицирования вирусами гепатита. Ввиду того что стадия фиброза печени является приоритетной в выборе тактики лечения, остается актуальным поиск предикторов неблагоприятного исхода. Гены, связанные с иммунной системой человека, играют большую протективную роль в отношении вирусов гепатита. Также в развитии собственно фиброзных изменений в ткани печени играют роль гены, регулирующие синтез и распад коллагена. У носителей определенных генотипов может наблюдаться предрасположенность к активному фиброгенезу, следовательно, быстрому замещению здоровой печеночной ткани на фиброзную. Несмотря на противоречивость результатов ранее проведенных работ, исследование генов-кандидатов предрасположенности к фиброзу печени позволит приблизиться к пониманию механизмов формирования таких осложнений хронических вирусных гепатитов, как цирроз печени.

Ключевые слова: фиброз печени, генетические полиморфизмы, цирроз печени, хронические вирусные гепатиты.

LIVER FIBROSIS PATHOGENESIS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS: CANDIDATE GENES AND THEIR POLYMORPHIC VARIANTS

Soloveva Y.A.^{1,2}, Kurtanov H.A.¹, Pavlova N.I.¹, Soloveva N.A.¹, Borisova N.V.², Sleptsova S.S.², Dyakonova A.T.¹, Aleksandrova T.N.¹, Filippova N.P.¹

¹Yakut Science Center for complex medical problems, Yakutsk, e-mail: md.pop@mail.ru;

²Medical Institute, FSAEI of HE "M. K. Ammosov North-Eastern Federal University", Yakutsk

The analysis of the relationship of the major histocompatibility complex genes (*HLA-DQA2*, *HLA-DQB2*, *HLA-DPA1*, *HLA-DQ*, *HLA-DQ*), tumor necrosis factor genes (*TNF α*), interleukin genes (*IL-28*) and the progression of fibrotic changes in liver tissue genes (*EHMT2*, *TCF19*, *UBE2L3*, *STAT4*) are represented in this review. Liver fibrosis is the replacement of liver tissue by fibrotic scar tissue, what develops as a result of various causes, including viral hepatitis infection. Search for predictors of adverse outcome is relevant, since the stage of liver fibrosis is a priority in the choice of treatment tactics. Genes associated with the human immune system play a large protective role against hepatitis viruses. Also, genes that regulate the synthesis and breakdown of collagen play a role in the development of fibrous changes in the liver tissue. Carriers of certain genotypes may have a predisposition to active fibrogenesis and the rapid replacement of liver tissue by fibrotic scar tissue. The study of candidate genes predisposed to liver fibrosis will bring us closer to understanding the mechanisms of the formation of such complications of chronic viral hepatitis as liver cirrhosis, despite the inconsistency in the results of previous work.

Keywords: liver fibrosis, genetic polymorphisms, liver cirrhosis, chronic viral hepatitis.

Основной причиной формирования фиброза печени (ФП) и, соответственно, перехода его в цирроз являются вирусные гепатиты. По данным ВОЗ, в мире более 300 миллионов человек страдают вирусными гепатитами, в России – более 5 миллионов человек [1]. По данным регистра «Хронические вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия)», по

состоянию на октябрь 2017 года на учете состояли 14805 человек с хроническими вирусными гепатитами, из них с хроническим вирусным гепатитом В – 6320 человек, хроническим вирусным гепатитом С – 6619 человек, хроническим вирусным гепатитом D – 1048 человек, микст-инфекцией – 646 человек, с циррозом печени вирусной этиологии наблюдались 382 пациента и с первичным раком печени – 26 человек [2; 3]. От осложнений вирусных гепатитов, основным патогенетическим механизмом которых является фиброз, ежегодно умирает порядка 1,5 млн человек [4].

Целью настоящего обзора является определение текущего состояния вопроса прогностических возможностей генов-кандидатов в отношении фиброза печени.

ФП представляет собой замещение здоровой печеночной ткани на соединительную, развивающееся в результате внешних (вирусные и алкогольные гепатиты) или внутренних (наследственные метаболические расстройства и другие генетические нарушения) причин [4]. Известно, что фиброз является физиологическим ответом организма, направленным на ограничение воспалительного очага от здоровой ткани и кровеносных сосудов. Гистологически ФП представляет собой замещение внеклеточными матричными белками (в том числе коллагеном) печеночных долек в паренхиме печени. Скорость формирования ФП зависит от этиологии повреждения печеночной ткани. При вирусных гепатитах фиброз начинается с системы портальной вены, откуда распространяется в паренхиму [5].

