

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. Тройницкого. – 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. Troinitsky. – 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. Fedelius [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.semcdb.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/YMJ.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 В 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:
ЗАМОРЩИКОВА 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*.

Введение. Хронический вирусный гепатит D (ХГД) вызывается вирусом гепатита D, характеризуется преимущественно прогрессирующим течением с быстрым развитием цирроза печени (ЦП), чем гепатиты другой этиологии [1,4,5,10].

Республика Саха (Якутия) относится к числу регионов с высоким уровнем распространенности парентеральных вирусных гепатитов [3,8]. Проводимый ежегодный мониторинг заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в РС (Я) показывает превышение показателей заболеваемости по Российской Федерации.

Из 14 975 пациентов, состоящих на учете в электронном регистре «Хронические вирусные гепатиты в РС (Я)» (hepreg.ru), на долю гепатита D приходится 7,8% (1176 чел.) от общего числа всех гепатитов, при этом HDV-инфекция встречается у 40,8% лиц с циррозом печени и у 38,5% с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Хроническая HDV-инфекция чаще выявляется у трудоспособного населения коренной национальности. Высокая циррозогенность HDV-инфекции с развитием тяжелых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и смерти, требует углубленного изучения причин развития фиброза печени, обусловленного этим вирусом.

Механизмы генетической predispositionности к хронизации HDV-инфекции до настоящего времени не выяснены. Роль нуклеотидных полиморфных вариантов генов интерферонов I (*IFNA1*) и III типов (*IFNL3*, *IFNL4*) [2] в патогенезе вирусных гепатитов активно изучается и обусловлена связыванием с рецепторами клеток, а также участием на процесс размножения вируса внутри клетки [14]. Проводится много исследований, доказывающих генетическую детерминированность развития хронического течения гепатита при HBV и HCV-инфекциях [11,16]. Несмотря на актуальность генетических предикторов в изучении развития хронической HDV-инфекции, до настоящего времени не было проведено молекулярно-генетических исследований у азиатской этнической группы на территории России.

Цель исследования - анализ частоты встречаемости полиморфизмов *rs8105790* гена *IFNL3*, *rs368234815* гена *IFNL4*, *rs1831583* гена *IFNA1* у здоровых и больных лиц с хроническим вирусным гепатитом D среди этнической группы якутов, проживающих на территории Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. В качестве биоматериала для исследований полиморфизма генов *IFNL3* (*rs8105790*), *IFNL4* (*rs368234815*), *IFNA1* (*rs1831583*) использованы образцы цельной периферической крови. Отбор биоматериала выполнен на базах инфекционного отделения ГБУ РС (Я) «ЯРКБ» (главный врач к.м.н. Васильев Н.Н.) и инфекционного отделения Клиники СВФУ (директор к.м.н. Аммосов В.Г.) в период с 2020 по 2022 г. Молекулярно-генетические исследования проведены в научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Клиники Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Исследование одобрено локальным этическим комитетом университета, соответствует этическим принципам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013).

В клиническую группу вошли 157 пациентов этнической группы якутов с установленной HDV-инфекцией, 71 мужчина и 86 женщин в возрасте от 22 до 77 лет, средний возраст $48 \pm 10,5$ лет, постоянно проживающих на территории Республики Саха (Якутия). При этом пациенты до 44 лет составили 47%, до 59 лет – 41 и 60 лет и старше – 12%. Для сравнения с частотой встречаемости выбранных полиморфизмов отобрано 160 практически здоровых лиц этнической группы якутов, 75 мужчин и 85 женщин, в возрасте от 20 до 75 лет, средний возраст $49 \pm 12,7$ года.

Изучены демографические характеристики пациентов (пол, возраст, место проживания), форма заболевания гепатита D (гепатит, цирроз, рак). Этническая группа определена по данным анкетного опроса. Проведены общеклинические, серологические и молекулярно-биологические методы исследования вирусов гепатита B и D. Диагностика и оценка стадии цирроза печени проведена по балльной шкале в соответствии с классификацией Child-Pugh и шкале выживаемости MELD. Диагноз устанавливался на основании клинико-лабораторных данных и результатов УЗИ, КТ и МРТ органов брюшной полости и фиброэластометрии печени. Диагностика и стадия ГЦП осуществлена по системе TNMB в соответствии с Барселонской классификацией.

