

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

Н.П. Бабушкина¹, В.Е. Шаврак¹, И.А. Гончарова¹, Е.В. Белобородова²

¹ НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия

² ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия

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 пробы) 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 плейотропных эффектов генов белков репарации ДНК и на их вовлеченность в развитие ХВГС.

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

Адрес для переписки:

Бабушкина Надежда Петровна
634050, Россия, г. Томск, наб. р. Ушайки, 10,
НИИ медицинской генетики, Томский национальный
исследовательский медицинский центр РАН.
Тел.: 8 913 851-24-27.
E-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru

Contacts:

Nadezhda P. Babushkina
634050, Russian Federation, Tomsk, Ushaika emb., 10,
Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research
Medical Center of the Russian Academy of Sciences.
Phone: +7 913 851-24-27.
E-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru

Для цитирования:

Бабушкина Н.П., Шаврак В.Е., Гончарова И.А., Белобородова Е.В.
Полиморфизм генов белков систем репарации ДНК и его связь
с хроническим вирусным гепатитом С // Инфекция и иммунитет. 2025.
Т. 15, № 4. С. 649–663. doi: 10.15789/2220-7619-POD-17904

Citation:

Babushkina N.P., Shavrak V.E., Goncharova I.A., Beloborodova E.V.
Polymorphism of DNA repair system protein genes and its association
with chronic viral hepatitis C // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 4, pp. 649–663. doi: 10.15789/2220-
7619-POD-17904

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 of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

^b Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

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.

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

Введение

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

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

При изучении генетической компоненты ХВГС (как и других инфекционных заболеваний), особое внимание уделяется генам белков иммунной системы, хотя есть данные о вовлеченности и генов других белков. Например, известно об ассоциациях с предрасположенностью к ХВГС таких генов как *IFNG* [55], *ADAMDEC1*, *MMP3*, *ITGB5*, *KIAA1462*, *LIG1* [6]; с фиброзом — *TNF*, *IL4*, *IL4RA* [5, 7], *MICA* [54], *SERPINA1*, *HSD17B13* [16]; с рядом клинических параметров и количественных призна-

ков — *ABCA1* [30], *TNF*, *IL4* [2, 3]; с противовирусным ответом, ответом на лечение — *IL6* [63], *IL28B* [17, 29, 56, 57], *CXCL10* [57]; *DHCR7* [58]; со спонтанным клиренсом — *IL28B* [32]. К настоящему моменту в репозитории данных широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS (Genome-Wide Association Studies) Catalog) присутствуют данные о 77 ассоциациях, выявленных в 43 GWAS, проведенных в период с 2009 по 2024 гг. [34] (дата обращения — 12.03.2025 г.). Изученные гены вовлечены в такие процессы как процессинг и презентация антигенов (GO:0048002, GO:0002486, GO:0002476, GO:0002484, GO:0019882, GO:0002399, GO:0002503), сигналинг интерферона III и ответ на него (GO:0038196, GO:0071358, GO:0034342) (WebGESTALT [73], Enrichment method: ORA, Enrichment Categories: geneontology_Biological_Process). Если ответ на интерферон III относится к врожденному иммунитету, то презентация антигенов активизирует адаптивный иммунитет.

В процессах формирования адаптивного иммунного ответа непосредственное участие принимают продукты генов белков репарации ДНК. Так, например, в процессы переключения синтеза классов иммуноглобулинов (class switch recombination, CSR) осуществляет большое количество протеинов, в том числе белки NHEJ (репарация путем негомологичного соединения концов) — *MRE11*, *RAD50*, *NBN* [24, 39], *TP53BP1* [44, 49], мисматч-репарации — *MSH2*

и MLH1 [53], PMS2 [48, 53], гомологичной рекомбинации — ATM [47], BRCA1 [63]. В V(D) J-рекомбинацию (реаранжировку) вовлечены такие белки как ATM [18, 60], MRE11 [36], NBN [21, 36, 51], RAD50 [36], XRCC1 (эксцизионная репарация) [60], TP53BP1 [44, 60] и т. д. В процессы соматической гипермутации вовлечены все белки мисматч-репарации [19, 20, 31] и ATM [47] и т. д. Приведенный список, разумеется, далеко не исчерпывающий, но он позволяет понять, насколько велика вовлеченность белков репарации ДНК в адаптивный иммунный ответ. Соответственно, гены этих белков являются многообещающими кандидатами при изучении предрасположенности широкого спектра многофакторных заболеваний, и в первую очередь — инфекционных. Тем не менее для подобных исследований гены белков репарации ДНК привлекаются нечасто. Так, есть информация об ассоциациях APEX1 и XRCC1 с повышением риска заражения ВИЧ-1 и прогрессировании СПИДа [41, 42]; XRCC1 — с циррозом при вирусных гепатитах В и С [14, 50]; MRE11 — с повышением риска заражения ВИЧ-1 [42]; ERCC2 — с повреждениями печени в результате гепатита В [50].

