

## ОБЗОРЫ

Научный обзор

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-121>

## Однонуклеотидные полиморфизмы членов суперсемейства интерлейкина-1: ассоциация с вирусными гепатитами В и С

Власенко Н.В.<sup>1</sup>, Чурилова Н.С.<sup>1</sup>, Панасюк Я.В.<sup>1</sup>, Клушкина В.В.<sup>1</sup>, Дубоделов Д.В.<sup>1</sup>, Кудрявцева Е.Н.<sup>1</sup>, Семенов Т.А.<sup>2</sup>, Кузин С.Н.<sup>1</sup>, Акимкин В.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

### Аннотация

В обзоре представлена информация об однонуклеотидных полиморфизмах (single nucleotide polymorphism, SNP) в генах некоторых интерлейкинов (IL), входящих в суперсемейство IL-1, и их связи с различными заболеваниями человека как инфекционной, так и неинфекционной природы. Кратко изложена история обнаружения SNP и развитие научного поиска по данной проблеме до сегодняшнего времени. Описаны некоторые механизмы взаимодействия инфекционных агентов и иммунной системы человека с учётом SNP отдельных цитокинов суперсемейства IL-1. Приведены данные о связи ряда SNP в генах, кодирующих другие факторы иммунной системы, ассоциированные с особенностями течения вирусных гепатитов В и С. Обсуждается значение определения SNP-пропорции провоспалительных цитокинов и их антагонистов суперсемейства IL-1 среди здорового населения и соотношения отдельных SNP у определённых групп пациентов как параметра мониторинга систем эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями.

**Ключевые слова:** однонуклеотидный полиморфизм, суперсемейство интерлейкина-1, вирусные гепатиты В и С, обзор

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Власенко Н.В., Чурилова Н.С., Панасюк Я.В., Клушкина В.В., Дубоделов Д.В., Кудрявцева Е.Н., Семенов Т.А., Кузин С.Н., Акимкин В.Г. Однонуклеотидные полиморфизмы членов суперсемейства интерлейкина-1: ассоциация с вирусными гепатитами В и С. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98(2): 198–212.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-121>

Review article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-121>

## Single nucleotide polymorphisms of the interleukin-1 superfamily members: association with viral hepatitis B and C

Natalia V. Vlasenko<sup>1</sup>, Nadezhda S. Churilova<sup>1</sup>, Yarina V. Panasyuk<sup>1</sup>, Vitalina V. Klushkina<sup>1</sup>, Dmitry V. Dubodelov<sup>1</sup>, Elena N. Kudryavtseva<sup>1</sup>, Tatiana A. Semenenko<sup>2</sup>, Stanislav N. Kuzin<sup>1</sup>, Vasily G. Akimkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

The review provides information on single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes encoding some interleukins belonging to the interleukin-1 (IL-1) superfamily and on their association with different infectious and non-infectious human diseases. It also briefs on the history of SNP discovery and the progress in the related scientific studies till the present time. It gives an insight into some mechanisms of interaction between infectious agents and the human immune system, involving SNPs in some cytokines of the IL-1 superfamily. The review provides data on relationships of SNPs in genes encoding other factors of the immune system, which are associated with the specific characteristics of natural history of chronic hepatitis B and C. It explores the significance of assessment of the SNP-proportion in proinflammatory cytokines and their antagonists of the IL-1 superfamily among the healthy population as well as the ratio of individual SNPs in specific groups of patients as a monitoring parameter for epidemiological surveillance of infectious diseases.

**Keywords:** *single nucleotide polymorphism, interleukin-1 superfamily, viral hepatitis B and C, review*

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Vlasenko N.V., Churilova N.S., Panasyuk Y.V., Klushkina V.V., Dubodelov D.V., Kudryavceva E.N., Semenenko T.A., Kuzin S.N., Akimkin V.G. Single nucleotide polymorphisms of the interleukin-1 superfamily members: association with viral hepatitis B and C. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2021; 98(2): 198–212.  
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-114>

**Цель работы** — представить актуальную информацию об ассоциации полиморфизмов в генах суперсемейства интерлейкина-1, а также некоторых цитокинов с патологическими состояниями человека, включая вирусные гепатиты В и С.

Согласно современным представлениям о патологии большинство заболеваний человека являются мультифакторными. Завершённый в 2000 г. международный проект «Геном человека» актуализировал новое и весьма важное направление для изучения молекулярно-генетических механизмов большого спектра как аутоиммунных, так и инфекционных болезней. Одним из следствий этого проекта явилось установление связей между восприимчивостью организма человека к различным заболеваниям, тяжестью их течения, исходами и эффективностью терапии, с одной стороны, и однонуклеотидными полиморфизмами (single nucleotide polymorphism, SNP) — с другой. Это вызвало большой интерес и мотивировало специалистов к проведению всесторонних исследований по новой проблеме.

SNP представляют собой минимально возможные варианты генетического кода — замену одного нуклеотидного основания на другое. В настоящее время достаточно широкое распространение получает близкая аббревиатура — SNV (single nucleotide variation, однонуклеотидные варианты), однако данное понятие несёт более общий смысл, включающий однонуклеотидные делеции и вставки, которые в кодирующих последовательностях приводят к сдвигу рамки считывания и терминации трансляции, что делает невозможным синтез белка. В настоящем обзоре будут рассмотрены исключительно нуклеотидные замены. Несинонимичная замена может привести, с одной стороны, к миссенс-мутации (появлению иной аминокислоты в кодируемом белке с возможным последующим изменением его свойств) или, с другой стороны, к

нонсенс-мутации (образованию стоп-кодона, приводящего к остановке транскрипции). Синонимичные замены не затрагивают аминокислотную последовательность и, соответственно, не приводят к изменениям в кодируемом белке и нарушению его функций. SNP присутствуют как в кодирующих, так и в некодирующих участках гена. Так М.А. Mosrati и соавт. описали 2 полиморфных локуса в промоторной области регуляторного гена *TERT* (теломерная обратная транскриптаза, являющаяся каталитической субъединицей фермента теломеразы), а именно *rs2736100* (A→C) с достоверно более частым преобладанием гомозиготного С-варианта и *rs10069690* (C→T) гомозиготы T у больных с первичной глиобластомой [1].