Выделение ДНК из периферической крови было проведено с помощью коммерческого набора ООО «Евроген» (г. Москва, Россия). Для проведения молекулярно-генетического исследова-

ния использованы наборы для генотипирования TagMan SNP Genotyping Assays Applied Biosystems («Thermo Scientific», США). Амплификацию проводили на амплификаторе в режиме «реального времени» CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System («BioRad», США).

Обработка данных проведена с использованием статистических критериев с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0. Для сравнения средних использован Т-критерий независимых выборок (ДИ=95%; $p > 0.05$). Распределение генотипов по исследованным полиморфизмам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частоты аллелей между различными группами, как больных, так и здоровых, использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. Результаты считались значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Распределение по нозологическим формам группы исследуемых выявило, что у 36,9% (58) пациентов хронический гепатит D был без тяжелого фиброза, у 63,1% (99) больных гепатит D был в стадии ЦП, в том числе с гепатоцеллюлярной карциномой у 15 чел.

При изучении эпидемиологического анамнеза клинической группы установлено, что у 46,5% пациентов имеется факт оперативного вмешательства, об эндоскопических и других инвазивных медицинских вмешательствах упомянули 44,6% пациентов. Не исключают инфицирование HDV-инфекцией через переливание крови 33,1% обследуемых, случаи внутрисемейных контактов наблюдались в 32,1% случаев. Донорство в анамнезе отмечено у 2,3 %, возможный половой путь передачи у 5,3% больных. Перенесенный острый вирусный гепатит в анамнезе зарегистрирован у 39,5%. Стаж заболевания составил $19,2 \pm 11,7$ года, время от момента инфицирования вирусом гепатита D до формирования цирроза печени равно в среднем 6,5 года.

Клинические симптомы у большинства больных HDV-инфекцией проявлялись астеническим синдромом в 100% случаев, кожными проявлениями в виде телеангиоэктазий и пальмарной эритемы в 72,6%, тяжестью в правом подреберье в 68,8% случаев. Кровоточивость десен, носа, в том числе эпизоды кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода наблюдались у 54,1% больных, желтуха у 46,5, отечный синдром, в том

числе асцит, – у 40,8, спленомегалия – у 44,0 и на боли в суставах жаловались 41,4% больных. Среди наиболее частых сопутствующих заболеваний у пациентов были болезни желудочно-кишечного тракта – 45,2%, сердечно-сосудистой системы – 21,0, эндокринной – 11,5 и мочеполовой систем – 18,5% случаев.

В биохимических анализах больных ХГД (n=157) выраженный цитоллиз клеток наблюдался у пациентов в стадии цирроза печени. Уровень сывороточных аминотрансфераз выявил 2,5-кратное превышение АЛТ ($p<0,000$) при начальных проявлениях цирроза, также 3-кратное повышение активности АСТ ($p<0,000$) и 4-кратное нарастание уровня фракций билирубина ($p<0,000$) выявлено при декомпенсированных формах цирроза печени. Прогностически неблагоприятным фактором течения тяжелого фиброза печени стало достоверно значимое повышение уровня альфа-фетопротеина ($p<0,000$) у данной группы.

Проведенные ранее исследования по изучению заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В, С и D в регионе выявляют прямую зависимость частоты возникновения ГЦК у данной категории больных от уровня заболеваемости [9]. Наиболее агрессивное течение выявляют у пациентов с хронической HDV-инфекцией, особенностью которого является микст-репликация вирусов HBV и HDV [6]. При исследовании репликативной активности методом ПЦР (n=157), моно-репликация HDV выявлена у 101 чел., микст-репликация HDV у 51, у 5 исследуемых репликации не было. В группе ХГД без цирроза печени преобладала моно-репликация 74,1%, микст-репликация составила 19,6%, без репликации были 6,3% больных. В группе лиц с HD-циррозом печени микст-репликация наблюдалась в 43,4% случаев, а моно-репликация у 56,6% больных. У пациентов с ГЦК микст-репликация зарегистрирована в 46,6% случаев. Таким образом, с увеличением тяжести заболевания и нарастанием степени фиброза наблюдается репликация обоих вирусов HBV и HDV (рисунок).

