

## ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНА III ТИПА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С НА СОПРЕДЕЛЬНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ РОССИИ И МОНГОЛИИ

И.В. Малов<sup>1</sup>, О. Бааратхуу<sup>2</sup>, О.Б. Огарков<sup>3</sup>, Л.А. Степаненко<sup>1</sup>, П. Нямдава<sup>4</sup>, Ж. Оюнбилэг<sup>5</sup>, С.И. Малов<sup>1</sup>, Е.Д. Савилов<sup>3,6</sup>, Ж. Амарсанаа<sup>7</sup>, Д. Гантулга<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

<sup>2</sup> Монгольский национальный университет медицинских наук, Улан-Батор, Монголия

<sup>3</sup> Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

<sup>4</sup> Монгольская академия медицинских наук, Улан-Батор, Монголия

<sup>5</sup> Институт общественного здоровья, Улан-Батор, Монголия

<sup>6</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия

<sup>7</sup> Гепатологический диагностический центр «Happy Veritas», Улан-Батор, Монголия

<sup>8</sup> Госпиталь доверия здоровья, Улан-Батор, Монголия

### Peculiarities of the III type interferon genes' polymorphism in HCV patients on the cross-border regions of Russia and Mongolia

I.V. Malov<sup>1</sup>, O. Baatarkhuu<sup>2</sup>, O.B. Ogarkov<sup>3</sup>, L.A. Stepanenko<sup>1</sup>, P. Nyamdawa<sup>4</sup>, J. Oyunbileg<sup>5</sup>, S.I. Malov<sup>1</sup>, E.D. Savilov<sup>3,6</sup>, J. Amarsanaa<sup>7</sup>, D. Gantulga<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

<sup>2</sup> Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

<sup>3</sup> Scientific Center of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

<sup>4</sup> Mongolian Academy of Medical Science, Ulaanbaatar, Mongolia

<sup>5</sup> Public Health Institute, Ulaanbaatar, Mongolia

<sup>6</sup> Irkutsk State Medical Academy of Post-Graduate Education, Irkutsk, Russia

<sup>7</sup> «Happy Veritas» Liver Diagnostic Center, Ulaanbaatar, Mongolia

<sup>8</sup> Trust Health Hospital, Ulaanbaatar, Mongolia

#### Резюме

**Цель исследования:** определить структуру полиморфизма генов интерферона *IFNL3/IFNL4* у здоровых лиц и больных вирусным гепатитом С и частоту спонтанного клиренса вируса в этнических группах европеоидов и монголоидов, проживающих в азиатской части России (Иркутская область) и Монголии.

**Материалы и методы:** популяционно-генетические исследования проводились у 669 больных хроническим гепатитом С, в том числе у 567 представителей европеоидной и 102 монголоидной рас. Контрольную группу составили 1520 практически здоровых лиц, доноров крови (800 европеоидов и 720 монголоидов).

**Результаты:** обнаружено, что у больных хроническим гепатитом С, представителей европеоидной расы, значимо реже встречались СС-генотип *rs12979860*, ТТ-генотип *rs8099917* и ТТ/ТТ-генотип *rs368234815*, чем в общей популяции здоровых лиц. Вместе с тем, у больных хроническим гепатитом С, представителей монголоидной расы, по сравнению со здоровыми лицами, значимые отличия обнаружены только в отношении ТТ-генотипа *rs8099917* гена *IFNL3*. Спонтанный клиренс вируса значимо чаще (в 1,6 раза) встречался у представителей монголоидной расы, чем у европеоидов.

#### Abstract

**Aims:** determine the structure of *IFNL3/IFNL4* interferon genes' polymorphism in healthy people and in HCV patients and the frequency of spontaneous viral clearance in ethnic groups of Caucasians and Mongolians, living in the Asian part of Russia (Irkutsk Region) and in Mongolia.

**Materials and methods:** population genetic studies were conducted at 669 patients with hepatitis C, including 567 representatives Caucasian and 102 Mongoloid races. The control group consisted of 1520 healthy individuals, blood donors (800 Caucasians and 720 Mongoloids).

**Results:** it was found that in Caucasians patients with chronic hepatitis C were significantly less common CC genotype *rs12979860*, TT genotype *rs8099917* and TT/TT genotype *rs368234815*, than in the general population. However, in patients with chronic hepatitis C, the representatives of the Mongoloid race, compared with healthy individuals, significant differences were found only in relation to the TT genotype *rs8099917* *IFNL3* gene. Spontaneous clearance of the virus was significantly more common in the Mongoloid race than in Caucasians.

**Conclusions:** the spontaneous viral clearance after clinical evidence or latent suffering hepatitis C was significantly more common in the Mongoloid race than in Caucasians that genetically determined high rate of prevalence in the popu-

**Заключение:** спонтанный клиренс вируса после клинически выраженного или латентно перенесенного гепатита С значимо чаще встречается у представителей монголоидной расы, чем у европеоидов, что генетически детерминировано высокой частотой распространенности в популяции монголов СС-генотипа *rs12979860*, ТТ-генотипа *rs8099917* и ТТ/ТТ-генотипа *rs368234815* полиморфизмов генов интерферонов III типа.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, *IFNL3*, *IFNL4*, спонтанный клиренс, монголоиды, европеоиды.