С наступлением эры молекулярной диагностики появились новые возможности по изучению связей SNP и различных патологических состояний человека. Значительная часть научных работ, опубликованных в начале 2000-х гг., была посвящена главным образом обнаружению новых SNP в составе геноме человека, без выявления корреляционных связей с различными заболеваниями [2, 3]. Итогом повышенного интереса исследователей разных стран мира явилось описание большого количества SNP в геноме человека. В обзоре R. Sachidanandam и соавт., обобщающем результаты многих работ, приведены данные о 1,42 млн полиморфизмов [4]. К настоящему времени окончательно количество полиморфизмов многократно превышает это значение: по данным проекта «1000 геномов» описано более 40 млн SNP генома человека. В это же время начались активные исследования, посвящённые выявлению связей SNP с различными заболеваниями. Так, М. Hijikata и соавт. сообщили об установлении корреляции между полиморфизмом промоторной области гена *MxA*, кодирующего белок устойчивости к миксовирусам (MX1, Gene ID: 4599), и виру-

сологическим ответом на лечение пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) [5]. Несколько позже S. Grösch и соавт. обнаружили связь между полиморфизмом гена *MOR* ( $\mu$ -опиодный рецептор, Gene ID: 4988) и риском возникновения идиопатической эпилепсии [6].

Возросший интерес и быстрое накопление новой информации по проблеме определения роли SNP в возникновении патологических состояний послужили основанием для запуска в 2002 г. международного проекта «НарМар», который функционирует по сегодняшний день [7]. Главная его задача — полное картирование SNP в гапloidном наборе генома человека. Важно отметить, что уже в конце 1990-х гг. были выполнены близкие исследования, в которых изучали возможности совместного влияния полиморфизмов сцепленных генов на некоторые патологические процессы. S. Chamberlain и соавт., R. Fujita и соавт. выявили ассоциацию полиморфизма локуса *D9S5*, расположенного в 9-й хромосоме, с мутацией в локусе *FA*, имеющей непосредственное отношение к развитию атаксии Фридрейха [8, 9].

Взаимодействие инфекционного агента и иммунной системы организма человека — весьма сложный и многофакторный процесс, в который активно вовлечены цитокины. Значительную часть цитокиновой системы составляет группа интерлейкинов (IL), в которую входит суперсемейство IL-1, включающее 11 белков. Они участвуют в начальной фазе инфекционного заболевания в процессах активации фагоцитоза и синтеза арахидоновой кислоты, являющейся предшественником (прекурсором) простагландинов и тромбоксанов [10]. Ранее в эту группу входили исключительно 4 белка: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-18. Позже выявлены иные

цитокины со схожим набором функций, вследствие чего их также включили в данное суперсемейство. С появлением новых номенклатурных единиц была изменена современная система наименования интерлейкинов, входящих в вышеуказанное суперсемейство (табл. 1).

В упрощенной схеме реализация воспалительного пути семейства IL-1 может быть представлена как конкурентное взаимодействие IL-1 $\alpha$ , -1 $\beta$  и -1RA (антагонист интерлейкинового рецептора) с 3 рецепторами для данных интерлейкинов: IL-1R1, -1R2, -1R3 (IL-1RAcP, аксессуарный белок). В результате этого взаимодействия может быть активирован провоспалительный или, наоборот, противовоспалительный путь.

Функции IL-1 $\alpha$  изучены не в полной мере, но, по мнению A. Werman и соавт., данный интерлейкин представляет собой сигнальную молекулу, которая является фактором транскрипции провоспалительных цитокинов [12]. Реализация воспалительного пути становится возможной при условии связывания IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  с рецептором IL-1R1 при обязательном участии IL-1RAcP. В случае связывания IL-1 $\beta$  с IL-1R2 (рецептором-приманкой) передача сигнала, инициирующего воспалительный путь, не осуществляется и развития воспалительного процесса не происходит [13]. Экспрессия генов IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  различна.  $\alpha$ -Белок постоянно персистирует в эпителиальных и мезенхимальных клетках здорового организма, доказано его присутствие в значительных количествах при апоптозе клеток [14]. Активная транскрипция IL-1 $\beta$  возникает исключительно в ответ на развитие патологического процесса. Транскрипция генов группы цитокинов, в том числе IL-1, активируется через опосредованное взаимодействие

**Таблица 1.** Наименования интерлейкинов, входящих в суперсемейство IL-1, принятые в новой и старой номенклатурах [11]

**Table 1.** Names of IL-1 superfamily interleukins in the new and previous nomenclatures [11]

Наименование, принятое в старой номенклатуре The name approved in the previous nomenclature	Наименование, принятое в новой номенклатуре The name approved in the new nomenclature	Идентификационный номер (Gene ID по данным NCBI) Identification number (NCBI Gene ID)
IL-1 $\alpha$	1F1	ID: 3552
IL-1 $\beta$	1F2	ID: 3553
IL-1RA	1F3	ID: 3557
IL-18	1F4	ID: 3606
IL-36Ra	1F5	ID: 26525
IL-36 $\alpha$	1F6	ID: 27179
IL-37	1F7	ID: 27178
IL-36 $\beta$	1F8	ID: 27177
IL-36 $\gamma$	1F9	ID: 56300
IL-38	1F10	ID: 84639
IL-33	1F11	ID: 90865

Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR) с первичными системами распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen associated molecular patterns, PAMP), представляющих собой компоненты клеточной стенки бактерий и грибов, их нуклеиновые кислоты и белки, а также дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов (distress associated molecular patterns, DAMP)). Последние являются эндогенными молекулами, возникающими при дисбалансе клеток организма человека в результате воздействия инфекционного агента либо при иных патологических состояниях.