Частота генотипов исследуемых генов интерферона у обследованных пациентов соответствовала равновесию Харди-Вайнберга, что позволило провести распределение аллелей и генотипов полиморфного варианта генов *IFNL4* (*rs368234815*), *IFNL3* (*rs8105790*) и *IFNA1* (*rs1831583*). Изученные выборки показали различия



Удельный вес репликативной активности HDV у больных с циррозом печени и без цирроза (n=157)

между пациентами основной группы (n=157) и группы контроля (n=160) (табл. 1). Выборка здоровых пациентов характеризовалась наибольшим количеством носителей гомозиготного AA-генотипа *rs1831583* гена *IFNA1*, TT/TT-генотипа *rs368234815* гена *IFNL4* и TT-генотипа *rs8105790* гена *IFNL3* без наличия мутантного аллеля, в выборке пациентов с HDV-инфекцией также преобладали носители гомозиготного генотипа AA – генотипа *rs1831583* гена *IFNA1*, TT/TT – генотипа *rs368234815* гена *IFNL4*, TT-генотипа *rs8105790* гена *IFNL3*, но в наблюдаемом рас-

пределении доля гетерозиготных генотипов (носителей мутантного аллеля) была выше, чем у здоровой группы.

В изученных группах не выявлено значимых отличий по частоте распределения генотипов ($p>0,05$), что говорит о достаточно частой встречаемости данных маркеров среди здорового, неинфицированного населения. Распределение аллелей показало значимые отличия для С-аллеля локуса *rs1831583* гена *IFNA1* ($p=0,035$) и ΔG-аллеля локуса *rs368234815* гена *IFNL4* ($p=0,009$). У полиморфизма *rs8105790* гена *IFNL3* значимых отличий не выяв-

Таблица 1

Частота встречаемости полиморфизмов исследованных генов у больных ХГД и здоровых лиц коренной национальности

Генотип, аллель	Больные, % (n/n)	Здоровые, % (n/n)	χ^2	<i>P</i>
Полиморфизм <i>rs1831583</i> гена <i>IFNA1</i>				
AA	95,5 (150/157)	96,8 (155/160)	p=0,565*	-
AC	3,8 (6/157)	3,1 (5/160)		-
CC	0,6 (1/157)	0		-
A-аллель	97,0 (306/316)	98,0 (315/322)	-	p=0,035**
C-аллель	3,0 (8/267)	2,0 (5/250)	-	
Полиморфизм <i>rs8105790</i> гена <i>IFNL3</i>				
TT	85,3 (134/157)	79,4 (127/160)	p=0,078**	-
TC	14,6 (23/157)	20,6 (33/160)		-
CC	0	0		-
T-аллель	93,0 (291/313)	90,0 (287/319)	-	P=0,053**
C-аллель	7,0 (23/329)	10,0 (33/330)	-	
Полиморфизм <i>rs368234815</i> гена <i>IFNL4</i>				
TT/TT	87,2 (137/157)	87,5 (140/160)	p=0,598*	-
TT/ Δ G	12,1 (19/157)	12,5 (20/160)		-
Δ G/ Δ G	0,64 (1/157)	0		-
TT-аллель	93,0 (293/316)	94,0 (300/320)	-	p= 0,009**
Δ G-аллель	7,0 (21/300)	6,0 (20/334)	-	

*Анализ произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат.

**Анализ четырехпольных таблиц сопряженности. Коэффициент сопряженности Пирсона (C)

Таблица 2

**Частота развития цирроза печени у лиц с HDV-инфекцией
в зависимости от носительства мутантного аллеля исследуемых генов**

Полиморфизм генов	Группа исследования	Шансы в группах	95%CI	OR
<i>rs1831583</i> гена <i>IFNA1</i>	Носитель М	0,065	95%	1.818
	Не носитель М	0,036		
	Не носитель М	0,137		
<i>rs368234815</i> гена <i>IFNL4</i>	Носитель М	0,206	95%	1.784
	Не носитель М	0,115		

Примечание. Носитель М – носитель мутантного аллеля (XY, YY); Не носитель М – гомозигота по нормальному аллелю (XX); OR- odds ratio (отношение шансов), 95 % CI

лено, что вероятно связано с протективной функцией данного гена, и он не играет роли в развитии хронического гепатита D. Аналогичная работа была проведена Karatayli S.C. и соавт. по изучению полиморфизма *rs8105790* гена *IFNL3* у больных с хронической HBV-инфекцией. Было выявлено, что пациенты с генотипом CC/TC для *rs8105790* ($p < 0,0001$) с большей вероятностью были неактивными носителями HBsAg [12].