Таким образом, для отдельных генов белков различных систем репарации ДНК уже было показано участие в патогенезе иммунозависимых патологий, тем не менее систематически таких исследований ранее не проводилось. В связи с этим, целью настоящей работы было изучение вовлеченности генов белков систем репарации ДНК в развитие хронического вирусного гепатита С.

Материалы и методы

Выборки для исследования сформированы из образцов ДНК биобанка «Биобанк населения Северной Евразии» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. В исследование включены 190 пациентов в возрасте от 16 до 73 лет (средний возраст обследованных составил $40,2 \pm 13,9$ лет), госпитализированных в отделение гастроэнтерологии ГУЗ Томской областной клинической больницы в период с 2003 по 2006 гг. (далее — группа ХВГС). Критерием включения являлось наличие маркеров ВГС в сыворотке крови. Морфологические и общеклинические исследования, оценка функционального состояния и синтетической активности печени были выполнены сотрудниками кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации (г. Томск). Популяционная выборка (далее — «контроль») представлена 344 образцами ДНК жителей г. Томска. Все обследованные индивиды этнически однородны и являются

преимущественно русскими (> 95%) г. Томска. От всех обследуемых получено информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом (протокол № 7 от 02.02.2004 г.).

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

Для анализа ассоциаций использовались стандартные статистические методы (χ^2 , OR с 95% доверительным интервалом). Анализ количественных признаков проводился в пакете Statistical10. Исследованные количественные признаки включали в себя данные клинкоморфологического исследования, характеризующие степень фиброза, биохимические показатели крови (уровни холестерина, железа, глюкозы, показатель тимоловой пробы, значение протромбинового индекса), а также характеризующие иммунный ответ уровни содержания нейтрофилов, лимфоцитов, иммуноглобулинов. Для анализа количественных признаков были использованы непараметрические критерии Манна–Уитни (при попарном сравнении показателей у носителей разных генотипов) и Краскела–Уоллеса (при оценке ассоциации маркера с показателем в целом). Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

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

Ассоциации генов белков систем репарации ДНК с ХВГС

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

Так, по rs1801516 в гене *ATM* аллель G (OR = 2,22; CI 95%: 1,43–3,46); $\chi^2 = 13,62$; $p = 0,0002$) и генотип GG (OR = 2,36; CI 95%: 1,44–3,87); $\chi^2 = 12,52$; $p = 0,0004$) предрасполагают к развитию ХВГС; генотип GA является протектив-

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')	Эндонуклеаза рестрикции Restriction endonuclease
TP53BP1	rs560191	F: 5'-GCGAACCTCTTTGCCCTA-3' R: 5'-GGCAGCTCAGTAGTGCAATCT-3'	Hinf I
NBN	rs1805800	F: 5'-TATGTAGTTTCGTGCGTTTGC-3' R: 5'-TTGAGACAGGTGGAAGTGGA-3'	Pci I
	rs709816	F: 5'-TCTGATGGAGTTGGTCTGCTG-3' R: 5'-GAGTTGCTTTCTTGGGATGG-3'	SfaN I
MRE11	rs473297	F: 5'-TTCCAAGGGTGTCTCTGA-3' R: 5'-GACTTAGGTATCAAGAAATCAGTATCTTGGGG-3' Fam — 5'-GTATCTTGGGGTTATGCCTAACTCT-3' — BHQ1 Hex — 5'-GTATCTTGGGGGTATGCCTAACTCT-3' — BHQ1	—
ATM	rs189037	F: 5'-CTGCTTGGCGTTGCTTCTTC-3' R: 5'-TGGAGTGAGGAGAGGGAGGA-3'	Mox20 I
	rs1801516	F: 5'-TTTAGCAGTATGTTGAGTTTATGGC-3' R: 5'-GGCAACTTTTATCTCCATTCCA-3' Fam — 5'-TTTACTCCAAGATACAAATGAATCATGGA-3' — BHQ1 Hex — 5'-TTTACTCCAAAATACAAATGAATCATGGA-3' — BHQ1	—
PMS2	rs1805321	F: 5'-GTCCTGAACCTCCTAGCCTC-3' R: 5'-GCTCTGTCCGTAGGGTCACT-3'	BstMA I
MLH1	rs1799977	F: 5'-ATAGTTTGCTGGTGGAGATA-3' R: 5'-ATGTGATGGAATGATAAACCC-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}		$\chi^2 = 0,011$ p = 0,918
	Аллель C Allele C	23,42 (89) {19,16–27,68}		23,91 (164) {20,72–27,1}		
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}		$\chi^2 = 0,003$ p = 0,959
	Аллель G Allele G	42,62 (156) {37,55–47,69}		42,67 (291) {38,96–46,38}		

