

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ЧЕЛОВЕКА В ЕСТЕСТВЕННОЙ СЕЛЕКЦИИ ДОМИНИРУЮЩЕГО ГЕНОТИПА ВИРУСА ГЕПАТИТА С В ЭТНИЧЕСКИ БЛИЗКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ БУРЯТ И ХАЛХА-МОНГОЛОВ

DOI: 10.17691/stm2018.10.3.3

УДК 616.36–002

Поступила 10.01.2018 г.



С.И. Малов, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней¹;
О. Баатархуу, PhD, зав. кафедрой инфекционных болезней²;
О.Б. Огарков, д.м.н., руководитель отдела эпидемиологии и микробиологии³;
С. Ариунаа, MD, врач-гепатолог отделения гепатологии⁴;
Ж. Байгалмаа, PhD, эпидемиолог отдела полевой эпидемиологии и обучения⁴;
Б. Даваахуу, MD, врач-гепатолог отделения гепатологии⁴;
Д. Мунк-Орших, студент²;
Ж. Оюнбилэг, PhD, вирусолог, ведущий специалист и консультант по биотехнологиям⁵;
Л.А. Степаненко, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского института биомедицинских технологий¹;
Е.Д. Савилов, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник³; зав. кафедрой эпидемиологии и микробиологии⁶;
Л.В. Жербанова, к.м.н., зав. Республиканским гепатологическим центром⁷;
Т.А. Сымбелова, главный врач⁷;
И.В. Малов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней¹

¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, 664003, ул. Красного восстания, 1;

²Монгольский национальный университет медицинских наук, Улан-Батор, Монголия, 14210, ул. С. Зориг, 3;

³Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, 664003, ул. Тимирязева, 16;

⁴Национальный центр по изучению инфекционных болезней, Улан-Батор, Монголия, 210648, Нам-Ян-Жу, Баянзурх;

⁵Национальный центр общественного здоровья, Улан-Батор, Монголия, ул. Мира, Баянзурх;

⁶Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск, 664049, м/р Юбилейный, 100;

⁷Республиканская клиническая инфекционная больница, Улан-Удэ, Республика Бурятия, 670047, ул. Пирогова, 9а

Цель исследования — определить роль полиморфизма генов врожденного иммунитета в популяционной селекции генотипов вируса гепатита С (HCV), циркулирующих в этнически близких группах монголоидов: бурят и халха-монголов.

Материалы и методы. Генетическое определение нуклеотидных полиморфизмов генов врожденного иммунитета выполнено у 400 больных хроническим гепатитом С, из них 200 человек принадлежат к этнической группе монголов, проживающих в Улан-Баторе (Монголия), и 200 человек — к этнической группе бурят, проживающих в Улан-Удэ (Республика Бурятия). Контрольную группу (n=531) составили практически здоровые лица, из которых 220 были бурятами, а 311 — халха-монголами. В указанных выборках больных и здоровых лиц выполнены генетические исследования двенадцати однонуклеотидных полиморфизмов девяти генов: *IFNL1* (rs30461); *IFNL3* (rs12979860 и rs8099917); *IFNL4* (rs368234815); *CD209* (rs4804803); *TLR3* (rs3775291 и rs13126816); *TLR7* (rs179008 и rs179009); *IFITM* (rs12252); *MyD88* (rs6853); *IFIH1* (rs1990760). При анализе результатов генетических исследований проводили сравнение показателей встречаемости аллелей генов и их комбинаций в виде генотипов.

Результаты. На территории Монголии обнаружено доминирующее преобладание 1-го генотипа HCV (98,0%), что значимо выше ($p < 0,001$) его распространенности на территории Бурятии (66,0%). Среди генетических факторов, которые могут оказывать влияние на формирование структуры циркулирующих генотипов в популяции бурят и монголов, выявлены однонуклеотидные полиморфизмы трех генов (*IFNL3*, *TLR3* и *TLR7*), частота встречаемости которых в изучаемых когортах существенно отличалась. В этнической группе бурят поиск кандидатных генов у больных хроническим гепатитом С при 1-м и не 1-м (2-й или 3-й, 2/3) генотипах вируса установил, что Т-аллель rs179008 гена *TLR7* более чем в 2 раза чаще встречается у женщин, больных хроническим гепатитом С, вызванным 2/3-м генотипом, чем 1-м ($p=0,04$).

Для контактов: Малов Сергей Игоревич, e-mail: LYNX2000@mail.ru

Заключение. Низкая распространенность 2-го и 3-го генотипов HCV на территории Монголии может быть обусловлена редкой встречаемостью среди населения мутантного Т-аллеля гена *TLR7* (rs179008), ассоциированного с предрасположенностью к инфицированию HCV-2/3, что в настоящей работе продемонстрировано на примере этнической группы бурят.

Ключевые слова: вирусный гепатит С; генотипы вируса гепатита С; полиморфизмы генов; *IFNL1* (rs30461); *IFNL3* (rs12979860 и rs8099917); *IFNL4* (rs368234815); *CD209* (rs4804803); *TLR3* (rs3775291 и rs13126816); *TLR7* (rs179008 и rs179009); *IFITM* (rs12252); *MyD88* (rs6853); *IFIH1* (rs1990760).

Как цитировать: Malov S.I., Baatarkhuu O., Ogarkov O.B., Ariunaa S., Baigalmaa J., Davaakhuu B., Munk-Orshikh D., Ouynbileg J., Stepanenko L.A., Savilov E.D., Zherbanova L.V., Symbelova T.A., Malov I.V. The role of human genetic factors in the natural selection of hepatitis C virus' dominant genotype in ethnically close populations of buryats and khalkha-mongols. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(3): 21–31, <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.3.3>

English

The Role of Human Genetic Factors in the Natural Selection of Hepatitis C Virus' Dominant Genotype in Ethnically Close Populations of Buryats and Khalkha-Mongols

S.I. Malov, MD, PhD, Assistant, Department of Infectious Diseases¹;
O. Baatarkhuu, PhD, Head of the Department of Infectious Diseases²;
O.B. Ogarkov, MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology and Microbiology³;
S. Ariunaa, MD, Hepatologist, Hepatology Unit⁴;
J. Baigalmaa, PhD, Epidemiologist, Department of Field Epidemiology and Training⁴;
B. Davaakhuu, MD, Hepatologist, Hepatology Unit⁴;
D. Munk-Orshikh, Student²;
J. Ouynbileg, PhD, Virologist, Leading Specialist and Consultant on Biotechnologies⁵;
L.A. Stepanenko, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Biomedical Technologies¹;
E.D. Savilov, MD, DSc, Professor, Chief Researcher³; Head of the Department of Epidemiology and Microbiology⁶;
L.V. Zherbanova, PhD, Head of the Republican Center of Hepatology⁷;
T.A. Symbelova, MD, Head Physician⁷;
I.V. Malov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases¹