ФП приводит к утрате физиологических функций. При хронических вирусных гепатитах признанными факторами риска быстрого формирования фиброза и перехода его в цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному являются: возраст (≥ 55 лет), мужской пол, хронический активный гепатит, высокие уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также употребление алкоголя [4; 5].

Определение стадии ФП является приоритетным в выборе тактики лечения, однако признанное «золотым стандартом» диагностики фиброзных изменений морфологическое исследование биоптата печеночной ткани может приводить к опасным для жизни пациента осложнениям, например кровотечению, желчному перитониту, внутripеченочным гематомам и пр. Кроме того, неравномерное распределение фиброзной ткани в печени повышает риски расхождения результатов морфологического исследования с реальной картиной [4; 6]. В связи с этим поиск новых методов диагностики и прогнозирования фиброзных изменений печени остается актуальным.

В таблице представлены основные гены-кандидаты ФП, исследованные зарубежными авторами.

Основные гены-кандидаты и их полиморфизмы, ассоциированные с фиброзом печени

Ген	Локализация	Полиморфизм	Эффект	Ссылка
<i>HLA-DQA2</i>	<i>6p21.32</i>	<i>rs9276370</i>	Факторы риска быстрого формирования фиброза и перехода его в цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному	18
<i>HLA-DQB2</i>	<i>6p21.32</i>	<i>rs7756516</i>		18
<i>HLA-DPA1</i>	<i>6p21.32</i>	<i>rs3077</i> <i>rs9277535</i>	Способствуют элиминации вируса в некоторых азиатских популяциях	14
<i>HLA-DQ</i>	<i>6p21.32</i>	<i>rs9275319</i>	Фактор риска формирования гепатоцеллюлярной карциномы	15
<i>HLA-DQ</i>	<i>6p21.32</i>	<i>rs3130542</i> <i>rs2856718</i> <i>rs7453920</i>	Фактор риска формирования хронического вирусного гепатита	12
<i>TNFα</i>	<i>6p21.33</i>	<i>rs1800629</i>	Элиминация вируса	25
<i>IL-28</i>	<i>1q32.1</i>	<i>rs12979860</i> <i>rs8099917</i>	Элиминация вируса. Устойчивый вирусологический ответ	18
<i>EHMT2</i>	<i>6p21.33</i>	<i>rs652888</i>	Факторы риска формирования хронического вирусного гепатита	14
<i>TCF19</i>	<i>6p21.33</i>	<i>rs1419881</i>		6
<i>UBE2L3</i>	<i>22q11.21</i>	<i>rs4821116</i>		12
<i>STAT4</i>	<i>2q32.2</i>	<i>rs7574865</i>	Фактор риска формирования гепатоцеллюлярной карциномы	35

Примечание: *p* – короткое плечо, *q* – длинное плечо хромосомы.

Роль генов главного комплекса гистосовместимости. Гены, связанные с иммунной системой человека, играют большую протективную роль в отношении вирусов гепатита. Они определяют, как долго и с какой эффективностью печеночная ткань инфицированного человека будет противодействовать воспалительному процессу и аутоиммунным реакциям. Поэтому гены, кодирующие белки иммунной системы человека, в частности систему тканевой гистосовместимости (HLA, *Human Leukocyte Antigens*) – главный комплекс гистосовместимости (МНС, *major histocompatibility complex*), следует рассмотреть в первую очередь. Данные гены расположены на шестой хромосоме и кодируют около 150 антигенов [7].

Гены МНС расположены близко друг к другу. Эти гены разделены на три главных класса: класс I МНС, класс II МНС и класс III МНС. Существуют три главных гена класса I МНС, известные как *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C* и *HLA-C*, и шесть главных генов класса II МНС,

известных как *HLA-DPA1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DRA* и *HLA-DRB1* [7; 8].

Т-лимфоциты, В-лимфоциты, естественные киллеры, имеющие на своей поверхности HLA-рестриктированные антигены, играют важную роль в формировании иммунного ответа на вирусную инфекцию. Большинство современных исследователей показывают, что полиморфизмы в области генов *HLA II* класса МНС могут быть связаны с персистенцией вирусов гепатита в организме, а также с частотой развития гепатоцеллюлярного рака. Учитывая значимую связь между HLA и исходом вирусных гепатитов в исследовании Wang L. и соавт. (2016), следует, что полиморфизмы в данном гене связаны с прогрессированием ФП [8].