## Введение

По оценкам ВОЗ, в мире вирусом гепатита С (HCV) инфицирован 71 млн человек [1]. Ежегодно во всех странах мира регистрируется около 3–4 млн новых случаев вирусного гепатита С (ВГС) [2]. Среди всех инфицированных HCV около 100 млн являются жителями стран Азии и Азиатско-Тихоокеанского региона [2].

Механизм генетической предрасположенности к хронизации ВГС до настоящего времени не выяснен. В этом направлении активно изучается роль в патогенезе ВГС нуклеотидных полиморфных вариаций в промоторах генов интерферона.

Как известно, естественное течение ВГС в 15–35% случаев заканчивается спонтанным выздоровлением даже при отсутствии специфической противовирусной терапии [3]. В последующем оказалось, что толерантность к вирусу детерминирована генетически и ассоциирована с полиморфизмами гена интерферона лямбда-3 (*IFNL3*) [4, 5]. Лица, носители генотипов СС *rs12979860* и ТТ *rs8099917*, имеют высокую вероятность спонтанного клиренса HCV [3, 6]. При этом частота встречаемости С- и Т-аллелей *IFNL3* значительно отличается в различных этнических группах [3, 4], в связи с чем спонтанный клиренс HCV происходит у представителей разных рас с различной частотой. По данным D.L. Thomas et al. (2009), самостоятельно способны избавиться от вируса 36,4% инфицированных европеоидов и только 9,3% негроидов (афро-американцев) [3]. В исследованиях, проведенных в азиатских странах, преимущественно населенных монголоидами, нет единого мнения в определении основного локуса гена *IFNL3*, полиморфизм которого имел бы приоритетное значение в прогнозировании индивидуальной предрасположенности (толерантности) к хроническому течению ВГС. На примере большой когорты больных хроническим ВГС в Японии и Китае установлена высокая вероятность выздоровления после острого ВГС у лиц с СС-генотипом *IFNL3* [7, 8]. Другие авторы, изучающие генетические маркеры у представителей азиатской расы, в части силы прогностических показателей отдают предпочтение нуклеотидному полиморфизму гена *IFNL3* в зоне локуса *rs8099917*, а не *rs12979860* [9].

*lation of the Mongols CC genotype rs12979860, TT genotype rs8099917 and TT/TT genotype rs368234815 polymorphisms of interferon type III genes.*

**Key words:** hepatitis C; *IFNL3* protein, human; *IFNL4* protein, human; European Continental Ancestry Group; Asian Continental Ancestry Group.

Позднее, в 2013 г. был обнаружен новый нуклеотидный полиморфизм гена интерферона лямбда-4 (*IFNL4*) также имеющий отношение к механизмам спонтанного клиренса HCV [10]. Показано, что люди с делецией гуанина (G G) в промоторной зоне гена *IFNL4* генетически не способны к эффективной элиминации HCV после заражения. Ген *IFNL4* локализован на 19-й хромосоме, как и у трех других представителей семейства интерферонов III типа (*IFNL1*, *IFNL2*, *IFNL3*) [11], а последовательность аминокислот в белке-продукте гена *IFNL4* на 40% идентична *IFNL3* [11]. При этом структура генотипов гена *IFNL4*, как и *IFNL3*, существенно зависит от расовой принадлежности, что убедительно показано в отношении европеоидов и негроидов [10].

Открытие полиморфизма нового гена интерферона *IFNL4* позволило обнаружить сильную ассоциацию между *rs12979860* гена *IFNL3* и *ss469415590* (новое таксономическое обозначение: *rs368234815* [12]) гена *IFNL4* в части частоты самоэлиминации HCV [10]. Такие исследования были проведены преимущественно в географических регионах, населенных европеоидами и негроидами (афро-американцы) [10]. Тем не менее, несмотря на чрезвычайную актуальность указанных аспектов в изучении хронического ВГС, до настоящего времени не было проведено соответствующих молекулярно-генетических исследований в Монголии и в сопредельной с ней территории азиатской части России.

**Цель исследования** – определить структуру полиморфизма генов интерферона *IFNL3/IFNL4* у здоровых лиц и больных вирусным гепатитом С и частоту спонтанного клиренса вируса в этнических группах европеоидов и монголоидов, проживающих в азиатской части России (Иркутская область) и Монголии.

## Материалы и методы

Исследование проводилось с 2013 по 2016 г. в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Протокол обследования больных ВГС и практически здоровых лиц был одобрен локальным этическим комитетом Иркутского государственного медицинского уни-

верситета (протокол № 8 от 14.11.2013 г.). От всех пациентов было получено информированное согласие, в котором разъяснялись цель и задачи проводимой работы.

Регионы, в которых проводилось исследование, характеризуются практически одинаковой численностью населения и близкими климато-географическими показателями, однако существенно отличаются по этническому составу. В Монголии представители монголоидов составляют практически однородную популяцию (96,0%) [13]. На территории сравнения (Иркутская область) преобладают европеоиды – 96,3% [14]. Методика определения рас основывалась на данных анкетного опроса и определении фенотипических черт индивидуума по В.В. Гинзбургу [15].