¹Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia;

²Mongolian National University of Medical Sciences, 3 S. Zorig St., Ulaanbaatar, 14210, Mongolia;

³Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, 16 Timiryazeva St., Irkutsk, 664003, Russia;

⁴National Center for Communicable Diseases, Nam Yan Ju St., Bayanzurkh, Ulaanbaatar, 210648, Mongolia;

⁵National Center for Public Health, Mira St., Bayanzurkh, Ulaanbaatar, Mongolia;

⁶Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, a Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100 Yubileyny Microdistrict, Irkutsk, 664049, Russia;

⁷Republican Clinical Infectious Hospital, 9a Pirogova St., Ulan-Ude, Republic of Buryatia, 670047, Russia

The aim of the study was to assess the role of the innate immunity gene polymorphism in the population selection of hepatitis C virus (HCV) genotypes circulating in the ethnically close groups of Mongoloids: Buryats and Khalkha-Mongols.

Materials and Methods. Nucleotide polymorphisms of innate immunity genes were identified in 400 patients with chronic hepatitis C, including 200 people belonging to the ethnic group of Mongols living in Ulaanbaatar (Mongolia) and 200 to the ethnic group of Buryats living in Ulan-Ude (Republic of Buryatia). The control group (n=531) consisted of apparently healthy people comprising 220 Buryats and 311 Khalkha-Mongols. Genetic studies of twelve single-nucleotide polymorphisms of nine genes: *IFNL1* (rs30461); *IFNL3* (rs12979860 and rs8099917); *IFNL4* (rs368234815); *CD209* (rs4804803); *TLR3* (rs3775291 and rs13126816); *TLR7* (rs179008 and rs179009); *IFITM* (rs12252); *MyD88* (rs6853); *IFIH1* (rs1990760) have been performed in the mentioned selections of the sick and healthy individuals. When analyzing the genetic study results, frequencies of gene alleles and their combinations in the form of genotypes have been compared.

Results. The dominant prevalence of the HCV genotype 1 (98.0%) was found in the territory of Mongolia which appeared to be significantly higher ($p < 0.001$) than its prevalence in the territory of Buryatia (66.0%). Among the genetic factors which can influence the formation of the circulating genotype structures in Buryat and Mongolian population, single-nucleotide polymorphisms in three genes (*IFNL3*, *TLR3*, and *TLR7*), the frequency of which differed significantly in the examined cohorts, have been detected. In the ethnical Buryat group, the search for the candidate genes in patients with chronic hepatitis C genotype 1 and non-1 (2 or 3, 2/3) has established that T allele of rs179008 *TLR7* gene occurs 2 times more often in women with chronic hepatitis C infection caused by genotype 2/3 than by genotype 1 ($p = 0.04$).

Conclusion. A low prevalence of HCV genotypes 2 and 3 among the population in the territory of Mongolia is likely to be caused by a rare frequency of the mutant T allele of *TLR7* gene (rs179008) associated with the predisposition to HCV-2/3 infection, i.e. the situation that has been demonstrated in our work using the ethnical group of Buryats as an example.

Key words: viral hepatitis C; hepatitis C virus genotypes; gene polymorphisms; *IFNL1* (rs30461); *IFNL3* (rs12979860 and rs8099917); *IFNL4* (rs368234815); *CD209* (rs4804803); *TLR3* (rs3775291 and rs13126816); *TLR7* (rs179008 and rs179009); *IFITM* (rs12252); *MyD88* (rs6853); *IFIH1* (rs1990760).

Введение

Разработка комплекса мер профилактики и внедрение в клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия привели к стабилизации уровня заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С (ХГС). В настоящее время, по данным ВОЗ, количество больных ХГС существенно сократилось — со 160 до 71 млн. человек [1, 2]. В 2016 г. на 69-й Всемирной ассамблее здравоохранения была принята резолюция, в которой продекларировано существенное снижение заболеваемости вирусным гепатитом в мире к 2030 г. вплоть до его полной элиминации. Необходимо учитывать, что в странах Азиатско-Тихоокеанского региона сосредоточено более 50% всех инфицированных на планете [1]. В Азии наблюдаются самые высокие показатели заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой и частоты формирования цирроза печени в исходе вирусных гепатитов [1].

Вирус гепатита С (HCV) отличается высокой изменчивостью и широким генотипическим разнообразием. Определенные генотипы HCV преобладают в отдельных географических регионах. Например, генотип 1 (HCV-1) доминирует в странах Южной и Северной Америк, Австралии и Европе (53–71%), в то время как генотип 3 (HCV-3) наиболее распространен в Азии (40%), а генотип 4 (HCV-4) — в Северной Африке и на Ближнем Востоке (около 71%) [3]. Несмотря на большой объем информации, связанной с распространением генотипов HCV в конкретных странах, до конца неясен механизм формирования стабильных эпидемических генотипов в ограниченных географических ареалах.

В Монголии отмечается один из наиболее высоких показателей заболеваемости вирусным гепатитом С в Азии, при этом преобладающее распространение среди всех генотипов имеет HCV-1b (98,8%) [4, 5]. Феномен абсолютного доминирования HCV-1 не наблюдается ни в соседней Бурятии, ни в Китае, ни в других азиатских странах [3]. Такую высокую концентрацию одного генотипа в популяции жителей Монголии достаточно сложно объяснить особенностями эпидемиологии вирусного гепатита С в этой стране, или «эффектом основателя». При этом в России, в том числе в этнически близкой Бурятии, доля HCV-1b не превышает 57,1% [6], а в Китае — 56,8% [3].

Одним из вероятных объяснений имеющегося феномена может быть наличие определенной толерант-

ности населения к заражению HCV-2/3, при котором HCV-1 получает селективное преимущество. Можно предположить, что вышеуказанная предрасположенность имеет генетическую природу и может быть обнаружена при сравнительном исследовании генетического полиморфизма этнически близких популяций монголов и бурят. Важным для объяснения причин естественной селекции доминирующего генотипа HCV на территории Монголии может стать исследование полиморфизма генов врожденного иммунитета, кодирующих синтез мембранных и внутриклеточных адаптерных молекул — эффекторов иммунного ответа на HCV [7–9].

