

Генетические маркеры риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С, в этнической группе якутов-мужчин

С.И.Малов^{1,2}, С.С.Слепцова³, Л.А.Степаненко¹, О.Б.Огарков^{2,4},
С.И.Семенов³, В.К.Семенова³, Е.Д.Савилов^{2,4}, И.В.Малов¹, Н.Д.Ющук⁵

¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация;

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск, Российская Федерация;

³Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М.К.Аммосова, Якутск, Российская Федерация;

⁴Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация;

⁵Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация;

Цель. Изучить ассоциации между однонуклеотидными полиморфизмами ряда генов, картированных на X-хромосоме, и риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в этнической группе якутов-мужчин, болеющих хроническим гепатитом С (ХГС).

Пациенты и методы. Обследовано 140 якутов-мужчин с ХГС в стадии формирования цирроза печени. У 41 из них хроническое течение гепатита было осложнено развитием ГЦК. В обеих группах выполнены генетические исследования однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, картированных на X-хромосоме: *TLR7* (rs179008); *TLR7* (rs179009); *TLR8* (rs3764879); *TLR8* (rs3764880); *IRAK1* (rs3027898); *MECP2* (rs1734791); *TAB3* (rs1000129516); *ELK1* (rs1000619237); *GPC3* (rs2267531).

Результаты. Среди ОНП генов, участвующих в TLR7-сигналинге, не обнаружено значимых различий в частоте встречаемости отдельных аллелей у больных ХГС и ГЦК. Вместе с тем существенные отличия выявлены в распределении вариационных сайтов в локусе rs2267531 гена *GPC3*. Ген *GPC3* кодирует синтез белка глипикана-3, который известен как регулятор клеточной пролиферации и высокоспецифичный онкомаркер гепатоцеллюлярного рака. Мутации *GPC3* наследуются по X-рецессивной манере и фенотипически проявляются только у мужчин. С-аллель в 1,5 раза чаще встречался у больных ГЦК, чем у больных ХГС без карциномы. При этом установлено, что шансы развития карциномы у больных ХГС-носителей С-аллеля в 2,7 раза выше, чем у больных-носителей G-аллеля ($p = 0,0095$).

Заключение. Обнаружен однонуклеотидный полиморфизм гена *GPC3*, С-аллель которого ассоциирована с повышенным риском развития ГЦК у якутов-мужчин с ХГС. Данный генетический маркер может быть использован как инструмент персонализированного прогноза течения ХГС и предиктор риска развития ГЦК у больных в стадии цирроза печени.

Ключевые слова: гепатит С, гепатоцеллюлярная карцинома, глипикан-3, однонуклеотидные полиморфизмы, Толл-подобные рецепторы, X-хромосома, якуты

Для цитирования: Малов С.И., Слепцова С.С., Степаненко Л.А., Огарков О.Б., Семенов С.И., Семенова В.К., Савилов Е.Д., Малов И.В., Ющук Н.Д. Генетические маркеры риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С, в этнической группе якутов-мужчин. *Инфекционные болезни*. 2020; 18(2): 14–19. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-14-19

Genetic risk factors for hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C in Yakut males

S.I.Malov^{1,2}, S.S.Sleptsova³, L.A.Stepanenko¹, O.B.Ogarkov^{2,4}, S.I.Semenov³,
V.K.Semenova³, E.D.Savilov^{2,4}, I.V.Malov¹, N.D.Yushchuk⁵

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation;

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation;

³Medical Institute of M.K.Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation;

Для корреспонденции:

Малов Сергей Игоревич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Телефон: (3952) 24-3825

E-mail: lynx2000@mail.ru

Статья поступила 12.04.2020 г., принята к печати 26.06.2020 г.

For correspondence:

Sergey I. Malov, MD, PhD, assistant of the department of infectious diseases at the Irkutsk State Medical University

Address: 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

Phone: (3952) 24-3825

E-mail: lynx2000@mail.ru

The article was received 12.04.2020, accepted for publication 26.06.2020

⁴Research Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russian Federation;

⁵A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation;

Objective. To analyze associations between single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in some genes located on the X chromosome and risks for hepatocellular carcinoma (HCC) in Yakut males with chronic hepatitis C infection (HCV).