Уровень экспрессии IL-1 $\beta$  и IL-1RA зависит от эпигенетических модификаций участков гена, отвечающих за кодирование данных белков, что подтвердили M.P. Madej и соавт. в эксперименте *in vitro* путём сравнения уровней экспрессии провоспалительных цитокинов и их антагонистов при двойном воздействии на изолированные моноциты и макрофаги инфекционным агентом бактериальной природы [14]. По нашему мнению, описанный выше механизм универсален и реализуется при многих патологических процессах, но для доказательства этой точки зрения необходимо проведение соответствующих исследований.

В настоящее время одним из наиболее изучаемых SNP IL-1 $\alpha$  является локус *rs1800587* (-889C $\rightarrow$ T). Предпринимаются многочисленные попытки установления взаимосвязи данного полиморфизма с различными патологическими состояниями, причём во многих исследованиях получены дискордантные результаты. Так, G. Pšemeneckienė и соавт. [15] выявили ассоциацию с повышенным риском возникновения болезни Альцгеймера. С другой стороны, A. Serretti и соавт. и S.H. Yildiz и соавт. не нашли доказательств вышеуказанной связи [16, 17]. Возможно, причина таких противоречий заключается в группах пациентов, принадлежащих к различным этническим сообществам: связь между SNP и болезнью Альцгеймера обнаружена у исследуемых из Литвы, но отсутствует у итальянцев, греков и турок. Подобные различия выявлены и при установлении ассоциации SNP *rs1800587* (C $\rightarrow$ T) и риска развития посттравматического остеомиелита и многих других заболеваний. V. Asensí и соавт., A. Tsezou и соавт. указали на наличие положительной корреляции [18, 19], тогда как N. Jiang и соавт. — на её отсутствии [20]. Важно отметить, что спектр заболеваний, связанных с полиморфизмом *rs1800587* (C $\rightarrow$ T), достаточно широк и ещё до конца не определён. Так, E. Korobeinikova и соавт. [21] сообщили о достоверном преобладании гомозиготного генотипа CC у пациентов с большим размером первичной опухоли молочной железы и худшим прогнозом исхода заболевания по сравнению с иными генотипами этого SNP.

В силу того что члены суперсемейства IL-1 являются провоспалительными агентами иммунной системы, предпринимаются многочисленные попытки найти взаимосвязь между вариациями последовательностей, кодирующих участников группы IL-1, и широким спектром заболеваний человека. Результаты большого количества исследований указывают на отсутствие взаимосвязей, однако это представляет значительный интерес с позиции создания всеобщего банка данных. Так, A. Picos и соавт. [22] не выявили ассоциации полиморфизмов локусов *rs16944* (-511C $\rightarrow$ T), *rs1143634* (3953C $\rightarrow$ T), *rs1800587* (-889C $\rightarrow$ T) с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Ассоциация между нуклеотидными полиморфизмами IL-1 $\alpha$  по локусам *rs1800587* (C $\rightarrow$ T) и *rs17561* (G $\rightarrow$ T) и открытоугольной глаукомой, а также группой аутоиммунных заболеваний (системный склероз, ювенильный идиопатический артрит, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и системная красная волчанка) также не обнаружена [23, 24]. Выявление отрицательных корреляционных связей весьма полезно для поиска новых генетических мишеней изучаемых заболеваний. В то же время такие результаты могут служить мотивом для повторного изучения исследуемых групп с изменёнными параметрами, материалами и методами.

IL-1 $\beta$  в настоящее время является более активно изучаемым членом семейства IL-1 по сравнению с IL-1 $\alpha$ , что, по нашему мнению, может быть связано с высокой значимостью SNP в гене для функциональной активности продуцируемого белка. I. Gogaşu и соавт. [25] показали, что наличие аллеля C в локусе *rs1143627* (-31T $\rightarrow$ C), расположенном в промоторной области кодирующего IL-1 $\beta$  гена, ассоциировано с более высокой вероятностью развития инсульта. S. Okada и соавт. [26] определили генотип TT в качестве фактора риска возникновения резервуарного илеита (паучита) при неспецифическом язвенном колите и вероятности его прогрессирования. T. Rech и соавт. [3] при изучении влияния полиморфизма локуса *rs1143627* (-31T $\rightarrow$ C) пришли к выводу, что данный генотип ассоциирован с хроническим гастритом, обусловленным воздействием *H. pylori*, а также высказали предположение, что у лиц с генотипом TT экспрессия провоспалительно IL-1 $\beta$  существенно выше.

Полиморфные варианты локуса *rs16944* (-511C $\rightarrow$ T) находятся в неравновесии по сцеплению с аллельными вариантами локуса *rs1143627* (-31T $\rightarrow$ C). Наиболее неблагоприятным сочетанием является гаплотип C/T (-31/-511). К такому выводу пришли M. Oliveira и соавт. [23] при изучении ассоциации полиморфизмов с открытоугольной глаукомой. N. Landvik и соавт. [27] удалось установить группу сцепления 4 полиморфизмов IL-1 $\beta$ : -3893G, -1464G, -511C и -31T, которая является фактором

риска развития немелкоклеточного рака лёгкого, обусловленного свойством данного сочетания нуклеотидов активировать усиленную трансляцию молекул провоспалительного IL-1 $\beta$ .

IL-1RA, кодируемый геном *IL-1RN*, является мономерным гликозилированным белком и обладает равной аффинностью по отношению к рецепторам IL-1R1 и IL-1 $\beta$ , не вызывая последующего проведения сигнала, что приводит к антиинфламаторному эффекту [28]. Данный белок экспрессируется во многих тканях организма: кишечнике, лёгких, лимфатических узлах, печени, коже и др. Значительное повышение продукции IL-1RA может свидетельствовать о благоприятном прогнозе при острых состояниях, и, наоборот, при сниженном уровне превалирует провоспалительный профиль, что, в свою очередь, является предиктором развития хронического процесса.

Противовоспалительное действие IL-1RA успешно используется в медицинской практике. При лечении таких тяжёлых заболеваний, как ревматоидный артрит, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, метаболический синдром и др., успешно применяют препарат анакинра, созданный на основе модифицированной структуры белка IL-1Ra [29, 30]. В случае появления мутации в нуклеотидной последовательности, кодирующей IL-1RA, например делеции или инсерции нуклеотидов, высока вероятность синтеза нефункционального белка, что может привести к развитию синдрома дефицита антагониста рецептора интерлейкина (deficiency of IL-1 receptor antagonist, DIRA), характеризующегося тяжёлыми поражениями кожи и костной системы [31].