В 2009 году Kamatani Y. и соавт. исследовали 786 больных и 2201 здорового индивида в японской популяции, в результате исследования была обнаружена значимая взаимосвязь между восприимчивостью к вирусу гепатита В и одиночными нуклеотидными полиморфизмами в локусе *HLA-DP*: rs3077 в *HLA-DPA1* и rs9277535 в *HLA-DPB1* [9]. Другой группой ученых установлена ассоциация между высоким риском хронизации вируса и нуклеотидными полиморфизмами в локусе *HLA-DQ*: rs2856718 и rs7453920 в китайской популяции [10].

Было установлено, что ген *DQB1* характеризуется многообразными эффектами в различных популяциях. Так, Duggal P. и соавт. (2013) установлено, что в африканской популяции эффект данного гена (аллели *DQB1*0301* и *DRB1*1101*) в отношении гепатоцитов более выражен, чем в европейской популяции [11]. Однако, по данным исследований Hu Z. и соавт. (2013), развитию хронической инфекции способствует *DQB1*0301*, которую ранее характеризовали как протективную в отношении хронического гепатита С [12].

Интересные результаты получили Mack S.J. и соавт. в ирландской популяции (*DRB1*0101* и *DQB1*0501*) [13]. В европейской популяции высокая скорость формирования ФП и перехода его в цирроз печени, а также риск хронизации вируса гепатита С ассоциировались с аллелем *DRB1*0701* [14]. В китайской популяции с высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы ассоциировался полиморфизм rs9275319 в гене *HLA-DQ* [15].

Аллели *DRB1*1301* и *DRB1*1302*, как известно, обеспечивают протекцию от хронического гепатита В среди европейцев; а среди китайской популяции – *DQA1*0301* и *DQA1*0102*. Полиморфизмы rs3077 и rs9277535 гена *HLA-DP* способствуют элиминации вируса в некоторых азиатских популяциях. В другом исследовании *HLA-DPA1*0103-DPB1*0402* и *HLA-DPA1*0103-DPB1*0401* ассоциировались с протективными свойствами, а *HLA-DPA1*0202-DPB1*0501* и *HLA-DPA1*0202-DPB1*0301* с восприимчивостью к хронической инфекции вируса гепатита В среди азиатов [14].

GWAS-исследования были проведены в японской, корейской, китайской популяции, метаанализ (62050 случаев и 29 исследований), включивший данные исследования, подтвердил ассоциации rs3077 и rs9277535 *HLA-DPB1* с фиброзом печени [16-18].

Из I класса МНС особый интерес представляет ген *HLA-G* ввиду его антифиброзной роли в патогенезе ФП благодаря *HLA-G*-опосредованному снижению коллагена I. Взаимодействие между гепатоцитами и тучными клетками приводит к привлечению тучных клеток к гепатоцитам *in vivo* и *in vitro*, а также к значительному снижению выработки коллагена во все времена совместного культивирования после прямого или косвенного контакта тучных клеток с гепатоцитами отдельно или в присутствии *TGF-β*, *IFN-α* или *IL-10*. Amiot L. и соавторы (2019) показали, что экспрессия *HLA-G* возрастает во время совместного культивирования гепатоцитов и тучных клеток, при этом *HLA-G* воздействует как на тучные клетки, так и на гепатоциты, усиливая деградацию коллагена I [19]. В другом исследовании было обнаружено, что полиморфизм rs3130542 гена *HLA-C* связан с хронизацией инфекции вируса гепатита В [13].

Роль генов фактора некроза опухоли. Фактор некроза опухоли α (*TNF α*) – это про-цитокин, вырабатываемый макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, Т-клетками и естественными киллерами в ответ на воспаление, инфекцию и экологическое напряжение. Он стимулирует секрецию цитокинов и молекул адгезии, что также активирует нейтрофилы и играет важную роль в цитолитическом и нецитолитическом разрешении вирусных инфекций [20].