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
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}		
	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}		$\chi^2 = 13,62$ p = 0,0002
rs1799977 (MLH1)	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}		$\chi^2 = 1,722$ p = 0,189
rs1805321 (PMS2)	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.

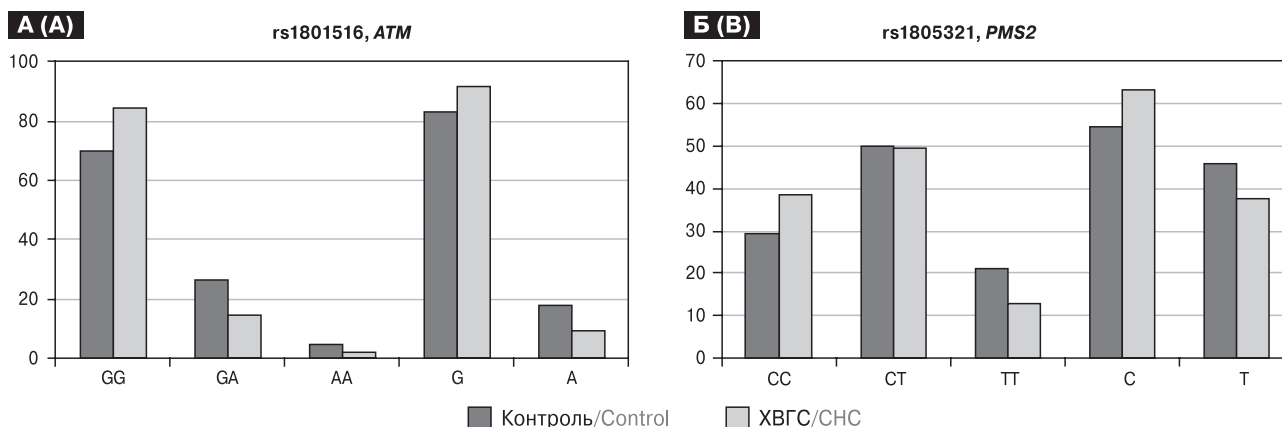


Рисунок. Частоты (в %) генотипов и аллелей ассоциированных с ХВГС вариантов

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

ным ($OR = 0,46$; $CI\ 95\%: 0,27-0,77$); $\chi^2 = 9,11$; $p = 0,003$) (рис.).

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

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

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

Морфологические показатели. Выявлены ассоциации rs1805800 в гене *NBN* с уровнем ней-

трофилов ($p = 0,041$ при сравнении генотипов СС и СТ) и rs1805321 в гене *PMS2* с уровнем фибробластов ($p = 0,018$) в воспалительном инфильтрате портальных трактов. С уровнем некроза гепатоцитов пограничной пластинки (слой гепатоцитов, окружающих портальный тракт) с гиперхромией ядер ассоциирован rs473297 в гене *MRE11* ($p = 0,007$).

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

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

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

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, р Kruskal–Wallace, p-value	Манна–Уитни, р Mann–Whitney, p-value	Генотипы (среднее±стандартное отклонение (n)) Genotypes (mean±SD (n))		
Биохимические показатели Biochemical indicators						
NBN rs1805800				CC	CT	TT
	Уровень холестерина Cholesterol level	p = 0,008	TT/CC, p = 0,043	3,79±0,75 (32)	4,24±0,98 (31)	3,16±0,65 (8)
			TT/CT, p = 0,004			
	Уровень глюкозы Glucose level	p = 0,041	CT/CC, p = 0,013	5,09±0,84 (66)	4,82±0,92 (70)	4,89±0,93 (14)
	Уровень железа Iron level	p = 0,010	TT/CC, p = 0,003 TT/CT, p = 0,007	19,47±10,18 (24)	17,93±9,85 (28)	9,56±5,64 (10)
NBN rs709816	Протромбиновый индекс Prothrombin index	p = 0,047	TT/CC, p = 0,015	92,90±12,37 (65)	95,25±13,51 (71)	99,80±10,16 (15)
				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)
			GG/AG, p = 0,007			
Тимоловая проба Thymol test	p = 0,024	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						
NBN rs1805800				CC	CT	TT
	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)