Ген *IL-1RN* имеет 5 аллельных вариантов в зависимости от числа включенных в него tandemных повторов (*VNTR*). Эти аллели состоят из 86 пар нуклеотидов и находятся в интроне 2. Аллель 2 (*IL1RN\*2*), имеет, соответственно, 2 tandemных повтора, ассоциирована с повышенным риском возникновения атеросклероза сонных артерий [32] и ишемической болезни сердца [33]. Гаплотип *IL1RN\*2* также связан с мужским бесплодием [34], а генотип *IL1RN\*1/\*1 A*. Tripathy и соавт. ассоциировали с повышенным риском заражения вирусом Чикунгунья [35].

E. Ismail и соавт. показали, что SNP *IL-1RN rs419598* (-2018T $\rightarrow$ C), генотип *CT* возможно использовать в качестве предиктора более агрессивного течения ревматоидного артрита [36]. J. Lin и соавт. не выявили связи локусов *IL-1RN rs6743376* и *rs1542176* с риском развития инфаркта миокарда [37]. L. Ibáñez и соавт. обнаружили протективные свойства аллеля *T rs380092* (C $\rightarrow$ T), минимизирующие вероятность деструкции слоёв интима и медиа сосудов, предшествующей развитию атеросклероза [38]. M. Attur и соавт. показали, что *CTA*-гаплотип локусов *rs419598/rs315952/rs9005* ассоциирован со

сниженным риском возникновения остеоартрита коленного сустава [39].

Восприимчивость к возбудителям и степень выраженности инфекционного процесса являются индивидуальными характеристиками каждого человека. По данным ВОЗ, у 30% лиц, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), регистрируют спонтанный клиренс в течение первых 6 мес после заражения, без терапевтического вмешательства, а среди оставшихся 70% пациентов в 15–30% случаев развивается фиброз с переходом в цирроз печени (ЦП) [40]. Одним из ведущих факторов, определяющих индивидуальные особенности течения инфекционных процессов, в том числе вирусных гепатитов, является вариабельность генома человека. Определение генетических маркёров имеет значение для прогнозирования течения заболевания, индивидуальной восприимчивости пациента к той или иной схеме лечения, а также компьютерного моделирования эпидемического процесса с разработкой краткосрочных и среднесрочных сценариев его развития. Важным направлением поиска SNP, определяющих интенсивность инфекционного процесса при вирусных гепатитах, являются сигнальные пути передачи, обуславливающие реализацию иммунного ответа. В настоящее время внимание специалистов сосредоточено на роли SNP в генах *HLA-DPB1*, *HLA-DPA1*, *DQB1*, *DQB2* и *DQA2*, входящих в состав главного комплекса гистосовместимости II класса, который, в свою очередь, отвечает за презентацию антигенов клеткам CD4<sup>+</sup>.

Согласно данным ВОЗ вирусные гепатиты В и С являются заболеваниями, наносящими тяжёлый ущерб здоровью населения многих стран мира. Ежегодно в мире от этих болезней, а также связанных с ними осложнений умирает более 900 тыс. человек, а 325 млн инфицированы вирусом гепатита В и/или С. С учётом особой актуальности этой проблемы в мировом масштабе в 2016 г. ВОЗ была принята Глобальная стратегия здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. «На пути к ликвидации вирусного гепатита». Напряжённая ситуация по вирусным гепатитам в мире обуславливает проведение научных исследований по всему спектру проблемы, включая поиск связей между SNP и гепатитами В и С. Наибольший интерес специалистов заключён в поиске закономерностей и факторов риска формирования ЦП и первичного рака печени (ПРП), которые являются наиболее тяжёлыми осложнениями при хроническом гепатите В (ХГВ) и ХГС (табл. 2).

Исследователями разных стран обнаружены несколько полиморфизмов, ассоциированных с ЦП и ПРП. Наибольшее число работ выполнены в Китае, что обусловлено высокой эндемичностью этого региона в отношении гепатита В. В исследованиях D.K. Jiang и соавт. доказана ассоциация полиморфизма гена *HLA-DQB1* (Gene ID: 3119)

**Таблица 2.** Ассоциации SNP с развитием ЦП и ПРП у пациентов с ХГВ и ХГС

**Table 2.** SNP associations with the development of liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with chronic hepatitis B (CHB) and C (CHC)

Ген Gene ID NSBI	Полиморфизм Polymorphism	Регион исследования, источник Region of study, source	Исследуемые группы Study groups	<i>n</i>	Выявленные связи SNP и вирусных гепатитов Identification of association between SNPs and viral hepatitis	Эффект Effect
<i>HLA-DQB1</i> ID: 3119	<i>rs9275319 (A→G)</i>	Китай China [63]	Пациенты с ХГВ и ЦП CHB and cirrhosis-patients	702	$P = 1,30 \times 10^{-2}$ ; OR = 1,32; 95% CI 1,06–1,64	А-аллель — риск развития ЦП A-allele – risk of LC
			Здоровое население Healthy population	2601		
			Пациенты с ХГВ и ПРП with CHB and HCC	1161		
Здоровое население Healthy population	1353					
<i>IL-6</i> ID: 3569	<i>rs1474347 (C→A,G)</i>	Египет Egypt [42]	Пациенты с ХГС и ЦП Patients with CHC and LC	22	OR = 5,7; 95% CI 1,05–31,07; $p < 0,05$	АС-аллель ассоциирован с повышенным риском развития ЦП и ПРП AC allele is associated with high risk of LC and HCC
			Пациенты с ХГС и ПРП Patients with HCV and HCC	54		
			Группа сравнения Comparison group	48		
<i>IL-10</i> ID: 3586	<i>rs1800896 (G→A)</i>	Китай China [43]	Пациенты с ЦП при ХГС Patients with LC in CHC	241	OR = 2,01; 95% CI 1,10–3,65; $p < 0,05$	Генотип AA — риск-фактор развития ЦП и ПРП AA genotype is a risk factor for LC and HCC
			Группа сравнения Comparison group	254		
			<i>rs1800896 (-1082G→A)/ rs1800871 (-819T→C)/ rs1800872 (-592C/A)/ rs1800893 (-1353C/T) 1082G/819C/ 592C/1353T</i>	Польша Poland [44]		
Группа сравнения Comparison group	100					
<i>STAT4</i> ID: 6775	<i>rs7574865 (T→A,G)</i>	Китай China [45]	Пациенты с ХГВ Patients with CHB	5902	OR = 1,18; 95% CI 1,07–1,31; $p = 0,001$	G-аллель — фактор риска возникновения ПРП G-allele — risk factor for HCC
			Группа сравнения Comparison group	7867		

Окончание табл. 2.  
End of Table 2.