Полиморфизмы в гене *TNF α* могут влиять на развитие хронических вирусных гепатитов В и С, прогрессирование гепатита в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Ген *TNF α* принадлежит классу III МНС, расположен на хромосоме 6 в положении 21.3. На данный момент изученными являются полиморфизмы: -163G/A, -238G/A, -308G/A, -376G/A, -857C/T, -863C/A и -1031T/C. В целом полиморфизмы, которые увеличивают уровень транскрипции *TNF α* , рассматривают как благоприятные для разрешения инфекции, элиминации вируса, но неблагоприятные в отношении прогрессирования цирроза печени при хронической инфекции. В естественных условиях *TNF α* дестабилизирует нуклеокапсид вируса гепатита В и снижает уровень ковалентно-закрытой ДНК вируса гепатита В в ядре [21].

El Din В. и соавторы (2016) исследовали связь между высоким уровнем *TNF α* в сыворотке и воспалением печени, стеатозом и фиброзом. Их результаты показали, что у пациентов с генотипом AA полиморфизма -308 (*TNF α*) уровень АСТ, АЛТ и общего билирубина значительно выше, чем у пациентов с генотипом GG. Кроме того, у пациентов с вирусным гепатитом С с тяжелыми патологическими состояниями печени (воспаление,

стеатоз и фиброз) наблюдаются высокие частоты генотипов *GA* или *AA* гена *TNF α* . Авторы подтвердили результаты предыдущих исследований, в которых значительное повышение уровня *TNF α* в сыворотке наблюдалось у пациентов с циррозом печени и коррелировало с прогрессированием до гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, высокий *TNF α* играет роль в патогенезе жировой болезни печени и приводит к тяжелому повреждению печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени [22].

Роль генов интерлейкинов. Клеточный иммунитет играет важную роль в элиминации вируса в организме хозяина, нуклеотидные замены в генах интерлейкинов могут влиять на эффективность противовирусной терапии, тем самым приводя к быстрому формированию ФП и недостаточности печеночной функции.

Интерлейкин 10 (IL-10) - противовоспалительный цитокин, продуцирующийся геном *IL10*. IL-10 обладает свойством множественного действия гена в отношении иммунорегуляции и противовоспалительного ответа. Данный ген снижает экспрессию макрофагов, повышает жизнеспособность В-лимфоцитов, их пролиферацию и выработку антител [23].

У человека ген *IL10* продуцируется главным образом моноцитами и, в меньшей степени, лимфоцитами, включая Т-хелперы 2-го типа (ТН2), тучные клетки, CD4+CD25+Foxp3+ регуляторные Т-клетки, и некоторыми субпопуляциями активированных Т- и В-лимфоцитов [24].

Самыми изученными полиморфизмами гена *IL10* на данный момент являются *-1082 G/A*, *-819 C/T* и *-592 C/A*. Для которого гаплотип *GCC* связан с высоким уровнем синтеза IL-10, в то время как гаплотип *ATA* связан с низким уровнем его синтеза. Высокие уровни IL-10 в сыворотке крови характеризуются негативными в отношении носителя свойствами, поскольку IL-10 подавляет клеточную реакцию Т-клеток. В исследованиях было обнаружено, что люди с гаплотипом *ATA* лучше отвечают на противовирусную терапию [25].

Интерлейкин 18 (IL-18) - провоспалительный цитокин, принадлежащий к семейству интерлейкина 1. Синтезируется макрофагами и другими клетками организма. Также играет значительную роль в инфекционных и аутоиммунных заболеваниях. Ген *IL-18* расположен на 23.10p q хромосомы 11. Два полиморфизма в области гена *IL-1* (*C/A -607* и *G/C -137*) обеспечивают протективное действие, препятствуют формированию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Функция данных полиморфизмов заключается в разрушении связывающих участков транскрипционного фактора, приводящем к снижению экспрессии гена *IL-18* [26].

В исследовании Swidnicka-Siergiejko и соавторов (2019) обнаружены связи между уровнями IL-18 и циррозом печени, индекс MELD положительно коррелировал с IL-18.

Корреляция уровней IL-18 с показателями печеночной недостаточности позволяет предположить важную роль IL-18 в прогрессировании заболевания и его потенциальное использование в качестве неинвазивного теста для оценки фиброзных изменений ткани печени [27].

Ген *IL28* расположен на длинном плече хромосомы 19, он имеет две изоформы: *IL28A* и *IL28B*. Известно, что однонуклеотидные замены в гене *IL28A* могут приводить к самопроизвольной элиминации вируса гепатита С. Основную роль играют две замены: замена цитозина на тимин (C>T) в однонуклеотидном полиморфизме *rs12979860* и замена тимина на гуанин (T>G) в однонуклеотидном полиморфизме *rs8099917* [28].