Экстракцию тотальной ДНК человека проводили из образцов клинического материала: клеток крови или буккального эпителия. Для экстракции ДНК использовали набор «АмплиПрайм РИБО-преп». Молекулярно-генетические исследования включали определение в генотипе человека нуклеотидных полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 в гене *IFNL3* и rs368234815 гена *IFNL4* с использованием амплификатора для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени Rotor-Gene Q, Qiagen Hilden (Германия). Определение генотипов *IFNL3* осуществляли с помощью набора «АмплиСенсГеносрин-IL28B-FL» производства ГБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» (Россия). Для определения генотипов *IFNL4* использовали праймеры, синтезированные в НПФ «Синтол» в соответствии с опубликованными нуклеотидными последовательностями [10] ss469415590 (rs368234815) *IFNL4* F: 5'-cct-gct-gca-gaa-gca-gag-at; R-5'-gct-cca-gcg-agc-ggt-agt-g, авторами настоящего исследования внесены изменения в структуру зондов, связанные с использованием технологии «замкнутых нуклеиновых кислот» (LNA) prTT 5'(R6G)-at-cgc-a(G-LNA)a-(a-LNA)(G-LNA)g-cc(BHQ1); prAG 5'-(FAM)at-cgc-a(G-LNA)(C-LNA)(G-LNA)-gc-cc(BHQ1). Для повышения эффективности амплификации использовалась техника «горячего старта» с использованием полимеразы TaqF (Интерлабсервис). ПЦР проводили в режиме: денатурация пробы при температуре 95°C в течение 15 мин, 45 циклов (95°C – 15 с, 60°C – 30 с).

Генетическое определение нуклеотидных полиморфизмов гена *IFNL3* проводилось у 669 больных хроническим ВГС, из которых 567 составили европеоиды и 102 – монголоиды. Нуклеотидный полиморфизм гена *IFNL4* был определен у 238 больных хроническим ВГС европеоидной расы и у 102 – монголоидной. Для сравнения с частотой встречаемости указанных полиморфизмов у практически здоровых лиц европеоидной и монголоидной рас

использовали данные, опубликованные нами ранее [16]. Исследуемые группы здоровых лиц и больных хроническим ВГС в обеих расах были сопоставимы по полу и возрасту. С целью установления факта спонтанного клиренса HCV в процессе диспансерного наблюдения осуществлено обследование 124 пациентов европеоидной расы и 71 монголоидной расы. Из них острый ВГС был документирован в анамнезе у 29 европеоидов (23,4%) и у 25 (35,2%) монголоидов. Остальные больные обратились за консультативной медицинской помощью самостоятельно в связи со случайным обнаружением анти-HCV. Диагноз острого и хронического ВГС соответствовал критериям, представленным в рекомендациях по диагностике и лечению больных гепатитом С [17, 18].

Пациенты, перенесшие острый ВГС и/или имеющие анти-HCV в крови при отрицательных результатах определения РНК HCV в ПЦР, лично наблюдались авторами статьи в течение 2 лет. Исходя из того, что наблюдаемые лица в остром периоде по разным причинам не получали противовирусную терапию, констатировали спонтанный клиренс вируса на фоне естественного течения ВГС.

Статистическую обработку первичных материалов осуществляли с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). При анализе результатов проводили сравнение показателей встречаемости аллелей генов и их комбинаций в виде генотипов. Распределение генотипов по каждому локусу проверяли на соответствие закону Харди – Вайнберга. Значимость различий изучаемых показателей в группах определяли по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность и с помощью точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [19]. Расчет отношения шансов (odds ratio, OR) проводили при уровне доверительного интервала 95% (Confidence Interval, 95%CI). Расчет величины OR при нулевом значении показателя осуществляли по методу Вульфа – Холдейна [20]. Уровень статистической значимости был принят при  $p \leq 0,05$  [19].

### Результаты и обсуждение

Гены *IFNL* кодируют синтез интерферона- $\lambda$ , который, наряду с интерфероном- $\alpha$ , является ключевым фактором врожденного иммунитета, обеспечивающим эффективную элиминацию вируса и естественную толерантность к инфицированию. В свое время изучение структуры генотипов полиморфных вариантов генов *IFNL* было проведено в отношении европеоидов и негроидов и в значительно меньшей степени затронуло монголоидов и тюркоидов.

В опубликованной ранее работе нами были описаны существенные отличия в частоте встре-

чаемости полиморфизмов генов интерферонов III типа *IFNL3/IFNL4*, ассоциированных со спонтанным клиренсом HCV у здоровых лиц европеоидной и монголоидной рас [16]. Установлено, что для общей популяции монголоидов характерна доминирующая распространенность полиморфизмов rs12979860, rs8099917 гена *IFNL3* и rs368234815 гена *IFNL4* [16]. С учетом протективного значения указанных аллелей и генотипов генов интерферона, следует ожидать более частую их встречаемость среди здорового, неинфицированного HCV населения, по сравнению с больными хроническим ВГС.