Ген Gene ID NSBI	Полиморфизм Polymorphism	Регион исследования, источник Region of study, source	Исследуемые группы Study groups	<i>n</i>	Выявленные связи SNP и вирусных гепатитов Identified SNP and viral hepatitis associations	Эффект Effect
<i>MERTK</i> ID: 10461	<i>rs4374383</i> (A→G)	Испания Spain [46, 47]	Пациенты с ХГС Patients with CHC	208	OR = 2,18; <i>p</i> = 0,070	G-аллель ассоциирован с более высоким риском фиброза печени при ХГС по сравнению с А-аллелем G allele is associated with higher risk of liver fibrosis in CHC patients as compared to A allele
<i>TLR4</i> <sup>1</sup> ID: 7099	<i>rs2148356</i> (A→T)	Испания Spain [48]	Пациенты ХГС и ПРП Patients with CHC and HCC	155	OR = 0,942; 95% CI 0,366–2,426	T-аллель ассоциирован с пониженным риском раз- вития ПРП и замедленным прогрессированием ХГС T allele is associated with low risk of HCC and slow progression of CHC
			Пациенты с ХГС Patients with CHC	153		
			Группа сравнения Comparison group	390		

**Примечание.** 95% CI — 95% доверительный интервал; OR — отношение шансов.

<sup>1</sup>В ряде исследований для SNP *TLR4* в локусах *rs4986790* и *rs4986791* не выявлено ассоциации с каким-либо из параметров при ХГВ и ХГС или получены результаты, отличные от указанного в табл. 2. Так, S. Katrinli и соавт. [59] не установили взаимосвязи полиморфизма *rs4986790* и ХГВ, S. Pires-Neto Ode и соавт. [60] указали на отсутствие корреляции между *rs4986790/rs4986791* и ХГВ/ХГС. I. Sghaier и соавт. [56] определили G-аллель локуса *rs4986790* как риск-фактор хронизации при инфицировании вирусами гепатита В и С.

**Note.** 95% CI — 95% confidence interval; OR — odds ratio.

<sup>1</sup>A number of studies addressing *TLR4* *rs4986790* and *rs4986791* SNPs did not find any association with any parameter for CHB and CHC or obtained results different from those shown in Table 2. Katrinli *et al.* [59] found no association between the *rs4986790* polymorphism and CHB; Pires-Neto Ode *et al.* [60] claimed the absence of any correlation of *rs4986790* and *rs4986791* with CHB and CHC. Sghaier *et al.* [56] identified the G allele at locus *rs4986790* as a risk factor for chronic infection with hepatitis B and C viruses.

*rs9275319* (A→G) с ЦП и ПРП [41, 63]. L.N. Cao и соавт. определили, что у пациентов с ХГВ генотип *AA rs1800896* (G→A) *IL-10* (Gene ID: 3586) может рассматриваться как риск-фактор формирования ЦП и ПРП по сравнению с аллелем *GG* [43]. В исследованиях, выполненных на когортах пациентов с ХГВ и ХГС в европейских странах, также выявлены ассоциации некоторых SNP и более высокого показателя риска развития ЦП и ПРП. Так, польские исследователи обнаружили повышенный риск возникновения ЦП у пациентов с ХГВ при гаплотипе *GCCT 1082G/819C/592C/1353T* гена *IL10* (Gene ID 3586) [44]. M.Á. Jiménez-Sousa и соавт. и M. Cavalli и соавт. выявили связь *rs4374383* (A→G) *MERTK* (Gene ID 10461) с повышенным риском формирования ЦП у пациентов с ХГС в Испании [46, 47].

Помимо ассоциаций с ЦП и ПРП в последние годы выявлены связи SNP с другими характеристиками, присущими инфекциям, вызванным вирусами гепатитов В и С (табл. 3).

Метаанализ эпидемиологических исследований по выявлению связей SNP *IL-28B* (*IFNL3*; Gene ID: 282617) с гепатитами В и С, выполненный

M.A. Jiménez-Sousa и соавт. [52], показал наличие ассоциации генотипа *CC* с более высокой частотой спонтанного выздоровления при заражении ВГС для лиц как монголоидной, так и европеоидной рас. Большой интерес представляют данные о связи сочетания генотипов *TT/TT* (*IFNL4*; Gene ID: 101180976) и *CC* (*IFNL3*; Gene ID: 282617) [53] со спонтанным клиренсом. Китайские исследователи выявили связь *rs4986790* (A→G,T) гена *HLA-DPB1* (Gene ID: 3115) с элиминацией HBsAg у пациентов с ХГВ [57]. Связь T-аллеля *rs4986790* (A→G,T) гена *HLA-DPB1* (Gene ID: 3115) с повышенным риском хронизации при заражении ВГС выявили при обследовании когорты пациентов в Тунисе [56]. H. Shi и соавт. установили более высокий риск хронизации при остром вирусном гепатите В для носителей C-аллеля *rs1053004* *STAT3* (Gene ID: 6774) [45]. В Индии G. Маурга и соавт. показали, что генотип *TC rs1800871* (-819 T→C) гена *IL10* (Gene ID: 3586) связан с более высокой вероятностью развития фульминантного вирусного гепатита Е на фоне ХГС [51]. Египетские исследователи продемонстрировали ассоциацию генотипа *GG rs1800896* гена *IL10*