Цель исследования — определить роль полиморфизма генов врожденного иммунитета в популяционной селекции генотипов вируса гепатита С, циркулирующих в этнически близких группах монголоидов: бурят и халха-монголов.

Материалы и методы

Представленные исследования проводили с 2013 по 2017 г. на территории России (Республика Бурятия) и Монголии. Сбор материала осуществляли в лечебно-профилактических учреждениях Бурятии и Монголии: Республиканской клинической инфекционной больнице (Улан-Удэ, Республика Бурятия) и Национальном центре по изучению инфекционных болезней (Улан-Батор, Монголия).

Генетическое определение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов врожденного иммунитета выполнено у 400 больных ХГС, среди которых 200 человек принадлежат к этнической группе халха-монголов, проживающих в Улан-Баторе, и 200 человек — к этнической группе бурят, проживающих в Улан-Удэ. Среди представителей монголоидной расы в Монголии наиболее многочисленной является этническая группа халха-монголов, которая составляет более 85% от общей численности населения [10].

На обеих территориях больных отбирали сплошным случайным методом из всех обратившихся в Гепатологический центр инфекционной больницы Улан-Удэ (Республика Бурятия) и Центр по изучению инфекционных заболеваний Улан-Батора (Монголия). Диагноз ХГС устанавливали на основании данных анамнеза, клинического обследования, определения активности печеночных трансаминаз, выявления анти-HCV IgG и РНК HCV. Контрольную

группу (n=531) составили практически здоровые лица, из которых 220 были бурятами, а 311 — халха-монголами.

Генетическое исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета. Все обследуемые лица дали информированное согласие на его проведение.

Генотипирование вируса методом ПЦР осуществляли с использованием набора «АмплиСенс-HCV-генотип» (Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ).

С целью оценки возможного влияния генетических маркеров на селекцию определенного генотипа вируса, доминирующего в популяции, в указанных выборках больных и здоровых лиц выполнены генетические исследования двенадцати ОНП девяти ге-

Таблица 1

Вариабельные сайты генов врожденного иммунитета и праймеры для их определения в ПЦР

Ген	ОНП	Локализация/ характер замены	5'->3'праймеры и зонды для ПЦР-РВ
<i>IFNL1</i>	rs30461	Хромосома 19, экзон/не синонимическая, Asn188Asp	F GAAGGAGTAGGGCTCAGCGC R ACGCGAGACCTCAAATATGTGG 5'-(FAM)-GACGTTCTCAGACAC(A-LNA)GGT(C-LNA)C-(RTQ1) 5'-(R6G)-TGACGTTCTCAGACACA(G-LNA)GT(T-LNA)C-(BHQ2)
<i>IFNL4</i>	rs368234815	Хромосома 19, миссенс-мутация/—	F CCTGCTGCAGAAGCAGAGAT R GCTCCAGCGAGCGGTAGTG 5'-(R6G)-AT-CGC-A(G-LNA)A-(A-LNA)(G-LNA)G-CC-(BHQ1) 5'-(FAM)AT-CGC-A(G-LNA)(C-LNA)(G-LNA)-GC-CC-(BHQ1)
<i>CD209</i>	rs4804803	Хромосома 19, зона промотора/—	F ACTGTGTACACCCCTCCACTAG R AGGAAAGCCAGGAGGTCACA 5'-(R6G)-CTGC-(C-LNA)(C-LNA)(A-LNA)-CCCTTGC-(BHQ1) 5'-(FAM)-CTGC(C-LNA)(T-LNA)(A-LNA)-CCCTTGC-(BHQ1)
<i>TLR3</i>	rs3775291	Хромосома 4, экзон/не синонимическая, Leu412Phe	F CCAAGAGAAAGCATCACTCTATTTTTG R GTTTGCCGAACCTTGACAAATGAAACATT 5'-(R6G)-CCCTTACA(C-LNA)ATA(T-LNA)T(C-LNA)AACC-(BHQ2) 5'-(FAM)-CCCTTACA(C-LNA)ATA(C-LNA)T(C-LNA)AACC-(RTQ1)
	rs13126816	Хромосома 4, интрон/—	F GCAACGGAAAAGGCAATCTAGAAGA R AAGTCTTGAAGTTCAGTGAGCGA 5'-(R6G)-AACCTCC(C-LNA)AT(T-LNA)TT(G-LNA)CTC(BHQ2) 5'-(FAM)-ACCTCC(C-LNA)AT(C-LNA)TT(G-LNA)CTC(RTQ1)
<i>TLR7</i>	rs179008	Хромосома X, экзон/не синонимическая, Gln11Leu	F GGTGTTTCCAATGTGGACACTG R ACATCCAGAGTGACATCACAGG 5'-(FAM)-TTATGTTAAAAAGGATAAGAATT(A-LNA)G(T-LNA)C-(RTQ1) 5'-(R6G)-TTATGTTAAAAAGGATAAGAATT(T-LNA)G(T-LNA)C-(BHQ2)
	rs179009	Хромосома X, интрон 2/—	F TTTGCTAAAGAGCTAAGATGCTAA R TTCAGCTGTCTAAACAGCATCC 5'-(FAM)-GTAAGTACAAATACA(G-LNA)TC(T-LNA)TGG-(RTQ1) 5'-(R6G)-GTAAGTACAAATACA(T-LNA)C(G-LNA)TGG-(BHQ2)
<i>IFITM</i>	rs12252	Хромосома 11, миссенс-мутация/—	F GGACACCATGAATCACACTGTC R TGAGCATTCCCTGGGGCCATA 5'-(FAM)TTCTTCTCTCTGTCAAC(A-LNA)G(C-LNA)G(RTQ1) 5'-(R6G)CTTCTTCTCTCTGTCAA(C-LNA)AG(T-LNA)G(BHQ2)
<i>MyD88</i>	rs6853	Хромосома 3, 3'UTR/—	F ATTTAGCTGCCATGCACCTGTC R GCGTACAAAACATGTAGAAGATGC 5'-(FAM)-GGGCATTTAAAGCCAT(C-LNA)TC(A-LNA)AG-(RTQ1) 5'-(R6G)TGGGCATTTAAAGCCA(T-LNA)CTC(G-LNA)A-(BHQ2)
<i>IFIH1</i>	rs1990760	Хромосома 2, экзон/не синонимическая, Ala946Thr	F CATTTCAGATGATTTACCATTTA R GATTCTTTCCCTTTGATACTTATAG 5'-(FAM)-TTTACATTGTAAGAGAAA(C-LNA)AAA(A-LNA)CAC-(RTQ1) 5'-(R6G)CTTTACATTGTAAGAGAAA(C-LNA)AAA(G-LNA)CA-(BHQ2)