Действительно, как видно из представленных данных, среди европеоидов в популяции здоровых лиц значимо чаще, чем у больных хроническим ВГС, встречалась С-аллель полиморфного локуса rs12979860 гена *IFNL3* и, соответственно, гомозиготного СС-генотипа; Т-аллеля и ТТ-генотипа локуса rs8099917 гена *IFNL3*, ТТ-аллеля и ТТ/ТТ генотипа локуса нуклеотидного полиморфизма rs368234815 гена *IFNL4*. И наоборот, у больных хроническим ВГС обнаружено значимое увеличение частоты встречаемости гетерозиготных вариантов генотипов полиморфных локусов rs12979860, rs8099917 гена *IFNL3* и rs368234815 гена *IFNL4* (табл. 1 – 3).

Таблица 1

**Частота встречаемости генотипов и аллелей локуса rs12979860 гена *IFNL3* у здоровых лиц и больных хроническим ВГС в популяциях европеоидов и монголоидов**

Раса	СС		СТ		ТТ		С-аллель	Т-аллель
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	%	%
Здоровые (европеоиды) n = 800 [16]	372	46,5±1,8	336	42,0±1,7	92	11,5±1,1	67,5±1,2	32,5±1,2
Больные хроническим ВГС (европеоиды) n = 567	179	31,6±2,0	309	54,5±2,1	79	13,9±1,5	58,8±1,5	41,2±1,5
OR	1,88		0,6		0,8		1,45	0,69
95%CI	1,5 – 2,36		0,49 – 0,75		0,58 – 1,11		0,24 – 1,7	0,59 – 0,81
P	<0,00001		<0,00001		0,18		<0,00001	
Здоровые (монголоиды) n = 720 [16]	590	81,9±1,4	110	15,3±1,3	20	2,8±0,6	89,6±0,8	10,4±0,8
Больные хроническим ВГС (монголоиды) n = 102	78	76,5±4,2	21	20,6±4,0	3	2,9±1,7	86,8±2,4	13,2±2,4
OR	1,4		0,7		0,94		1,31	0,76
95%CI	0,85 – 2,29		0,41 – 1,17		0,28 – 3,23		0,87 – 2,03	0,49 – 1,18
P	0,19		0,17		0,93		0,22	

Таблица 2

**Частота встречаемости генотипов и аллелей локуса rs8099917 гена *IFNL3* у здоровых лиц и больных хроническим ВГС в популяциях европеоидов и монголоидов**

Раса	ТТ		ТG		GG		Т-аллель	G-аллель
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	%	%
Здоровые (европеоиды) n = 800 [16]	564	70,5±1,6	192	24,0±1,5	44	5,5±0,8	82,5±1,0	17,5±1,0
Больные хроническим ВГС (европеоиды) n = 567	326	57,5±2,1	203	35,8±2,0	38	6,7±1,1	78,0±1,2	22,0±1,2
OR	1,77		0,57		0,81		1,54	0,65
95%CI	1,41 – 2,21		0,45 – 0,72		0,52 – 1,27		1,28 – 1,85	0,54 – 0,78
P	<0,00001		<0,00001		0,36		<0,00001	

Окончание таблицы 2

Раса	TT		TG		GG		Т-аллель	С-аллель
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	%	%
Здоровые (монголоиды) n = 720 [16]	620	86,1±1,2	80	11,1±1,2	20	2,8±0,6	91,7±0,7	8,3±0,7
Больные хроническим ВГС (монголоиды) n = 102	80	78,4±4,1	20	19,6±3,9	2	2,0±1,4	88,2±2,3	11,8±2,3
OR		1,71		0,51		1,43	1,47	0,68
95%CI		1,02–2,86		0,30–0,88		0,33–6,2	0,92–2,34	0,43–1,09
P		0,04		0,014		0,63		0,105

Таблица 3

**Частота встречаемости генотипов и аллелей локуса rs368234815 гена IFNL4 у здоровых лиц и больных хроническим ВГС в популяциях европеоидов и монголоидов**

Раса	TT/TT		TT/ΔG		ΔG/ΔG		TT алеля	ΔG аллель
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	%	%
Здоровые (европеоиды) n = 357 [16]	164	45,9±2,6	171	47,9±2,6	22	6,2±1,3	69,9±1,7	30,1±1,7
Больные хроническим ВГС (европеоиды) n = 238	74	31,1±3,0	141	59,2±3,2	23	9,7±1,9	60,7±2,2	39,3±2,2
OR		1,88		0,63		0,61	1,5	0,67
95%CI		1,33–2,66		0,45–0,88		0,33–1,13	1,18–1,92	0,52–0,85
P		0,0003		0,0066		0,11		0,001
Здоровые (монголоиды) n = 187 [16]	165	88,2±2,4	22	11,8±2,4	0	0±1,8	94,1±1,2	5,9±1,2
Больные хроническим ВГС (монголоиды) n = 102	84	82,4±3,8	18	17,6±3,8	0	0±0,3	91,2±2,0	8,8±2,0
OR		1,61		0,62		0,55	1,55	0,65
95%CI		0,82–3,16		0,32–1,22		–	0,81–2,96	0,34–1,23
P		0,17		0,17		>0,05		0,18

