

13. Mutation analysis of the *ATP7B* gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease / S.Vrabelova, O. Letocha, M. Borsky [et al] // *Molecular Genetics and Metabolism*. - 2005. - 86. P.277–285.

14. Population frequency and age of c.806C>T mutation in *CYB5R3* gene as cause of recessive congenital methemoglobinemia in Yakutia. / N.M. Galeeva, M.I. Voevoda, M.G. Spiridonova

[et al] // *Genetika*. - 2013. 49(4). – P.523-30. Russian. doi: 10.7868/s0016675813030065. PMID: 23866629.

15. Robinson, G. Congenital ocular blindness in children, 1945 to 1984 / G. Robinson, J. Jan, C. Kinnis. // *American Journal of Diseases of Children*. - 1987. - 141(12). –P.1321-1324. doi:10.1001/archpedi.1987.04460120087041

16. Separating the post-Glacial coancestry

of European and Asian Y chromosomes within haplotype R1a. / P.A Underhill, N.M. Myres, S. Rootsi [et al.] // *Eur J Hum Genet*. 2010. - 18(4). – P.479-484

17. Silent mutations in the phenylalanine hydroxylase gene as an aid to the diagnosis of phenylketonuria / L. Kalaydjieva, B. Dworniczak, C. Aulehla-Scholz [et al] // *J. Med. Genet*. - 1991.- 28. P.686-690.

Т.В. Борисова, В.Г. Пшенникова, Ф.М. Терютин,
А.В. Соловьев, Г.П. Романов, С.А. Федорова, Н.А. Барашков

ОЦЕНКА ВОЗРАСТА МУТАЦИИ С.1621С>Т Р.(GLN541*) В ГЕНЕ *FYCO1*, ОТВЕТСТВЕННОМ ЗА РАЗВИТИЕ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОЙ ВРОЖДЕННОЙ КАТАРАКТЫ, В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.02

УДК 575.1

Основной причиной врожденной или ювенильной катаракты с аутосомно-рецессивным типом наследования в Якутии является нонсенс-мутация с.1621С>Т р.(Gln541*) в 8-м экзоне гена *FYCO1*. Проведенные ранее исследования показали, что мутация с.1621С>Т р.(Gln541*) распространилась на территории Якутии в результате эффекта основателя. Первоначальная оценка среднего «возраста» мутации с использованием данных неравновесия по сцеплению трех STR-маркеров – D3S3685, D3S3582, D3S3561 - показала результат ~10,4±2,6 поколения (260±65,0 лет). В настоящем исследовании нами был использован другой подход определения «возраста» мутации с.1621С>Т р.(Gln541*), с помощью программного обеспечения DMLE+ 2.3 на основе анализа 25 SNP-маркеров. Рассчитанный DMLE+ 2.3 «возраст» мутации, с учетом 95%-ного доверительного интервала, варьирует от 25 до 67 поколений (от 625 до 1675 лет). Совокупные данные показывают, что мутация с.1621С>Т р.(Gln541*) могла возникнуть в период между IV и XVIII вв. с наиболее вероятным временем экспансии с XI в.

Ключевые слова: врожденная аутосомно-рецессивная катаракта, CTCT18, с.1621С>Т р.(Gln541*), ген *FYCO1*, якуты, эффект основателя, Восточная Сибирь.

The main cause of congenital or juvenile cataract with autosomal recessive inheritance in Yakutia is the c.1621C>T p.(Gln541*) nonsense mutation in the exon 8 of the *FYCO1* gene. Previous studies have shown that the c.1621C>T p.(Gln541*) mutation has spread to the territory of Yakutia as a result of the founder effect. The initial assessment of the average “age” of the mutation using the data of linkage disequilibrium for three STR markers: D3S3685, D3S3582 and D3S3561 showed a result of ~10.4 ± 2.6 generations (260 ± 65.0 years). In the present study, we used a different approach to determine the “age” of the c.1621C>T p.(Gln541*) mutation using the DMLE+ 2.3 software based on the analysis of 25 SNP markers. The calculated DMLE+ 2.3 “age” of the mutation, taking into account the 95% confidence interval, varies from 25 to 67 generations (from 625 to 1675 years). Comprehensive data show that the c.1621C>T p.(Gln541*) mutation could have occurred between the 4th and 18th centuries with the most likely time of expansion from 11th century.