Согласно полученным нами данным, вероятность развития тяжелого фиброза при HDV в 1,7 раза выше у носителей мутантного ΔG -аллеля полиморфизма *rs368234815* гена *IFNL4* и в 1,8 раза выше у носителей C-аллеля полиморфизма *rs1831583* гена *IFNA1* (табл. 2). Изучение полиморфизма исследуемых нами генов ведётся многими учеными [7,10,13]. Группа китайских ученых исследовали 3128 чел. на возможность инфицирования HBV с рядом полиморфизмов генов интерферонов в 14 локусах, где была выявлена связь формирования ГЦК с полиморфизмами генов *IFNA1*. В исследуемых группах больных с фиброзом печени указано развитие ГЦК при полиморфных вариантах генов *IFNA1*- *rs1831583* и *IFNA2*-*rs649053* [15]. Есть предпосылки, что полиморфные варианты генов *IFNL3*, *IFNA1*, *IFNL4* связаны с формированием цирроза печени у пациентов с хроническим гепатитом В, полиморфные варианты *rs1831583* гена *IFNA1* и *rs649053* гена *IFNA2* способствуют формированию рака печени [1]. Имеются исследования, отмечающие связь развития цирроза печени и ГЦК у пациентов с HCV с полиморфизмом *rs368234815* гена *IFNL4* [15], в то же время указываются данные о частоте спонтанного клиренса HCV у носителей TT-генотипа полиморфизма

rs368234815 гена *IFNL4*, чаще у представителей монголоидной расы, чем европеоидов [7].

Закключение. Республика Саха (Якутия) один из «эндемичных» регионов Российской Федерации по распространенности вирусного гепатита D. Особенностью течения HDV инфекции является агрессивное течение с быстрым формированием тяжелого фиброза печени у лиц молодого возраста коренной национальности. При декомпенсированных формах HDV-инфекции с циррозом и гепатоцеллюлярным раком печени преобладает микст-репликация вирусов HBV и HDV, что является фактором неблагоприятного исхода болезни.

Полученные результаты генетического исследования демонстрируют, что риск развития тяжелого фиброза печени при HDV в 1,8 раза выше у носителей C-аллеля *rs1831583* гена *IFNA1* и в 1,7 раза выше у носителей ΔG -аллеля *rs368234815* гена *IFNL4*.

Данные группы генов могут стать генами-кандидатами формирования цирроза и рака печени, что требует дальнейшего изучения других вариантов локусов изученных генов.

Работа подготовлена при финансовой поддержке РФФИ. Грант № 20-315-90046.

Литература

1. Абдурахманов, Д.Т. Хронический гепатит В и D: учеб. – метод. пособие / Т.Д. Абдурахманов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 288 с.
2. Abdurakhmanov, D.T. Chronic hepatitis B and D: educational-method. manual / T.D. Abdurakhmanov. - M.: GEOTAR-Media, 2010. – 288 p.
3. Арсентьева, Н.А. Роль Полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С / Н.А. Арсентьева, А.В. Семенов, А.А. Тотолан // Инфекция и иммунитет. - 2012. - №4 (2). - С. 687-698.
4. Arsentieva, N.A. The role of polymorphism of cytokine genes in viral hepatitis C / N.A. Arsen-

tieva, A.V. Semenov, A.A. Totolyan // Infection and immunity. - 2012. - № 4 (2). - p. 687-698. DOI: 10.15789/2220-7619-2012-4-687-698.

3. HDV-инфекция: предиктор тяжелого фиброза печени / О.М. Заморщикова, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов, С.И. Малов // Якутский медицинский журнал. – 2021. – № 2 (74). – С. 113-115.

HDV infection: a predictor of severe liver fibrosis / O.M. Zamorshchikova, S.S. Sleptsova, S.S. Sleptsov, S.I. Malov // Yakut medical journal. - 2021. - № 2 (74). - p. 113-115. DOI 10.25789/YMJ.2021.74.29.

4. Инфекционные болезни: национальное руководство / сост. Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. - 3-е издание изд. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 1104 с.

Infectious diseases: national guidelines / N.D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov. - 3rd edition ed. - M: GEOTAR-Media, 2021. - 1104 p.

5. Исаева О.В. Вирусный гепатит дельта: недооцененная угроза / О.В. Исаева, К.К. Кюрегян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2019. - № 2 (8). - С. 72-79.