Эти данные, полученные на основании обследования лиц, проживающих на территории Иркутской области, соответствуют результатам исследования нуклеотидных полиморфизмов гена *IFNL3*, проведенным в центральных регионах России. Так, у здоровых людей, проживающих в Москве и Московской области, СС-генотип rs12979860 *IFNL3* обнаружен у 47,9–56,0% населения, а у больных хроническим ВГС – лишь у 16,6–36,9%, что авторы связывают с большей вероятностью спонтанного выздоровления у носителей мажорного С-аллеля [21]. В отношении встречаемости нуклеотидного полиморфизма гена *IFNL4* у здоровых лиц и больных хроническим ВГС в европейской части России нами не было обнаружено доступных публикаций, необходимых для сравнительного анализа, хотя есть основания полагать близкие результаты распределения в связи со сцепленным характером наследования нуклеотидных полиморфизмов rs12979860 гена *IFNL3* и rs368234815 гена *IFNL4* [10].

Таким образом, выявленные факты указывает на протективное значение С-аллеля rs12979860 гена

*IFNL3*, Т-аллеля rs8099917 гена *IFNL3* и ТТ-аллеля rs368234815 гена *IFNL4*, в плане генетической устойчивости индивидуума европейской расы к инфицированию HCV и способности к эффективной элиминации вируса в случае заражения.

При обследовании больных хроническим ВГС и здорового населения Монголии нами установлено предсказательное значение только в отношении Т-аллеля и ТТ-генотипа rs8099917 гена *IFNL3*. Другие генетические маркеры встречались в изучаемых группах монголоидов одинаково часто (см. табл. 1, 3).

Полученные результаты соответствуют данным аналогичных исследований, проведенных на других популяциях монголоидов в Китае, Японии и Корее [22–24]. Как и в представленной нами работе, вышеуказанные авторы не выявили различий между СС-генотипом rs12979860 среди больных и здоровых лиц, однако установили таковые при ТТ-генотипе rs8099917. Изучение отношения шансов спонтанного клиренса HCV, проведенное в Японии, установило, что ТТ-полиморфизм локуса rs8099917 отличается более сильной ассоциацией

для популяции жителей Японии (OR = 12,1) в сравнении с европеоидами (OR = 1,98-5,2) [3, 25, 26].

Известно, что анти-НСV сохраняются в организме человека пожизненно после перенесенного острого ВГС или успешной противовирусной терапии. Нередко у людей обнаружение анти-НСV носит характер случайной находки, так как в анамнезе отсутствуют данные о перенесенном остром ВГС или предшествующем обследованию синдроме желтухи. Вместе с тем, РНК НСV в крови обнаруживается только у 66,2 – 86,3% лиц с наличием анти-НСV и не получавших противовирусную терапию [27, 28]. Это указывает на возможность латентного течения острого ВГС и спонтанного клиренса вируса, который, как известно, детерминирован генетически и варьирует у европеоидов от 26% до 44%, а наиболее редко встречается у представителей негроидной расы – 9,3% [29, 30].

В дополнение к этим данным, нами установлено, что спонтанный клиренс НСV у представителей монголоидной расы происходит значительно чаще, нежели у европеоидов (табл. 4). Это соответствует и более широкому, чем у европеоидов, распространению СС-генотипа rs12979860, ТТ-генотипа rs8099917 и ТТ/ТТ-генотипа rs368234815 полиморфизмов генов *IFNL3* и *IFNL4*.

Примечательно, что описанные полиморфизмы локализованы в области экзона (rs368234815) или в промоторе (rs12979860; rs8099917) генов, кодирующих синтез интерферонов III типа – λ-интерферонов [16, 18]. Очевидно, что генетически детерминированная врожденная способность к мощному цитокиновому ответу на острое инфицирование НСV приводит к эффективной элиминации вируса и к самоизлечению.

### Заключение

Проведенные исследования показали, что у больных хроническим ВГС европеоидной расы значительно реже, чем в здоровой популяции, встречаются в генотипах С-аллель rs12979860 *IFNL3*, Т-аллель rs8099917 гена *IFNL3* и ТТ-аллель rs368234815 гена *IFNL4*, что указывает на их патогенетическое значение. В популяции монголоидов такая возможность установлена только в отношении Т-аллеля и ТТ-генотипа rs8099917 гена

*IFNL3*. У представителей обеих рас, как у больных хроническим ВГС, так и у здоровых лиц, частота встречаемости генотипов rs368234815 гена *IFNL4* и rs12979860 *IFNL3* имеет почти абсолютную идентичность, что позволяет предположить сцепленный характер наследования этих генов в сравниваемых популяциях.