Patients and methods. We examined 140 Yakut males with chronic HCV in the stage of liver cirrhosis formation. In 41 of them, chronic hepatitis was complicated by HCC. All patients were tested for SNPs in the genes located on the X chromosome, including *TLR7* (rs179008); *TLR7* (rs179009); *TLR8* (rs3764879); *TLR8* (rs3764880); *IRAK1* (rs3027898); *MECP2* (rs1734791); *TAB3* (rs1000129516); *ELK1* (rs1000619237); *GPC3* (rs2267531).

Results. We found no significant differences in the frequencies of specific alleles of genes involved in TLR7 signaling between patients with chronic HCV and patients with HCC. However, there were significant differences in the distribution of variable sites in the rs2267531 locus of the *GPC3* gene. The *GPC3* gene encodes glypican-3 known as a regulator of cell proliferation and a highly specific HCC tumor marker. *GPC3* mutations are inherited as an X-linked recessive trait and only males manifest this condition. The number of C-allele carriers among HCC patients was 1.5 higher than that among HCV patients without HCC. We found that chronic HCV patients carrying the C-allele are 2.7 times more likely to develop HCC than G-allele carriers ($p = 0.0095$).

Conclusion. We found a SNP in the *GPC3* gene, which C-allele was associated with an increased risk of HCC in Yakut males with chronic HCV. This genetic marker can be used for personalized prognosis of the disease course and as a predictor of HCC development in patients with liver cirrhosis.

Key words: hepatitis C, hepatocellular carcinoma, glypican-3, single-nucleotide polymorphisms, Toll-like receptors, X chromosome, Yakuts

For citation: Malov S.I., Sleptsova S.S., Stepanenko L.A., Ogarkov O.B., Semenov S.I., Semenova V.K., Savilov E.D., Malov I.V., Yushchuk N.D. Genetic risk factors for hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C in Yakut males. *Infekts. bolezni (Infectious diseases)*. 2020; 18(2): 14–19. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-14-19

Среди факторов, провоцирующих развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), ведущую роль продолжают играть вирусы гепатитов В, С и D [1]. Вместе с тем внедрение в клиническую практику высокоэффективных препаратов прямого противовирусного действия дает основание ожидать к 2024 г. существенное снижение уровня заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС), с хорошими шансами на его полную элиминацию в ряде стран к 2030 г. [2]. Предполагается, что снижение распространенности ХГС в общей популяции окажет влияние и на снижение заболеваемости ГЦК, ассоциированной с вирусом гепатита С. Однако в настоящее время нет единого мнения в оценке связи между достижением устойчивого вирусологического ответа и снижением риска развития ГЦК у больных ХГС [3, 4].

Помимо внешних факторов риска, к каковым относятся вирусные гепатиты, алкогольный и неалкогольный стеатогепатит, метаболический синдром, сахарный диабет, большое значение в провокации ГЦК имеет индивидуальная генетическая предрасположенность к развитию заболевания. Описано множество мутаций и однонуклеотидных замен в различных генах, в той или иной степени ассоциированных с повышенным риском развития ГЦК [5, 6]. Однако до настоящего времени не выявлено генетического маркера, обладающего свойствами высокодостоверного предиктора ГЦК, универсального для обоих полов, различных рас и этнических групп.

Подразумеваемая генетическую предрасположенность к развитию ГЦК, P.Cole et al., еще в 1980 г. эмпирически выделили такие факторы риска, как мужской пол и принадлежность к монголоидной расе [7]. Во всех странах мира мужчины в 2–7 раз чаще, чем женщины, заболевают ГЦК [1, 4, 8], а представители азиатских этнических групп – в 2 раза чаще, чем европеоиды [9, 10].

В Республике Саха (Якутия) (РС(Я)) на протяжении десятилетий регистрируется один из самых высоких в Россий-

ской Федерации уровень заболеваемости ХГС (39,9–52,4 на 100 тыс. населения, 2015–2018 г.) и ГЦК (15,2 на 100 тыс. населения, 2017 г.) [11, 12]. Как и для других географических регионов, для республики характерно преобладание среди заболевших ГЦК лиц мужского пола [13]. У якутов-мужчин чаще, чем у женщин, наблюдается формирование цирроза печени (ЦП) с исходом в гепатоцеллюлярный рак [14]. В связи с этим поиск генетических онкомаркеров, локализованных на половых хромосомах (прежде всего на X-хромосоме), патогенетически обоснован.

По этническому признаку население республики является многонациональным, однако основные национальности представлены якутами (49,9%) и русскими (37,8%). На севере расселены малочисленные народы Севера, такие как эвенки, эвены, юкагиры и долганы, относящиеся к монголоидной расе. Коренным населением РС(Я) являются якуты, которые по языковому признаку относятся к тюркской группе, а по этническому происхождению – к центрально-азиатскому антропологическому типу североазиатской расы [15].