**Таблица 3.** SNP, связанные с достижением устойчивого вирусологического ответа, спонтанного клиренса и высоким риском хронизации у пациентов с ХГВ и ХГС

**Table 3.** Simple nucleotide polymorphisms associated with achieving a sustained virological response, spontaneous clearance, and high risk of chronicity in patients with HBV and HCV infections

Ген Gene ID NSBI	Полиморфизм Polymorphism	Регион исследования, источник Region of study, source	Исследуемые группы Study groups	<i>n</i>	Выявленные связи SNP и ви- русных гепатитов Identified SNP and viral hepatitis associations	Эффект Effect	
<i>HLA-DQB2 C→T</i> ID: 3120	<i>rs7756516</i> (C→T)	Китай China [49]	Пациенты с ХГВ Patients with CHB	321	OR = 0,46; 95% CI 0,23–0,91; <i>p</i> = 0,0262	Гаплотип <i>TT</i> ассоциирован с неустойчивым терапевтиче- ским эффектом лечения ХГВ <i>TT</i> haplotype is associated with non-sustained therapeutic response in patients with CHB	
<i>HLA-DQA2 G/T</i> ID: 3118	<i>rs9276370</i> (G→A,T)		Группа сравнения Comparison group	304			
<i>IL-10</i> ID: 3586	<i>rs1800896</i> (T→C)	Египет Egypt [50]	Пациенты с ЦП при ХГС Patients with LC in CHC	50	OR = 4,0; 95% CI 1,86–8,8; <i>p</i> < 0,05	Генотип <i>GG</i> ассоциирован с большей восприимчивостью к ВГС <i>GG</i> genotype is associated with higher susceptibility to HCV	
			Группа сравнения Comparison group	50			
	<i>rs1800871</i> (-819T→C)	Индия India [51]	Пациенты с острой печёночной энце- фалопатией при остром вирусном гепатите E в сочета- нии с ХГВ Patients with acute hepatic encephalopathy in acute viral hepatitis E combined with CHB	40	OR = 2,4; 95% CI 0,9–6,2; <i>p</i> < 0,05	Генотип <i>TC</i> — риск-фактор возникновения острой печеночной недостаточности <i>TC</i> genotype is a risk factor for acute liver failure	
<i>IL-28B</i> ( <i>IFNL3</i> ) ID: 282617	<i>rs12979860</i> (C→T)	Метаанализ Metaanalysis [52]	Пациенты монголоидной расы Mongoloid patients	1880	OR = 1,31; 95% CI 0,79–2,15	Генотип <i>CC</i> указывает на более высокую вероятность спонтанного клиренса <i>CC</i> genotype implies higher probability of spontaneous clearance	
			Пациенты европеодной расы Caucasian patients	8828			OR = 3,78; 95% CI 2,60–5,50
			Пациенты с ХГС (генотип <i>CC</i> ) CHC patients (genotype <i>CC</i> )	48			OR = 2,38; 95% CI 1,1–5,11; <i>p</i> = 0,025
			Пациенты с ХГС (иной генотип) Patients with CHC (other genotype)	76			
	<i>rs4803217</i> ( <i>C/A</i> )	Польша Poland [54]	Пациенты с ХГС Patients with CHC	96	OR = 4,979; 95% CI 1,344–18,444; <i>p</i> = 0,016	<i>A</i> -аллель — ассоциация с устой- чивым вирусологическим отве- том на терапию ХГС (1 генотип) пегилированным интерфероном и рибавирином <i>A</i> allele is associated with sustained virological response to CHC (HCV genotype 1) treatment with pegylated interferon and ribavirin	
<i>STAT3</i> ID: 6774	<i>rs1053004</i> (C→T)	Китай China [45]	Пациенты с ХГВ Patients with CHB	5242	OR = 1,17; 95% CI 1,07–1,29; <i>p</i> = 0,0007	<i>C</i> -аллель указывает на более высокий риск хронизации при остром гепатите В <i>C</i> allele suggests higher risk of chronicity following acute hepatitis B	
			Группа сравнения Comparison group	2717			



Окончание табл. 3.

End of Table 3.

Ген Gene ID NSBI	Полиморфизм Polymorphysm	Регион исследования, источник Region of study, source	Исследуемые группы Study groups	<i>n</i>	Выявленные связи SNP и ви- русных гепатитов Identified SNP and viral hepatitis associations	Эффект Effect	
<i>HLA-DPB1</i> ID: 3115	<i>rs9277378</i> (A→C,G,T)	Таиланд Thailand [55]	Пациенты с ХГВ Patients with CHB	219	OR = 0,47; 95% CI 0,31–0,72; <i>p</i> = 0,001	А-аллель указывает на меньший риск хронизации при остром вирусном гепатите В A allele suggests lower risk of chronicity following acute hepatitis B	
			Группа сравнения Comparison group	123			
	<i>rs4986790</i> <sup>1</sup> (A→G,T)	Тунис Tunisia [56]	Пациенты с ХГС Patients with CHC	174	<i>p</i> = 0,031		Т-аллель — риск-фактор хронизации при остром гепатите С T allele is a risk factor for chronic infection in patients with acute hepatitis C
			Группа сравнения Comparison group	360			
<i>rs4986791</i> <sup>1</sup> (C→T)	Саудовская Аравия Saudi Arabia [58]	Китай China [57]	Пациенты с ХГВ Patients with CHB	278	OR = 3,29; 95% CI 0,85–5,73; <i>p</i> = 0,008	G-аллель ассоциирован со спонтанным HBsAg-сероклиренсом G allele is associated with spontaneous HBsAg seroclearance	
			Пациенты с ХГС Patients with HCV	450			<i>rs4986791</i> : OR = 0,298; 95% CI 0,201–0,443; <i>p</i> < 0,0001 <i>rs4986790</i> : OR = 0,404; 95% CI 0,281–0,581; <i>p</i> < 0,0001
<i>IFNL4</i> ID: 101180976	<i>rs368234815</i> (G→TT,T,C)	Россия Russia [53]	Пациенты с ХГС (генотип TT) Patients with HCV (genotype TT)	48	OR = 2,38; 95% CI 1,1–5,11; <i>p</i> = 0,025	TT/TT в сочетании с CC-генотипом <i>rs12979860</i> ассоциирован с более высокой вероятностью спонтанного клиренса при ВГС TT/TT in combination with the CC genotype of <i>rs12979860</i> is associated with high probability of spontaneous HCV clearance	
			Пациенты с ХГС (иной генотип) Patients with HCV (other genotype)	76			

(Gene ID: 3586) с повышенной восприимчивостью к заражению ВГС [50].

