

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БЕЛКОВ СИСТЕМ РЕПАРАЦИИ ДНК И
ЕГО СВЯЗЬ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

Бабушкина Н. П. ¹,

Шаврак В. Е. ¹,

Гончарова И. А. ¹,

Белобородова Е. В. ²

¹ НИИ медицинской генетики, Томский Национальный исследовательский медицинский центр, г. Томск.

² ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, г. Томск

**POLYMORPHISM OF DNA REPAIR SYSTEM PROTEIN GENES AND ITS
ASSOCIATION WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C**

Babushkina N. P. ^a,

Shavrak V. E. ^a,

Goncharova I. A. ^a,

Beloborodova E. V. ^b

^a Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center.

^b Siberian State Medical University.

Резюме

Вирусный гепатит С представляет собой инфекционное заболевание, которое приводит к воспалению печени, и, часто, к хронизации этого процесса. Гены белков систем репарации ДНК участвуют в развитии иммунного ответа и воспаления, что делает их перспективными кандидатами для изучения генетической предрасположенности к широкому спектру многофакторных заболеваний, включая инфекционные. Тем не менее, эта группа генов редко привлекается для изучения генетической составляющей подверженности инфекционным заболеваниям. Таким образом, целью настоящего исследования было изучение вовлеченности полиморфизма генов белков систем репарации ДНК (*ATM* (rs189037 и rs1801516), *NBN* (rs709816 и rs1805800), *MRE11* (rs473297), *TP53BP1* (rs560191), *MLH1* (rs1799977), *PMS2* (rs1805321)) в патогенез хронического вирусного гепатита С.

В результате работы были получены как ассоциации некоторых изученных маркеров (rs1805321 в гене *PMS2* и rs1801516 в гене *ATM*) непосредственно с патологией, так и зависимость ряда количественных признаков от полиморфизма изученных генов. Так, показана изменчивость биохимических показателей крови (уровни холестерина, глюкозы, железа, значения ПТИ и тимоловой проб) в зависимости от генотипов по двум маркерам гена *NBN* (rs709816 и rs1805800). Клинико-морфологические показатели ассоциированы с вариантами в генах *NBN* (rs1805800), *MRE11* (rs473297), *PMS2* (rs1805321). На абсолютный и относительный уровень содержания нейтрофилов оказывают влияние rs1805800 (*NBN*), rs473297 (*MRE11*), rs1799977 (*MLH1*); на уровни лимфоцитов - оба маркера в гене *NBN*, rs473297 (*MRE11*), rs1799977 (*MLH1*), rs1805321 (*PMS2*). Наименьшие значения уровней иммуноглобулина G после лечения определяются у носителей более редких генотипов по rs1805800 и rs709816 гена *NBN*.

Таким образом, в результате исследования зарегистрированы ассоциации изученных маркеров как непосредственно с ХВГС, так и с патогенетически значимыми признаками, хотя механизм реализации выявленных ассоциаций не всегда очевиден. Тем не менее, наши исследования указывают на наличие плеiotропных эффектов генов белков репарации ДНК и на их вовлеченность в развитие ХВГС.

Ключевые слова: репарация ДНК, SNP, ассоциации, генетическая предрасположенность, ХВГС, клинические признаки.

Abstract

Hepatitis C is an infectious disease that causes liver inflammation and often leads to a chronic process. The genes encoding proteins involved in DNA repair systems participate in developing immune responses and inflammation, making them promising candidates for studying genetic predisposition to a wide range of common diseases, including infections. However, this group of genes is rarely studied to assess their role in genetic susceptibility to infectious diseases.

In the present study, we investigated a role for polymorphisms in DNA repair system protein genes (*ATM* (rs189037 and rs1801516), *NBN* (rs709816 and rs1805800), *MRE11* (rs473297), *TP53BP1* (rs560191), *MLH1* (rs1799977), *PMS2* (rs1805321)) in the pathogenesis of chronic hepatitis C. As a result, associations were found both between some studied markers (rs1805321 in the *PMS2* gene and rs1801516 in the *ATM* gene) and chronic hepatitis C as well as relations of various quantitative traits and the polymorphisms of these genes.

For example, variability in blood biochemical parameters (levels of cholesterol, glucose, iron, prothrombin index values, and thymol test results) was shown to depend on genotypes of two markers in the *NBN* gene (rs709816 and rs1805800). Clinical and morphological indicators are associated with variants in the *NBN* (rs1805800), *MRE11* (rs473297), and *PMS2* (rs1805321) genes. The absolute and relative levels of neutrophils are influenced by rs1805800 (*NBN*), rs473297 (*MRE11*), and rs1799977 (*MLH1*), whereas lymphocyte counts are affected by both markers in the *NBN* gene, rs473297 (*MRE11*), rs1799977 (*MLH1*), and rs1805321 (*PMS2*).

The lowest post-treatment IgG levels are observed in carriers of rarer genotypes in rs1805800 and rs709816 in *NBN* gene. Thus, our study demonstrates an impact of the studied genes on the pathogenesis of chronic hepatitis C, although the mechanism underlying such associations is not always clear. Nevertheless, our findings suggest about pleiotropic effects of DNA repair protein genes and their involvement in developing chronic hepatitis C.

Keywords: DNA repair, SNP, associations, genetic predisposition, chronic hepatitis C, clinical signs.

1 Введение

2 Вирусный гепатит С представляет собой инфекционное заболевание,
3 развивающееся в результате инфицирования вирусом гепатита С и
4 вызывающее воспаление печени. У 55–85% пациентов развивается
5 хроническая инфекция – хронический вирусный гепатит С (ХВГС). При ХВГС
6 риск развития цирроза печени в течение следующих 20 лет составляет от 15%
7 до 30% [4]. Причины, как спонтанного клиренса острого гепатита, так и
8 хронизации процесса, до конца не ясны.

9 ВГС в основном реплицируется в печени. Однако было показано, что он может
10 также поражать и другие клетки, в том числе и В- [25, 27] и Т-лимфоциты [45,
11 52]. Причем, при поражении Т-лимфоцитов ВГС наблюдается их дисфункция,
12 и преждевременное старение; при этом в целом ослабляется иммунный ответ
13 на различные вирусные инфекции [66].

14 При изучении генетической компоненты ХВГС (как и других инфекционных
15 заболеваний), особое внимание уделяется генам белков иммунной системы,
16 хотя есть данные о вовлеченности и генов других белков. Например, известно
17 об ассоциациях с предрасположенностью к ХВГС таких генов как *IFNG* [55],
18 *ADAMDEC1*, *MMP3*, *ITGB5*, *KIAA1462*, *LIG1* [6]; с фиброзом - *TNF*, *IL4*, *IL4RA*
19 [5, 7], *MICA* [54], *SERPINA1*, *HSD17B13* [16]; с рядом клинических параметров
20 и количественных признаков - *ABCA1* [30], *TNF*, *IL4* [2, 3]; с противовирусным
21 ответом, ответом на лечение - *IL6* [63], *IL28B* [17, 29, 56, 57], *CXCL10* [57];
22 *DHCR7* [58]; со спонтанным клиренсом - *IL28B* [32]. К настоящему моменту в
23 репозитории данных широко-геномных ассоциативных исследований (GWAS
24 (Genome-Wide Association Studies) Catalog) присутствуют данные о 77
25 ассоциациях, выявленных в 43 GWAS, проведенных в период с 2009 по 2024
26 гг. [34] (дата обращения – 12.03.2025 г.). Изученные гены вовлечены в такие
27 процессы как процессинг и презентация антигенов (GO:0048002, GO:0002486,
28 GO:0002476, GO:0002484, GO:0019882, GO:0002399, GO:0002503), сигналинг
29 интерферона III и ответ на него (GO:0038196, GO:0071358, GO:0034342)

30 (WebGESTALT [73], Enrichment method: ORA, Enrichment Categories:
31 geneontology_Biological_Process). Если ответ на интерферон III относится к
32 врожденному иммунитету, то презентация антигенов активизирует
33 адаптивный иммунитет.

34 В процессах формирования адаптивного иммунного ответа непосредственное
35 участие принимают продукты генов белков репарации ДНК. Так, например, в
36 процессы переключения синтеза классов иммуноглобулинов (class switch
37 recombination, CSR) осуществляет большое количество протеинов, в том числе
38 белки NHEJ (репарация путем негомологичного соединения концов) - MRE11,
39 RAD50, NBN [24, 39], TP53BP1 [44, 49], мисматч-репарации - MSH2 и MLH1
40 [53], PMS2 [48, 53], гомологичной рекомбинации - ATM [47], BRCA1 [63]. В
41 V(D)J-рекомбинацию (реаранжировку) вовлечены такие белки как ATM [18,
42 60], MRE11 [36], NBN [21, 36, 51], RAD50 [36], XRCC1 (эксцизионная
43 репарация) [60], TP53BP1 [44, 60] и т.д. В процессы соматической
44 гипермутации вовлечены все белки мисматч-репарации [19, 20, 31] и ATM [47]
45 и т.д. Приведенный список, разумеется, далеко не исчерпывающий, но он
46 позволяет понять, насколько велика вовлеченность белков репарации ДНК в
47 адаптивный иммунный ответ. Соответственно, гены этих белков являются
48 многообещающими кандидатами при изучении предрасположенности
49 широкого спектра многофакторных заболеваний, и в первую очередь -
50 инфекционных. Тем не менее, для подобных исследований гены белков
51 репарации ДНК привлекаются нечасто. Так, есть информация об ассоциациях
52 *APEX1* и *XRCC1* с повышением риска заражения ВИЧ-1 и прогрессировании
53 СПИДа [41, 42]; *XRCC1* с циррозом при вирусных гепатитах В и С [14, 50];
54 *MRE11* - с повышением риска заражения ВИЧ-1 [42]; *ERCC2* - с
55 повреждениями печени в результате гепатита В [50].

56 Таким образом, для отдельных генов белков различных систем репарации
57 ДНК уже было показано участие в патогенезе иммунозависимых патологий,
58 тем не менее, систематически таких исследований ранее не проводилось. В

59 связи с этим, целью настоящей работы является изучение вовлеченности генов
60 белков систем репарации ДНК в развитие хронического вирусного гепатита С.