Keywords: congenital autosomal recessive cataract, CTCT18, c.1621C>T p.(Gln541*), *FYCO1*, Yakuts, founder effect, Eastern Siberia.

Введение. Врожденная катаракта является одной из основных причин детской слепоты [20]. Известно, что от 8,3 до 25 % врожденной или ювениль-

ной катаракты передаются по наследству [7, 11, 16] по аутосомно-доминантному [20], реже по аутосомно-рецессивному и X-сцепленному типам [13, 20]. В популяции якутов врожденная, или ювенильная, катаракта с аутосомно-рецессивным типом наследования является одним из наиболее частых орфанных заболеваний и встречается с частотой 1 на 8257 чел. [22]. В связи с этим ранее нами были проведены исследования с целью поиска основной генетической причины аутосомно-рецессивной катаракты в Якутии. Полноэкзомный анализ позволил выявить новую нонсенс-мутацию с.1621С>Т р.(Gln541*) в 8-м экзоне гена *FYCO1* (NM_024513.3) [9]. Данная замена приводит к образованию преждевременного стоп-кодона р.(Gln541*) в функционально значимом домене Coiled-coil,

укорачивая полипептидную цепь белка *FYCO1* [9]. Среди исследованных пациентов с врожденной катарактой в Якутии у 86% пациентов (25 из 29) мутация с.1621С>Т р.(Gln541*) была обнаружена в гомозиготном состоянии. С учетом весомого вклада (86%) мутации с.1621С>Т р.(Gln541*) в этиологию данного заболевания на территории Якутии был проведен анализ гаплотипов мутантных хромосом с использованием 6 STR-маркеров. Результаты исследования показали единство происхождения всех исследованных мутантных хромосом, что указывает на распространение мутации с.1621С>Т р.(Gln541*) на территории Якутии в результате эффекта основателя. Филогенетический анализ выявил наибольшее разнообразие гаплотипов в центральной субпопуляции якутов,

Ин-т естествен. наук СВФУ им. М.К. Аммосова: **БОРИСОВА Туяра Валерьевна** – аспирант, borisovvatv96@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5019-067X, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – м.н.с., ORCID: 0000-0002-2936-5818, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., ORCID: 0000-0002-6952-3868.

ЯнЦ КМП: **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с., ORCID: 0000-0001-6866-9462, **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-8659-0886, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., ORCID: 0000-0002-6984-7934, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., н.с. ИГИИПМНС СО РАН, ORCID: 0000-0003-0914-3609.

что свидетельствует о начале распространения мутантных хромосом на территории Якутии с Лено-Амгинского междуречья [9]. Частота гетерозиготного носительства данной мутации в популяции якутов составила 7,9%, у эвенов – 2,0, эвенков – 1,7%, в популяциях русских, юкагир, долган и чукчей этот вариант отсутствовал.

Ранее оценка «возраста» мутации была проведена с помощью метода, описанного в работе N. Risch и соавт. [12]. Для определения «возраста» мутации были использованы данные неравновесия по сцеплению трех STR-маркеров: D3S3685, D3S3582, D3S3561 (~6,3 Mb). Данный метод дает оценку «возраста» отдельно для каждого исследуемого маркера и основан на подходе «генетических часов» [14]. Средний «возраст» мутации с.1621C>T p.(Gln541*) в популяции якутов составил $\sim 10,4 \pm 2,6$ поколения (260 \pm 65,0 лет), что указывало на время начала экспансии мутантных хромосом в XVIII в. [9] и соответствовало времени появления в Якутии первых русских землепроходцев, однако результаты скрининга указывали на отсутствие данной мутации в популяции русских. С целью уточнения полученных ранее данных в настоящей работе мы применили другой подход к оценке «возраста» мутации с.1621C>T p.(Gln541*) – использовали программное обеспечение DMLE+ 2.3 [19], которое позволяет осуществить расчеты на основе анализа неравновесия по сцеплению нескольких генетических маркеров.