нов: *IFNL1* (rs30461); *IFNL3* (rs12979860 и rs8099917); *IFNL4* (rs368234815); *CD209* (rs4804803); *TLR3* (rs3775291 и rs13126816); *TLR7* (rs179008 и rs179009); *IFITM* (rs12252); *MyD88* (rs6853); *IFIH1* (rs1990760). При выборе ОНП авторы рассматривали полиморфизмы в генах, которые кодируют синтез рецепторов или адаптерных молекул, имеющих большое значение в качестве противовирусных факторов врожденного иммунитета [11]. Предварительный анализ источников литературы [7–9, 11, 12] показал наличие сигнальных белков, чьи гены практически не изучались при вирусном гепатите С, но которые играют большую роль в обеспечении врожденной устойчивости при других вирусных инфекциях.

Молекулярно-генетические исследования осуществляли с использованием амплификатора для проведения ПЦР в режиме реального времени Rotor-Gene Q (Qiagen Hilden, Германия). Амплификацию определенных участков генов выполняли с помощью соответствующих праймеров. Анализ генотипов гена *IFNL3* проводили с помощью набора реагентов для определения ОНП rs8099917 и rs12979860 «АмплиСенс» (Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ) методом ПЦР-РВ. Для определения остальных генотипов использовали праймеры и зонды собственного дизайна (табл. 1), синтезированные в НПФ «Синтол» и ЗАО «Евроген» (Россия).

Для повышения эффективности амплификации использовали технику «горячего старта» с полимеразой TaqF («Интерлабсервис», Россия). Режим ПЦР: денатурация пробы при температуре 95°C в течение 15 мин, а затем 45 циклов: 95°C — 15 с, 60°C — 30 с.

Статистическую обработку первичных материалов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических критериев статистики в программе Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Для статистического анализа кандидатных генетических исследований использовали программу SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPStats>). Для каждого ОНП статистический анализ был выполнен по различным моделям наследования: кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной. При этом модель с наименьшим значением информационного критерия Акаике (Akaike information criterion) для каждого генного полиморфизма принималась в качестве наиболее вероятной [13]. При анализе результатов генетических исследований проводили сравнение показателей встречаемости аллелей генов и их комбинаций в виде генотипов. Распределение генотипов по каждому локусу проверяли на соответствие закону Харди–Вайнберга. Расчет отношения шансов (OR — odds ratio) проводили при уровне доверительного интервала 95% CI (95% confidence interval). Расчет величины OR при нулевом значении показателя осуществляли по методу Вульфа–Холдейна [14]. Уровень статистической значимости принят при $p \leq 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у больных ХГС монголов и бурят приведен в табл. 2.

Клиническая симптоматика не показала каких-либо особенностей течения ХГС. Единственное статистически значимое отличие такого показателя, как уровень гемоглобина в крови, отражает физиологическую реакцию организма на климато-географические условия проживания монголов. Город Улан-Батор расположен на межгорном плато на высоте 1300–1350 м над уровнем моря, что на 600–800 м выше, чем Улан-Удэ [10].

Генотипическое разнообразие HCV было исследовано на основании анализа 200 ПЦР-позитивных проб крови больных ХГС, проживающих в Бурятии, и 200 — в Монголии (табл. 3). Установлено, что у монголов, больных ХГС, преобладает HCV-1 (98,0%), что значительно выше ($p < 0,001$), чем у бурят (66,0%). Удельный вес других генотипов в каждой из сравниваемых групп был существенно меньше. Так, на HCV-2 и HCV-3 приходилось 2,0% у монголов и 34,0% — у бурят ($p < 0,001$). Кроме указанных вариантов выявлены единичные пациенты с сочетанием двух и более генотипов, а также с нетипируемыми генотипами HCV, которые были исключены из статистического анализа с целью сохранения репрезентативности выборки.

На первом этапе работы проведено сравнение распространенности вариативных сайтов изучаемых генов в популяциях здоровых лиц в этнических группах бурят и монголов (табл. 4).

Установлены существенные различия в частоте встречаемости у этих лиц одного ОНП гена, кодирующего синтез интерферона- $\lambda 3$, и трех ОНП генов, кодирующих синтез толл-подобных эндосомальных паттерн-распознающих рецепторов (TLR). Так, у здоровых монголов реже встречался GG-генотип *TLR3* rs3775291 (OR=0,54; CI=0,38–0,77; $p=0,0006$). Вместе с тем значительно чаще встречались TT-генотип *IFNL3* rs8099917 (OR=1,62; CI=1,06–2,49; $p=0,026$), GG-генотип *TLR3* rs13126816 (OR=1,59; CI=1,10–2,30; $p=0,013$) и AA-генотип *TLR7* rs179008 (OR=6,63; CI=1,85–23,75; $p=0,00097$). Последний из указанных генотипов отличался также тем, что 98,4% представителей этнической группы монголов являлись носителями доминантных AA-гомозиготных вариантов и лишь у трех обследованных в составе генотипа был обнаружен минорный T-аллель.

Выявленные различия в частоте встречаемости этих четырех кандидатных генов у здоровых лиц обеих этнических групп послужили основанием для их дальнейшего изучения как потенциальных генетических факторов предрасположенности к инфицированию HCV-1 или толерантности к инфицированию HCV-2/3. Сравнительный анализ ОНП указанных генов в этнических группах монголов и бурят, больных ХГС, выявленным HCV-1, установил однотипные закономерно-

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика больных хроническим гепатитом С в этнических группах бурят и монголов (M±m)