61 2 Материалы и методы

62 Выборки для исследования сформированы из образцов ДНК биобанка
63 «Биобанк населения Северной Евразии» НИИ медицинской генетики
64 Томского НИМЦ. В исследование включены 190 пациентов в возрасте от 16
65 до 73 лет (средний возраст обследованных составил $40,2 \pm 13,9$ лет),
66 госпитализированных в отделение гастроэнтерологии ГУЗ Томской областной
67 клинической больницы в период с 2003 по 2006 годы (далее – группа ХВГС).
68 Критерием включения являлось наличие маркеров ВГС в сыворотке крови.
69 Морфологические и общеклинические исследования, оценка
70 функционального состояния и синтетической активности печени были
71 выполнены сотрудниками кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО
72 «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава
73 Российской Федерации, г. Томск. Популяционная выборка (далее –
74 «контроль») представлена 344 образцами ДНК жителей г. Томска. Все
75 обследованные индивиды этнически однородны и являются преимущественно
76 русскими (>95 %) г. Томска. От всех обследуемых получено информированное
77 согласие. Исследование одобрено этическим комитетом (протокол №7 от
78 02.02.2004 г.)

79 Генотипирование проводили методами ПЦР-ПДРФ либо ПЦР в реальном
80 времени (табл.1) с соответствующими наборами для амплификации
81 (Биолабмикс, г. Новосибирск) на базе Центра коллективного пользования
82 научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным
83 биологическим материалом «Медицинская геномика» НИИ медицинской
84 генетики Томского НИМЦ РАН.

85 Для анализа ассоциаций использовались стандартные статистические методы
86 (χ^2 , OR с 95% доверительным интервалом). Анализ количественных признаков

87 проводился в пакете Statistica10. Исследованные количественные признаки
88 включали в себя данные клинико-морфологического исследования,
89 характеризующие степень фиброза, биохимические показатели крови (уровни
90 холестерина, железа, глюкозы, показатель тимоловой пробы, значение
91 протромбинового индекса), а также характеризующие иммунный ответ уровни
92 содержания нейтрофилов, лимфоцитов, иммуноглобулинов. Для анализа
93 количественных признаков были использованы непараметрические критерии
94 Манна-Уитни (при попарном сравнении показателей у носителей разных
95 генотипов) и Краскела-Уоллеса (при оценке ассоциации маркера с
96 показателем в целом). Значимыми считались различия при $p < 0,05$

97 3 Результаты

98 В популяционной выборке и группе больных ХВГС проведено
99 генотипирование 9 маркеров в генах белков различных систем репарации ДНК
100 (rs560191 в гене *TP53BP1*, rs709816 и rs1805800 в гене *NBN*, rs473297 в гене
101 *MRE11A*, rs189037 и rs1801516 в гене *ATM*, rs1799977 в гене *MLH1*, rs1805800
102 в гене *NBN* и rs1805321 в гене *PMS2*). Распределения частот генотипов всех
103 исследованных локусов находятся в равновесии Харди-Вайнберга.

104 *Ассоциации генов белков систем репарации ДНК с хроническим вирусным* 105 *гепатитом С*

106 Для двух изученных маркеров (rs1801516 в гене *ATM* и rs1805321 в гене *PMS2*)
107 выявлены статистически значимые различия по частотам аллелей/генотипов
108 между исследованными группами (Таблица 2).

109 Так, по rs1801516 в гене *ATM* аллель G (OR = 2,22; (CI 95%:1,43 – 3,46); $\chi^2 =$
110 13,62; $p = 0,0002$) и генотип GG (OR = 2,36; (CI 95%:1,44 – 3,87); $\chi^2 = 12,52$; p
111 = 0,0004) предрасполагают к развитию ХВГС; генотип GA является
112 протективным (OR = 0,46; (CI 95%: 0,27 – 0,77); $\chi^2 = 9,11$; $p = 0,003$) (Рисунок
113 1).

114 К развитию ХВГС также предрасполагают аллель С rs1805321 в гене *PMS2*
115 ($OR = 1,42$; (CI 95%:1,09 – 1,87); $\chi^2 = 6,68$; $p = 0,01$); хотя можно говорить лишь
116 о тенденции рискованного влияния генотипа СС, поскольку для него различия
117 находятся на грани статистической значимости ($OR = 1,49$; (CI 95%: 1,00 –
118 2,22); $\chi^2 = 3,83$; $p = 0,05$). Генотип ТТ, в свою очередь, обладает протективным
119 эффектом по отношению к развитию ХВГС ($OR = 0,55$; (CI 95%:0,32 – 0,94);
120 $\chi^2 = 4,87$; $p = 0,027$) (Рисунок 1). Ранее, на выборке меньшего размера, мы
121 показали наличие ассоциации гена *PMS2* с развитием ХВГС в целом и с
122 развитием цирроза в частности [1]. Увеличение выборки позволило
123 подтвердить полученный ранее результат: в настоящем исследовании также
124 регистрируется рискованный эффект аллеля С для развития цирроза печени (OR
125 $= 1,97$; (CI 95%:1,05 – 3,67); $\chi^2 = 4,03$; $p = 0,045$).

126 ***Ассоциации генов белков систем репарации ДНК с клинически значимыми***
127 ***количественными признаками ХВГС***

128 С биохимическими показателями у пациентов с ХВГС выявлены ассоциации
129 двух исследованных полиморфных вариантов в гене *NBN* (Таблица 3). Так, в
130 зависимости от генотипов по rs1805800 и rs709816 значимо различались
131 уровни холестерина ($p = 0,008$ и $p = 0,014$, соответственно) и глюкозы ($p =$
132 $0,041$ и $p = 0,009$, соответственно). Более низкие уровни холестерина
133 зарегистрированы у носителей более редких генотипов: ТТ по rs 1805800 и GG
134 по rs709816 (табл.). Кроме того, rs1805800 в гене *NBN* ассоциирован с
135 протромбиновым индексом (ПТИ) ($p=0,047$) и уровнем железа ($p=0,010$). С
136 тимоловой пробой ассоциирован rs709816 ($p=0,024$) в гене *NBN* (Таблца 3).

137 Морфологические показатели. Выявлены ассоциации rs1805800 в гене *NBN* с
138 уровнем нейтрофилов ($p=0,041$ при сравнении генотипов СС и СТ) и
139 rs1805321 в гене *PMS2* с уровнем фибробластов ($p=0,018$) в воспалительном
140 инфильтрате портальных трактов. С уровнем некроза гепатоцитов
141 пограничной пластинки (слой гепатоцитов, окружающих портальный тракт) с
142 гиперхромией ядер ассоциирован rs473297 в гене *MRE11* ($p=0,007$).

143 Показатели иммунного статуса до лечения. Для трех изученных маркеров у
144 пациентов с ХВГС зарегистрированы ассоциации с содержанием
145 нейтрофилов. Так, с абсолютным уровнем палочкоядерных нейтрофилов
146 ассоциирован rs1805800 в гене *NBN* ($p=0,034$), сегментоядерных нейтрофилов
147 - rs473297 в гене *MRE11* ($p=0,032$). В гене *MLH1* rs1799977 ассоциирован как
148 с относительным ($p=0,003$), так и абсолютным ($p=0,006$) уровнем
149 палочкоядерных нейтрофилов и с относительным уровнем ($p=0,018$)
150 сегментоядерных нейтрофилов (Таблица 3).

151 Изученные маркеры ассоциированы с такими показателями адаптивного
152 иммунного ответа как уровень лимфоцитов в целом (rs1799977 в гене *MLH1*,
153 $p=0,010$); CD4⁺ Т-лимфоцитов (rs1805800 в гене *NBN*, $p=0,017$) и CD3⁺ Т-
154 лимфоцитов (rs1805321 в гене *PMS2*, $p=0,009$). С уровнем В-лимфоцитов
155 ассоциированы варианты в двух генах: rs473297 в гене *MRE11* - с абсолютным
156 ($p=0,045$) и относительным ($p=0,046$) уровнем CD22⁺; rs1799977 в гене *MLH1*
157 - с относительным ($p=0,009$) уровнем CD22⁺ (Таблица 3).

158 С показателями иммунного статуса после лечения зарегистрировано
159 значительно меньше ассоциаций (Таблица 3). Так, с относительным уровнем
160 Т-супрессоров ассоциированы rs709816 в гене *NBN* ($p=0,013$) и rs473297 в гене
161 *MRE11* ($p=0,008$). С уровнем IgG ассоциированы rs1805800 ($p=0,009$) и
162 rs709816 ($p=0,002$) в гене *NBN* (Таблица 3): у носителей генотипов TT и GG
163 соответственно, зарегистрированы наиболее низкие значения этого
164 показателя (Таблица 3).

165 4 Обсуждение

166 С ХВГС в нашем исследовании зарегистрированы ассоциации rs1801516 в
167 гене *ATM* и rs1805321 в гене *PMS2*. Киназа ATM, помимо своего участия в
168 процессах созревания Т- и В-лимфоцитов, чрезвычайно важна в патогенезе
169 вирусного гепатита С. Во-первых, сигнальный путь ATM имеет важное
170 значение для репликации РНК вируса гепатита С, в частности, показаны

171 взаимодействия АТМ с белками вирусного репликативного комплекса
172 (сериновой протеазой NS3-4A) [15,]. Во-вторых, считается, что
173 регистрируемая при ХВГС дисфункция Т-лимфоцитов (апоптоз как зрелых,
174 так и наивных Т-лимфоцитов в результате накопления нерепарированных
175 двуцепочечных разрывов ДНК в клетке, и истощение их пулов)
176 обеспечивается именно недостаточностью функциональной активности АТМ.
177 [65]. Примечательно, что при этом регистрируется нормальный уровень
178 экспрессии гена *АТМ*, но нарушается его автофосфорилирование в положении
179 Ser1981, необходимое для диссоциации димера на мономеры и активизации
180 АТМ в ответ на появление двуцепочечных разрывов ДНК [26, 65].