Актуальность настоящего исследования определяется отсутствием работ, касающихся генетической детерминации развития ГЦК на фоне ХГС в этнической группе якутов.

Цель: изучить ассоциации между однонуклеотидными полиморфизмами ряда генов, картированных на X-хромосоме, и риском развития гепатоцеллюлярной карциномы в этнической группе якутов-мужчин, болеющих хроническим гепатитом С.

Пациенты и методы

Исследования проводились на территории РС(Я) в течение 2017–2020 гг. Обследование и наблюдение больных ХГС и ГЦК осуществлялось в медицинских учреждениях РС(Я): «Якутская республиканская клиническая больница», «Горная ЦРБ», «Намская ЦРБ» «Хангаласская ЦРБ».

Всего было обследовано 140 якутов-мужчин, в том числе с диагнозом ХГС – 99 человек, ГЦК – 41 человек. Все больные постоянно проживали на территории РС(Я). Диагноз ХГС ставили, следуя клиническим рекомендациям по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С [16]. Для выявления антител к вирусу гепатита С (анти-НСV) использовали диагностические наборы ЗАО «Биосервис» (Москва), ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), НПО «Диагностические системы» (Нижний Новгород). РНК вируса в сыворотке крови определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием тест-систем «АмплиСенс-НСV» производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» (Россия). Генотипирование вируса осуществляли с использованием набора «АмплиСенс-НСV-генотип».

Диагностика ГЦК осуществлялась с учетом рекомендаций Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) [17]. У части больных диагноз ГЦК верифицирован путем гистологического исследования биоптата печени. Ассоциация ГЦК с ХГС подтверждена у всех больных с наличием анти-НСV и РНК НCV. Протокол исследований соответствовал Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» [18]. Все

пациенты подписали информированное согласие на проведение генетического исследования.

При выборе однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), локализованных на X-хромосоме, предпочтение отдавалось генам, участвующим в реакциях цитокинового воспаления в ответ на внедрение и персистенцию вируса гепатита С. Кроме этого, в исследование был включен ген *GPC3*, продуктом которого является белок гепарансульфат протеогликан (глипикан-3). Глипикан-3 в разных условиях может выступать как в качестве фактора экспрессии ряда генов, так и фактора супрессии протоонкогенов, в связи с чем играет ключевую роль в регуляции роста раковых клеток [19].

В опытной и контрольной группе был проведен анализ распределения аллелей девяти ОНП следующих генов: *TLR7* (rs179008); *TLR7* (rs179009); *TLR8* (rs3764879); *TLR8* (rs3764880); *IRAK1* (rs3027898); *MECP2* (rs1734791); *TAB3* (rs1000129516); *ELK1* (rs1000619237); *GPC3* (rs2267531). Выделение ДНК их эпителиальных клеток буккального соскоба проводили с помощью комплекта реактивов ООО «Литех» (Москва). Генотипирование ОНП осуществляли в ПЦР с использованием амплификатора Rotor-Gene Q (Qiagen Hilden, Germany) в режиме реального времени. Проведение амплификации определенных участков генов использовали прайме-

Таблица 1. Праймеры и зонды для выявления переменных сайтов генов, локализованных на X-хромосоме Table 1. Primers and probes for detecting variable sites of genes located on the X chromosome