Материалы и методы исследования. Исследуемую выборку состави-

ли образцы ДНК 24 пациентов якутов с врожденной катарактой, у которых была обнаружена мутация с.1621C>T p.(Gln541*) в гене *FYCO1* в гомозиготном состоянии. Контрольную выборку составили образцы ДНК 22 здоровых якутов.

Оценка «возраста» мутации с.1621C>T p.(Gln541*) в гене *FYCO1* с помощью DMLE+ 2.3

Программа DMLE+ 2.3 позволяет сделать вывод о «возрасте» мутации (в поколениях) на основе наблюдаемого неравновесия по сцеплению нескольких генетических маркеров, с использованием алгоритма Монте-Карло по схеме цепи Маркова [19]. Для корректной оценки «возраста» мутации с использованием программного обеспечения DMLE+2.3 необходимо рассчитать долю мутантных хромосом в выборке (proportion of population sampled) и темпы роста населения (population growth rate, d). Доля мутантных хромосом в выборке была рассчитана на основе частоты гетерозиготного носительства мутации с.1621C>T p.(Gln541*). Поскольку точная численность якутов известна только со времен Первой всеобщей переписи населения в Российской империи 1897 г. [4], было недостаточно данных для расчёта темпов роста населения. В связи с этим нами был применен параметр темпа роста населения $d=0,085$, использованный в работе B. Rannala и J. Reeve [18] для оценки возраста мутации в гене *SLC26A2* в финской популяции, которая, предположительно, так же как и якутская, произошла от небольшой по чис-

ленности предковой популяции [15].

Результаты и обсуждение. В результате сравнения частоты аллелей двух выборок индивидов с использованием критерия χ^2 было выделено 25 SNP-маркеров (69,851 kb) для дальнейшего анализа. Мы рассчитали ожидаемое количество гомозигот в популяции якутов (0,3%) по известной частоте гетерозиготных носителей мутации с.1621C>T p.(Gln541*), которое составляет 7,9 % [9], и определили долю мутантных хромосом в выборке – 0,05. Средний «возраст» мутации с.1621C>T p.(Gln541*) в гене *FYCO1* при доле мутантных хромосом в выборке 0,05 был оценен в 38 поколений (950 лет), с учетом 95% ДИ «возраст» находится в пределах 25-67 поколений (от 625 до 1675 лет) (рис. 1, а).

Чтобы оценить точность расчета «возраста» мутации и выявить возможные погрешности, мы использовали еще два значения доли мутантных хромосом в выборке – 0,04 и 0,06 (рис. 1, б, в). Если предполагаемая доля мутантных хромосом ниже вычисленной и равна 0,04, средний «возраст» мутации – 39 поколений (975 лет), с учетом 95% ДИ составляет от 28 до 72 поколений (от 700 до 1800 лет) (рис. 1, б). Если доля мутантных хромосом выше вычисленной и равна 0,06, «возраст» мутации равен 37 поколениям (925 лет), а при 95% ДИ составляет 23–66 поколений (от 575 до 1650 лет) (рис. 1, в). Таким образом, изменение значения доли мутантных хромосом в выборке незначительно повлияло на конечную оценку.