В исследовании Кухаревой Н.И. и соавторов (2017) было обнаружено, что генотипы *CT/TG*, *TT/TT*, *TG*, *GG* гена *IL28B* и группа крови A(II) как по отдельности, так и при их сочетании повышают отношение шансов отрицательной динамики ФП при недостижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) на фоне интерферонотерапии [29]. В работе Усыченко Е.И. (2015) была выявлена ассоциация генотипа *TT IL-4 (C589T)* и степени ФП [30].

Роль генов интерферонов. Интерфероны (ИФН) – это белки, вырабатываемые лейкоцитами, фибробластами, активированными Т-лимфоцитами, макрофагами в ответ на вторжение вирусных агентов, антигенов бактерий и некоторых химических соединений. Интерфероны связываются с рецепторами клеток и оказывают влияние на процесс репродукции вируса внутри клетки [31].

Полиморфные варианты гена *IFNRI* могут повысить восприимчивость или же усилить протективные свойства организма в отношении инфицирования вирусом гепатита В. Аллели *G* и *C* в положениях -568 и -408 гена *IFNRI* и их связанный гаплотип ведут к снижению восприимчивости к хронической инфекции вируса гепатита В, в то время как аллели *C* и *T*, в положениях -568 и 408 и их связанном гаплотипе III, были связаны с более высоким риском хронической инфекции вируса гепатита В [32].

Полиморфизмы в других генах (*IFNL3* и *IFNL4*) могут привести к недостаточному ответу на интерфероновую терапию. Не исключается роль микро-РНК (*miR-122*) в инфицировании вирусными гепатитами. Связывание *miR-122* в геноме вирусов гепатита стимулирует его репликацию. Предполагается, что снижение экспрессии *miR-122* связано с УВО у пациентов с хроническим гепатитом С [33].

Н. Ма и соавторы (2018) изучили связь между риском инфицирования вирусом гепатита В и функциональными полиморфизмами генов *IFNL4*, *IFNL1*, *IFNA1*, *IFNA2*, *IFNA5* и *IFNAR2* (всего 14 локусов) в китайской популяции (3128 человек). Значимые ассоциации наблюдались для вариантов генов *IFN*: гены *IFNAR2*, *IFNL1* ассоциировались с

элиминацией вируса гепатита В, в то время как полиморфный вариант *rs4649203* гена *IFNL1* с УВО. Кроме того, авторы обращают внимание на полиморфизмы в генах *IFNA1*, *IFNA2*, *IFNL4* и связывают их с формированием гепатоцеллюлярной карциномы. Генотип *rs12971396 G*, *rs8113007 T* и *rs7248668 A* гена *IFNL4* встречался чаще в группах с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой. Ген *IFNL4* связан с прогрессированием вирусного гепатита В. Полиморфные варианты генов *IFNA1- rs1831583* и *IFNA2- rs649053* связаны с развитием гепатоцеллюлярной карциномы. Полиморфные варианты *rs4649203*, *rs7525481* гена *IFNL1* являются предикторами инфекции, а *rs4649203* гена *IFNL1* – предиктором спонтанного клиренса. Полиморфизмы *rs1051393*, *rs12233338* гена *IFNAR2* могут быть прогностическими маркерами инфекции в китайской популяции [34].

Другие гены, ответственные за фиброз. Кроме генов иммунной системы человека, в развитии собственно фиброзных изменений в ткани печени играют роль гены, регулирующие синтез и распад коллагена. У носителей определенных генотипов может наблюдаться предрасположенность к активному фиброгенезу, следовательно, быстрому замещению здоровой печеночной ткани на фиброзную.

R. El Sharkawy и соавторы (2018) исследовали полиморфный вариант гена *STAT4 rs7574865*, связанный с развитием воспаления в ткани печени и прогрессированием фиброза. Авторы обнаружили, что генотип *GG* был связан с более низкими уровнями мононуклеарных клеток периферической крови и естественных киллеров. Генетическая предрасположенность к персистенции вирусов гепатита, воспалению печени и фиброзу ассоциируется с вариантом гена *STAT4 rs7574865*. Последующие действия на функцию естественных киллеров через *STAT4*-зависимый синтез *IFN-γ*, по мнению авторов, способствуют быстрому ФП [35].

Juzėnas S. и соавторы (2019) выявили, что гетерозиготная мутация *C282Y* в гене *HFE* была связана с циррозом печени в литовской популяции. В гендерном анализе гетерозиготные мутации *C282Y* и гомозиготные *H63D* были связаны с циррозом печени у мужчин в той же популяции [36].