181 Неясно, может ли на фосфорилирование в положении Ser1981 оказывать
182 влияние rs1801516, приводящий к аминокислотной замене Asp1853Asn,
183 поскольку эти аминокислоты в белковой молекуле пространственно
184 достаточно удалены друг от друга. Однако известно, что rs1801516 является
185 eQTL-вариантом как для самого *АТМ*, так и для близлежащих генов; показано
186 снижение экспрессии гена *АТМ* в зависимости от генотипа по rs1801516
187 (GG>GA>AA, $p=6,94e^{-5}$) в клетках мышечного слоя пищевода [33].
188 Соответственно, у носителей аллеля А rs1801516 с ХВГС можно
189 предположить наличие более выраженной дисфункции Т-лимфоцитов за счет
190 такого дополнительного фактора как снижение уровня экспрессии гена *АТМ*.

191 Сведения о вирусном влиянии на белки системы мисматч-репарации, к
192 которой относится PMS2, противоречивы. С одной стороны, показано наличие
193 aberrantного паттерна метилирования генов этих белков при
194 гепатоцеллюлярной карциноме, но, с другой стороны, степень метилирования
195 коррелирует с опухолевой стадией, а не с этиологией (вирусная (В/С)/не
196 вирусная) [37].

197 ХВГС является системным заболеванием, поскольку помимо печени он
198 поражает и другие органы. Почти три четверти больных ХВГС имеют
199 внепеченочные проявления, которые могут развиваться задолго до постановки

200 диагноза [23]. Поэтому общеклинические биохимические параметры являются
201 важными диагностическими признаками при ХВГС. Нами были выявлены
202 ассоциации двух изученных маркеров гена *NBN* с такими показателями как
203 уровни холестерина, глюкозы, железа, ПТИ и тимоловая проба.

204 Известно, что холестерин в целом (в частности, липопротеины низкой
205 плотности) участвует в процессах проникновения ВГС в клетку и в
206 репликации вируса [28]. Соответственно, как в острой фазе, так и при
207 хронической инфекции ВГС у пациентов регистрируется снижение уровня
208 холестерина [28]. Более низкие уровни холестерина у носителей редких
209 генотипов по rs1805800 (TT) и rs709816 (GG) в гене *NBN* могут указывать на
210 более выраженные патологические процессы в организме носителей этих
211 генотипов и, косвенно, указывать на вовлеченность *NBN* в патогенез ХВГС. В
212 то же время частые генотипы по rs1805800 (CC) и rs709816 (AA) связаны с
213 более высокими уровнями глюкозы. Известно, что повышение уровня
214 глюкозы, вплоть до развития сахарного диабета 2 типа, относится к наиболее
215 частым внепеченочным проявлениям ХВГС [23]. Протромбин синтезируется
216 исключительно в печени, поэтому такой показатель как ПТИ (ассоциирован с
217 rs1805800 в гене *NBN*) часто используют в диагностике фиброза печени. В
218 норме ПТИ составляет от 95 до 105 % [8]. В целом, у носителей всех генотипов
219 ПТИ находится в пределах нормы, но четко выражено увеличение этого
220 показателя в зависимости от дозы редкого аллеля, достигая значимых
221 различий между носителями гомозотных генотипов ($p = 0,015$) (Таблица 3).
222 У носителей генотипа CC rs1805800 выявляются наибольшие уровни железа в
223 сыворотке крови (Таблица 3), что, возможно, связано с меньшим накоплением
224 железа в гепатоцитах. Процесс накопления железа индуцируется ВГС и
225 является фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [46]. С
226 тимоловой пробой ассоциирован rs709816 в гене *NBN*. Данный показатель
227 составляет у гетерозигот 4,1 единиц Маклагана, и 5,03 - у носителей генотипа

228 АА (при норме меньше 4 единиц), что указывает на более выраженное
229 воспалительное поражение печени у носителей этих генотипов [8].

230 Одним из гистологических критериев хронического гепатита является
231 воспалительно-клеточная инфильтрация [9], локализация инфильтрата
232 является показателем активности ВГС. В частности, инфильтрат в портальных
233 трактах свидетельствует о минимальной активности вируса [13]. Мы показали,
234 что у носителей частых генотипов rs1805800 в гене *NBN* и rs1805321 в гене
235 *PMS2* регистрируется наибольшее количество нейтрофилов и фибробластов
236 (соответственно) в воспалительном инфильтрате портального тракта. С
237 уровнем некроза гепатоцитов пограничной пластинки (слой гепатоцитов,
238 окружающих портальный тракт) с гиперхромией ядер ассоциирован rs473297
239 в гене *MRE11*. Накопление ядер с гиперхромией с большой вероятностью
240 указывает на активизацию регенерации печени как ответ на активный
241 воспалительный процесс и некроз гепатоцитов [11].

242 Иммунные клетки непосредственно осуществляют реакцию организма-
243 хозяина на инфекционный агент. Ключевым звеном в ответе на вирусную
244 инфекцию является приобретенный (адаптивный) иммунитет, однако его
245 регуляцию на начальных этапах осуществляет система врожденного
246 иммунитета, в частности, цитокины, секретируемые фагоцитами, регулируют
247 дифференцировку Т-клеток [62]. Нами были выявлены ассоциации как с
248 показателями врожденного иммунитета (уровни нейтрофилов), так и
249 адаптивного (уровни лимфоцитов и иммуноглобулина). Большинство
250 показателей оценивались на момент постановки диагноза, до лечения.

251 Для трех изученных маркеров (rs1805800 (*NBN*), rs473297 (*MRE11*), rs1799977
252 (*MLH1*)) у пациентов с ХВГС зарегистрированы ассоциации с содержанием
253 нейтрофилов. Нейтрофилы являются преобладающей фракцией
254 циркулирующей крови, относятся к системе врожденного иммунитета.
255 Нейтрофилы фагоцитируют патогенные микроорганизмы и продукты распада
256 тканей организма. Кроме того, первыми достигая очага инфекции,

257 нейтрофилы интенсивно генерируют активные формы кислорода и
258 широчайший спектр цитокинов, осуществляя регуляцию иммунного ответа
259 [22]. При ХВГС клетки врожденного иммунитета в целом (в том числе и
260 нейтрофилы) создают регуляторный механизм, поддерживающий гомеостаз, в
261 частности при хронических инфекциях именно нейтрофилы являются
262 основными иммунорегуляторными клетками активного противовирусного
263 ответа с участием IFN [22].

264 Уровень лимфоцитов в крови является важным диагностическим показателем,
265 отображающим воспалительные процессы в организме. Для изученных
266 полиморфных вариантов нами были зарегистрированы ассоциации с уровнями
267 лимфоцитов в целом (rs1799977 в гене *MLH1*), CD4+ Т-лимфоцитов (rs1805800
268 в гене *NBN*) и CD3+ Т-лимфоцитов (rs1805321 в гене *PMS2*). CD3 рецептор
269 присутствует на всех Т-лимфоцитах. CD3+Т-лимфоциты осуществляют
270 передачу сигналов в клетку, а также участвуют в стабилизации Т-клеточного
271 рецептора на поверхности мембраны [40]. CD4+Т-лимфоциты (Т-хелперы)
272 помогают ограничить аутоиммунные реакции и поддерживать баланс между
273 про- и противовоспалительной активностью. Когда патогены проникают в
274 организм, CD4+Т-лимфоциты активируются и могут дифференцироваться в
275 различные эффекторные лимфоциты и продуцировать соответствующие
276 цитокины в соответствии с их различными функциями [40, 43]. С уровнем В-
277 лимфоцитов ассоциированы варианты в двух генах: rs473297 в гене *MRE11* - с
278 абсолютным и относительным уровнем CD22+; rs1799977 в гене *MLH1* - с
279 относительным уровнем CD22+ (табл. 3). Рецепторы В-клеток (BCR)
280 ответственны за распознавание антигена, что приводит к активации и
281 пролиферации В-клеток в иммунном ответе [35, 59].

282 С показателями иммунного статуса после лечения зарегистрировано
283 значительно меньше ассоциаций. Так, на относительный уровень Т-
284 супрессоров показано влияние генотипов по rs709816 в гене *NBN* rs473297 в
285 гене *MRE11*. Т-супрессоры (Treg, регуляторные Т-лимфоциты) обеспечивают

286 контроль силы и продолжительности иммунной реакции путем
287 иммуносупрессии за счет синтеза IL-10 и трансформирующего фактора роста
288 бета (TGF- β) [12]. Наиболее низкие уровни IgG (на уровне нижней границы
289 нормы) зарегистрированы у носителей более редких генотипов ТТ (rs1805800)
290 и GG (rs709816) гена *NBN*. У носителей частых генотипов СС и АА (rs1805800
291 и rs709816 соответственно) они находятся близко к верхней границе нормы,
292 хотя в целом, средние значения уровней IgG в группе ХВГС, находятся в
293 пределах нормы (7-16 г/л [10]).

294 Выявленные в настоящем исследовании ассоциации с патогенетически-
295 значимыми количественными признаками были бы крайне интересны с точки
296 зрения их комплексного анализа, с целью разработки прогностической панели
297 маркеров для оценки особенностей течения заболевания. Однако, при
298 подобном подходе пришлось бы анализировать группы слишком малого
299 размера, что не дает возможности получить статистически значимые различия.
300 Следовательно, для подобного анализа требуется увеличение объема выборки.

301 5 Заключение

302 Таким образом, в настоящем исследовании была изучена вовлеченность
303 полиморфизма ряда генов белков систем репарации ДНК в патогенез
304 хронического вирусного гепатита С. Выявлены ассоциации как
305 непосредственно с развитием заболевания (rs1805321 в гене *PMS2* и rs1801516
306 в гене *ATM*), предположительно – связанные с ослаблением иммунного ответа
307 и хронизацией процесса, так и с рядом значимых для развития заболевания
308 количественных признаков. Интересно, что с биохимическими показателями
309 ассоциированы только два SNP в гене *NBN*, кодирующем один из белков
310 репарации двуцепочечных разрывов ДНК. С остальными количественными
311 признаками (морфологические характеристики, показатели иммунного
312 ответа) ассоциации выявлены для маркеров и в гене *NBN*, и в генах *MRE11*,
313 *MLH1*, *PMS2*. Не во всех случаях можно (даже предположительно) указать на
314 потенциальный механизм реализации выявленных ассоциаций, поскольку

315 проанализированные гены редко изучаются при каких-либо патологиях, кроме
316 онкологических. Однако, наши исследования указывают на наличие
317 плеiotропных эффектов генов белков репарации ДНК и их вовлеченность в
318 развитие ХВГС.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Условия генотипирования изученных SNP генов белков систем репарации ДНК.