Показатель	Буряты (n=200)	Халха-монголы (n=200)	p
Возраст, лет	41,8±0,9	43,5±0,8	>0,05
Пол, мужской, %	40,6±3,8	39,7±3,6	>0,05
Масса тела, кг	70,2±1,5	71,0±1,1	>0,05
Рост, см	163,8±1,2	161,6±0,9	>0,05
Индекс массы тела	26,2±0,9	27,2±0,8	>0,05
Предполагаемая длительность заболевания, лет	3,4±0,4	4,9±0,3	>0,05
Латентное течение, % (абс. число)	40,0±3,5 (80)	40,0±3,5 (80)	>0,05
Астеновегетативный синдром, % (абс. число)	54,0±3,5 (108)	58,0±3,5 (116)	>0,05
Тяжесть и боли в правом подреберье, % (абс. число)	25,0±3,1 (50)	27,0±3,1 (54)	>0,05
Иктеричность склер, % (абс. число)	5,0±1,5 (10)	4,5±1,5 (9)	>0,05
Увеличение печени, % (абс. число)	25,0±3,1 (50)	22,0±2,9 (44)	>0,05
Увеличение селезенки, % (абс. число)	9,5±2,1 (19)	9,5±2,1 (19)	>0,05
АЛТ, Ед/л	78,7±4,4	88,2±4,3	>0,05
АСТ, Ед/л	59,0±3,0	67,3±3,4	>0,05
Билирубин, мкмоль/л	15,0±0,6	14,0±0,4	>0,05
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	2,9±0,2	3,0±0,2	>0,05
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,83±0,5	4,93±0,1	>0,05
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,1±0,2	6,0±0,1	>0,05
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	225,1±5,6	218,6±5,3	>0,05
Гемоглобин, г/л	144,9±1,5	149,0±1,2	<0,05
Общий холестерин, ммоль/л	4,7±0,1	5,1±0,2	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,1	1,4±0,2	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,47±0,1	5,34±0,1	>0,05

Таблица 3

Удельный вес генотипов вируса гепатита С, вызвавших хронический вирусный гепатит С в этнической группе бурят и монголов (M±m)

Регион	1-й генотип		2-й генотип		3-й генотип	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Республика Бурятия (n=200)	132	66,0±3,3	10	5,0±1,5	58	29,0±3,2
Монголия (n=200)	196	98,0±1,0	2	1,0±0,7	2	1,0±0,7
p		<0,001		<0,05		<0,001

Примечание: p — статистическая значимость различий значений при сравнении групп бурят и халха-монголов.

сти. В обеих группах значимо реже, чем у здоровых лиц, встречался ТТ-генотип *IFNL3* rs8099917 (соответственно 65,9 и 77,7% у бурят; p=0,005 и 73,5 и 83,3% у монголов; p=0,002) и GG-генотип *TLR3* rs3775291 (47,0 и 61,8% у бурят; p=0,007 и 56,1 и 72,0% у монголов; p=0,0002).

Сравнение генотипического разнообразия ОНП генов *IFNL3* (rs8099917), *TLR3* (rs3775291 и rs13126816), *TLR7* (rs179008) у больных ХГС, инфицированных

HCV-1 и HCV-2/3, было выполнено только в когорте больных бурят, так как в Монголии выявляются лишь единичные больные ХГС с не 1-м генотипом вируса. Проведенный анализ не позволил установить наличие ассоциации между генотипами вируса и генотипами ОНП изучаемых генов. Однако анализ по аллелям выявил значимо более высокую встречаемость Т-аллеля среди женщин-бурят, инфицированных не 1-м генотипом вируса (табл. 5).

Таблица 4

Распространенность однонуклеотидных полиморфизмов генов врожденного иммунитета среди здоровых лиц в этнических группах бурят и монголов

Ген, ОНП	Генотипы/аллели	Монголы (n=311), абс. число/%	Буряты (n=220), абс. число/%	OR (95% CI)	p
<i>IFNL1</i> , rs30461	ТТ	273/87,8	180/81,8	1,0	—
	СТ	33/10,6	36/16,4	1,65 (1,00–2,75)	0,051
	СС	5/1,6	4/1,8	1,21 (0,32–4,58)	0,78
	Доминантная модель	273 38	180 40	1,0 1,60 (0,99–2,59)	— 0,056
	Рецессивная модель	306 5	216 4	1,0 1,13 (0,30–4,27)	— 0,85
	<i>IFNL3</i> , rs12979860	СС	255/82,0	171/77,7	1,0
СТ		48/15,4	38/17,3	1,18 (0,74–1,88)	0,49
ТТ		8/2,6	11/5,0	2,05 (0,81–5,20)	0,12
Доминантная модель		255 56	171 49	1,0 1,30 (0,85–2,00)	— 0,22
Рецессивная модель		303 8	209 11	1,0 1,99 (0,79–5,04)	— 0,14
<i>IFNL3</i> , rs8099917		ТТ	259/83,3	166/75,5	1,0
	TG	48/15,4	46/20,9	1,50 (0,95–2,34)	0,078
	GG	4/1,3	8/3,6	3,12 (0,93–10,53)	0,054
	Доминантная модель	259 52	166 54	1,0 1,62 (1,06–2,49)	— 0,026
	Рецессивная модель	307 4	212 8	1,0 2,90 (0,86–9,74)	— 0,072
	<i>IFNL4</i> , rs368234815	ТТ/ТТ	255/82,0	170/77,3	1,0
ТТ/ΔG		48/15,4	40/18,2	1,25 (0,79–1,98)	0,34
ΔG/ΔG		8/2,6	10/4,5	1,88 (0,73–4,85)	0,19
Доминантная модель		255 56	170 50	1,0 1,34 (0,87–2,05)	— 0,18
Рецессивная модель		303 8	210 10	1,0 1,80 (0,70–4,65)	— 0,22
<i>CD209</i> , rs4804803		АА	243/78,2	167/75,9	1,0
	АG	62/19,9	46/20,9	1,08 (0,70–1,66)	0,73
	GG	6/1,9	7/3,2	1,70 (0,56–5,14)	0,34
	Доминантная модель	243 68	167 53	1,0 1,13 (0,75–1,71)	— 0,55
	Рецессивная модель	305 6	213 7	1,0 1,67 (0,55–5,04)	— 0,36
	<i>TLR3</i> , rs3775291	GG	134/43,1	128/58,2	1,0
AG		152/48,9	83/37,7	0,57 (0,40–0,82)	0,0023
AA		25/8,0	9/4,1	0,38 (0,17–0,84)	0,014
Доминантная модель		134 177	128 92	1,0 0,54 (0,38–0,77)	— 0,00061
Рецессивная модель		286 25	211 9	1,0 0,49 (0,22–1,07)	— 0,067