Спонтанный клиренс вируса после клинически выраженного или латентно перенесенного ВГС значимо чаще встречается у представителей монголоидной расы, чем у европеоидов, что генетически детерминировано высокой частотой распространенности в популяции монголов СС-генотипа rs12979860, ТТ-генотипа rs8099917 и ТТ/ТТ-генотипа rs368234815 полиморфизмов генов интерферонов III типа.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-54-44047 Монг\_а*

### Литература

1. Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Yu M.L., Chuang W.L. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24(3): 336-345. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05789.x.
3. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P., Qi Y., Ge D., O'Huigin C., et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009; 461(7265): 798-801. doi: 10.1038/nature08463.
4. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J., et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461(7262): 399-401. doi: 10.1038/nature08309.
5. Tanaka Y., Nishida N., Suqiyama M., Kurosaki M., Matsuura K., Sakamoto N., et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet.* 2009; 41(10): 1105 – 1109. doi: 10.1038/ng.449.
6. De Re V., Gragnani L., Fognani E., Piluso A., Izzo F., Mangia A., et al. Impact of immunogenetic IL28B polymorphism on natural outcome of HCV infection. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 710642. doi: 10.1155/2014/710642.
7. Hayes C.N., Kobayashi M., Akuta N., Suzuki F., Kumada H., Abe H., et al. HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. *Gut.* – 2011; 60(2): 261-267. doi: 10.1136/gut.2010.223495
8. Xu H., Guo L.L., He L.L., Chen Y., Liu K., Lei B.J., Lei X.Z. Association of interleukin 28B polymorphisms with response to pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012; 43(6): 885-859.

Таблица 4

### Частота спонтанного клиренса у анти-НСV позитивных лиц в Монголии и Иркутской области

Регион	Общее количество обследованных лиц, перенесших ВГС с наличием анти-НСV в крови	Из них количество лиц с подтвержденным фактом спонтанного клиренса вируса		OR	95% CI	P
		Абс.	%			
Монголия	71	31	43,7±5,9	1,97	1,07 – 3,63	0,028
Иркутская область	124	35	28,2±4,0			

9. Luo Y., Jin C., Ling Z., Mou X., Zhang Q., Xiang C. Association study of IL28B: rs12979860 and rs8099917 polymorphisms with SVR in patients infected with chronic HCV genotype 1 to PEG-INF/RBV therapy using systematic meta-analysis. *Gene*. 2013; 513(2): 292-296. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.030.
10. Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W., Pfeiffer R.M., Park H., Dickensheets H., et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat. Genet.* 2013; 45(2): 164-171. doi: 10.1038/ng.2521.
11. Muchmore B., Tang W., Porter-Gill P., Koohaer I., Liu L., Brand N., et al. Identification and characterization of interferon- $\lambda$ 4 (IFN- $\lambda$ 4), a novel class-2 cytokine which impairs clearance of hepatitis C virus (Abstract 182). *Cytokine*. 2013; 63(3): 286.
12. O'Brien T.R., Prokunina-Olsson L., Donnelly R.P. IFN- $\lambda$ 4: the paradoxical new member of the interferon lambda family. *J. Interferon. Cytokine. Res.* 2014; 34(11): 829-838. doi: 10.1089/jir.2013.0136.
13. Кручкин, Ю.Н. Современная Монголия: энциклопедический справочник / Ю.Н. Кручкин. — Улан-Батор, 2011. — 1154 с.
14. Статистический бюллетень. Итоги всероссийской переписи населения 2010 года по Иркутской области. — Иркутск: Иркутскстат, 2012. — 52 с.
15. Гинзбург, В.В. Элементы антропологии для медиков. — Л.: Медгиз, 1963. — 261 с.
16. Малов, И.В. Популяционный полиморфизм ассоциированных со спонтанным клиренсом вируса гепатита С генов интерферона третьего типа IFNL3 и IFNL4 у представителей европейской и монголоидной рас / И.В. Малов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2016. — Т. 161. — № 3. — С. 382-385.
17. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С: Клинические рекомендации / под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. — М.: Издательство «ГЭОТАР-Медиа», 2015. 144 с.
18. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J. Hepatol.* 2015; 63(1): 199-236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.
19. Савилов, Е.Д. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала / Е. Д. Савилов [и др.]. — Новосибирск: Наука-Центр, 2011. — 156 с.
20. Певницкий, Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями / Л.А. Певницкий // Вестник АМН СССР. — 1998. — № 7. — С. 48 — 51.
21. Козина, А.Н. Возможности персонализированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ-28В человека / А.Н. Козина [и др.] // Лечащий врач. — 2011. — № 10. — С. 39 — 43.
22. Kobayashi M., Suzuki F., Akuta N., Sezaki H., Suzuki Y., Hosaka T., et al. Association of two polymorphisms of the IL28B gene with viral factors and treatment response in 1,518 patients infected with hepatitis C virus. *J. Gastroenterol.* 2012; 47(5): 596-605. doi: 10.1007/s00535-012-0531-1.
23. Xie J.Q., Zhang X.H., Li X.H., Xie D.Y., Xu Q.H. Genetic variation of IL-28B is associated with treatment response of patients with chronic hepatitis C // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2012; 26(4): 298-300.
24. Huang C.F., Yeh M.L., Hsieh M.H., Hsieh M.Y., Lin Z.Y., Chen S.C., et al. Clinical utility of host genetic IL-28B variants in hepatitis C virus genotype 1 Asian patients retreated with pegylated interferon plus ribavirin. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 28(9): 1515-1520. doi: 10.1111/jgh.12211.
25. Smith K.R., Suppiah V., O'Connor K., Berg T., Weltman M., Abate M.L., et al. Identification of improved IL28B SNPs and haplotypes for prediction of drug response in a treatment of hepatitis C using massively parallel sequencing in a cross-section European cohort. *Genome Med.* 2011; 3(8): 57. doi: 10.1186/gm273.
26. Hashimoto Y., Ochi H., Abe H., Hayashida Y., Tsuge M., Mitsui F., et al. Prediction of response to peginterferon- $\alpha$ -2b plus ribavirin therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J. Med. Virol.* 2011; 83(6): 981-988. doi: 10.1002/jmv.22028.
27. Hanuka N., Sikuler E., Toybir D., Mostoslavsky M., Hausman M., Orgel M., et al. Hepatitis C virus infection in renal failure patients in the absence of anti-hepatitis C virus antibodies. *J. Viral. Hepat.* 2002; 9(2): 141-145.
28. Баранов, А.В. Взаимосвязь между уровнем РНК HCV и антител к ней при хроническом гепатите С / А.В. Баранов, В.В. Малеев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2009 — № 5. — С. 19 — 22.
29. Lai M.E., Origa R., Danjou F., Leoni G.B., Vacquer S., Anni F., et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study. *Eur. J. Haematol.* 2013; 90(6): 501-507. doi: 10.1111/ejh.12086.
30. Maor Y., Morali G., Bashari D., Penaranda G., Schapiro J.M., Martinowitz U., Halfon P. Genetic polymorphism of IL28B in hepatitis C-infected haemophilia patients in Israel. *Haemophilia*. 2013; 19(1): 150-156. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02932.x.