Table 1. Genotyping conditions for the studied SNP genes of DNA repair system proteins.

Ген Gen	SNP	Последовательность праймеров / TaqMan-проб (5`-3`) Primer/TaqMan probe sequence (5`-3`)	Эндону клеаза рестрик ции Restricti on endonuc lease
<i>TP53B</i> <i>P1</i>	rs560191	F: 5` - GCGAACCTCTTTGCCCTA - 3` R: 5` - GGCAGCTCAGTAGTGCAATCT - 3`	Hinf I
<i>NBN</i>	rs180580 0	F: 5` - TATGTAGTTTCGTGCGTTTGC - 3` R: 5` - TTGAGACAGGTGGAAGTGGA - 3`	Pci I
	rs709816	F: 5` - TCTGATGGAGTTGGTCTGCTG - 3` R: 5` - GAGTTGCTTTCTTGGGATGG - 3`	SfaN I
<i>MRE11</i>	rs473297	F: 5` - TTCCAAGGGTGTCTCTGA - 3` R: 5` - GACTTAGGTATCAAGAAATCAGTATCTTGGGG - 3` Fam - 5` - GTATCTTGGGGTTATGCCTAACTCT - 3` - BHQ1 Hex - 5` - GTATCTTGGGGGTATGCCTAACTCT - 3` - BHQ1	-
<i>ATM</i>	rs189037	F: 5` - CTGCTTGGCGTTGCTTCTTC - 3`	Mox20 I

		R: 5` - TGGAGTGAGGAGAGGGAGGA - 3`	
	rs180151 6	F: 5` - TTTAGCAGTATGTTGAGTTTATGGC - 3` R: 5` - GGCAACTTTTATCTCCATTCCA - 3` Fam - 5` - TTTACTCCAAGATACAAATGAATCATGGA - BHQ1 - 3` Hex - 5` - TTTACTCCAAAATACAAATGAATCATGGA - 3` - BHQ1	-
<i>PMS2</i>	rs180532 1	F: 5` - GTCCTGAACTCCTAGCCTC - 3` R: 5` - GCTCTGTCCGTAGGGTCACT - 3`	BstMA I
<i>MLH1</i>	rs179997 7	F: 5` - ATAGTTTGCTGGTGGAGATA - 3` R: 5` - ATGTGATGGAATGATAAACC - 3`	Bcc I

Таблица 2. Частоты аллелей и генотипов маркеров в сравниваемых группах.

Table 2. Frequencies of alleles and genotypes of markers in the compared groups.

rs (ген) rs (Gen)	Генотипы и редкий аллель Genotypes and rare allele	Частота генотипа и редкого аллеля в группе больных, % (n) {CI} Frequency of genotype and rare allele in the group of patients,% (n) {CI}	Соответствие равновесию Харди-Вайнберга, p Hardy-Weinberg equilibrium, p	Частота генотипа и редкого аллеля в контрольной выборке,% (n) {CI} Frequency of genotype and rare allele in the control group,% (n) {CI}	Соответствие равновесию Харди-Вайнберга, p Hardy-Weinberg equilibrium, p	Значения χ^2 , p Values of χ^2 , p
rs560191 (TP53BP1)	G/G	58,42 (111) {51,41-65,43}	0,864	59,18 (203) {53,97-64,38}	0,192	$\chi^2 = 0,808$; p = 0,668
	G/C	36,32 (69) {29,48-43,16}		33,82 (116) {28,81-38,82}		
	C/C	5,26 (10) {2,09-8,43}		7,00 (24) {4,30-9,70}		

	Аллель С Allele C	23,42 (89) {19,16-27,68}		23,91 (164) {20,72- 27,1}		$\chi^2 = 0,011$; p = 0,918
rs709816 (NBN)	A/A	30,05 (55) {23,41-36,69}	0,113	34,60 (118) {29,55- 39,65}	0,190	$\chi^2 = 4,213$; p = 0,122
	G/A	54,64 (100) {47,43-61,85}		45,45 (155) {40,17- 50,73}		
	G/G	15,30 (28) {10,08-20,52}		19,94 (68) {15,70-24,18}		
	Аллель G Allele G	42,62 (156) {37,55-47,69}		42,67 (291) {38,96-46,38}		$\chi^2 = 0,003$; p = 0,959
rs1805800 (NBN)	C/C	42,31 (77) {35,13-49,49}	0,484	37,87 (128) {32,70- 43,04}	0,776	$\chi^2 = 1,902$; p = 0,386
	T/C	47,25 (86) {40,00-54,50}		47,93 (162) {42,60- 53,26}		
	T/T	10,44 (19) {6,00-14,88}		14,20 (48) {10,48-17,92}		
	Аллель T Allele T	34,07 (124) {29,20-38,94}		38,17 (258) {34,51- 41,83}		$\chi^2 = 1,539$; p = 0,215

rs473297 (MRE11)	T/T	24,34 (46) {18,22-30,46}	0,716	26,06 (86) {21,32-30,80}	0,815	$\chi^2 = 0,203$; p = 0,903
	T/G	51,32 (97) {44,19-58,45}		50,61 (167) {45,22-56,00}		
	G/G	24,34 (46) {18,22-30,46}		23,33 (77) {18,77-27,89}		
	Аллель G Allele G	50,00 (189) {44,96-55,04}		48,64 (321) {44,83- 52,45}		$\chi^2 = 0,128$; p = 0,720
rs189037 (ATM)	A/A	32,72 (53) {25,49-39,95}	0,809	34,51 (117) {29,45- 39,57}	0,928	$\chi^2 = 0,447$; p = 0,800
	G/A	48,15 (78) {40,46-55,84}		48,67 (165) {43,35- 53,99}		
	G/G	19,14 (31) {13,08-25,20}		16,81 (57) {12,83-20,79}		
	Аллель G Allele G	43,21 (140) {37,82-48,60}		41,15 (279) {37,45- 44,85}		$\chi^2 = 0,302$; p = 0,582
1801516 (ATM)	G/G	84,36 (151) {79,04-89,68}	0,117	69,59 (222) {64,54- 74,64}	0,091	$\chi^2 = 13,489$; p = 0,001

	G/A	13,97 (25) {8,89-19,05}		26,02 (83) {21,21-30,83}		$\chi^2 = 13,62;$ p = 0,0002
	A/A	1,68 (3) {-0,20-3,56}		4,39 (14) {2,14-6,64}		
	Аллель A Allele A	8,66 (31) {5,57-11,57}		17,40 (111) {14,46- 20,34}		
rs1799977 (<i>MLH1</i>)	A/A	47,37 (90) {40,27-54,47}	0,187	41,86 (144) {36,65- 47,07}	0,120	$\chi^2 = 2,118;$ p = 0,347
	A /G	45,79 (87) {38,71-52,87}		48,55 (167) {43,27- 53,83}		
	G/G	6,84 (13) {3,25-10,43}		9,59 (33) {6,48-12,70}		
	Аллель G Allele G	29,74 (113) {25,14-34,34}		33,87 (233) {30,33- 37,41}		
rs1805321 (<i>PMS2</i>)	C/C	38,25 (70) {31,21-45,29}	0,437	29,36 (96) {24,42-34,30}	0,938	$\chi^2 = 7,312;$ p = 0,026
	C/T	49,18 (90) {41,94-56,42}		49,85 (163) {44,43- 55,27}		

	T/T	12,57 (23) {7,77-17,37}		20,80 (68) {16,40-25,20}		
	Аллель T Allele T	37,16 (136) {32,21-42,11}		45,72 (299) {41,90- 49,54}		$\chi^2 = 6,685$; p = 0,010
		Примечание – Полужирным шрифтом выделены $p < 0,05$, {CI} – 95-% доверительный интервал Note – Bold indicates $p < 0,05$, {CI} – 95-% confidence interval				

Таблица 3. Ассоциации с клинически значимыми количественными признаками ХВГС.

Table 3. Associations with clinically significant quantitative features of chronic hepatitis C.

Ген, SNP Gen, SNP	Признак Sign	Краскела- Уоллеса, p Kruskal- Wallace, p-value	Манна- Уитни, p Mann- Whitney, value	Генотипы (среднее±стандартное отклонение (n)) Genotypes (mean±SD (n))			
1	2	3	4	5			
Биохимические показатели Biochemical indicators							
<i>NBN</i> rs1805800	Уровень холестерина Cholesterol level	p = 0,008	ТТ/СС, p =	СС	СТ	ТТ	
			0,043				3,79±0,75
	ТТ/СТ, p =	(32)	(31)				
	Уровень глюкозы Glucose level	p = 0,041	0,004	СТ/СС, p =	5,09±0,84	4,82±0,92	4,89±0,93 (14)
			0,013	(66)	(70)		