Ген, НП	Генотипы/аллели	Монголы (n=311), абс. число/%	Буряты (n=220), абс. число/%	OR (95% CI)	p
TLR3, rs13126816	GG	224/72,0	136/61,8	1,0	—
	AG	80/25,7	75/34,1	1,54 (1,06–2,26)	0,025
	AA	7/2,3	9/4,1	2,12 (0,77–5,82)	0,14
	Доминантная модель	224 87	136 84	1,0 1,59 (1,10–2,30)	— 0,013
	Рецессивная модель	304 7	211 9	1,0 1,85 (0,68–5,05)	— 0,22
	TLR7*, rs179008	AA	182/98,4	119/90,1	1,0
AT		2/1,1	10/7,6	7,65 (1,65–35,52)	0,0025
TT		1/0,5	3/2,3	4,59 (0,47–44,63)	0,15
Доминантная модель		182 3	119 13	1,0 6,63 (1,85–23,75)	— 0,00097
Рецессивная модель		184 1	129 3	1,0 4,28 (0,44–41,60)	— 0,17
TLR7*, rs179009		CC	155/83,8	105/79,6	1,0
	CT	26/14,1	25/18,9	1,42 (0,78–2,59)	0,25
	TT	4/2,1	2/1,5	0,74 (0,13–4,10)	0,73
	Доминантная модель	155 30	105 27	1,0 1,33 (0,75–2,36)	— 0,33
	Рецессивная модель	181 4	130 2	1,0 0,70 (0,13–3,86)	— 0,68
	IFITM3, rs12252	CC	68/21,9	56/25,5	1,0
CT		177/56,9	109/49,5	0,75 (0,49–1,15)	0,18
TT		66/21,2	55/25,0	1,01 (0,61–1,67)	0,96
Доминантная модель		68 243	56 164	1,0 0,82 (0,55–1,23)	— 0,34
Рецессивная модель		245 66	165 55	1,0 1,24 (0,82–1,86)	— 0,31
MyD88, rs6853		AA	295/94,9	205/93,2	1,0
	AG	16/5,1	15/6,8	1,35 (0,65–2,79)	0,42
	GG	0/0	0/0	—	—
	Доминантная модель	295 16	205 15	1,0 1,35 (0,65–2,79)	— 0,42
	Рецессивная модель	311 0	220 0	1,0 —	— —
	IFIH1, rs1990760	CC	201/64,6	128/58,2	1,0
CT		90/28,9	75/34,1	1,31 (0,90–1,91)	0,16
TT		20/6,5	17/7,7	1,33 (0,67–2,64)	0,41
Доминантная модель		201 110	128 92	1,0 1,31 (0,92–1,87)	— 0,13
Рецессивная модель		291 20	203 17	1,0 1,22 (0,62–2,38)	— 0,56

* — для генов, картированных на X-хромосоме, распределение генотипов осуществлено только для лиц женского пола.

Таблица 5

Распространенность однонуклеотидных полиморфизмов гена *TLR7* (rs179008) среди больных хроническим гепатитом С 1-го и не 1-го генотипов в сравнении с больными хроническим гепатитом С (не 1-й генотип) в этнической группе бурят женского пола, абс. число/%

Генотип гена <i>TLR7</i> * (rs179008)	Хронический гепатит С, 1-й генотип (n=79)	Хронический гепатит С, не 1-й генотип (n=41)	OR (95% CI)	p
AA	69/87,3	30/73,2	1,0	—
AT	7/8,9	8/19,5	2,63 (0,87–7,91)	0,078
TT	3/3,8	3/7,3	2,30 (0,44–12,06)	0,31
Доминантная модель	69	30	1,0	—
	10	11	2,53 (0,97–6,59)	0,053
Рецессивная модель	76	38	1,0	—
	3	3	2,00 (0,39–10,38)	0,40
A-аллель	145/91,8	68/82,9	1,0	—
T-аллель	13/8,2	14/17,1	2,30 (1,02–5,15)	0,0397

Примечание: p — статистическая значимость различий значений при сравнении больных хроническим гепатитом С 1-го генотипа с больными ХГС не 1-го генотипа; * — для генов, картированных на X-хромосоме, распределение генотипов осуществлено только для лиц женского пола.

Обсуждение

Исследование показало, что структура генотипов HCV существенно отличалась в Монголии и в соседней Бурятии. На территории Монголии обнаружено доминирующее преобладание HCV-1 (98,0%), что значимо выше ($p < 0,001$) его распространенности на территории Бурятии (66,0%). В условиях полной сопоставимости групп по клинико-лабораторным и половозрастным показателям естественно предположить, что причиной доминирования 1-го генотипа вируса среди монголов может быть полиморфизм генов врожденного иммунитета, которые создают селективные преимущества для распространения данного генотипа или препятствуют циркуляции HCV-2/3 за счет генетической толерантности к инфицированию. Первыми работами в этом направлении, выполненными на этнических группах европеоидов, были исследования Р. Wietzke-Braun с соавт. (2006) и Е. Askar с соавт. (2009) [15, 16]. В одной из них был описан ОНП гена интерферон-регулирующего фактора *IRF-1*, который обеспечивает генетическую резистентность к HCV-3a [15]. В другой работе был обнаружен гомозиготный генотип TT rs3775291 гена *TLR3*, носители которого не болеют HCV-1a [16]. Поиски механизма этого явления привели авторов к выводу, что в основе резистентности некоторых людей к HCV-1a могут лежать активные реакции врожденного иммунитета. У лиц европеоидной расы, имеющих TT-генотип rs3775291, в ответ на индукторы обнаружена выраженная экспрессия гена *TLR3* в клетках печени, обеспечивающая последующую активацию интерферон-регулирующего фактора-3 (*IRF-3*) и ядерного фактора кВ (*NF-κB*), что

приводит к интенсивной выработке интерферона-β и провоспалительных цитокинов [16].

В настоящей работе среди генетических факторов, которые могут оказывать влияние на формирование структуры циркулирующих генотипов HCV в популяции бурят и монголов, выявлены ОНП трех генов (*IFNL3*, *TLR3* и *TLR7*), частота встречаемости которых существенно отличалась в изучаемых когортах.

Генотипы переменных сайтов *IFNL3* относятся к одним из первых полиморфизмов, описанных при вирусном гепатите С, имеющих ассоциацию со спонтанным клиренсом вируса и ответом на противовирусное лечение препаратами интерферона и рибавирина [17]. В настоящем исследовании установлено, что благоприятный в отношении спонтанного клиренса HCV генотип TT rs8099917 *IFNL3* существенно чаще встречается в популяции здоровых монголов, чем у бурят.