Ген / Gene	ОНП / SNP	Локализация и характер замены / Location and type of substitution	5'->3' праймеры и зонды для ПЦР-РВ / 5'->3' primers and probes for RT-PCR	Длина ПЦР-продукта (п.н.) / PCR product length (b.p.)	Температура отжига (Co) / Annealing temperature (Co)
<i>TLR7</i>	rs179008	X хромосома; экзон, не синонимическая, Gln11Leu / X chromosome; exon, non-synonymous, Gln11Leu	F 5'-GGTGTTCATGTGGACACTG R 5'-ACATCCAGAGTGACATCACAGG 5'-(FAM)-TTATGTTAAAAAGGATAAGAATT(A-LNA)G(T-LNA)C-(RTQ1) 5'-(R6G)-TTATGTTAAAAAGGATAAGAATT(T-LNA)G(T-LNA)C-(BHQ2)	123	60
<i>TLR7</i>	rs179009	X хромосома; интрон 2 / X chromosome; intron 2	F5'-TTTGCTAAAGAGCTAAGATGCTAA R5'-TTCAGCTGTCTAAACAGCATCC 5'-(FAM)-GTAAGTACAAATACA(G-LNA)TC(T-LNA)TGG-(RTQ1) 5'-(R6G)-GTAAGTACAAATACA(T-LNA)C(G-LNA)TGG-(BHQ2)	110	60
<i>TLR8</i>	rs3764879	X хромосома; промотор, 129G>C / X chromosome; promoter, 129G>C	F 5'-ATGTAAACTTCTGTAAAACACA R 5'-TGGCTAACTTCCTGAAATG 5'-(FAM)-TT TAC CAT CAG CAG (A-LNA)AC (C-LNA) TA-RTQ1 5'-(R6G)-TT TAC CAT CAG CAG (A-LNA)AC (G-LNA) TA-BHQ2	74	50
<i>TLR8</i>	rs3764880	X хромосома; старт кодон; +1G>A; Met/Val / X chromosome; start codon; +1G>A; Met/Val	F 5'-AGRCATTTTCAGGAAGTT R 5'-TTTTCTGGGTGAGAAACC 5'-(FAM)-AGA(A-LNA)AC(A-LNA)G(T-LNA)GTAAG 5'-(R6G)-AGA(A-LNA)AC(G-LNA)TGG(T-LNA)AAG	174	54
<i>IRAK1</i>	rs3027898	X хромосома; не кодирующая 3' часть гена / X chromosome; 3'-non-coding region	F 5'-AGATGAARACCTGAAACAACGT R 5'-TCVTCATTGTTCTGGGACCT 5'-(FAM)-GACTACGGAATGT(G-LNA)AAGT(A-LNA)C-RTQ 5'-(R6G)-GACTACGGAATGT(G-LNA)AGT(C-LNA)C-BHQ2	95	58
<i>MECP2</i>	rs1734791	X хромосома, интрон / X chromosome, intron	F 5'-ACAGAATAGTCATAAAATC R 5'-AAGTGTGGGCCACCA 5'-(FAM)-AAACAGATGA(T-LNA)AAAAG(A-LNA)AA-RTQ1 5'-(R6G)-AAACAGATGA(T-LNA)AAAAG(T-LNA)AA-BHQ2	136	48
<i>TAB3</i>	rs1000129516	X хромосома, интрон / X chromosome, intron	F 5'-CTGCTGTGTCTCCTCCAA R 5'-GATAGTTTCACAGAAGTGAA 5'-(FAM)-GTTGGTTTTGGGTCCT(G-LNA)C-(BHQ1) 5'-(R6G)-GTTGGTTTTGGGTCCT(C-LNA)C-(BHQ1)	56	58
<i>ELK1</i>	rs1000619237	X хромосома, интрон / X chromosome, intron	F 5'-CCTCATGGGACTCACATTCT R 5'-TCACTGTCTGACACTGTG 5'-(FAM)-AGACAGACAACAAA(C-LNA)AAGTAAC(BHQ1) 5'-(R6G)-AGACAGACAACAAA(G-LNA)AAGTAAC(BHQ1)	77	58
<i>GPC-3</i>	rs2267531	X хромосома; промотор гена глипикана-3 / X chromosome; promoter of the glypican-3 gene	F 5'-GTCCCTGAACGCGACTATTT R 5'-AGCTTGTGCCAGCTCTTT 5'-(R6G)-TCTGAGGAGCTTCCCG(C-LNA)GA(BHQ1) 5'-(FAM)-TCTGAGGAGCTTCCCG(G-LNA)GA(BHQ1)	145	60

ры и зонды собственного дизайна, синтезированные Lumiprobe GmbH, ООО «Биотех-Индустрия», ООО «Литех» (табл. 1).

Расчет отношения шансов (Odds Ratio, OR) проводили при уровне доверительного интервала 95% (Confidence Interval, 95% CI). Значимость различий (p) оценивали с помощью критерия χ^2 , с учетом поправки на множественные сравнения средней доли ложных отклонений гипотез [20]. Уровень статистической значимости был принят при вероятности нулевой гипотезы $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Больные опытной и контрольной группы не отличались по возрасту, частоте встречаемости ЦП и его стадированию, структуре генотипов вируса гепатита С (табл. 2). Биохимические показатели, отражающие нарушение обмена билиру-

бина, степень цитолиза гепатоцитов и белково-синтетическую функцию печени, также были сопоставимы. Существенные отличия касались среднего уровня альфа-фетопротеина в крови и более частого факта переливания крови в анамнезе в группе больных ГЦК.