Николаева Н.И. и соавт. (2012) обнаружили статистически значимую зависимость между быстрым формированием ФП и аллельными вариантами генов *IL-1β (-511 TT)*, *IL-10 (-1082 AA)*, *TNF-α (-238 GA* или *AA)* и *HFE (C282Y* или *Y282Y)* [37].

В исследовании Самоходской Л.М. и соавторов (2015) обнаружены ассоциации между быстрым фиброзом и мутацией генов *AGT G-6T*, *AGT235 M/T*, *СУВА 242 C/T*. В ходе анализа авторами было выявлено протективное влияние гомозиготного варианта *TT* гена *ITGA2 807 C/T* на темпы фиброза [6].

Также известны следующие полиморфизмы, сопряженные с хронизацией вируса

гепатита В: *rs652888* в гене *EHMT2*, *rs1419881* в гене *TCF19*, *rs4821116* в гене *UBE2L3*. Ген *UBE2L3* кодирует фермент сопряжения убиквитина, который увеличивает активацию *TNF* после стимуляции *CD40* в В-клетках, а также стимулирует *TNF* в моноцитах. Протективный вариант *rs4821116* связан с высокими уровнями *UBE2L3* mRNA в моноцитах периферической крови. Ген *UBE2L3* также играет определенную роль в формировании аутоиммунных заболеваний. Так, ген *UBE2L3* обеспечивает, с одной стороны, защиту от вирусов, и предрасположенность к аутоиммунной агрессии – с другой [38].

Заключение. Несмотря на противоречивость результатов ранее проведенных работ, исследование генов-кандидатов предрасположенности к фиброзу печени позволит приблизиться к пониманию механизмов формирования таких осложнений хронических вирусных гепатитов, как цирроз печени. Выполненный обзор научных работ позволил установить значительный вклад генов иммунной системы человека не только в скорость фиброзных процессов в ткани печени, но и формирования устойчивого вирусологического ответа. Выявление генетических предикторов раннего развития фиброзных изменений ткани печени при хронических вирусных гепатитах имеет важное значение в прогнозировании осложнений и выборе тактики лечения.

Список литературы

1. WHO: World Hepatitis Alliance, Annual Report and Financial Statement 2016. World Health Organization, 2016. [Электронный ресурс]. URL: http://www.worldhepatitisalliance.org/sites/default/files/resources/documents/annual_report_2016.pdf (дата обращения: 15.08.2019).
2. Слепцова С.С., Билюкина И.Ф. Предикторы развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническими вирусными гепатитами в Республике Саха (Якутия) // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2019. № 1 (28). С. 28-33.
3. Слепцова С.С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия). М.: ОАО «Первая Образцовая типография», 2017. 208 с.
4. Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Гусев Д.А., Козлов К.В. Вирусные гепатиты. СПб.: Фолиант, 2015. 304 с.
5. Мусин А.Г., Муталова Э.Г., Нигматуллина А.Э., Константинова Е.Е., Мусина Ф.С., Насибуллин И.М. Современные аспекты механизмов фиброгенеза в печени // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. № 3. С. 95-99.
6. Самоходская Л.М., Старостина Е.Е., Яровая Е.Б., Краснова Т.Н., Мухин Н.А., Ткачук В.А., Садовничий В.А. Математическая модель прогноза скорости фиброза печени у

больных с хроническим гепатитом с на основе комбинаций геномных маркеров // Вестник РАМН. 2015. № 6. С. 651-661.