Другие ОНП, распределение которых значимо отличалось среди здоровых монголов и бурят, были локализованы в генах *TLR3* (rs3775291, rs13126816) и *TLR7* (rs179008). TLR относятся к паттерн-распознающим рецепторам и принимают активное участие в запуске и регуляции цитокинового воспаления. TLR3- и TLR7-рецепторы локализованы трансмембранно на эндосоме, куда попадает вирус после интернализации. Эти рецепторы распознают одно-, двуспиральную РНК, которая образуется в процессе репликации и сборки частиц практически всех РНК-содержащих вирусов. Полиморфизм генов *TLR* может оказывать влияние как на распознавание вируса (процессинг), так и на активацию сигнального пути, вызывающего воспаление (сигналинг). Сравнение полиморфизмов обоих генов показало существенные различия в ча-

стоте их встречаемости в сравниваемых этнических группах. Таким образом, обследование практически здорового населения монголов и бурят выявило три кандидатных гена, ОНП которых могут оказывать влияние на структуру генотипов HCV, циркулирующих в популяции.

Дальнейшие исследования были сосредоточены на анализе вышеуказанных четырех полиморфизмов в трех кандидатных генах *IFNL3*, *TLR3* и *TLR7* в популяции монголов и бурят, больных ХГС, вызванным различными генотипами вируса. Более частая встречаемость благоприятного генотипа ТТ rs8099917 гена *IFNL3* среди здоровых лиц в сравнении с больными ХГС, вызванным HCV-1, как среди монголов, так и среди бурят, подтверждает хорошо известный факт генетической устойчивости носителей данного генотипа к инфицированию HCV [17]. Как показали полученные данные, исследование использования ОНП rs8099917 гена *IFNL3* как прогностического фактора, применяемого для европеоидов и негроидов, приемлемо и для этнических групп монголоидов, проживающих на территории Бурятии и Монголии.

Кроме ОНП гена *IFNL3* был обнаружен еще один вариабельный сайт rs13126816 гена *TLR3*, GG-генотип которого маркирует устойчивость к заболеванию вирусным гепатитом С, вызванным HCV-1. Этот ОНП также был универсальным и касался обеих этнических групп. Носители GG-генотипа имели меньший риск заболевания по сравнению с остальными лицами: среди монголов — в два раза, а среди бурят — в 1,8 раза. Предшествующее исследование этого ОНП у европеоидов [18] показало, что макрофаги людей, носителей G-аллеля, способны к быстрой и мощной продукции интерферона- β . По данным исследования, выполненного в США в этнических группах европеоидов, афроамериканцев и латиноамериканцев [18], G-аллель rs13126816 гена *TLR3* был ассоциирован с высокой частотой спонтанного клиренса HCV-1. Этот же ОНП ассоциирован с устойчивостью индивидуумов к вирусу герпеса [19]. Таким образом, в исследуемых группах обнаружены два ОНП (rs8099917 *IFNL3* и rs13126816 *TLR3*), дикие генотипы которых определяют устойчивость их носителей к инфицированию HCV-1.

Поиск генотипов генов, вовлеченных в реакции врожденного иммунитета, у больных ХГС, вызванным 1-м и 2/3-м генотипами HCV, не выявил их существенных отличий в группах. Вместе с тем анализ по отдельным аллелям установил, что T-аллель rs179008 гена *TLR7* более чем в два раза чаще встречается у женщин, больных ХГС, вызванным 2/3-м генотипом, чем 1-м ($p=0,04$). ОНП rs179008 гена *TLR7* локализован в 3-м экзоне X-хромосомы. По своему характеру данный ОНП является несинонимическим и характеризуется заменой в кодируемом белке глутамина (Gln) на лейцин (Leu). В результате сигнальный пептид рецептора TLR7 проявляет функциональную неполноценность [20]. В ответ на синтетические индукторы в дендритных клетках и гепатоцитах носителей минорного T-аллеля

наблюдается низкая экспрессия мРНК *IFNL1*, *IL-10R β* и *IL-28R α* [21]. Кроме этого, T-аллель ассоциирован с высокой вирусной нагрузкой, плохим ответом на противовирусную терапию и предрасположенностью к быстрому прогрессированию ВИЧ-инфекции у женщин [21, 22]. Мононуклеары здоровых людей, носителей T-аллеля, *in vitro* слабо продуцируют IFN- α в ответ на индукторы интерферона [22]. Очевидно, более частая встречаемость мутантного гена *TLR7* у женщин, больных ХГС, вызванным не 1-м генотипом вируса, является следствием слабого интерферонового и цитокинового ответа на инфицирование.

Как известно, HCV-2/3 проявляют более высокую чувствительность к IFN- α в отличие от HCV-1 и HCV-4. Генетическое нарушение синтеза IFN- α в ответ на инфицирование HCV-2/3 является весьма значимым фактором обеспечения длительной персистенции данных генотипов вируса. Редкое присутствие среди населения Монголии ТТ-генотипа rs179008 гена *TLR7* (0,5%) определяет популяционную устойчивость населения к инфицированию HCV-2/3 и обуславливает абсолютное доминирование HCV-1. Причины отсутствия минорного мутантного T-аллеля rs179008 гена *TLR7* требуют дополнительных исследований и могут лежать у населения Монголии в основе особенностей структуры генотипов не только HCV, но и других вирусов, при которых реакции врожденного иммунитета играют существенную роль. Определенное значение может иметь и копияность гена *TLR7*, частота встречаемости которой среди населения Монголии остается неизученной.

Заключение

Проведенные исследования позволили обнаружить кандидатный ген *TLR7*, вариабельные сайты которого (rs179008) с различной частотой встречаются у женщин-бурят, больных 1-м и не 1-м (2/3) генотипами вируса. T-аллель более чем в два раза чаще встречается у больных не 1-м генотипом вируса (17,1 и 8,2% соответственно). Низкая распространенность 2/3-го генотипов HCV на территории Монголии может быть обусловлена редкой встречаемостью среди населения мутантного T-аллеля *TLR7* (rs179008), ассоциированного с предрасположенностью к инфицированию HCV-2/3, что в настоящей работе продемонстрировано на примере этнической группы бурят.

Финансирование исследования. Работа выполнена за счет средств гранта Российского фонда фундаментальных исследований №16-54-44047.

Конфликт интересов. У авторов статьи конфликта интересов не имеется.

Литература/References

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(2): 107–115, <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x>.