Полученная в настоящем исследе-

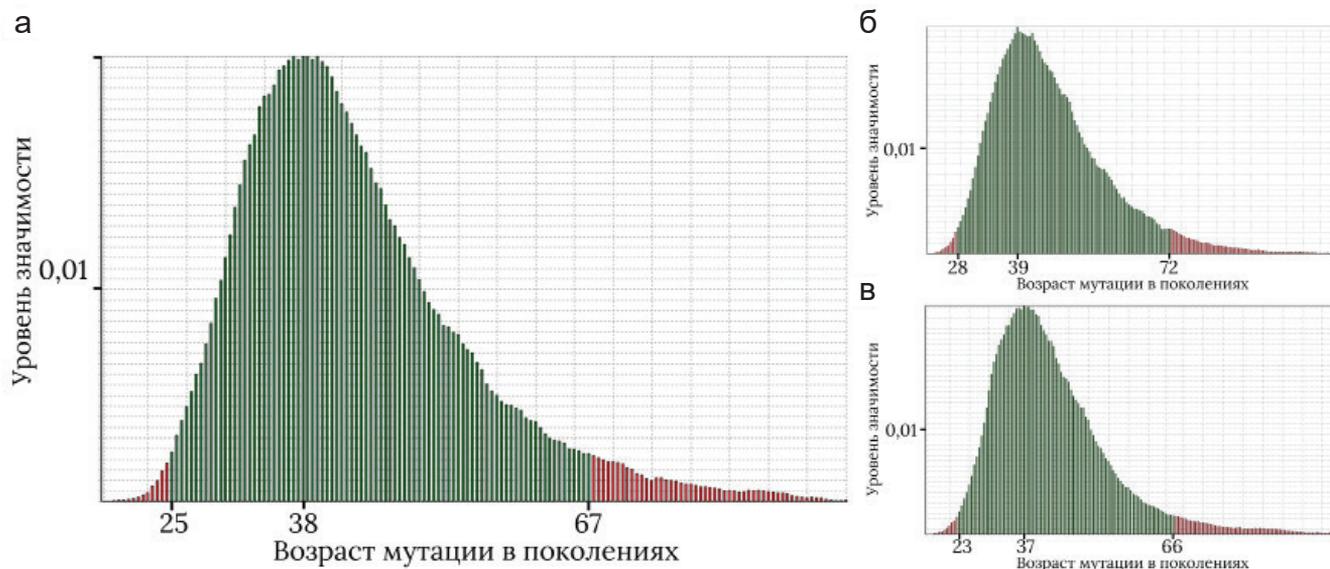


Рис. 1. Оценка «возраста» мутации с.1621C>T p.(Gln541*) в гене *FYCO1* с помощью программы DMLE+ 2.3 [19]: а – «возраст» мутации при доле мутантных хромосом в выборке 0,05; б – при 0,04; в – при 0,06

Сравнение результатов оценки возраста мутации с.1621C>Т р.(Gln541*) в гене *FYCO1*

Метод	Маркер	Возраст мутации (в поколениях)	Среднее значение возраста (в поколениях)	Автор
по Risch et al., 1995 [12]	D3S3685	185 (~ 7,4)	260 ± 65,0 (10,4±2,6)	[9]
	D3S3582	317,5 (12,7)		
	D3S3561	277,5 (11,1)		
DMLE+ 2.3 [19]	25 SNP-маркеров (69.851 kb)	625 – 1675 (25-67)	950 (38)	[Данная работа]

довании оценка среднего «возраста» мутации с.1621C>Т р.(Gln541*) по 25 SNP-маркерам (~950 лет), значительно превышает результат предыдущего исследования (260±65,0 лет), где был использован метод расчета по 3 отдельным STR-маркерам (таблица). Оба этих подхода применяются в генетических исследованиях и ни один из них не может считаться более достоверным, однако исследование M. Clendenning et al. [17] показало, что модель для оценки неравновесия по сцеплению, используемая программным обеспечением DMLE+ 2.3 [19], может быть более эффективной для определения происхождения относительно «молодых» мутаций в популяции с быстрым темпом роста населения, в сравнении с методом, который дает отдельную оценку возраста для каждого маркера [12]. Возможно, подход с применением DMLE+ 2.3 является более корректным для якутской популяции.

Ранее проведенная оценка «возраста» мутации с.1621C>Т р.(Gln541*) в ~260 лет указывала на распространение данной мутации в период освоения Восточной Сибири русскими землепроходцами. Однако учитывая отсутствие данной мутации в популяции русских и наибольшую частоту гетерозиготного

носительства среди якутов (7,9 %) [9], более вероятным будет предположить связь данной мутации с предками якутов и принять более раннюю оценку в ~260 лет как нижний порог «возраста» мутации. Таким образом, оценку максимального значения в 1675 лет, полученную в данном исследовании, можно считать верхним пределом «возраста» мутации. Если принять оба результата оценки «возраста», то время появления мутации находится в пределах IV–XVIII вв. н.э. (рис. 2).

По мнению археолога А.И. Гоголева, физические и языковые особенности тюркоязычных предков якутов оформились в Прибайкалье с VI по X в., затем в XIII в. якуты переселились в долину среднего течения р. Лена [3]. Согласно А.Н. Алексееву, южные предки саха проникли на территорию Якутии гораздо раньше – еще в первой половине I тыс. н.э. и к X – XI вв. предками якутов были освоены значительные территории Приленья [1, 2]. По генетическим данным, время дивергенции N3-линий Y-хромосомы якутов, рассчитанное на основе микросателлитного разнообразия, указывает на первичное увеличение численности предковой популяции в ~IV в., за которым начиная с XI в. последовала вторичная экспансия [8].