На X-хромосоме расположено более 1000 генов, 13 из которых кодируют синтез молекул, обеспечивающих реакции противовирусного иммунитета [21, 22]. Это ставит в неравные условия представителей мужского пола, поскольку отсутствие второго аллеля многократно увеличивает риски манифестации изменений в вариационных сайтах генов, локализованных на X-хромосоме. Функциональное назначение большинства исследуемых генов заключается в распознавании одноцепочечной РНК вируса, заключенной внутриклеточно в эндосоме (TLR7; TLR8), и запуске каскадного сигнала в ядро клетки для экспрессии генов интерферона- α и - β (*IRAK1*;

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика больных ХГС и ГЦК в этнической группе мужчин-якутов
 Table 2. Clinical and laboratory characteristics of Yakut men with chronic HCV infection and HCC

Показатель / Parameter	ХГС / Chronic HCV infection (n = 990)	ГЦК / HCC (n = 41)	p
Возраст, лет / Age, years	52,7 ± 11,8	60,2 ± 9,6	>0,05
Перенесенный острый гепатит в анамнезе, n (%) / History of acute hepatitis, n (%)	14 (14,1 ± 3,5)	3 (7,3 ± 4,1)	>0,05
Переливание крови в анамнезе, n (%) / History of blood transfusion, n (%)	13 (13,1 ± 3,4)	12 (29,3 ± 7,1)	<0,05
Клинически выраженный цирроз печени, n (%) / Overt liver cirrhosis, n (%)	75 (75,8 ± 4,3)	35 (85,4 ± 5,5)	>0,05
Класс А по Чайлд-Пью, n (%) / Child-Pugh class A, n (%)	54 (72,0 ± 5,0)	23 (65,7 ± 8,0)	>0,05
Класс В по Чайлд-Пью, n (%) / Child-Pugh class B, n (%)	12 (16,0 ± 3,3)	7 (20,0 ± 6,8)	>0,05
Класс С по Чайлд-Пью, n (%) / Child-Pugh class C, n (%)	9 (12,0 ± 2,9)	5 (14,3 ± 5,9)	>0,05
Генотип: HCV-1 n (%) / Genotype: HCV-1 n (%)	69 (69,7 ± 4,6)	25 (61,0 ± 7,6)	>0,05
HCV-2 n (%)	6 (6,1 ± 2,4)	2 (4,8 ± 3,4)	>0,05
HCV-3 n (%)	24 (24,2 ± 4,3)	14 (34,2 ± 7,4)	>0,05
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, mmol/L	79,0 ± 30,3	118,6 ± 20,8	>0,05
Альбумин, г/л / Albumin, g/L	33,1 ± 0,9	30,0 ± 1,5	>0,05
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	46,7 ± 22,9	39,9 ± 22,6	>0,05
АСТ, Ед/л / AST, U/L	53,3 ± 36,4	44,5 ± 36,4	>0,05
АФП, нг/мл / AFP, ng/mL	35,0 ± 4,2	506,0 ± 104,0	<0,001
TNM стадия I, n (%) / TNM stage I, n (%)	–	3 (7,3)	
TNM стадия II, n (%) / TNM stage II, n (%)	–	8 (19,5)	
TNM стадия III, n (%) / TNM stage III, n (%)	–	21 (51,2)	
TNM стадия IV, n (%) / TNM stage IV, n (%)	–	9 (22,0)	

Таблица 3. Распределение аллелей однонуклеотидных полиморфизмов генов и расчет отношения шансов (OR) развития ГЦК в этнической группе якутов-мужчин, абс. (%)
 Table 3. Distribution of alleles of single-nucleotide polymorphisms and calculation of odds ratios (ORs) for the development of HCC in Yakut men, abs. (%)