7. Turner D. The human leucocyte antigen (HLA) system. *Vox. Sang.* 2004. vol. P. 87-90.
8. Wang L., Zou Z.Q., Wang K. Clinical Relevance of HLA Gene Variants in HBV Infection. *J. Immunol. Res.* 2016. vol. 2016. 9069375. DOI: 10.1155/2016/9069375.
9. Kamatani Y., Wattanapokayakit S., Ochi H., Kawaguchi T., Takahashi A., Hosono N., Kubo M., Tsunoda T., Kamatani N., Kumada H., Puseenam A., Sura T., Daigo Y., Chayama K., Chantratita W., Nakamura Y., Matsuda K. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. *Nat. Genet.* 2009. vol. 41. P. 591-595 DOI: 10.1038/ng.348.
10. Zhu M., Dai J., Wang C., Wang Y., Qin N., Ma H., Song C., Zhai X., Yang Y., Liu J., Liu L., Li S., Liu J., Yang H., Zhu F., Shi Y., Shen H., Jin G., Zhou W., Hu Z. Fine mapping the MHC region identified four independent variants modifying susceptibility to chronic hepatitis B in Han Chinese. *Hum. Mol. Genet.* 2016. vol. 25. P. 1225-1232. DOI: 10.1093/hmg/ddw003.
11. Duggal P., Thio C.L., Wojcik G.L., Goedert J.J., Mangia A., Latanich R., Kim A.Y., Lauer G.M., Chung R.T., Peters M.G. Genome-wide association study of spontaneous resolution of hepatitis C virus infection: data from multiple cohorts. *Ann Intern Med.* 2013. vol. 158. P. 235–245.
12. Hu Z., Liu Y., Zhai X. New loci associated with chronic hepatitis B virus infection in Han Chinese. *Nat. Genet.* 2013. vol. 45. P. 1499-1503.
13. Mack S.J., Tu B., Yang R., Masaberg C., Ng J., Hurley C.K. Human leukocyte antigen-A, -B, -C, -DRB1 allele and haplotype frequencies in Americans originating from southern Europe: contrasting patterns of population differentiation between Italian and Spanish Americans. *Human immunology.* 2011. vol. 72. no. 2. P. 144-149. DOI: 10.1016/j.humimm.2010.10.017.
14. Rehman S.U., Rauf M., Abbas Z., Hamed M.H., Qadri I. Role of Some Predominant Host Immunomodulators' Single Nucleotide Polymorphisms in Severity of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infection. *Viral. Immunology.* 2016. vol. 29. no. 10. P. 536-545. DOI: 10.1089/vim.2016.0062.
15. Jiang D.K., Sun J., Cao G. Genetic variants in *STAT4* and *HLA-DQ* genes confer risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Nat. Genet.* 2013. vol. 45. P. 72-75.
16. Miki D., Ochi H., Takahashi A. HLA-DQB1*03 confers susceptibility to chronic hepatitis C in Japanese: a genomewide association study. *PLoS One.* 2013. vol. 8. e84226. DOI: 10.1371/journal.pone.0084226.
17. Urabe Y., Ochi H., Kato N., Kumar V., Takahashi A., Muroyama R., Hosono N., Otsuka M., Tateishi R., Lo P.H. A genome-wide association study of HCV-induced liver cirrhosis in the Japanese population identifies novel susceptibility loci at the MHC region. *J. Hepatol.* 2013. vol.

58. P. 875-882.

18. Chang S.W., Fann C.S., Su W.H., Wang Y.C., Weng C.C., Yu C.J., Hsu C.L., Hsieh A.R., Chien R.N., Chu C.M. A genome-wide association study on chronic HBV infection and its clinical progression in male Han-Taiwanese. *PLoS ONE*. 2014. vol. 9. e99724. DOI: 10.1371/journal.pone.0099724.
19. Amiot L., Vu N., Drenou B., Scrofani M., Chalin A., Devisme C., Samson M. The anti-fibrotic role of mast cells in the liver is mediated by HLA-G and interaction with hepatic stellate cells. *Cytokine*. 2019. vol. 117. P. 50-58. DOI:10.1016/j.cyto.2019.02.002.
20. Nezos A., Evangelopoulos M.E., Mavragani C.P. Genetic contributors and soluble mediators in prediction of autoimmune comorbidity. *J. Autoimmun.* 2019. vol. 20. 102317. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102317.
21. Kargaltseva N.M., Kotcherovets V.I., Mironov A.Y., Borisova O.Y., Burbello A.T. Inflammation markers and bloodstream infection (review of literature). *Klin. Lab. Diagn.* 2019. vol. 64. no. 7. P. 435-442. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442.
22. El Din B., G N. Tumor necrosis factor- α -G308A polymorphism is associated with liver pathological changes in hepatitis C virus patients. *World journal of gastroenterology*. 2016. vol. 22. no. 34. P. 7767-77. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7767.
23. Rojas J.M., Avia M., Martín V., Sevilla N. IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections. *J. Immunol. Res.* 2017. vol. 2017. P. 6104054. DOI: 10.1155/2017/6104054.
24. Stroffolini T., Esvan R., Biliotti E., Sagnelli E., Gaeta G.B., Almasio P.L. Gender differences in chronic HBsAg carriers in Italy: Evidence for the independent role of male sex in severity of liver disease. *J. Med. Virol.* 2015. vol. 87. P. 1899-1903. DOI: 10.1002 / jmv.24243.
25. Hyun M.H., Lee C.H., Kang M.H. Interleukin-10 promoter gene polymorphisms and susceptibility to asthma: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013. vol. 8. e53758.
26. Mühl H., Bachmann M. IL-18/IL-18BP and IL-22/IL-22BP: Two interrelated couples with therapeutic potential. *Cell. Signal.* 2019. vol. 8. no. 63. P. 109388. DOI: 10.1016/j.cellsig.2019.109388.
27. Swidnicka-Siergiejko A., Wereszczynska-Siemiatkowska U., Siemiatkowski A., Wasielica-Berger J., Janica J., Mroczko B., Dabrowski A. 2018. vol. 113. P. 440-445. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.10.024.
28. Aziz H., Raza A., Ali K., Khattak J.Z., Irfan J., Gill M.L. Polymorphism of the IL28B gene (rs8099917, rs12979860) and virological response of Pakistani hepatitis C virus genotype 3 patients to pegylated interferon therapy. *Int. J. Infect. Dis.* 2015. vol. 30. P. 91-97. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.09.021.
29. Кухарева Е.И., Огурцов П.П. Прогностическая значимость группы крови и генотипа