	Уровень железа Iron level	p = 0,010	TT/CC, p = 0,003	19,47±10,18 (24)	17,93±9,85 (28)	9,56±5,64 (10)
	Протромбиновый индекс Prothrombin index	p = 0,047	TT/CT, p = 0,007			
			TT/CC, p = 0,015	92,90±12,37 (65)	95,25± 13,51(71)	99,80±10,16 (15)
<i>NBN</i> rs709816				AA	AG	GG
	Уровень глюкозы Glucose level	p = 0,009	AG/AA, p = 0,002	5,20±0,90 (46)	4,80±0,89 (81)	4,85±0,72 (23)
	Уровень холестерина Cholesterol level	p = 0,014	GG/AA, p = 0,002	4,05±0,68 (22)	4,04±0,98 (40)	3,14±0,61 (9)
	Тимоловая проба Thymol test	p = 0,024	GG/AG, p = 0,007			
			GG/AA, p = 0,005	5,05±2,99 (53)	4,16±2,30 (93)	3,30± 1,40(27)
Морфологические показатели воспаления печени						
Morphological indicators of liver inflammation						
<i>NBN</i>				CC	CT	TT

rs1805800	Уровень нейтрофилов в воспалительном инфильтрате портального тракта Neutrophil levels in the inflammatory infiltrate of the portal tract	—	CC/CT, p = 0,041	7,63±6,26 (41)	5,59±9,36 (39)	4,00±4,69(12)
				GG	GT	TT
<i>MRE11</i> rs473297	Уровень гепатоцитов пограничной пластинки с гиперхромией Hepatocyte level of the border plate with hyperchromia	p = 0,007	GT/GG, p = 0,006 TT/GT, p = 0,015	1,50±3,05 (23)	2,55±2,71 (45)	1,36±2,13 (26)
				CC	CT	TT
<i>PMS2</i> rs1805321	Уровень фибробластов в воспалительном инфильтрате портального тракта	p = 0,018	TT/CC, p = 0,007 TT/CT, p = 0,008	32,11±31,31 (34)	32,83±27,79 (47)	61,45±51,62 (11)

	Fibroblast levels in the inflammatory infiltrate of the portal tract					
Показатели врожденного иммунитета						
Indicators of innate immunity						
				CC	CT	TT
<i>NBN</i> rs1805800	Абсолютный уровень палочкоядерных нейтрофилов Absolute band neutrophil count	p = 0,034	CC/CT, p = 0,029	0,16±0,12 (48)	0,27±0,27 (54)	0,27±0,17 (12)
			CC/TT, p = 0,042			
				GG	GT	TT
<i>MRE11</i> rs473297	Абсолютный уровень сегментоядерных нейтрофилов Absolute level of segmented neutrophils	p = 0,032	TT/GT, p = 0,023	2,70±1,02 (27)	2,86±1,24 (60)	3,79±2,02 (30)
			TT/GG, p = 0,015			
<i>MLH1</i>				AA	AG	GG

rs1799977	Относительный уровень сегментоядерных нейтрофилов Relative level of segmented neutrophils	p = 0,019	GG/AA, p = 0,014	45,59±11.78 (59)	47,50±10.85 (52)	33,43±11.76 (7)
			GG/AG, p = 0,004			
	Относительный уровень палочкоядерных нейтрофилов Relative level of band neutrophils	p = 0,003	AG/GG, p = 0,034	2,83±2,34 (59)	4,07±2,59 (52)	2,14±1,46 (7)
			AG/AA, p = 0,002			
	Абсолютный уровень палочкоядерных нейтрофилов Absolute band neutrophil count	p = 0,006	AG/GG, p = 0,017	0,19±0,16 (59)	0,28±0,26 (51)	0,12±0,08 (7)
			AG/AA, p = 0,006			
Показатели адаптивного иммунитета до (1) или после (2) лечения						
Adaptive immunity indicators before (1) or after (2) treatment						
<i>NBN</i>				CC	CT	TT
rs1805800	Уровень CD4+Т-хэлперов (1) CD4+T-helper level (1)	p = 0,017	CC/CT, p = 0,009	24,38±12,78 (49)	27,89±11,15 (55)	25,91±14,23 (12)

	Уровень IgG (2) IgG level (2)	p = 0,009	CC/CT, p = 0,034 CC/TT, p = 0,005	14,58±5,23 (37)	12,41±4,78 (48)	9,03±3,91 (8)
				AA	AG	GG
<i>NBN</i> rs709816	Относительный уровень Т- супрессоров (2) Relative level of T-suppressors (2)	p = 0,013	AA/GG, p = 0,027	22,55±8,08 (18)	19,32±8,17 (31)	14,28±4,75 (14)
	Уровень IgG (2) IgG level (2)	p = 0,002	AA/GG, p = 0,0006 AA/AG, p = 0,004	15,56±5,66 (27)	12,33±4,44 (50)	10,26±4,60 (17)
				GG	GT	TT
<i>MRE11</i> rs473297	Относительный уровень Т- супрессоров (2) Relative level of T-suppressors (2)	p = 0,029	GT/TT, p = 0,008	18,36±7,51 (14)	17,74±7,09 (38)	24,57±8,95 (14)

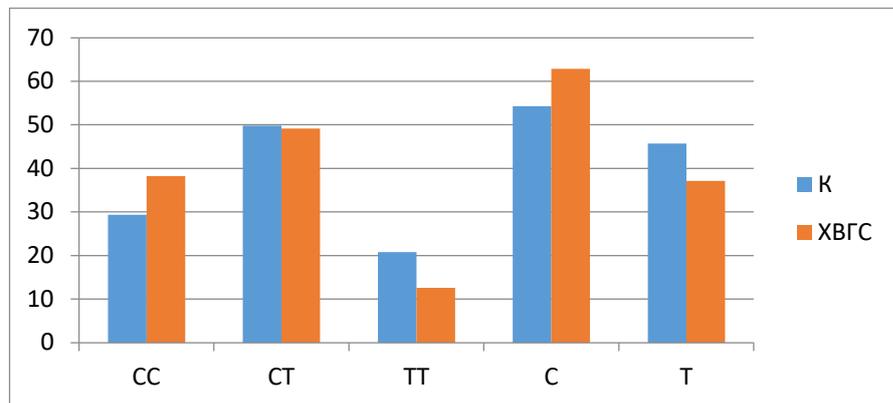
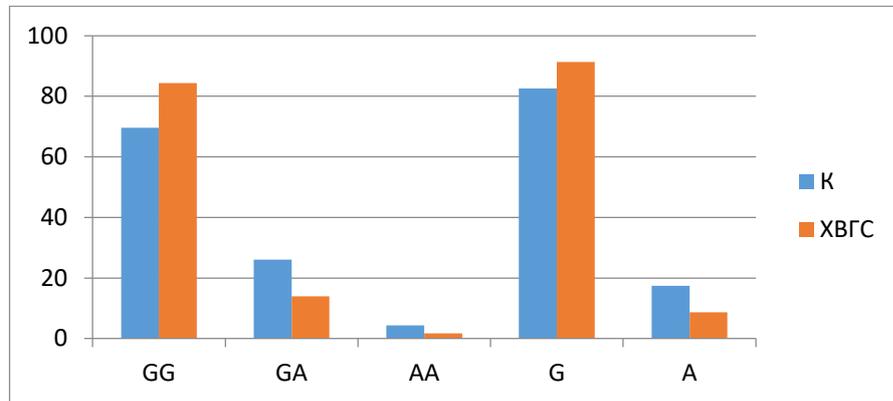
	Абсолютный уровень CD22+ В-лимфоцитов (1) Absolute level of CD22+ B-lymphocytes (1)	p = 0,046	GG/GT, p = 0,029	0,54±0,35 (27)	0,42±0,35 (59)	0,53±0,39 (30)
	Относительный уровень CD22+ В-лимфоцитов (1) Relative level of CD22+ B- lymphocytes (1)	p = 0,046	GG/GT, p = 0,018	18,83±5,67 (29)	15,90±8,57 (61)	17,60±6,86 (30)
				AA	AG	GG
MLH1 rs1799977	Уровень лимфоцитов (1) Lymphocyte level (1)	p = 0,010	GG/AA, p = 0,009	41,05±13,68 (48)	38,88±12,24 (44)	54,57,00±13,66 (6)
			GG/AG, p = 0,004			
	Относительный уровень CD22+ В-лимфоцитов (1) Relative level of CD22+ B- lymphocytes (1)	p = 0,009	AA/AG, p = 0,018	15,20±7,28 (60)	18,26±6,99 (53)	23,43±10,08 (7)
			AA/GG, p = 0,025			
PMS2				CC	CT	TT

rs1805321	Уровень CD3+Т-лимфоцитов (цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы) (1) CD3+ T-lymphocyte level (cytotoxic T-cells and T-helpers) (1)	p = 0,009	ТТ/СС, p =	55,25±12,22 (44)	51,34±12,85 (61)	44,14±13,26 (14)
			0,004			
			0,035			

РИСУНКИ

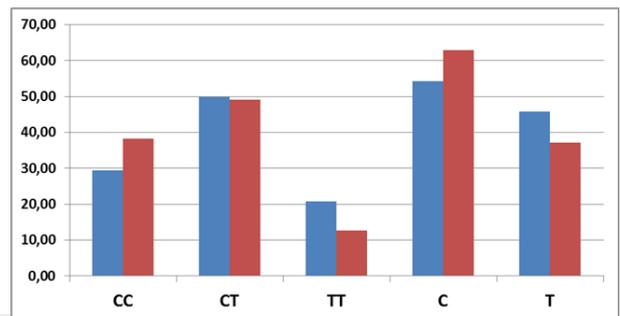
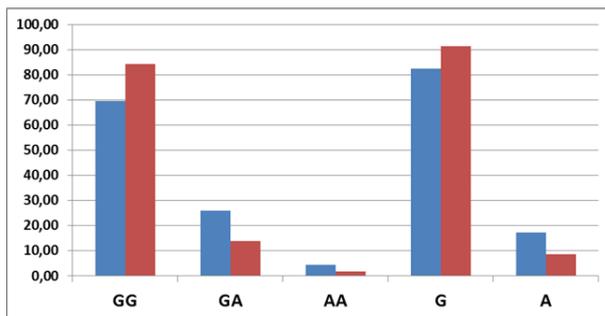
Рисунок 1 – Частоты (в %) генотипов и аллелей ассоциированных с ХВГС вариантов.

Figure 1 - Frequencies (in %) of genotypes and alleles of variants associated with CHC.



rs1801516 в гене *ATM*

rs1805321 в гене *PMS2*



■ Контроль ■ ХВГС

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Бабушкина Н.П. - канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ;

адрес: 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, д. 10. НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ;

телефон: 8(913)851-24-27;

e-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru

Babushkina N. P., PhD in Biology, Senior Researcher, Population Genetics Laboratory, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center;

address: Ushaiki River Embankment, 10; 634050, Tomsk, Russia;

telephone: 8(913)851-24-27;

e-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru

Блок 2. Информация об авторах

Шаврак В. Е. - младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ;

Shavrak V. E. - Junior Researcher, Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center;

Гончарова И. А. - канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ;

Goncharova I. A. - PhD in Biology, Researcher, Population Genetics Laboratory, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center;

Белобородова Е. В. - д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины Сибирского государственного медицинского университета;

Beloborodova E. V. - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine of the Siberian State Medical University.