Ген, вариабельный сайт / Gene, variable site	Аллель / Allele	Характеристика группы / Group characteristics		OR (95% CI)	p
		Больные ХГС / Patients with chronic HCV (n = 99)	Больные ГЦК / Patients with HCC (n = 41)		
TLR7 rs179008	A	84 (84,8)	33 (80,5)	1,0	0,53
	T	15 (15,2)	8 (19,5)	1,36 (0,53–3,50)	
TLR7 rs179009	T	77 (77,8)	27 (65,9)	1,0	0,14
	C	22 (22,2)	14 (34,1)	1,81 (0,81–4,04)	
TLR8 rs3764879	C	82 (82,8)	33 (80,5)	1,0	0,74
	T	17 (17,2)	8 (19,5)	1,17 (0,46–2,97)	
TLR8 rs3764880	A	75 (75,8)	34 (82,9)	1,0	0,35
	G	24 (24,2)	7 (17,1)	0,64 (0,25–0,64)	
IRAK1 rs3027898	A	82 (82,8)	35 (85,4)	1,0	0,71
	C	17 (17,2)	6 (14,6)	0,83 (0,30–2,27)	
MECP2 rs1734791	A	78 (78,8)	32 (78,0)	1,0	0,92
	T	21 (21,2)	9 (22,0)	1,04 (0,43–2,53)	
TAB3 rs1000129516	G	99 (100,0)	41 (100,0)	–	1,0
	A	0 (0)	0 (0)	–	
ELK1 rs1000619237	C	99 (100,0)	41 (100,0)	–	1,0
	G	0 (0)	0 (0)	–	
GCP3 rs2267531	G	60 (60,6)	15 (36,6)	1,0	0,0095
	C	39 (39,4)	26 (63,4)	2,67 (1,26–5,66)	

MECP2; TAB3; ELK1). В отношении TAB3 и ELK1 не обнаружено альтернативных аллельных вариантов, так как ОНП в указанных локусах встречаются крайне редко. Таким образом, в распределении ОНП генов, участвующих в обеспечении TLR7-сигналинга, не установлено значимых различий в группе больных ХГС и ГЦК (табл. 3). Вместе с тем существенные отличия выявлены в распределении вариационных сайтов в локусе rs2267531 гена GPC3. Этот ген не имеет отношения к TLR7-сигналингу. Он функционирует как регулятор клеточной пролиферации и дифференцировки [19]. Ген GPC3 локализован на X-хромосоме и кодирует синтез белка глипикана-3, который известен как высокоспецифичный онкомаркер гепатоцеллюлярного рака [23]. Мутации GPC3 наследуются по X-рецессивной манере и фенотипически проявляются только у мужчин. С-аллель в 1,5 раза чаще встречался у больных ГЦК, чем у больных ХГС без карциномы. При этом установлено, что шансы развития карциномы у больных ХГС-носителей С-аллеля в 2,7 раза выше, чем у больных-носителей G-аллеля ($p = 0,0095$). Описанный полиморфизм локализован в области промотора гена GPC3 и влияет на интенсивность синтеза глипикана [24]. В свою очередь, глипикан-3 может оказывать влияние на функционирование генов-супрессоров опухолевого роста и активацию протоонкогенов [25].

Заключение

Таким образом, в этнической группе якутов-мужчин не удалось обнаружить зависимости между риском развития ГЦК и вариационными сайтами генов, опосредующих реакции противовирусного врожденного иммунитета. Вместе с тем обнаружен однонуклеотидный полиморфизм гена GPC3, С-аллель которого ассоциирована с повышенным риском развития ГЦК у больных ХГС в стадии ЦП. Данный генетический маркер может быть использован как инструмент персонализированного прогноза течения ХГС и предиктор риска развития ГЦК у больных в стадии ЦП. Увеличение группы наблюдаемых больных ГЦК позволит установить степень влияния данного ОНП на клинические проявления болезни, частоту рецидивирования опухоли, показатель выживаемости и т.д.

Информация о финансировании

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-415-140001.

Financial support

The study was funded by the grant from the Russian Foundation for Basic Research No. 18-415-140001.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