Isaeva O.V. Delta viral hepatitis: an underestimated threat / O.V. Isaeva, K.K. Kyuregyan // Infectious disease: news, opinions, training. - 2019. - № 2 (8). - p. 72-79. DOI: 10.2441/2305-3496-2019-12010.

6. Клинико-лабораторные особенности формирования цирроза печени при HDV-инфекции в Республике Саха (Якутия) / О.М. Заморщикова, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов, В.С. Охлопков // Забайкальский медицинский вестник. – 2022. – № 3. – С. 44-49.

Clinical and laboratory features of the formation of liver cirrhosis in HDV infection in the Republic of Sakha (Yakutia) / O.M. Zamorshchikova, S.S. Sleptsova, S.S. Sleptsov, V.S. Ohlopkov // Transbaikal Medical Bulletin – 2022. – № 3. – p. 44-49. DOI 10.52485/19986173_2022_3_44

7. Особенности полиморфизма генов интерферона III типа у больных вирусным гепатитом С на сопредельных территориях России и Монголии / И.В. Малов, О. Бааратхуу, О.Б. Огарков [и др.] // Журнал инфектологии. - 2017. - №3 (9). - С. 46-53.

Features of polymorphism of type III interferon genes in patients with viral hepatitis C in the adjacent territories of Russia and Mongolia / I.V. Malov, O. Baaratkhoo, O.B. Ogarkov [et al.]. - 2017. - № 3 (9). - p. 46-53. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-46-53

8. Структура вируса гепатита дельта в Республике Саха (Якутия) / Семенов С. И., Писарева М. М., Фадеев А. В. [и др.] // Журнал инфектологии. - 2020. - №2 (12). - С. 112-113.

The structure of the delta hepatitis virus in the Republic of Sakha (Yakutia) / S. I. Semenov, M. M. Pisareva, A. V. Fadeev et al // Journal of Infectology. - 2020. - № 2 (12). - p. 112-113.

9. Хронические вирусные гепатиты и первичный рак печени в Республике Саха (Якутия) / Слепцова С. С., Слепцов С. С., Андреев М. Н. [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11. – № 4. – С. 79-84.

Chronic viral hepatitis and primary liver cancer in the Republic of Sakha (Yakutia) / S.S. Sleptsova, S.S. Sleptsov, M. N. Andreev et al. // Journal of Infectology. – 2019. – Т. 11. – № 4. – p.79-84. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-79-84

10. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis / H. Chen, D. Shen, D. Ji [et al.] // Gut. 2018. 68. P. 381–382.

11. Interferon-lambda 3 and 4 Polymorphisms Increase Sustained Virological Re-

sponses and Regulate Innate Immunity in Antiviral Therapy with Pegylated Interferon-Alpha. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* / A.M.V. Da Silva, L.E. Alvarado-Arnez, T. Azamor [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021. Vol.11. №656393. P. 1-12. DOI: 10.3389/fcimb.2021.656393.

12. Interleukin-28 gene polymorphisms may contribute to HBsAg persistence and the development of HBeAg-negative chronic hepatitis B / S.C. Karataylı, M. Bozdayı, E. Karataylı [et

al.] // *Liver Int.* 2015. Vol.35. №3. P. 846-853. doi:10.1111/liv.12595

13. Polymorphisms near the IFNL3 Gene Associated with HCV RNA Spontaneous Clearance and Hepatocellular Carcinoma Risk / M.H. Lee, H.I. Yang, S.N. Lu, [et al.] // *Sci.Rep.* 2015. Vol. 5. №17030. P. 1-12. doi:10.1038/srep17030

14. Interferons lambda, new cytokines with antiviral activity / K. Lopusna, I. Rezuchova, T. Betakova [et al.] // *Acta virologica.* 2013. Vol.57. №2. P. 171-179.

15. Role of Functional IFNL4, IFNL1, IFNA, IFNAR2 Polymorphisms in Hepatitis B virus-related liver disease in Han Chinese population / N. Ma, X. Zhang, L. Yang [et al.] // *Viral. Hepat.* 2018. Vol. 25. №3. P. 306-313. DOI: 10.1111/jvh.12817.

16. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes / S. Sakaue, M. Kanai, Y. Tanigawa [et al.] // *Nat Genet.* 2021. Vol. 53. P. 1415–1424. DOI:10.1038/s41588-021-00931-x.