гена интерлейкина 28В для оценки динамики фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С, генотип-1, не ответивших на терапию пегилированным интерфероном α -2 и рибавирином // Клиническая медицина. 2017. № 9. С. 847-854.

30. Усыченко Е.Н. Ассоциация генов цитокинов IL-10, IL-4, TNF и стадии фиброза у больных ХГС // Вестник КазНМУ. 2015. № 4. С. 83-85.

31. Gonzales-van Horn S.R., Farrar J.D. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections. J. Leukoc. Biol. 2015. vol. 98. no. 2. P. 185-94. DOI: 10.1189/jlb.3RU0315-099R.

32. Zhou J., Smith D.K, Lu L., Poon V.K., Ng F., Chen D.Q., Huang J.D., Yuen K.Y., Cao K.Y., Zheng B.J. A non-synonymous single nucleotide polymorphism in IFNAR1 affects susceptibility to chronic hepatitis B virus infection. J. Viral. Hepat. 2009. vol. 16. no. 1. P. 45-52. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.01040.x.

33. Mahmoudian-Sani M.R., Asgharzade S., Alghasi A., Saeedi-Boroujeni A., Adnani Sadati S.J., Moradi M.T. MicroRNA-122 in patients with hepatitis B and hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. J. Gastrointest Oncol. 2019. vol. 10. no. 4. P. 789-796. DOI: 10.21037/jgo.2019.02.14.

34. Ma N., Zhang X., Yang L., Zhou J., Liu W., Gao X., Yu F., Zheng W., Ding S., Gao P., Yuan M., Liu D. Role of Functional IFNL4, IFNL1, IFNA, IFNAR2 Polymorphisms in Hepatitis B virus-related liver disease in Han Chinese population. J. Viral. Hepat. 2018. vol. 25. no. 3. P. 306-313. DOI: 10.1111/jvh.12817.

35. El Sharkawy R., Thabet K., Lampertico P., Petta S., Mangia A., Berg T., Eslam M. A *STAT4* variant increases liver fibrosis risk in Caucasian patients with chronic hepatitis B. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2018. vol. 48. no. 5. P. 564-573. DOI:10.1111/apt.14866.

36. Juzėnas S. Association of *HFE* gene *C282Y* and *H63D* mutations with liver cirrhosis in the Lithuanian population. Medicina (Kaunas). 2016. vol. 52. no. 5. P. 269-275. DOI: 10.1016/j.medic.2016.09.004.

37. Николаева Л.И., Колотвин А.В., Самоходская Л.М., Сапронов Г.В., Макашова В.В., Самохвалов Е.И., Альховский С.В., Гришечкин А.Е., Беляева Н.М., Гибадулин Р.А. Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 5. С. 7-13.

38. Liu Y., Song C., Ni H., Jiao W., Gan W., Dong X., Liu J., Zhu L., Zhai X., Hu Z., Li J. UBE2L3, a susceptibility gene that plays oncogenic role in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. J. Viral. Hepat. 2018. vol. 25. no. 11. P. 1363-1371. DOI: 10.1111/jvh.12963.