## References

1. Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Yu M.L., Chuang W.L. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24(3): 336-345. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05789.x.
3. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P., Qi Y., Ge D., O'Huigin C., et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009; 461(7265): 798-801. doi: 10.1038/nature08463.
4. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J., et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461(7262): 399-401. doi: 10.1038/nature08309.
5. Tanaka Y., Nishida N., Suqiyama M., Kurosaki M., Matsuuru K., Sakamoto N., et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet.* 2009; 41(10): 1105 — 1109. doi: 10.1038/ng.449.
6. De Re V., Gagnani L., Fognani E., Piluso A., Izzo F., Mangia A., et al. Impact of immunogenetic IL28B polymorphism on natural outcome of HCV infection. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 710642. doi: 10.1155/2014/710642.
7. Hayes C.N., Kobayashi M., Akuta N., Suzuki F., Kumada H., Abe H., et al. HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. *Gut*. — 2011; 60(2): 261-267. doi: 10.1136/gut.2010.223495
8. Xu H., Guo L.L., He L.L., Chen Y., Liu K., Lei B.J., Lei X.Z. Association of interleukin 28B polymorphisms with response to pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012; 43(6): 885-859.
9. Luo Y., Jin C., Ling Z., Mou X., Zhang Q., Xiang C. Association study of IL28B: rs12979860 and rs8099917 polymorphisms with SVR in patients infected with chronic HCV genotype 1 to PEG-INF/RBV therapy using systematic meta-analysis. *Gene*. 2013; 513(2): 292-296. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.030.
10. Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W., Pfeiffer R.M., Park H., Dickensheets H., et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat. Genet.* 2013; 45(2): 164-171. doi: 10.1038/ng.2521.