Окончание таблицы 3. Ассоциации с клинически значимыми количественными признаками ХВГС

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

Ген, SNP Gen, SNP	Признак Sign	Краскела–Уоллеса, p Kruskal–Wallace, p-value	Манна–Уитни, p Mann–Whitney, p-value	Генотипы (среднее±стандартное отклонение (n)) Genotypes (mean±SD (n))		
Морфологические показатели воспаления печени Morphological indicators of liver inflammation						
MRE11 rs473297	Уровень гепатоцитов пограничной пластинки с гиперхромией Hepatocyte level of the border plate with hyperchromia	p = 0,007	GT/GG, p = 0,006	GG	GT	
			TT/GT, p = 0,015			1,50±3,05 (23)
PMS2 rs1805321	Уровень фибробластов в воспалительном инфильтрате портального тракта Fibroblast levels in the inflammatory infiltrate of the portal tract	p = 0,018	TT/CC, p = 0,007	CC	CT	
			TT/CT, p = 0,008			32,11±31,31 (34)
Показатели врожденного иммунитета Indicators of innate immunity						
NBN rs1805800	Абсолютный уровень палочкоядерных нейтрофилов Absolute band neutrophil count	p = 0,034	CC/CT, p = 0,029	CC	CT	
			CC/TT, p = 0,042			0,16±0,12 (48)
MRE11 rs473297	Абсолютный уровень сегментоядерных нейтрофилов Absolute level of segmented neutrophils	p = 0,032	TT/GT, p = 0,023	GG	GT	
			TT/GG, p = 0,015			2,70±1,02 (27)
MLH1 rs1799977	Относительный уровень сегментоядерных нейтрофилов Relative level of segmented neutrophils	p = 0,019	GG/AA, p = 0,014	AA	AG	
			GG/AG, p = 0,004			45,59±11,78 (59)
	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			
			AG/AA, p = 0,006			

Ген, SNP Gen, SNP	Признак Sign	Краскела–Уоллеса, р Kruskal–Wallace, p-value	Манна–Уитни, р Mann–Whitney, p-value	Генотипы (среднее±стандартное отклонение (n)) Genotypes (mean±SD (n))		
Показатели адаптивного иммунитета до (1) или после (2) лечения Adaptive immunity indicators before (1) or after (2) treatment						
NBN rs1805800	Уровень CD4 ⁺ Т-хэлперов (1) CD4 ⁺ T-helper level (1)	p = 0,017	CC/CT, p = 0,009	CC	CT	TT
	Уровень IgG (2) IgG level (2)	p = 0,009	CC/CT, p = 0,034	14,58±5,23 (37)	12,41±4,78 (48)	9,03±3,91 (8)
			CC/TT, p = 0,005			
NBN rs709816	Относительный уровень Т-супрессоров (2) Relative level of T-suppressors (2)	p = 0,013	AA/GG, p = 0,027	AA	AG	GG
			AA/GG, p = 0,0006 AA/AG, p = 0,004	22,55±8,08 (18)	19,32±8,17 (31)	14,28±4,75 (14)
	Уровень IgG (2) IgG level (2)	p = 0,002		15,56±5,66 (27)	12,33±4,44 (50)	10,26±4,60 (17)
MRE11 rs473297	Относительный уровень Т-супрессоров (2) Relative level of T-suppressors (2)	p = 0,029	GT/TT, p = 0,008	GG	GT	TT
			GG/GT, p = 0,029	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		0,54±0,35 (27)	0,42±0,35 (59)	0,53±0,39 (30)
MLH1 rs1799977	Относительный уровень CD22 ⁺ В-лимфоцитов (1) Relative level of CD22 ⁺ B-lymphocytes (1)	p = 0,046	GG/GT, p = 0,018	AA	AG	GG
			GG/AA, p = 0,009 GG/AG, p = 0,004	18,83±5,67 (29)	15,90±8,57 (61)	17,60±6,86 (30)
	Уровень лимфоцитов (1) Lymphocyte level (1)	p = 0,010		41,05±13,68 (48)	38,88±12,24 (44)	54,57,00±13,66 (6)
PMS2 rs1805321	Относительный уровень CD22 ⁺ В-лимфоцитов (1) Relative level of CD22 ⁺ B-lymphocytes (1)	p = 0,009	AA/AG, p = 0,018 AA/GG, p = 0,025	CC	CT	TT
			TT/CC, p = 0,004 TT/CT, p = 0,035	55,25±12,22 (44)	51,34±12,85 (61)	44,14±13,26 (14)