Блок 3. Метаданные статьи

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БЕЛКОВ СИСТЕМ РЕПАРАЦИИ ДНК И ЕГО СВЯЗЬ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

POLYMORPHISM OF DNA REPAIR SYSTEM PROTEIN GENES AND ITS ASSOCIATION WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

КРАТКОЕ НАЗВАНИЕ: ГЕНЫ РЕПАРАЦИИ И ХВГС

SHORT NAME: REPAIR GENES AND CHRONIC HCV

Ключевые слова: репарация ДНК, SNP, ассоциации, генетическая предрасположенность, ХВГС, клинические признаки.

Keywords: DNA repair, SNP, associations, genetic predisposition, chronic hepatitis C, clinical signs.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 12,

количество таблиц – 3,

количество рисунков – 1.

28.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки и	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Бабушкина Н.П., Гончарова И.А., Постригань А.Е., Кучер А.Н. Ген <i>PMS2</i> ассоциирован с хроническим вирусным гепатитом С // Медицинская генетика. 2022. Т. 21, № 7, с. 19-23.	Babushkina N.P., Goncharova I.A., Postrigan' A.E., Kucher A.N. The <i>PMS2</i> gene is associated with HCVC // Medical Genetics. 2022. vol. 21, no. 7, pp. 19-23.	DOI: 10.25557/2073-7998.2022.07.19-23
2	Белобородова Е.В., Гончарова И.А., Белобородова Э.И., Пурлик И.Л., Калачева Т.П., Акбашева О.Е., Рачковский М.И., Бурковская В.А. Иммуногенетика и прогрессирование хронических вирусных гепатитов //	Beloborodova E.V., Goncharova I.A., Beloborodova Je.I., Purlik I.L., Kalacheva T.P., Akbasheva O.E., Rachkovskij M.I., Burkovskaja V.A. Immunogenetics and progression of chronic viral hepatitis //	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/immunogenetika-i-progressirovanie-hronicheskikh-virusnyh-gepatitov

	Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. Т. 3, № 115, С. 45-49.	Experimental and clinical gastroenterology. 2015. vol. 3, no 115, pp. 45-49.	
3	Белобородова Е.В., Гончарова И.А., Рязанцева Н.В., Белобородова Э.И., Пурлик И.Л., Калачева Т.П. Роль иммуногенетики в прогрессировании хронических вирусных гепатитов. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014. № 2, С. 11-14.	Beloborodova E.V., Goncharova I.A., Rjazanceva N.V., Beloborodova Je.I., Purlik I.L., Kalacheva T.P. Role of immunogenetics in progression of chronic viral hepatitis // Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology. 2014, no. 2, pp. 11-14.	URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21252685
4	Гепатит С // Всемирная организация здравоохранения – интернет-ресурс	Hepatitis C // World Health Organization - Internet resource	URL: https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/hepatitis-c
5	Гончарова И.А., Белобородова Е.В., Фрейдин М.Б., Белобородова Э.И., Черногорюк Г.Э., Пузырев В.П.	Goncharova I.A., Beloborodova E.V., Frejdin M.B., Beloborodova Je.I., Chernogorjuk G.Je., Puzyrev V.P. Genetic	URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9934477

	Генетические факторы подверженности к хронизации вирусного гепатита и фиброзу в печени. Молекулярная биология. 2008., Т. 42, № 2, С. 238-241.	factors of susceptibility to chronic viral hepatitis and liver fibrosis // Molecular biology. 2008. vol. 42, no. 2, pp. 238-241.	
6	Гончарова И.А., Назаренко М.С., Тарасенко Н.В., Марков А.В., Белобородова Е.В., Пузырев В.П. Генетические маркеры фиброгенеза при хроническом вирусном гепатите С // Медицинская генетика. 2016. Т. 15, № 12, С. 29-36.	Goncharova I.A., Nazarenko M.S., Tarasenko N.V., Markov A.V., Beloborodova E.V., Puzyrev V.P. Genetic markers of fibrogenesis in determining susceptibility to chronic hepatitis C virus infection. Medical genetics. 2016, vol. 15, no. 12, pp. 29-36.	URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27683654
7	Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Дунаева Л.Е., Белобородова Е.В., Белобородова Э.И., Пузырев В.П. Анализ связи полиморфизма Ile50Val гена рецептора интерлейкина-4 (<i>IL4RA</i>) с хроническим вирусным гепатитом // Молекулярная биология. 2005. Т. 39. № 3, С. 379-384.	Goncharova I.A., Frejdin M.B., Dunaeva L.E., Beloborodova E.V., Beloborodova Je.I., Puzyrev V.P. Association of the ile50Val polymorphism of the interleukin-4 receptor gene <i>IL4RA</i> with chronic viral hepatitis // Molecular Biology. 2005. vol. 39. No. 3, pp. 379-384.	URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9148188

8	<p>Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Биохимические анализы в клинике. Медицинское информационное агентство, 2001, 2-е изд., 303 с.</p>	<p>Lifshic V.M., Sidel'nikova V.I. Biohimicheskie analizy v klinike. Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2001, 2-e izd., 303 с.</p>	<p>chrome- extension://efaidnbmnnnibp cajpcglclefindmkaj/https://e - library.sammu.uz/uploads/b ooks/Rus%20tilidagi%20ad abiyotlar/%D0%9A%D0% BB%D0%B8%D0%BD%D 0%B8%D1%87%D0%B5% D1%81%D0%BA%D0%B 0%D1%8F%20%D0%BB% D0%B0%D0%B1%D0%B0 %D1%80%D0%B0%D1%8 2%D0%BE%D1%80%D0 %BD%D0%B0%D1%8F% 20%D0%B4%D0%B8%D0 %B0%D0%B3%D0%BD% D0%BE%D1%81%D1%82</p>
---	--	--	---

			%D0%B8%D0%BA%D0% B0/%D0%9B%D0%B8%D 1%84%D1%89%D0%B8% D1%86_%D0%92_%D0%9 C_%D0%91%D0%B8%D0 %BE%D1%85%D0%B8% D0%BC%D0%B8%D1%87 %D0%B5%D1%81%D0% BA%D0%B8%D0%B5_% D0%B0%D0%BD%D0%B 0%D0%BB%D0%B8%D0 %B7%D1%8B_%D0%B2_ %D0%BA%D0%BB%D0 %B8%D0%BD%D0%B8% D0%BA%D0%B5_2001.pd f
--	--	--	--

9	Нурмагомаев М.С., Магомедова З.С., Каграманова З.С. Хронические гепатиты в клинике внутренних болезней. Научное обозрение // Медицинские науки. 2016. № 5, С. 77-91.	Nurmagomaev M.S., Magomedova Z.S., Kagramanova Z.S. Chronic hepatitis in the clinic of internal diseases. Scientific review // Medical sciences. 2016. No. 5, pp. 77-91.	URL: https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=932
10	Офицеров В.И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике. Методическое пособие ЗАО «Вектор-Бест», Кольцово 2005 г.	Oficerov V.I. Podklassy immunoglobulina G: vozmozhnosti ispol'zovanija v diagnosticheskoy praktike. Metodicheskoe posobie ZAO «Vektor-Best», Kol'covo 2005 g.	https://natmedlib.uz/fm/?sitemap/file/9p8vkXmg&view=%D0%90%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F%20%D0%B8%20%D0%B8%D0%BC%D0%BC%D1%83%D0%BD%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F/%D0%9F%D0%BE%D0%B4%D0%BA%D

			0%BB%D0%B0%D1%81 %D1%81%D1%8B%20%D 0%B8%D0%BC%D0%BC %D1%83%D0%BD%D0% BE%D0%B3%D0%BB%D 0%BE%D0%B1%D1%83 %D0%BB%D0%B8%D0% BD%D0%B0%20G%20- %20%D0%B2%D0%BE% D0%B7%D0%BC%D0%B E%D0%B6%D0%BD%D0 %BE%D1%81%D1%82% D0%B8%20%D0%B8%D1 %81%D0%BF%D0%BE% D0%BB%D1%8C%D0%B 7%D0%BE%D0%B2%D0 %B0%D0%BD%D0%B8% D1%8F%20%D0%B2%20
--	--	--	---

			%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9%20%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B5%20%D0%9E%D1%84%D0%B8%D1%86%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B2%20%D0%92.%D0%98..pdf
11	Стяжкина С.Н., Глушкова Т.Г., Кирьянов Н.А., Зайцев Д.В., Ленцова С.И., Горбунова М.А.. Морфофункциональная характеристика печени и поджелудочной железы при воздействии	Stjzhkina S.N., Glushkova T.G., Kir'janov N.A., Zajcev D.V., Lencova S.I., Gorbunova M.A. Morphofunctional Characteristic of the Hepar and Pancreas When Exposed to the Hepatoprotector	DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-26-29

	гепатопротектора Ремаксол на фоне острого алкогольного воздействия у крыс // Эффективная фармакотерапия. 2024. Т. 20, № 2, С. 26-29.	Remaxol in Cases of Acute Alcohol Damage in Rats // Effective pharmacotherapy. 2024. vol. 20, no. 2, pp. 26-29.	
12	Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С. Вклад центральных регуляторов иммунного ответа в развитие заболеваний щитовидной железы // Проблемы Эндокринологии, 2019. Т. 65, № 6, С. 458-465.	Troshina E.A., Senjushkina E.S. The value of central regulators of the immune response in the development of autoimmune thyroid diseases // Problems of Endocrinology. 2019. vol. 65. No. 6, pp. 458-465.	URL: https://doi.org/10.14341/prob110304
13	Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение // Р.М.Ж. 2003. Т. 5, С. 291.	Yakovenko E.P., Grigoriev P.Ya. Chronic liver diseases: diagnosis and treatment // R.M.J. 2003. vol. 5, pp. 291.	URL: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Hronicheskie_zabolevaniya_pecheni_i_diagnostika_i_lechenie/
14	Almeida Pereira Leite S.T., Marques-Guimarães N., Silva-Oliveira J.C., Dutra-Souto F.J., Alves-dos-Santos R., Bassi-	-	PMID: 24018491.