А.А. Никанорова, Н.А. Барашков, В.Г. Пшенникова,
Н.Н. Готовцев, Г.П. Романов, А.В. Соловьев,
С.А. Федорова

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS1800849 ГЕНА *UCP3* С ДЕФИЦИТОМ И ИЗБЫТКОМ МАССЫ ТЕЛА В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.04

УДК 575.162

Целью данного исследования является поиск ассоциации полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* с индексом массы тела в популяции якутов. Распределение аллелей полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* показало, что у лиц с дефицитом веса (как у женщин, так и у мужчин) частота аллеля (Т) была значительно выше, чем частота аллеля (С). У мужчин с избытком веса чаще встречался аллель (С), у женщин таких различий не было обнаружено. В статье обсуждается вероятная взаимосвязь распределения аллелей rs1800849 гена *UCP3* со скоростью базального метаболизма, влияющего на массу тела, что, вероятно, обусловлено адаптацией к холодному климату.

Ключевые слова: *UCP3*, дефицит веса, избыток веса, ожирение, популяция якутов.

The aim of this study is to search for the association of polymorphism rs1800849 of the *UCP3* gene with body mass index (BMI) in the Yakut population. The distribution of alleles of the rs1800849 polymorphism of the *UCP3* gene showed that in individuals with underweight (both females and males), the frequency of the allele (T) was significantly higher than the frequency of the allele (C) ($p = 0.001$). Allele (C) was more common in overweight males ($p=0.001$), no such differences were found in females ($p>0.05$). The article discusses the probable relationship of the distribution of rs1800849 alleles of the *UCP3* gene with the rate of basal metabolism affecting body weight, which is probably due to adaptation to cold climate.

Keywords: *UCP3*, underweight, overweight, obesity, Yakut population.

Введение. Повышение распространенности избыточной массы тела и ожирения во всем мире вызвало интерес к генетике ожирения. Генетическая предрасположенность к ожирению может играть важную роль в его этиологии вместе с влиянием окружающей среды. Так, в исследовании Nap и др. [14] было показано, что наследствен-

ность объясняет большую часть вариаций индекса массы тела (61-80%) как основного показателя ожирения. Поэтому в настоящее время идет поиск эффективных стратегий для профилактики и лечения ожирения. Одним из таких потенциальных терапевтических мишеней является разобщающий белок 3 (*UCP3*), который кодируется геном *UCP3* (*SLC25A9*) и принадлежит к семейству митохондриальных переносчиков анионов. Ген *UCP3* экспрессируется в основном в скелетных мышцах и бурых адипоцитах [5, 24]. Основными функциями *UCP3* считаются транспорт протонов в присутствии жирных кислот [6, 15] и защитная функция, поскольку *UCP3* может ингибировать действия активных форм кислорода в митохондриях [4]. Экспрессия *UCP3* может повышаться при воздействии низких температур и длительных физических нагрузках [22]. Кроме того, считается, что *UCP3* может участвовать в «мягком разобщении» [9], при котором энергия из окисления жирных

кислот высвобождается в виде тепла. Поэтому *UCP3* считается хорошей мишенью для исследований, направленных на манипулирование расходом энергии для борьбы с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2).

В настоящее время выявлены три замены в кодирующей области гена *UCP3* - p.(Val102Ile), p.(Arg143Ter), p.(Arg70Trp), и одна мутация сайта сплайсинга - IVS6, которые приводят к тяжелой форме ожирения и развитию СД2. Три мутации - p.(Val102Ile), p.(Arg143Ter) и IVS6 - были открыты группой ученых под руководством G. Argurooulos в 1998 г. [11]. Мутация p.(Val102Ile) (rs2229707) представляет собой миссенс-замену в 3-м экзоне, которая была обнаружена у четырех сибсов с ожирением и СД2 [11]. Мутация p.(Arg143Ter) в 4-м экзоне и мутация сайта сплайсинга IVS6 (6-й экзон) были обнаружены в компаунд гетерозиготном состоянии у 16-летнего подростка, страдающего патологическим ожирением [11]. Другая миссенс-му-

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** – м.н.с., nikanorova.alena@mail.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., pshennikovavera@mail.ru, **ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович** – н.с., Donzcrew@mail.ru.

Институт естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – м.н.с., gromanov@gmail.com, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с., nelloann@mail.ru, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., sardaanafedorova@mail.ru.