Обсуждение

С ХВГС в нашем исследовании зарегистрированы ассоциации rs1801516 в гене *ATM* и rs1805321 в гене *PMS2*. Киназа *ATM*, помимо своего участия в процессах созревания Т- и В-лимфоцитов, чрезвычайно важна в патогенезе вирусного гепатита С. Во-первых, сигнальный путь *ATM* имеет важное значение для репликации РНК вируса гепатита С, в частности, показаны взаимодействия *ATM* с белками вирусного репликативного комплекса (сериновой протеазой NS3-4A) [15]. Во-вторых, считается, что регистрируемая при ХВГС дисфункция Т-лимфоцитов (апоптоз как зрелых, так и наивных Т-лимфоцитов в результате накопления нерепарированных двуцепочечных разрывов ДНК в клетке, и истощение их пулов) обеспечивается именно недостаточностью функциональной активности *ATM* [65]. Примечательно, что при этом регистрируется нормальный уровень экспрессии гена *ATM*, но нарушается его автофосфорилирование в положении Ser1981, необходимое для диссоциации димера на мономеры и активизации *ATM* в ответ на появление двуцепочечных разрывов ДНК [26, 65].

Неясно, может ли на фосфорилирование в положении Ser1981 оказывать влияние rs1801516, приводящий к аминокислотной замене Asp1853Asn, поскольку эти аминокислоты в белковой молекуле пространственно достаточно удалены друг от друга. Однако известно, что rs1801516 является eQTL-вариантом как для самого *ATM*, так и для близлежащих генов; показано снижение экспрессии гена *ATM* в зависимости от генотипа по rs1801516 (GG > GA > AA, $p = 6,94 \times 10^{-5}$) в клетках мышечного слоя пищевода [33]. Соответственно, у носителей аллеля А rs1801516 с ХВГС можно предположить наличие более выраженной дисфункции Т-лимфоцитов за счет такого дополнительного фактора как снижение уровня экспрессии гена *ATM*.

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

ХВГС является системным заболеванием, поскольку помимо печени он поражает и другие органы. Почти $\frac{3}{4}$ больных ХВГС имеют внепеченочные проявления, которые могут развиваться задолго до постановки диагноза [23]. Поэтому общеклинические биохимические параметры являются важными диагностическими признаками при ХВГС. Нами были выявлены ассоци-

ации двух изученных маркеров гена *NBN* с такими показателями как уровни холестерина, глюкозы, железа, ПТИ и тимоловая проба.

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

Одним из гистологических критериев хронического гепатита является воспалительно-клеточная инфильтрация [9], локализация инфильтрата является показателем активности ВГС. В частности, инфильтрат в портальных трактах свидетельствует о минимальной активности вируса [13]. Мы показали, что у носителей частых генотипов rs1805800 в гене *NBN* и rs1805321 в гене *PMS2* регистрируется наибольшее количество нейтрофилов и фибробластов (соответственно) в воспалительном инфильтрате портального тракта. С уровнем некроза гепатоцитов пограничной пластинки (слой гепатоцитов, окружающих порталь-

ный тракт) с гиперхромией ядер ассоциирован rs473297 в гене *MRE11*. Накопление ядер с гиперхромией с большой вероятностью указывает на активизацию регенерации печени как ответ на активный воспалительный процесс и некроз гепатоцитов [11].

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

Для трех изученных маркеров (rs1805800 (*NBN*), rs473297 (*MRE11*), rs1799977 (*MLH1*)) у пациентов с ХВГС зарегистрированы ассоциации с содержанием нейтрофилов. Нейтрофилы являются преобладающей фракцией циркулирующей крови, относятся к системе врожденного иммунитета. Нейтрофилы фагоцитируют патогенные микроорганизмы и продукты распада тканей организма. Кроме того, первыми достигая очага инфекции, нейтрофилы интенсивно генерируют активные формы кислорода и широчайший спектр цитокинов, осуществляя регуляцию иммунного ответа [22]. При ХВГС клетки врожденного иммунитета в целом (в том числе и нейтрофилы) создают регуляторный механизм, поддерживающий гомеостаз, в частности при хронических инфекциях именно нейтрофилы являются основными иммунорегуляторными клетками активного противовирусного ответа с участием IFN [22].