Таким образом, временной отрезок IV–XVIII вв. н.э. полностью соответствует времени формирования якутского народа, согласно А.Н. Алексееву, начиная с проникновения отдельных групп южных скотоводческих племен на территорию Якутии в III–IV вв. [6]. При этом среднее значение возраста мутации ~950 лет совпадает с появлением в X–XI вв. на территории Якутии (в Намцах и Усть-Алдане) памятников кулун-атахской археологической культуры, непосредственно связываемой с предками якутов [2].

Выводы. Полученные результаты оценки «возраста» мутации с.1621C>Т р.(Gln541*) в гене *FYCO1* показывают, что данная мутация возникла в период между IV и XVIII в. с наиболее вероятным временем экспансии ~950 лет назад. Общий период возникновения мутации с.1621C>Т р.(Gln541*) с IV по XVIII в. охватывает время формирования народа саха [1, 2]. Учитывая ранее полученные данные о частоте гетерозиготного носительства мутации среди различных популяций, проживающих на территории Якутии, мы можем предположить ее первоначальное возникновение среди тюркоязычных предков якутов, связанных с кулун-атахской археологической культурой (X – XVI вв.).

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2020-0016), а также при поддержке гранта РФФИ № 19-34-60023.

Литература

1. Алексеев А.Н. Древняя Якутия: железный век и эпоха средневековья / А.Н. Алексеев, отв. ред. В.Е. Ларичев; – Новосибирск: Институт археологии и этнографии Сибирского отделения Российской академии наук, 1996. – 95 с. – История и культура Востока Азии. – ISBN 5-7803-0008-9.

Alekseev A.N. Ancient Yakutia: The Iron Age and the era of the Middle Ages. - Novosibirsk: Institute of Archeology and Ethnography of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 1996. - 95 p. – ISBN 5-7803-0008-9.

2. Алексеев А.Н. Формирование якутского народа / А.Н. Алексеев, Р.И. Бравина // Исто-

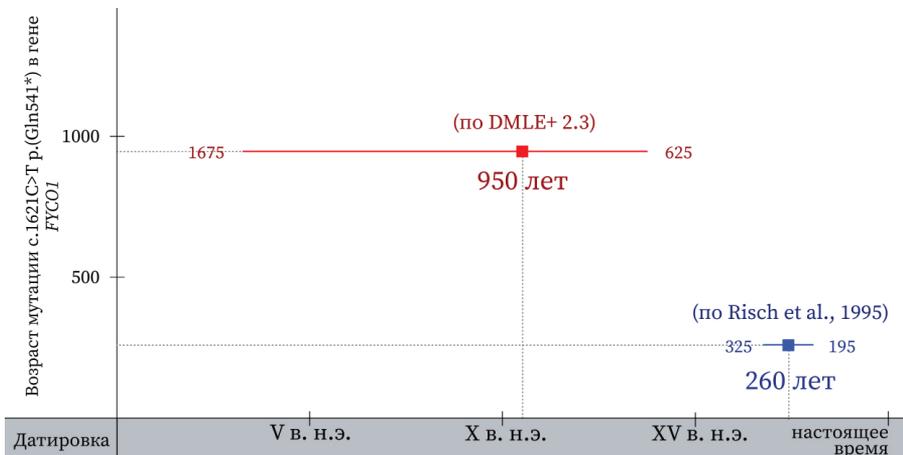


Рис. 2. «Возраст» мутации с.1621C>Т р.(Gln541*) в гене *FYCO1*, оцененный с помощью двух методов: красным обозначен «возраст» мутации, оцененный с помощью программы DMLE+ 2.3 [19], синим – «возраст», оцененный с помощью метода оценки по одному маркеру [12] в работе [9]

рия Якутии: в 3 т. – Новосибирск: Новосибир. филиал ФГУП "Академический научно-издательский и книгораспространительский центр "Наука", 2020. – Т.1. – С. 223-230.