	Branco C.L. The X-ray repair cross complementing protein 1 (XRCC1) rs25487 polymorphism and susceptibility to cirrhosis in Brazilian patients with chronic viral hepatitis. <i>Ann. Hepatol.</i> , 2013, vol. 12, no. 5, pp. 733-739.		
15	Ariumi Y., Kuroki M., Dansako H., Abe K., Ikeda M., Wakita T., Kato N. The DNA damage sensors ataxia-telangiectasia mutated kinase and checkpoint kinase 2 are required for hepatitis C virus RNA replication. <i>J. Virol.</i> , 2008, vol. 82, no. 19, pp. 9639-9646.	-	doi: 10.1128/JVI.00351-08.
16	Basyte-Bacevice V., Skieceviciene J., Valantiene I., Sumskiene J., Petrenkiene V. Kondrackiene J., Petrauskas D., Lammert F., Kupcinskas J. SERPINA1 and HSD17B13 Gene Variants in Patients with	-	doi: 10.15403/jgld-168.

	Liver Fibrosis and Cirrhosis. J. Gastrointestin Liver Dis., 2019, vol. 28, no. 3, pp. 297-302.		
17	Bochud P.Y., Bibert S., Kutalik Z., Patin E., Guergnon J., Nalpas B., Goossens N., Kuske L., Müllhaupt B., Gerlach T., Heim M.H., Moradpour D., Cerny A., Malinverni R., Regenass S., Dollenmaier G., Hirsch H., Martinetti G., Gorgiewski M., Bourlière M., Poynard T., Theodorou I., Abel L., Pol S., Dufour J.F., Negro F. Swiss Hepatitis C Cohort Study Group; ANRS HC EP 26 Genoscan Study Group. IL28B alleles associated with poor hepatitis C virus (HCV) clearance protect against inflammation and fibrosis in patients infected with non-1 HCV genotypes.	-	doi: 10.1002/hep.24678.

	Hepatology, 2012, vol. 55, no. 2, pp. 384-394.		
18	Bredemeyer A.L., Sharma G.G., Huang C.Y., Helmink B.A., Walker L.M., Khor K.C., Nuskey B., Sullivan K.E., Pandita T.K., Bassing C.H., Sleckman B.P. ATM stabilizes DNA double-strand-break complexes during V(D)J recombination. Nature., 2006, vol. 442, pp. 466 - 470.	-	doi: 10.1038/nature04866.
19	Chahwan R., Edelmann W., Scharff M.D., Roa S. Mismatch-mediated error prone repair at the immunoglobulin genes. Biomed Pharmacother., 2011, vol. 65, pp. 529-536.	-	doi: 10.1016/j.biopha.2011.09.001.
20	Chahwan R., van Oers J.M., Avdievich E., Zhao C., Edelmann W., Scharff M.D., Roa S. The ATPase activity of MLH1 is required to orchestrate DNA double-strand breaks	-	doi: 10.1084/jem.20111531.

	and end processing during class switch recombination. <i>J. Exp. Med.</i> , 2012, vol. 209, pp. 671-678.		
21	Chen H.T., Bhandoola A., Difilippantonio M.J., Zhu J., Brown M.J., Tai X., Rogakou E.P., Brotz T.M., Bonner W.M., Ried T., Nussenzweig A. Response to RAG-mediated VDJ cleavage by NBS1 and gamma-H2AX. <i>Science.</i> , 2000, vol. 290, pp. 1962-1965.	-	doi: 10.1126/science.290.5498.1962.
22	Cui A., Li B., Wallace M.S., Gonye A.L.K., Oetheimer C., Patel H., Tonnerre P., Holmes J.A., Lieb D., Yao B.S., Ma A., Roberts K., Damasio M., Chen J.H., Piou D., Carlton-Smith C., Brown J., Mylvaganam R., Hon Fung J.M., Sade-Feldman M., Aneja J., Gustafson J., Epstein E.T., Salloum S., Brisac C., Thabet A., Kim	-	doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.040.

	A.Y., Lauer G.M., Hacoheh N., Chung R.T., Alatrakchi N. Single-cell atlas of the liver myeloid compartment before and after cure of chronic viral hepatitis. J. Hepatol., 2024, vol. 80, no. 2, pp. 251-267.		
23	Desbois A.C., Cacoub P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: A contemporary review. World J Gastroenterol., 2017, vol. 23m no. 9, pp. 1697-1711.	-	doi: 10.3748/wjg.v23.i9.1697.
24	Dinkelmann M., Spehalski E., Stoneham T., Buis J., Wu Y., Sekiguchi J.M., Ferguson D.O. Multiple functions of MRN in end-joining pathways during isotype class switching. Nat. Struct. Mol. Biol., 2009, vol. 16, pp. 808-813.	-	doi: 10.1038/nsmb.1639.
25	Douam F., Bobay L.M., Maurin G., Fresquet J., Calland N., Maise C., Durand	-	doi: 10.1128/JVI.02516-15.

	T., Cosset F.L., Féray C., Lavillette D. Specialization of Hepatitis C Virus Envelope Glycoproteins for B Lymphocytes in Chronically Infected Patients. J. Virol., 2015, vol. 90, no. 2, pp. 992-1008.		
26	Du F., Zhang M., Li X., Yang C., Meng H., Wang D., Chang S., Xu Y., Price B., Sun Y. Dimer monomer transition and dimer re-formation play important role for ATM cellular function during DNA repair. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2014, vol. 452, 4, pp. 1034-1039.	-	doi: 10.1016/j.bbrc.2014.09.038.
27	Durand T., Di Liberto G., Colman H., Cammas A., Boni S., Marcellin P., Cahour A., Vagner S., Féray C. Occult infection of peripheral B cells by hepatitis C variants which have low translational efficiency in	-	doi: 10.1136/gut.2009.192088.

	cultured hepatocytes. <i>Gut.</i> , 2010, vol. 59, no. 7, pp. 934-942.		
28	Elgretli W., Chen T., Kronfli N., Sebastiani G. Hepatitis C Virus-Lipid Interplay: Pathogenesis and Clinical Impact. <i>Biomedicines.</i> , 2023, vol. 11, no. 2, p. 271.	-	doi: 10.3390/biomedicines11020271.
29	Fabris C., Falletti E., Cussigh A., Bitetto D., Fontanini E., Colletta C., Vandelli C., Cmet S., Ceriani E., Smirne C., Toniutto P., Pirisi M. The interleukin 28B rs12979860 C/T polymorphism and serum cholesterol as predictors of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and persistently normal transaminases. <i>J. Med. Virol.</i> , 2012, vol. 84, no. 5, pp. 747-755.	-	doi: 10.1002/jmv.23259.
30	Ferreira J., Bicho M., Serejo F. <i>ABCA1</i> Polymorphism R1587K in Chronic Hepatitis C Is Gender-Specific and	-	doi: 10.3390/genes13112095.

	Modulates Liver Disease Severity through Its Influence on Cholesterol Metabolism and Liver Function: A Preliminary Study. <i>Genes (Basel)</i> , 2022, vol. 13, no. 11, pp. 2095.		
31	Frey S., Bertocci B., Delbos F., Quint L., Weill J.C., Reynaud C.A. Mismatch repair deficiency interferes with the accumulation of mutations in chronically stimulated B cells and not with the hypermutation process. <i>Immunity.</i> , 1998, vol. 9, no. 1, pp. 127-134.	-	doi: 10.1016/s1074-7613(00)80594-4.
32	Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J., Heinzen E.L., Qiu P., Bertelsen A.H., Muir A.J., Sulkowski M., McHutchison J.G., Goldstein D.B. Genetic variation in <i>IL28B</i> predicts hepatitis C treatment-induced viral	-	doi: 10.1038/nature08309.

	clearance. Nature, 2009, vol. 461, no. 7262, pp. 399-401.		
33	GTEXPathal - The Genotype-Tissue Expression (GTEx) Portal (Internet resource)	-	URL: https://www.gtexportal.org/home/
34	GWAS Catalog - The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies (Internet resource)	-	URL: https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0003047 GWAS Catalog
35	Hardy L.C., Smeekens J.M., Raghuwanshi D., Sarkar S., Daskhan G.C., Rogers S., Nycholat C., Maleki S., Burks A.W., Paulson J.C., Macauley M.S., Kulis M.D. Targeting CD22 on memory B cells to induce tolerance to peanut allergens. J Allergy. Clin. Immunol., 2022, vol. 150, no. 6, pp. 1476-1485.	-	doi: 10.1016/j.jaci.2022.06.022.

36	Helmink B.A., Bredemeyer A.L., Lee B.-S., Huang C.-Y., Sharma G.G., Walker L.M., Bednarski J.J., Lee W.-L., Pandita T.K., Bassing C.H., Sleckman B.P. MRN complex function in the repair of chromosomal Rag-mediated DNA double-strand breaks. J. Exp. Med. 2009, vol. 206, pp. 669-679.	-	doi: 10.1084/jem.20081326
37	Hesselink L., Spijkerman R., van Wessem K.J.P., Koenderman L., Leenen L.P.H., Huber-Lang M., Hietbrink F. Neutrophil heterogeneity and its role in infectious complications after severe trauma. World J. Emerg. Surg., 2019, vol. 14, p. 24.	-	doi: 10.1186/s13017-019-0244-3.
38	Hinrichsen I., Kemp M., Peveling-Oberhag J., Passmann S., Plotz G., Zeuzem S., Brieger A. Promoter methylation of MLH1, PMS2, MSH2 and p16 is a phenomenon of	-	doi: 10.1371/journal.pone.0084453.

	advanced-stage HCCs. PLoS One., 2014, vol. 9, no. 1, e84453.		
39	Lahdesmaki A., Taylor A.M., Chrzanowska K.H., Pan-Hammarstrom Q. Delineation of the role of the Mre11 complex in class switch recombination. J Biol. Chem., 2004, vol. 279, pp. 16479-16487.	-	doi: 10.1074/jbc.M312796200.
40	Li F., Qu H., Li Y., Liu J., Fu H. Establishment and assessment of mortality risk prediction model in patients with sepsis based on early-stage peripheral lymphocyte subsets. Aging (Albany NY)., 2024, vol. 16, no. 8, pp. 7460-7473.	-	doi: 10.18632/aging.205772.
41	Liu B., Wang K., Wu J., Hu Y., Yang X., Xu L., Sun W., Jia X., Wu J., Fu S., Qiao Y., Zhang X. Association of APEX1 and XRCC1 Gene Polymorphisms With HIV-1 Infection Susceptibility and AIDS	-	doi: 10.3389/fgene.2022.861355 .