Уровень лимфоцитов в крови является важным диагностическим показателем, отображающим воспалительные процессы в организме. Для изученных полиморфных вариантов нами были зарегистрированы ассоциации с уровнями лимфоцитов в целом (rs1799977 в гене *MLH1*), CD4⁺ Т-лимфоцитов (rs1805800 в гене *NBN*) и CD3⁺ Т-лимфоцитов (rs1805321 в гене *PMS2*). CD3 рецептор присутствует на всех Т-лимфоцитах. CD3⁺ Т-лимфоциты осуществляют передачу сигналов в клетку, а также участвуют в стабилизации Т-клеточного рецептора на поверхности мембраны [40]. CD4⁺ Т-лимфоциты (Т-хелперы) помогают ограничить аутоиммунные реакции и поддерживать баланс между про- и противовоспалительной активностью. Когда патогены проникают в организм, CD4⁺ Т-лимфоциты активируются

и могут дифференцироваться в различные эффекторные лимфоциты и продуцировать соответствующие цитокины в соответствии с их различными функциями [40, 43]. С уровнем В-лимфоцитов ассоциированы варианты в двух генах: rs473297 в гене *MRE11* — с абсолютным и относительным уровнем CD22⁺; rs1799977 в гене *MLH1* — с относительным уровнем CD22⁺ (табл. 3). Рецепторы В-клеток (BCR) ответственны за распознавание антигена, что приводит к активации и пролиферации В-клеток в иммунном ответе [35, 59].

С показателями иммунного статуса после лечения зарегистрировано значительно меньше ассоциаций. Так, на относительный уровень Т-супрессоров показано влияние генотипов по rs709816 в гене *NBN* и rs473297 в гене *MRE11*. Т-супрессоры (Treg, регуляторные Т-лимфоциты) обеспечивают контроль силы и продолжительности иммунной реакции путем иммуносупрессии за счет синтеза IL-10 и трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) [12]. Наиболее низкие уровни IgG (на уровне нижней границы нормы) зарегистрированы у носителей более редких генотипов TT (rs1805800) и GG (rs709816) гена *NBN*. У носителей частых генотипов CC и AA (rs1805800 и rs709816 соответственно) они находятся близко к верхней границе нормы, хотя в целом, средние значения уровней IgG в группе ХВГС, находятся в пределах нормы (7–16 г/л [10]).

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

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании была изучена вовлеченность полиморфизма ряда генов белков систем репарации ДНК в патогенез хронического вирусного гепатита С. Выявлены ассоциации как непосредственно с развитием заболевания (rs1805321 в гене *PMS2* и rs1801516 в гене *ATM*), предположительно связанные с ослаблением иммунного ответа и хронизацией процесса, так и с рядом значимых для развития заболевания количественных признаков. Интересно, что с биохимическими показателями ассоциированы только два SNP в гене *NBN*, кодирующем один из бел-

ков репарации двуцепочечных разрывов ДНК. С остальными количественными признаками (морфологические характеристики, показатели иммунного ответа) ассоциации выявлены для маркеров и в гене *NBN*, и в генах *MRE11*, *MLH1*, *PMS2*. Не во всех случаях можно (даже предположительно) указать на потенциальный ме-

ханизм реализации выявленных ассоциаций, поскольку проанализированные гены редко изучаются при каких-либо патологиях, кроме онкологических. Однако наши исследования указывают на наличие плеiotропных эффектов генов белков репарации ДНК и их вовлеченность в развитие ХВГС.