Alekseev A. N. Formation of the Yakut people / A.N. Alekseev, R.I. Bravina // History of Yakutia: in three volumes. - Novosibirsk: Novosibirsk branch of the Federal State Unitary Enterprise "Academic Scientific Publishing and Book Distribution Center "Nauka", 2020. - V.1. - P. 223-230.

3. Гоголев А.И. Археологические памятники Якутии позднего средневековья (XIV - XVIII вв.) / А.И. Гоголев. - Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1990. - 188 с. - ISBN 5-7430-0077-8.

Gogolev A.I. Archaeological monuments of Yakutia in the late Middle Ages (XIV-XVIII centuries). - Irkutsk: Irkut Publishing House. un-ta, 1990. - 188 p. - ISBN 5-7430-0077-8.

4. Первая всеобщая перепись населения Российской империи 1897 года / Под ред. Н.А. Троицкого. - СПб.: Изд. Центр. Стат. комитета М-ва внутр. дел, 1897 - 1905.

The first general census of the population of the Russian Empire in 1897 / Ed. N.A. Troitsky. - St. Petersburg: Ed. Center. Stat. Committee of Ministry of Interior, 1897 - 1905.

5. Федорова С.А., Генетическая история народов Якутии и наследственно-обусловленные болезни / С.А. Федорова, Э.К. Хуснутдинова. – Новосибирск: Наука, 2015. – 328 с. – ISBN 978-5-02-038663-1.

Fedorova S.A., Genetic history of the peoples of Yakutia and hereditary diseases / S.A. Fedorova, E.K. Khusnutdinov. - Novosibirsk: Nauka, 2015. - 328 p. - ISBN 978-5-02-038663-1.

6. Фишер И.Э. Сибирская история с самого открытия Сибири до завоевания сий земли Российским оружием / И.Э. Фишер. - СПб.: Имперская академия наук, 1774. 632 с.

Fisher I.E. Siberian history from the very discovery of Siberia to the conquest of these lands by Russian weapons / I.E. Fisher. - St. Petersburg: Imperial Academy of Sciences, 1774. 632 p.

7. A nationwide Danish study of 1027 cases of congenital/infantile cataracts: etiological and clinical classifications / B. Haargaard, J. Wohlfahrt, H.C. Fledelius [et al.] // Ophthalmology. 2004;111(12):2292-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.06.024.

8. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia / S.A. Fedorova, M. Reidla, E. Metspalu [et al.] // BMC evolutionary biology. 2013. 13:127. doi: 10.1186/1471-2148-13-127.

9. Autosomal recessive cataract (CTRCT18) in the Yakut population isolate of Eastern Siberia: a novel founder variant in the FYCO1 gene / N.A. Barashkov, F.A. Konovalov, T.V. Borisova [et al.] // Eur J Hum Genet. 2021;29(6):965-976. doi: 10.1038/s41431-021-00833-w.

10. Estimating the age of the p.Cys433Arg variant in the MYOC gene in patients with primary open-angle glaucoma / A.M. Marques, G. Ananina, V.P. Costa [et al.] // PLoS One. 2018;13(11):e0207409. doi: 10.1371/journal.pone.0207409.

11. François J. Genetics of cataract // Ophthalmologica. 1982;184(2):61-71. doi: 10.1159/000309186.

12. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population / N. Risch, D. Leon, L. Ozelius [et al.] // Nat Genet. 1995(9):152-159. https://doi.org/10.1038/ng0295-152

13. Hejtmancik J.F. Congenital cataracts and their molecular genetics. Semin Cell Dev Biol. 2008;19(2):134-49. doi: 10.1016/j.sem-cdb.2007.10.003.

14. Labuda D., Zietkiewicz E., Labuda M. The genetic clock and the age of the founder effect in growing populations: a lesson from French Canadians and Ashkenazim. Am J Hum Genet. 1997;61(3):768-71.

15. Linkage disequilibrium mapping in isolated founder populations: diastrophic dysplasia in Finland / J. Hästbacka, A. de la Chapelle, I. Kaitila [et al.] // Nat Genet. 1992;2(3):204-211. doi:10.1038/ng1192-204

16. Merin S. Inherited eye diseases. New York: Marcel Dekker Inc.;1991:86-120.

17. Origins and prevalence of the American Founder Mutation of MSH2. M. Clendenning, M.E. Baze, S. Sun [et al.] // Cancer Res. 2008;68(7):2145-53. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6599.