Литература/References

1. Trad D, Bibani N, Sabbah M, Elloumi H, Gargouri D, Ouakaa A, et al. Known new and emerging risk factors of hepatocellular carcinoma (review). *Presse Med.* 2017;46(11):1000-7. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.09.025
2. World Health Organization. *Global Hepatitis Report 2017*. Geneva: 2017.
3. Малинина НА, Мазурчик НВ, Тарасова ОИ, Огурцов ПП. Эрадикация HCV-инфекции на стадии цирроза печени: фактор канцеропревенции или канцерогенеза? Сибирский онкологический журнал. 2019;18(3):90-6. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-90-96 / Malinina NA, Mazurchik NV, Tarasova OI, Ogurtsov PP. Eradication of HCV infection in patients with liver cirrhosis: factor of cancer prevention or carcinogenesis? *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(3):90-96. (In Russian). DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-90-96
4. Kanda T, Lau GKK, Wei L, Moriyama M, Yu ML, Chuang WL, et al. APASL HCV guidelines of virus-eradicated patients by DAA on how to monitor HCC occurrence and HBV reactivation. *Hepatology*. 2019 Nov;13(6):649-1. DOI: 10.1007/s12072-019-09988-7
5. Liu S, An J, Lin J, Liu Y, Bao L, Zhang W, et al. Single nucleotide polymorphisms of microRNA processing machinery genes and outcome of hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(3):e92791.
6. Villanueva A, Fornis X, Llovet JM. Molecular epidemiology in HCV-related hepatocellular carcinoma: First steps. *J Hepatol*. 2012;57(1):213-4. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.002
7. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1980;64(5):1263-72.
8. Kim HS, El-Serag HB. The Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the USA. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(4):17. DOI: 10.1007/s11894-019-0681-x
9. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control*. 2017;24(3):1073274817729245. DOI: 10.1177/1073274817729245
10. Chávez-López MG, Zúñiga-García V, Pérez-Carreón JI, Avalos-Fuentes A, Escobar Y, Camacho J. Eag1 channels as potential early-stage biomarkers of hepatocellular carcinoma. *Biologics*. 2016;10:139-48. DOI: 10.2147/BTT.S87402
11. Слепцова СС, Билюкина ИФ. Предикторы развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническими вирусными гепатитами в Республике Саха (Якутия). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019;8(1): 28-33. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-11003 / Sleptsova SS, Bilyukina IF. Predictors development of hepatocellular carcinoma of patients with chronic viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia). *Infectious Diseases. News, Opinions, Training*. 2019;8(1):28-33. (In Russian). DOI: 10.24411/2305-3496-2019-11003
12. Пименов НН, Комарова СВ, Карандашова ИВ, Цапкова НН, Волчкова ЕВ, Чуланов ВП. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. *Инфекционные болезни*. 2018;16(3):37-45. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45 / Pimenov NN, Komarova SV, Karandashova IV, Tsapkova NN, Volchkova EV, Chulanov VP. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of incidence, prevalence and mortality rates before the start of the programme of infection elimination. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2018;16(3):37-45. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45
13. Юшук НД, Слепцова СС, Малов СИ, Семенов СИ, Билюкина ИФ, Степаненко ЛА, и др. Оценка внешних факторов риска развития гепатоцеллюлярного рака и маркеров генетической предрасположенности к его развитию в этнической группе якутов-мужчин. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):56-61. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000505 / Yushchuk ND, Sleptsova SS, Malov SI, Bilyukina IF, Semenov SI, Stepanenko LA, et al. Assessment of external risk factors of hepatocellular cancer development and markers of genetic predisposition to its development in the ethnic group of yakut-men. *Therapeutic Archive*. 2020;92(1): 56-61. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000505 (In Russian).
14. Слепцова СС. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия). М.: Первая Образцовая типография; 2017. / Sleptsova SS.

- Parenteral'nye virusnye gepatity i ih iskhody v Respublike Sakha (Yakutiya). Moscow: Pervaya Obrazcovaya tipografiya; 2017. (In Russian).
15. Ушницкий ВВ. Происхождение Саха: история вопроса. Новые исследования Тувы. 2014;2:51-66. / Ushnitskiy VV. Sakha genesis: case history. The New Research of Tuva. 2014;2:51-66. (In Russian).
16. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С. Под ред. В.Т.Ивашкина, Н.Д.Ющука. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. / Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis B and C. Edited by V.T.Ivashkin, N.D.Yushchuk. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russian).
17. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
18. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principal for medical research involving human subject. J Am Coll Dent. 2014;81(3):14-8.
19. Zhou F, Shang W, Yu X, Tian J. Glypican-3: A promising biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment. Med Res Rev. 2018;38(2):741-67. DOI: 10.1002/med.21455
20. Akaike H. A new look at the statistical model identification. IEEE Transactions on Automatic Control. 1974;19(6):716-23.
21. Fakhir FZ, Lkhider M, Badre W, Alaoui R, Meurs EF, Pineau P, et al. Genetic variations in toll-like receptors 7 and 8 modulate natural hepatitis C outcomes and liver disease progression. Liver Int. 2018;38(3):432-42. DOI: 10.1111/liv.13533
22. Maglione PJ, Simchoni N, Cunningham-Rundles C. Toll-like receptor signaling in primary immune deficiencies. Ann N Y Acad Sci. 2015;1356:1-21. DOI: 10.1111/nyas.12763
23. Li J, Wang T, Jin B, Li W, Wang Z, Zhang H, et al. Diagnosis accuracy of serum glypican-3 level in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis. Int J Biol Markers. 2018;33(1):1724600818784409. DOI: 10.1177/1724600818784409
24. Motawi TMK, Sadiq NAH, Sabry D, Shahin NN, Fahim SA. rs2267531, a promoter SNP within glypican-3 gene in the X chromosome, is associated with hepatocellular carcinoma in Egyptians. Sci Rep. 2019;9(1):6868. DOI: 10.1038/s41598-019-43376-3
25. Montalbano M, Georgiadis J, Masterson AL, McGuire JT, Prajapati J, Shirafkan A, et al. Biology and function of glypican-3 as a candidate for early cancerous transformation of hepatocytes in hepatocellular carcinoma (Review). Oncol Rep. 2017;37(3):1291-1300. DOI: 10.3892/or.2017.5387
- Семенова Валентина Климовна, старший преподаватель кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Северо-Восточного федерального университета им. М.К.Аммосова
Адрес: 677013, Якутск, ул. Ойунского, 27
Телефон: (4112) 36-3046
E-mail: vk.semenova@s-vfu.ru
- Савилов Евгений Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования; главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16
Телефон: (3952) 20-7367
- Малов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1
Телефон: (3952) 24-3825
E-mail: i.malov@ismu.balkal.ru
- Ющук Николай Дмитриевич, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, президент Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова
Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1
Телефон: (495) 631-2544
E-mail: prof.uyshuk@gmail.com