Список литературы/References

1. Бабушкина Н.П., Гончарова И.А., Постригань А.Е., Кучер А.Н. Ген PMS2 ассоциирован с хроническим вирусным гепатитом С // Медицинская генетика. 2022. Т. 21, № 7. С. 19–23. [Babushkina N.P., Goncharova I.A., Postriгань A.E., Kucher A.N. The PMS2 gene is associated with HCVC. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*, 2022, vol. 21, no. 7, pp. 19–23. (In Russ.)] 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 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. Т. 3, № 115. С. 45–49. [Beloborodova E.V., Goncharova I.A., Beloborodova E.I., Purlik I.L., Kalacheva T.P., Akbasheva O.E., Rachkovskij M.I., Burkovskaja V.A. Immunogenetics and progression of chronic viral hepatitis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2015, vol. 3, no. 115, pp. 45–49. (In Russ.)]
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 E.I., Purlik I.L., Kalacheva T.P. Role of immunogenetics in progression of chronic viral hepatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*, 2014, no. 2, pp. 11–14. (In Russ.)]
4. Гепатит С // Всемирная организация здравоохранения, 2024. [Hepatitis C. World Health Organization, 2024. (In Russ.)] URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (17.07.2025)
5. Гончарова И.А., Белобородова Е.В., Фрейдин М.Б., Белобородова Э.И., Черногорюк Г.Э., Пузырев В.П. Генетические факторы подверженности к хронизации вирусного гепатита и фиброзу в печени // Молекулярная биология. 2008. Т. 42, № 2. С. 238–241. [Goncharova I.A., Beloborodova E.V., Frejdin M.B., Beloborodova E.I., Chernogorjuk G.E., Puzyrev V.P. Genetic factors of susceptibility to chronic viral hepatitis and liver fibrosis. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology*, 2008, vol. 42, no. 2, pp. 238–241. (In Russ.)]
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. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*, 2016, vol. 15, no. 12, pp. 29–36. (In Russ.)]
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 (IL4RA) 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 E.I., Puzyrev V.P. Association of the ile50Val polymorphism of the interleukin-4 receptor gene IL4RA with chronic viral hepatitis. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology*, 2005, vol. 39, no. 3, pp. 379–384. (In Russ.)]
8. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Биохимические анализы в клинике. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. 303 с. [Lifshic V.M., Sidel'nikova V.I. Biochemical analyses in clinic. 2nd ed. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2001. 303 p. (In Russ.)]
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. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki = Scientific Review. Medical Sciences*, 2016, no. 5, pp. 77–91. (In Russ.)]
10. Офицеров В.И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике. Методическое пособие. Кольцово: ЗАО «Вектор-Бест», 2005. [Oficerov V.I. Immunoglobulin G subclasses: possibilities of use in diagnostic practice. Methodological manual. Koltsovo: ZAO "Vektor-Best", 2005. (In Russ.)]
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 гепатопротектора Ремаксол на фоне острого алкогольного воздействия у крыс // Эффективная фармакотерапия. 2024. Т. 20, № 2. С. 26–29. [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 Remaxol in Cases of Acute Alcohol Damage in Rats. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2024, vol. 20, no. 2, pp. 26–29. (In Russ.)] doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-2-26-29
12. Трошина Е.А., Сениюшкина 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. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2019, vol. 65, no. 6, pp. 458–465. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl10304

13. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 5. С. 291. [Yakovenko E.P., Grigoriev P.Ya. Chronic liver diseases: diagnosis and treatment. *Russkij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal*, 2003, vol. 5, p. 291. (In Russ.)]
14. Almeida Pereira Leite S.T., Marques-Guimarães N., Silva-Oliveira J.C., Dutra-Souto F.J., Alves-dos-Santos R., Bassi-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. *Ann. Hepatol.*, 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. *J. Virol.*, 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 liver fibrosis and cirrhosis. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2019, vol. 28, no. 3, pp. 297–302. doi: 10.15403/jgld-168
17. Bochud P.Y., Bibert S., Kutalik Z., Patin E., Guernon 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. IL28B alleles associated with poor hepatitis C virus clearance protect against inflammation and fibrosis in patients infected with non-1 HCV genotypes. *Hepatology*, 2012, vol. 55, no. 2, pp. 384–394. doi: 10.1002/hep.24678
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., Sleekman B.P. ATM stabilizes DNA double-strand-break complexes during V(D)J recombination. *Nature*, 2006, vol. 442, no. 7101, 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, no. 8, 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 and end processing during class-switch recombination. *J. Exp. Med.*, 2012, vol. 209, no. 4, pp. 671–678. doi: 10.1084/jem.20111531
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 γ -H2AX. *Science*, 2000, vol. 290, no. 5498, 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 A.Y., Lauer G.M., Hachohen 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. doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.040
23. Desbois A.C., Cacoub P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: a contemporary review. *World J. Gastroenterol.*, 2017, vol. 23, 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, no. 8, pp. 808–813. doi: 10.1038/nsmb.1639
25. Douam F., Bobay L.M., Maurin G., Fresquet J., Calland N., Maise C., Durand 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. doi: 10.1128/JVI.02516-15
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 roles for ATM cellular function during DNA repair. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014, vol. 452, no. 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 cultured hepatocytes. *Gut*, 2010, vol. 59, no. 7, pp. 934–942. doi: 10.1136/gut.2009.192088
28. Elgretli W., Chen T., Kronfli N., Sebastiani G. Hepatitis C virus — lipid interplay: pathogenesis and clinical impact. *Biomedicines*, 2023, vol. 11, no. 2: 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. *J. Med. Virol.*, 2012, vol. 84, no. 5, pp. 747–755. doi: 10.1002/jmv.23259
30. Ferreira J., Bicho M., Serejo F. ABCA1 polymorphism R1587K in chronic hepatitis C is gender-specific and modulates liver disease severity through its influence on cholesterol metabolism and liver function: a preliminary study. *Genes (Basel)*, 2022, vol. 13, no. 11: 2095. doi: 10.3390/genes13112095
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. *Immunity*, 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 IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 2009, vol. 461, no. 7262, pp. 399–401. doi: 10.1038/nature08309
33. GTEx Consortium. GTExPortal — the genotype-tissue expression project data portal. *GTExPortal*, 2025. URL: <https://www.gt-exportal.org/home>
34. GWAS Catalog — The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies. 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, no. 3, 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, no. 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 advanced-stage HCCs. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 1: e84453. doi: 10.1371/journal.pone.0084453
39. Lahdesmaki A., Taylor A.M., Chrzanowska K.H., Pan-Hammarström Q. Delineation of the role of the MRE11 complex in class-switch recombination. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, no. 17, pp. 16479–16487. doi: 10.1074/jbc.M312796200
40. Li F., Qu H., Li Y., Liu J., Fu H. Establishment and assessment of a mortality-risk prediction model in patients with sepsis based on early-stage peripheral lymphocyte subsets. *Aging (Albany N. Y.)*, 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 progression in a northern Chinese MSM population. *Front. Genet.*, 2022, vol. 13: 861355. doi: 10.3389/fgene.2022.861355
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. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2019, vol. 74, no. 7, pp. 2009–2018. doi: 10.1093/jac/dkz132
43. Liu Y., Dong J., Zhang Z., Liu Y., Wang Y. Regulatory T cells: a suppressor arm in post-stroke immune homeostasis. *Neurobiol. Dis.*, 2023, vol. 189: 106350. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106350
44. Mirman Z., de Lange T. 53BP1: a DSB escort. *Genes Dev.*, 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. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 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. *PLoS Pathog.*, 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 in somatic hypermutation of VH, but is involved in the introduction of mutations in the switch μ region. *J. Immunol.*, 2003, vol. 170, no. 7, pp. 3707–3716. doi: 10.4049/jimmunol.170.7.3707
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, no. 11, 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, no. 1, pp. 235–239. doi: 10.1002/eji.200636789
50. Rybicka M., Woziwodzka A., Sznarkowska A., Romanowski T., Stalke P., Dręzewski 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. *Cancers (Basel)*, 2020, vol. 12, no. 11: 3295. doi: 10.3390/cancers12113295
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. *Mol. Cell. Biol.*, 2010, vol. 30, no. 22, 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. *J. Virol.*, 2012, vol. 86, no. 7, pp. 3723–3735. doi: 10.1128/JVI.06956-11
53. Schrader C.E., Edelmann W., Kucherlapati R., Stavnezer J. Reduced isotype switching in splenic B cells from mice deficient in mismatch-repair enzymes. *J. Exp. Med.*, 1999, vol. 190, no. 3, pp. 323–330. doi: 10.1084/jem.190.3.323
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. A variant in the MICA gene is associated with liver fibrosis progression in chronic hepatitis C through TGF- β 1-dependent mechanisms. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1: 1439. doi: 10.1038/s41598-018-35736-2
55. Sun Y., Lu Y., Li T., Xie L., Deng Y., Li S., Qin X. Interferon γ +874T/A polymorphism increases the risk of hepatitis virus-related diseases: evidence from a meta-analysis. *PLoS One*, 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 IFNL3 rs4803217 single-nucleotide polymorphism and clinical course of chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.*, 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 CXCL10 and DPP4 gene polymorphisms and a complementary role for unfavorable IL28B 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 predicts treatment response to pegylated interferon-based therapy in Thai chronic hepatitis C patients. *BMC Gastroenterol.*, 2017, vol. 17: 54. doi: 10.1186/s12876-017-0613-x

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: 100064. 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 J. 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. Interleukin-6 haplotypes and the response to therapy of chronic hepatitis C virus infection. *Genes Immun.*, 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. *Biochem. Soc. Trans.*, 2009, vol. 37, no. 4, 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. *Cell Discov.*, 2018, vol. 4: 16. doi: 10.1038/s41421-018-0015-4

Авторы:

Бабушкина Н.П., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия;

Шаврак В.Е., младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия;

Гончарова И.А., к.б.н., научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия;

Белобородова Е.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия.

Authors:

Babushkina N.P., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Shavrak V.E., Junior Researcher, Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Goncharova I.A., PhD (Biology), Researcher, Population Genetics Laboratory, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Beloborodova E.V., DSc (Medicine), Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 28.03.2025
Принята к печати 30.06.2025

Received 28.03.2025
Accepted 30.06.2025