18. Rannala B., Reeve J.P. Joint Bayesian estimation of mutation location and age using linkage disequilibrium. Pac Symp Biocomput. 2003;526-534. doi:10.1142/9789812776303_0049.

19. Reeve J.P., Rannala B. DMLE+: Bayesian linkage disequilibrium gene mapping. Bioinformatics. 2002;18(6):894-5. doi: 10.1093/bioinformatics/18.6.894.

20. Robinson G.C., Jan J.E., Kinnis C. Congenital Ocular Blindness in Children, 1945 to 1984. Am J Dis Child. 1987;141(12):1321-1324. doi:10.1001/archpedi.1987.04460120087041

21. Shiels A, Bennett T.M., Hejtmancik J.F. Cat-Map: putting cataract on the map. Mol Vis. 2010;16:2007-15.

22. The structure and diversity of hereditary pathology in Sakha Republic (Yakutia). L. Tarskaia, R. Zinchenko, G. Elchinova [et al.] // Russ J Genet. 2004;40:1264-72. https://doi.org/10.1023/B:RUGE.0000048669.22362.1c.

О.М. Заморщикова, С.С. Слепцова, Н.Р. Максимова, А.Л. Данилова, С.С. Слепцов, Л.И. Петрова

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНА БОЛЬНЫХ С HDV- ИНФЕКЦИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/УМЖ.2022.80.03

УДК 616.36-002.2

Проведен анализ частоты встречаемости полиморфизмов *rs8105790* гена *IFNL3*, *rs368234815* гена *IFNL4*, *rs1831583* гена *IFNA1* среди этнической группы якутов, здоровых и больных хроническим вирусным гепатитом D, проживающих на территории Республики Саха (Якутия). HDV-инфекцией преимущественно страдают люди молодого трудоспособного возраста с быстрым формированием цирроза печени. Высокая репликативная активность вируса HDV сопровождается подавлением HBV, но с нарастанием тяжести фиброза и формированием осложнений наблюдается микст-репликация вирусов гепатита B и D. По результатам проведенного генетического исследования, риск развития тяжелого фиброза при HDV достоверно выше у носителей ΔG-аллеля полиморфизма *rs368234815* гена *IFNL4* и носителей C-аллеля полиморфизма *rs1831583* гена *IFNA1*.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, полиморфизм генов, HDV, *IFNL3*, *IFNL4*, *IFNA1*, Якутия.

Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЗАМОРИКОВА Ольга Михайловна** – аспирант, olya-botty@mail.ru, **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., гл.н.с., руковод. НИЛ «Молекулярная медицина и генетика человека», **ДАНИЛОВА Анастасия Лукинична** – к.б.н., с.н.с. НИЛ «Молекулярная медицина и генетика человека», **СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович** – к.б.н., доцент; с.н.с. ЯНЦ КМП, **ПЕТРОВА Любовь Иннокентьевна** – к.м.н., доцент.

Analysis of the frequency of occurrence of polymorphisms *rs8105790* of the *IFNL3* gene, *rs368234815* of the *IFNL4* gene, *rs1831583* of the *IFNA1* gene in healthy people and patients with chronic viral hepatitis D among the ethnic group of Yakuts living on the territory of the Republic of Sakha (Yakutia) was conducted. The high replicative activity of the HDV virus in 74.1% of cases is accompanied by suppression of HBV, but with an increase in the severity of fibrosis and the formation of cirrhosis and liver cancer, there is observed simultaneous replication of hepatitis B and D viruses. According to the data obtained, the risk of developing severe fibrosis in HDV is 1.7 times higher in carriers of the ΔG-allele of the *rs368234815* polymorphism of the *IFNL4* gene (OR=1.784; 95% CI 0.642–4.959) and 1.8 times higher in the carriers of the C-allele of the *rs1831583* polymorphism of the *IFNA1* gene (OR= 1.818; 95% CI 0.340–9.713).

Keywords: chronic hepatitis, liver cirrhosis, gene polymorphism, HDV, *IFNL3*, *IFNL4*, *IFNA1*.