Белки STAT3 и STAT4, кодируемые соответствующими генами, являются медиаторами экспрессии ряда генов, отвечающих за иммунный ответ, а также участвуют в активации процессов клеточного роста и апоптоза. *IFNL3*, как и *IFNL4*, обладает противовирусной и противоопухолевой активностью и действует в качестве лиганда для гетеродимерного цитокинового рецептора класса II. Последний состоит из *IL-10RB* и *IFNLR1* и является активатором JAK/STAT-пути передачи сигнала для осуществления противовирусного эффекта. Ген *MERTK* кодирует белок MER (MER proto-oncogene tyrosine kinase), который является частью TAM RTK (Tyro3, Axl, Mer receptor tyrosine kinase) — семейства рецепторных киназ — и представляет собой

трансмембранный белок с 2 доменами фибронектина III типа, 1 доменом тирозинкиназы и 2 иммуноглобулин-подобными доменами. MER ингибирует сигнальные пути, запускаемые цитокинами и лигандами TLR, через супрессор сигнального белка цитокинов, а также участвует в обеспечении клиренса клеток, подвергнутых апоптозу [61]. TLR4 является сигнальным белком, направляющим сигнал в случае развития гепатитов В и С в клетки Купфера, в результате чего происходит активация синтеза цитокинов воспаления, таких как TNF-α, IL-1β, -6, -12, -18, а также противовоспалительных IL-10, -4, TGFβ и др. IL-6 является индуктором выработки белков острой фазы воспаления; при гепатитах В и С участвует в усилении митоза клеток печени. Активация синтеза IL-6 происходит посредством как TLR4, так и IL-1 и TNF-α [62]. IL-10 является ин-

дуктором синтеза Th2, моноцитов, макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов, тучных клеток, ингибирует активацию Th1, NK-клеток и способствует продукции коллагена клетками Купфера печени и тем самым является одним из факторов, определяющих развитие фиброза и ЦП. Функция TNF- $\alpha$  — индукция синтеза IFN- $\gamma$  и CD8<sup>+</sup>.

IL-28В относится к интерферонам 3 типа ( $\lambda$ ) с высоким противовирусным действием за счёт опосредованной через JAK/STAT-сигнальный каскад активации протеинкиназы, блокирующей репликацию ВГС.

IFN- $\gamma$  обладает большим спектром иммунорегуляторных свойств: активирует макрофаги и моноциты, нейтрофилы, NK-клетки, стимулирует дифференцировку Т- и В-лимфоцитов.

Среди менее изученных полиморфизмов представляется перспективным направлением установление взаимосвязей между SNP суперсемейства IL-1 и вирусными гепатитами ввиду значимой биологической роли вышеуказанных провоспалительных цитокинов и их антагонистов. В настоящее время опубликованы результаты исследований по этой тематике. Так, S.Z.K. Estfanous и соавт. установили, что для SNP IL-1 $\beta$  rs1143629 гомозиготный вариант AA достоверно чаще встречается у пациентов с ХГС, однако для IL-1 $\beta$  rs1143634 корреляция отсутствовала [64]. В свою очередь для SNP IL-18, генотип GG rs1946518 выявлена связь с низкой восприимчивостью к инфицированию ВГС, а наличие аллеля T сочеталось с высоким риском заражения. A. Biswas и соавт. выявили преобладание генотипа CC IL-1 $\beta$  (-511) (C/T) у пациентов с бессимптомным течением ХГС [65]. В отличие от пациентов с ЦП и контрольной группой здоровых людей, генотип 2/2 для IL-1RN чаще обнаруживали у лиц с ЦП. Сочетание же генотипов IL-1 $\beta$  (-511) и IL-1RN в виде CC-1/2 характерно для бессимптомного течения ХГС, тогда как TT-2/2 — для больных ЦП.

Связь полиморфизмов и различных патологий в настоящее время изучается во многих странах. Для эпидемиологических исследований знание взаимосвязей SNP и восприимчивости человека к различным заболеваниям, тяжести их течения и исхода, эффективности медикаментозной терапии имеет огромное значение. Важной составляющей современных систем эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями является разработка компьютерных моделей развития эпидемического процесса с максимально возможной точностью. Без определения SNP-пропорции среди здорового населения и соотношения отдельных SNP у определённых групп пациентов разработка достоверных прогнозных сценариев эволюции эпидемического процесса невозможна. Необходимость повышения эффективности противоэпидемической работы актуализирует проведение соответствующих исследований и включение