Information about co-authors:

- Snezhana S. Sleptsova, DSc in medicine, professor at the chair of infectious diseases, phthisiatry and dermatovenerology, Medical Institute of M.K.Ammosov North-Eastern Federal University
Address: 27 Oiunsky str., Yakutsk, 677013, Russian Federation
Phone: (4112) 36-3046
E-mail: sssleptsova@yandex.ru
- Liliya A. Stepanenko, MD, PhD, senior research fellow in the Research Institute of Biomedical Technologies, Irkutsk State Medical University
Address: 1/3 Krasnogo Vosstania str., Irkutsk, 664003, Russian Federation 3
Phone: (3952) 24-298
E-mail: steplia@mail.ru
- Oleg B. Ogarkov, MD, PhD, DSc, head of the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Infections, Research Center for Family Health and Human Reproduction
Address: 16 Timiryazev str., Irkutsk, 664003, Russian Federation
Phone: (3952) 20-7367
- Sergey I. Semenov, MD, PhD, DSc, Leading Researcher of the Research Center of the Medical Institute of M.K.Ammosov North-Eastern Federal University
Address: 27 Oiunsky str., Yakutsk, 677013, Russian Federation
Phone: (4112) 36-3046
E-mail: insemenov@yandex.ru
- Valentina K. Semenova, senior lecturer in the Department of Infectious Diseases, Phthisiology, and Dermatovenerology, Medical Institute of M.K.Ammosov North-Eastern Federal University
Address: 27 Oiunsky str., Yakutsk, 677013, Russian Federation
Phone: (4112) 36-3046
E-mail: vk.semenova@s-vfu.ru
- Evgeniy D. Savilov, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of Epidemiology and Microbiology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; principal research fellow in the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Infections, Research Center for Family Health and Human Reproduction
Address: 16 Timiryazev str., Irkutsk, 664003, Russian Federation
Phone: (3952) 20-7367
- Igor V. Malov, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of Infectious Diseases at the Irkutsk State Medical University
Address: 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russian Federation
Phone: (3952) 24-3825
E-mail: i.malov@ismu.balkal.ru
- Nikolay D. Yushchuk, academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, President A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Address: 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation
Phone: (495) 631-2544
E-mail: prof.uyshuk@gmail.com

Информация о соавторах:

- Слепцова Снежана Спиридоновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Северо-Восточного федерального университета им. М.К.Аммосова
Адрес: 677013, Якутск, ул. Ойунского, 27
Телефон: (4112) 36-3046
E-mail: sssleptsova@yandex.ru
- Степаненко Лилия Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ биомедицинских технологий Иркутского государственного медицинского университета
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1/3
Телефон: (3952) 24-298
E-mail: steplia@mail.ru
- Огарков Олег Борисович, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16
Телефон: (3952) 20-7367
- Семенов Сергей Иннокентьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник исследовательского центра медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К.Аммосова
Адрес: 677013, Якутск, ул. Ойунского, 27
Телефон: (4112) 36-3046
E-mail: insemenov@yandex.ru