2. *Global hepatitis report 2017*. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Gower E., Estes C., Blach S., Razavi-Shearer K., Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61(1 Suppl): S45–S57, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.027>.
4. Baatarhuu O., Kim D.Y., Ahn S.H., Nymadawa P., Dahgwahdorj Y., Shagdarsuren M., Park J.Y., Choi J.W., Oyunbileg J., Oyunsuren T., Han K.H. Prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus among apparently healthy individuals in Mongolia: a population-based nationwide study. *Liver Int* 2008; 28(10): 1389–1395, <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01820.x>.
5. Малов С.И. Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита С на сопредельных территориях России и Монголии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2017. Malov S.I. *Sravnitel'naya kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika virusnogo gepatita C na sopredel'nykh territoriyakh Rossii i Mongolii*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Comparative clinical and epidemiological characteristics of viral hepatitis C on the cross-border regions of Russia and Mongolia. PhD Thesis]. Moscow; 2017.
6. Никитина Г.Ю., Семенов Т.А., Готвянская Т.П., Хахаева И.Б., Коноплева М.В., Николаева О.Г., Ярош Л.В., Кожевникова Л.К., Суслов А.П. Частота выявления маркеров инфицирования вирусами парентеральных гепатитов среди медицинских работников в регионах Российской Федерации с различной интенсивностью эпидемического процесса. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017; 19(2): 161–167. Nikitina G.Yu., Semenov T.A., Gotvyanskaya T.P., Nahaeva I.B., Konopleva M.V., Nikolaeva O.G., Yarosh L.V., Kozhevnikova L.K., Suslov A.P. The prevalence of parenteral hepatitis markers among the medical personnel in the Russian Federation regions with different intensity of epidemic process. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2017; 19(2): 161–167.
7. Ryan E.J., Dring M., Ryan C.M., McNulty C., Stevenson N.J., Lawless M.W., Crowe J., Nolan N., Hegarty J.E., O'Farrelly C. Variant in CD209 promoter is associated with severity of liver disease in chronic hepatitis C virus infection. *Hum Immunol* 2010; 71(8): 829–832, <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.05.007>.
8. Jiménez-Sousa M.A., Rallón N., Berenguer J., Pineda-Tenor D., López J.C., Soriano V., Guzmán-Fulgencio M., Cosín J., Retana D., García-Álvarez M., Miralles P., Benito J.M., Resino S. TLR3 polymorphisms are associated with virologic response to hepatitis C virus (HCV) treatment in HIV/HCV coinfecting patients. *J Clin Virol* 2015; 65: 62–67, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.02.004>.
9. Barkhash A.V., Perelygin A.A., Babenko V.N., Brinton M.A., Voevoda M.I. Single nucleotide polymorphism in the promoter region of the CD209 gene is associated with human predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis. *Antiviral Res* 2012; 93(1): 64–68, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.10.017>.
10. Кручин Ю.Н. Современная Монголия. Энциклопедический справочник. Улан-Батор; 2011; 1154 с. Kruchin Yu.N. *Sovremennaya Mongoliya. Entsiklopedicheskii spravochnik* [Modern Mongolia. Encyclopedic reference book]. Ulan-Bator; 2011; 1154 p.
11. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. Медицинский академический журнал 2013; 13(3): 18–41. Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal* 2013; 13(3): 18–41.
12. Obaid A., Ahmad J., Naz A., Awan F.M., Paracha R.Z., Tareen S.H., Anjum S., Raza A., Baumbach J., Ali A. Modeling and analysis of innate immune responses induced by the host cells against hepatitis C virus infection. *Integr Biol (Camb)* 2015; 7(5): 544–559, <https://doi.org/10.1039/c4ib00285g>.
13. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 1974; 19: 716–723, <https://doi.org/10.1109/tac.1974.1100705>.
14. Певницкий Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями. Вестник АМН СССР 1988; 7: 48–51. Pevnitsky L.A. Statistical assessment of associations between HLA antigens and diseases. *Vestnik AMN SSSR* 1988; 7: 48–51.
15. Wietzke-Braun P., Maouzi A.B., Mänhardt L.B., Bickeböller H., Ramadori G., Mihm S. Interferon regulatory factor-1 promoter polymorphism and the outcome of hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(9): 991–997, <https://doi.org/10.1097/01.meg.00000224478.89545.76>.
16. Askar E., Bregadze R., Mertens J., Schweyer S., Rosenberger A., Ramadori G., Mihm S. TLR3 gene polymorphisms and liver disease manifestations in chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2009; 81(7): 1204–1211, <https://doi.org/10.1002/jmv.21491>.
17. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., Kurosaki M., Matsuura K., Sakamoto N., Nakagawa M., Korenaga M., Hino K., Hige S., Ito Y., Mita E., Tanaka E., Mochida S., Murawaki Y., Honda M., Sakai A., Hiasa Y., Nishiguchi S., Koike A., Sakaida I., Imamura M., Ito K., Yano K., Masaki N., Sugauchi F., Izumi N., Tokunaga K., Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41(10): 1105–1109, <https://doi.org/10.1038/ng.449>.
18. Qian F., Bolen C.R., Jing C., Wang X., Zheng W., Zhao H., Fikrig E., Bruce R.D., Kleinstein S.H., Montgomery R.R. Impaired toll-like receptor 3-mediated immune responses from macrophages of patients chronically infected with hepatitis C virus. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20(2): 146–155, <https://doi.org/10.1128/cvi.00530-12>.
19. Svensson A., Tunbäck P., Nordström I., Padyukov L., Eriksson K. Polymorphisms in toll-like receptor 3 confer natural resistance to human herpes simplex virus type 2 infection. *J Gen Virol* 2012; 93(Pt 8): 1717–1724, <https://doi.org/10.1099/vir.0.042572-0>.
20. Fakhir F.Z., Lkhider M., Badre W., Alaoui R., Meurs E.F., Pineau P., Ezzikouri S., Benjelloun S. Genetic variations in toll-like receptors 7 and 8 modulate natural hepatitis C outcomes and liver disease progression. *Liver Int* 2018; 38(3): 432–442, <https://doi.org/10.1111/liv.13533>.
21. Askar E., Ramadori G., Mihm S. Toll-like receptor 7 rs179008/Gln11Leu gene variants in chronic hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2010; 82(11): 1859–1868, <https://doi.org/10.1002/jmv.21893>.
22. Schott E., Witt H., Neumann K., Bergk A., Halangk J., Weich V., Müller T., Puhl G., Wiedenmann B., Berg T. Association of TLR7 single nucleotide polymorphisms with chronic HCV-infection and response to interferon-alpha based therapy. *J Viral Hepat* 2008; 15(1): 71–78, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2007.00898.x>.