11. Muchmore B., Tang W., Porter-Gill P., Kohaar I., Liu L., Brand N., et al. Identification and characterization of interferon-4 (IFN- 4), a novel class-2 cytokine which impairs clearance of hepatitis C virus (Abstract 182). *Cytokine*. 2013; 63(3): 286.
12. O'Brien T.R., Prokunina-Olsson L., Donnelly R.P. IFN- 4: the paradoxical new member of the interferon lambda family. *J. Interferon. Cytokine. Res.* 2014; 34(11): 829-838. doi: 10.1089/jir.2013.0136.
13. Kruchkin Yu.N. *Sovremennaya Mongoliya. Entsiklopedicheskii spravochnik*. Ulan-Bator. 2011. 1154 p. (In Russ).
14. *Statisticheskii byulleten'. Itogi vserossiiskoi perepisi naseleniya 2010 goda po Irkutskoi oblasti*. Irkutsk: Irkutskstat. 2012. 52 p. (In Russ).
15. Ginzburg V. V. *Elementy antropologii dlya medikov*. Leningrad: Medgiz. 1963. 261 p. (In Russ).
16. Malov I.V., Malov S.I., Savilov E.D., Gantulga D., Stepanenko L.A., Ogarkov O.B. et al. A population-based polymorphism of the type IFNL3 and IFNL4 interferon genes associated with spontaneous HCV clearance in representatives of the Caucasoid and Mongoloid races. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2016; 161(3): 382-385. (In Russ).
17. *Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh gepatitami B i C: Klinicheskie rekomendatsii*. / Ed by Ivashkin V.T., Yushchuk N.D. — M.: Izdatel'stvo «GEOTAR-Media». 2015. 144 p. (In Russ).
18. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J. Hepatol.* 2015; 63(1): 199-236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.
19. Savilov E.D., Astaf'ev V.A., Zhdanova S.N., Zarudnev E.A. *Epidemiologicheskii analiz: Metody statisticheskoi obrabotki materiala*. Novosibirsk: Nauka-Tsentr. 2011. 156 p. (In Russ).
20. Pevnitsky L.A. Statistical assessment of associations between HLA antigens and diseases. *Vestnik AMN SSSR*. 1998; 7: 48-51. (In Russ).
21. Kozina A.N., Abramov D.D., Klimova E.A., Pypkina E.V., Dudina K.R., Yuschuk N.D., et al. Opportunities personalized approach to the treatment of hepatitis C on the basis of the developed genetic tests determine the version of the gene polymorphism of IL-28B. *Lechashchii vrach*. 2011; 10: 39-43. (In Russ).
22. Kobayashi M., Suzuki F., Akuta N., Sezaki H., Suzuki Y., Hosaka T., et al. Association of two polymorphisms of the IL28B gene with viral factors and treatment response in 1,518 patients infected with hepatitis C virus. *J. Gastroenterol.* 2012; 47(5): 596-605. doi: 10.1007/s00535-012-0531-1.
23. Xie J.Q., Zhang X.H., Li X.H., Xie D.Y., Xu Q.H. Genetic variation of IL-28B is associated with treatment response of patients with chronic hepatitis C // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2012; 26(4): 298-300.
24. Huang C.F., Yeh M.L., Hsieh M.H., Hsieh M.Y., Lin Z.Y., Chen S.C., et al. Clinical utility of host genetic IL-28B variants in hepatitis C virus genotype 1 Asian patients retreated with pegylated interferon plus ribavirin. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 28(9): 1515-1520. doi: 10.1111/jgh.12211.
25. Smith K.R., Suppiah V., O'Connor K., Berg T., Weltman M., Abate M.L., et al. Identification of improved IL28B SNPs and haplotypes for prediction of drug response in a treatment of hepatitis C using massively parallel sequencing in a cross-section European cohort. *Genome Med.* 2011; 3(8): 57. doi: 10.1186/gm273.
26. Hashimoto Y., Ochi H., Abe H., Hayashida Y., Tsuge M., Mitsui F., et al. Prediction of response to peginterferon-alfa-2b plus ribavirin therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J. Med. Virol.* 2011; 83(6): 981-988. doi: 10.1002/jmv.22028.
27. Hanuka N., Sikuler E., Toybir D., Mostoslavsky M., Hausman M., Orgel M., et al. Hepatitis C virus infection in renal failure patients in the absence of anti-hepatitis C virus antibodies. *J. Viral. Hepat.* 2002; 9(2): 141-145.
28. Baranov A.V., Maleev V.V. Association between HCV RNA level and HCV antibodies during chronic hepatitis C. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2009; 5: 19-22 (In Russ).
29. Lai M.E., Origa R., Danjou F., Leoni G.B., Vacquer S., Anni F., et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study. *Eur. J. Haematol.* 2013; 90(6): 501-507. doi: 10.1111/ejh.12086.
30. Maor Y., Morali G., Bashari D., Penaranda G., Schapiro J.M., Martinowitz U., Halfon P. Genetic polymorphism of IL28B in hepatitis C-infected haemophilia patients in Israel. *Haemophilia*. 2013; 19(1): 150-156. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02932.x.

**Авторский коллектив:**

*Малов Игорь Владимирович* — ректор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета; д.м.н.; тел.: 8(3952)24-35-97, e-mail: igmumalov@gmail.com

*Баатархуу Оигов* — заведующий кафедрой инфекционных болезней Монгольского национального университета медицинских наук; тел.: +976-990-946-24, e-mail: baatarkhuu@mnum.edu.mn

*Огарков Олег Борисович* — руководитель лаборатории Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; д.м.н.; тел.: 8(3952)27-367, e-mail: obogarkov@mail.ru

*Степаненко Лилия Александровна* — старший научный сотрудник научно-исследовательского института биомедицинских технологий Иркутского государственного медицинского университета; к.м.н.; тел.: 8(3952)24-38-25, e-mail: steplia@mail.ru

*Нямдава Пагбажав* — академик Монгольской академии медицинских наук; тел.: +976-991-12-306, e-mail: nyumadawa@gmail.com

*Оюнбилэг Жанчив* — ведущий специалист и консультант по биотехнологиям Института общественного здоровья; тел.: +976-997-620-00, e-mail: jobileg@gmail.com

*Малов Сергей Игоревич* — ассистент кафедры инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета; тел.: 8(3952)24-38-25, +7-908-662-64-06, e-mail: lunx2000@mail.ru

*Савилов Евгений Дмитриевич* — главный научный сотрудник Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, д.м.н.; тел.: 8(3952)33-34-25, e-mail: savilov47@gmail.com

*Амарсанаа Жараг* — лечащий врач Гепатологического диагностического центра «Happy Veritas»; тел.: +976-991-883-86, e-mail: baatarkhuu99@hotmail.com

*Гантулга Дугержав* — директор Госпиталя доверия здоровья, к.м.н.; тел.: +976-999-048-89, e-mail: dr\_gantulga@yahoo.com