	Progression in a Northern Chinese MSM Population. <i>Front. Genet.</i> , 2022, vol. 13, e861355.		
42	Liu C., Qiao Y., Xu L., Wu J., Mei Q., Zhang X., Wang K., Li Q., Jia X., Sun H., Wu J., Sun W., Fu S. Association between polymorphisms in MRE11 and HIV-1 susceptibility and AIDS progression in a northern Chinese MSM population. <i>J. Antimicrob. Chemother.</i> , 2019, vol. 74, no. 7, pp. 2009-2018.	-	doi: 10.1093/jac/dkz132. PMID: 30989233.
43	Liu Y., Dong J., Zhang Z., Liu Y., Wang Y. Regulatory T cells: A suppressor arm in post-stroke immune homeostasis. <i>Neurobiol. Dis.</i> , 2023, vol. 189, e106350.	-	doi: 10.1016/j.nbd.2023.106350.
44	Mirman Z., de Lange T. 53BP1: a DSB escort. <i>Genes Dev.</i> , 2020, vol. 34, no. 1-2, pp. 7-23.	-	doi: 10.1101/gad.333237.119.

45	Mizutani T., Kato N., Ikeda M., Sugiyama K., Shimotohno K. Long-term human T-cell culture system supporting hepatitis C virus replication. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> , 1996, vol. 227, no. 3, pp. 822-826.	-	doi: 10.1006/bbrc.1996.1591.
46	Ohta K., Ito M., Chida T., Nakashima K., Sakai S., Kanegae Y., Kawasaki H., Aoshima T., Takabayashi S., Takahashi H., Kawata K., Shoji I., Sawasaki T., Suda T., Suzuki T. Role of hepcidin upregulation and proteolytic cleavage of ferroportin 1 in hepatitis C virus-induced iron accumulation. <i>PLoS Pathog.</i> , 2023, vol. 19, no. 8, e1011591.	-	doi: 10.1371/journal.ppat.1011591.
47	Pan-Hammarström Q., Dai S., Zhao Y., van Dijk-Härd I.F., Gatti R.A., Børresen-Dale A.L., Hammarström L. ATM is not required	-	doi: 10.4049/jimmunol.170.7.3707.

	in somatic hypermutation of VH, but is involved in the introduction of mutations in the switch mu region. J. Immunol., 2003, vol. 170, no. 7, pp. 3707-3716.		
48	Peron S., Metin A., Gardes P., Alyanakian M.A., Sheridan E., Kratz C.P., Fischer A., Durandy A. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. J. Exp. Med., 2008, vol. 205, pp. 2465-2472.	-	doi: 10.1084/jem.20080789.
49	Reina-San-Martin B., Chen J., Nussenzweig A., Nussenzweig M.C. Enhanced intra-switch region recombination during immunoglobulin class switch recombination in 53BP1 ^{-/-} B cells. Eur. J. Immunol., 2007, vol. 37, pp. 235-239.	-	doi: 10.1002/eji.200636789
50	Rybicka M., Woziwodzka A., Sznarkowska A., Romanowski T., Stalke P., Dręczewski	-	doi: 10.3390/cancers12113295.

	M., Verrier E.R., Baumert T.F., Bielawski K.P. Liver Cirrhosis in Chronic Hepatitis B Patients Is Associated with Genetic Variations in DNA Repair Pathway Genes. <i>Cancers (Basel)</i> ., 2020, vol. 12, no. 11, e3295.		
51	Saidi A., Li T., Weih F., Concannon P., Wang Z.Q. Dual functions of Nbs1 in the repair of DNA breaks and proliferation ensure proper V(D)J recombination and T-cell development. <i>Mol. Cell. Biol.</i> , 2010, vol. 30, pp. 5572-5581.	-	doi: 10.1128/MCB.00917-10.
52	Sarhan M.A., Pham T.N., Chen A.Y., Michalak T.I. Hepatitis C virus infection of human T lymphocytes is mediated by CD5. <i>J Virol.</i> , 2012, vol. 86, no. 7, pp. 3723-3735.	-	doi: 10.1128/JVI.06956-11.
53	Schrader C.E., Edelman W., Kucherlapati R., Stavnezer J. Reduced isotype switching	-	doi: 10.1084/jem.190.3.323.

	in splenic B cells from mice deficient in mismatch repair enzymes. <i>J. Exp. Med.</i> , 1999, vol. 190, pp. 323-330.		
54	Sharkawy R.E., Bayoumi A., Metwally M., Mangia A., Berg T., Romero-Gomez M., Abate M.L., Irving W.L., Sheridan D., Dore G.J., Spengler U., Lampertico P., Bugianesi E., Weltman M., Mollison L., Cheng W., Riordan S., Santoro R., Gallego-Durán R., Fischer J., Nattermann J., D'Ambrosio R., McLeod D., Powell E., Latchoumanin O., Thabet K., Najim M.A.M., Douglas M.W., Liddle C., Qiao L., George J., Eslam M. International Liver Disease Genetics Consortium (ILDGC). A variant in the MICA gene is associated with liver fibrosis progression in chronic hepatitis C through	-	doi: 10.1038/s41598-018-35736-2.

	TGF- β 1 dependent mechanisms. <i>Sc.i Rep.</i> , 2019, vol. 9, no. 1, pp. 1439.		
55	Sun Y., Lu Y., Li T., Xie L., Deng Y., Li S., Qin X. Interferon Gamma +874T/A Polymorphism Increases the Risk of Hepatitis Virus-Related Diseases: Evidence from a Meta-Analysis. <i>PLoS One.</i> , 2015, vol. 10, no. 5, e0121168.	-	doi: 10.1371/journal.pone.0121168.
56	Świątek-Kościelna B., Kałużna E., Strauss E., Nowak J., Bereszyńska I., Gowin E., Wysocki J., Rembowska J., Barcińska D., Mozer-Lisewska I., Januszkiewicz-Lewandowska D. Prevalence of <i>IFNL3</i> rs4803217 single nucleotide polymorphism and clinical course of chronic hepatitis C. <i>World J. Gastroenterol</i> , 2017, vol. 23, no. 21, pp. 3815-3824.	-	doi: 10.3748/wjg.v23.i21.3815.

57	Thanapirom K., Suksawatamnuay S., Sukeepaisarnjaroen W., Tangkijvanich P., Treeprasertsuk S., Thaimai P., Wasitthanasem R., Poovorawan Y., Komolmit P. Association between <i>CXCL10</i> and <i>DPP4</i> Gene Polymorphisms and a Complementary Role for Unfavorable <i>IL28B</i> Genotype in Prediction of Treatment Response in Thai Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. PLoS. One., 2015, vol. 10, no. 9, e0137365.	-	doi: 10.1371/journal.pone.0137365.
58	Thanapirom K., Suksawatamnuay S., Sukeepaisarnjaroen W., Tangkijvanich P., Treeprasertsuk S., Thaimai P., Wasitthanasem R., Poovorawan Y., Komolmit P. Vitamin D-related gene polymorphism predict treatment response to pegylated interferon-based therapy in Thai	-	doi: 10.1186/s12876-017-0613-x.

	chronic hepatitis C patients. BMC Gastroenterol, 2017, vol. 17, no. 1, p. 54.		
59	Ton Tran H.T., Li C., Chakraborty R., Cairo C.W. NEU1 and NEU3 enzymes alter CD22 organization on B cells. Biophys. Rep. (N Y)., 2022, vol. 2, no. 3, e100064.	-	doi: 10.1016/j.bpr.2022.100064.
60	Wang J., Sadeghi C.A., Le L.V., Le Bouteiller M., Frock R.L. ATM and 53BP1 regulate alternative end joining-mediated V(D)J recombination. Sci. Adv., 2024, vol. 10, no. 31, e4682.	-	doi: 10.1126/sciadv.adn4682.
61	WEB-based GENE SeT AnaLysis Toolkit	-	URL: https://www.webgestalt.org/
62	Yang Y., Tu Z.K., Liu X.K., Zhang P. Mononuclear phagocyte system in hepatitis C virus infection. World Gastroenterol., 2018, vol. 24, no. 44, pp. 4962-4973.	-	doi: 10.3748/wjg.v24.i44.4962.

63	Yee L.J., Im K., Borg B., Yang H., Liang T.J. Virahep-C Study. Interleukin-6 haplotypes and the response to therapy of chronic hepatitis C virus infection. <i>Genes Immun.</i> , 2009, vol. 10, no. 4, pp. 365-372.	-	doi: 10.1038/gene.2009.26.
64	Yun M.H., Hiom K. Understanding the functions of BRCA1 in the DNA-damage response. <i>Biochem. Soc. Trans.</i> , 2009, vol. 37, pp. 597 - 604.	-	doi: 10.1042/BST0370597.
65	Zhao J., Dang X., Zhang P., Nguyen L.N., Cao D., Wang L., Wu X., Morrison Z.D., Zhang Y., Jia Z., Xie Q., Wang L., Ning S., El Gazzar M., Moorman J.P., Yao Z.Q. Insufficiency of DNA repair enzyme ATM promotes naive CD4 T-cell loss in chronic hepatitis C virus infection. <i>Cell Discov.</i> , 2018, vol. 4, no. 16.	-	doi: 10.1038/s41421-018-0015-4.