методик для определения SNP-пропорций в систему эпидемиологического надзора в качестве параметра мониторинга. С учётом значимой биологической роли провоспалительных цитокинов и их антагонистов, составляющих суперсемейство IL-1, изучение взаимосвязей SNP и вирусных гепатитов В и С представляется одной из первоочередных задач.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Mosrati M.A., Malmström A., Lysiak M., Krysztofiak A., Hallbeck M., Milos P., et al. TERT promoter mutations and polymorphisms as prognostic factors in primary glioblastoma. *Oncotarget*. 2015; 6(18): 16663–73. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4389>
2. Risch N.J. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature*. 2000; 405(6788): 847–56. <https://doi.org/10.1038/35015718>
3. Rech T.F., Mazzoleni L.E., Mazzoleni F., Francesconi C.F.M., Sander G.B., Michita R.T., et al. Analysis of the influence of interleukin-1 $\beta$  gene polymorphism on gastric inflammatory response and precancerous lesions development in patients with functional dyspepsia. *Immunol. Invest*. 2020; 49(5): 585–96. <https://doi.org/10.1080/08820139.2019.1710532>
4. Sachidanandam R., Weissman D., Schmidt S.C., Kakol J.M., Stein L.D., Marth G., et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*. 2001; 409(6822): 928–33. <https://doi.org/10.1038/35057149>
5. Hijikata M., Ohta Y., Mishihiro S. Identification of a single nucleotide polymorphism in the MxA gene promoter (G/T at nt-88) correlated with the response of hepatitis C patients to interferon. *Intervirology*. 2000; 43(2): 124–7. <https://doi.org/10.1159/000025035>
6. Grösch S., Niederberger E., Lötsch J., Skarke C., Geisslinger G. A rapid screening method for a single nucleotide polymorphism (SNP) in the human MOR gene. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2001; 52(6): 711–4. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01504.x>
7. International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature*. 2003; 426(6968): 789–96. <https://doi.org/10.1038/nature02168>
8. Chamberlian S, Shaw J., Rowland A., Wallis J., South S., Nakamura Y., et al. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature (London)*. 1988; 334(6179): 248–50. <https://doi.org/10.1038/334248a0>
9. Fujita R., Agid Y., Trouillas P., Seck A., Tommasi-Davenas C., Driesel A.J., et al. Confirmation of linkage of Friedreich ataxia to chromosome 9 and identification of a new closely linked marker. *Genomics*. 1989; 4(1): 110–1. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(89\)90323-6](https://doi.org/10.1016/0888-7543(89)90323-6)
10. Сташкевич Д.С., Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. *Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения*. Челябинск: Цитеро; 2016.
11. Dinarello C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011; 117(14): 3720–32. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-273417>
12. Werman A., Werman-Venkert R., White R., Lee J. K., Werman B., Krelin Y., et al. The precursor form of IL-1 $\alpha$  is an intracrine proinflammatory activator of transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101(8): 2434–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308705101>
13. Boraschi D., Italiani P., Weil S., Martin M.U. The family of the interleukin-1 receptors. *Immunol. Rev*. 2017; 281(1): 197–232. <https://doi.org/10.1111/imr.12606>

14. Madej M.P., Töpfer E., Boraschi D., Italiani P. Different regulation of interleukin-1 production and activity in monocytes and macrophages: innate memory as an endogenous mechanism of IL-1 inhibition. *Front. Pharmacol.* 2017; 8: 335. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00335>
15. Pšemeneckienė G., Petrikonis K., Rastenytė A.D. Polymorphisms of proinflammatory cytokines in relation to APOE Epsilon 4 and risk of Alzheimer's disease in the Lithuanian population. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(10): 689. <https://doi.org/10.3390/medicina55100689>
16. Serretti A., Olgiati P., Politis A., Malitas P., Albani D., Dusi S., et al. Lack of association between interleukin-1 alpha rs1800587 polymorphism and Alzheimer's disease in two independent European samples. *J. Alzheimers Dis.* 2009; 16(1): 181–7. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0946>
17. Yildiz S.H., Erdogan M.O., Artan S., Solak M., Yaman M., Ozbabalik B.D., et al. Association of Alzheimer's disease with APOE and IL-1 $\alpha$  gene polymorphisms. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2015; 30(8): 756–61. <https://doi.org/10.1177/1533317512461557>
18. Asensi V., Alvarez V., Valle E., Meana A., Fierer J., Coto E., et al. IL-1 alpha (-889) promoter polymorphism is a risk factor for osteomyelitis. *Am. J. Med. Genet. A.* 2003; 119A(2): 132–6. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20137>
19. Tsezou A., Poultsides L., Kostopoulou F., Zintzaras E., Satra M., Kitsiou-Tzeli S., et al. Influence of interleukin lalpha (IL-1alpha): IL-4, and IL-6 polymorphisms on genetic susceptibility to chronic osteomyelitis. *Clin. Vaccine Immunol.* 2008; 15(12): 1888–90. <https://doi.org/10.1128/CVI.00209-08>
20. Jiang N., Li S.Y., Ma Y.F., Hu Y.J., Lin Q.R., Yu B. Associations between interleukin gene polymorphisms and risks of developing extremity posttraumatic osteomyelitis in Chinese Han population. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 3278081. <https://doi.org/10.1155/2020/3278081>
21. Korobeinikova E., Ugenskiene R., Insodaite R., Rudzianskas V., Jaselske E., Poskiene L., et al. Association of angiogenesis and inflammation-related gene functional polymorphisms with early-stage breast cancer prognosis. *Oncol. Lett.* 2020; 19(6): 3687–700. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11521>
22. Picos A., Vulturar R., Picos A., Chis A., Chiorean I., Picu A., et al. Interleukin-1A and interleukin-1B gene polymorphisms in gastroesophageal reflux disease. *Exp. Ther. Med.* 2020; 20(4): 3394–8. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9030>
23. Oliveira M.B., de Vasconcellos J.P.C., Ananina G., Costa V.P., de Melo M.B. Association between *IL1A* and *IL1B* polymorphisms and primary open angle glaucoma in a Brazilian population. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2018; 243(13): 1083–91. <https://doi.org/10.1177/1535370218809709>
24. Su H., Rei N., Zhang L., Cheng J. Meta-analyses of *IL1A* polymorphisms and the risk of several autoimmune diseases published in databases. *PLoS One.* 2018; 13(6): e0198693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198693>
25. Gorący I., Kaczmarczyk M., Ciechanowicz A., Lewandowska K., Jakubiszyn P., Bodnar O., et al. Polymorphism of interleukin 1B may modulate the risk of ischemic stroke in polish patients. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(9): 558. <https://doi.org/10.3390/medicina55090558>
26. Okada S., Hata K., Shinagawa T., Noguchi T., Tanaka T., Kawai K., et al. A polymorphism in interleukin-1 $\beta$  gene is associated with the development of pouchitis in Japanese patients with ulcerative colitis. *Digestion.* 2019; 1–10. <https://doi.org/10.1159/000503283>
27. Landvik N.E., Hart K., Skaug V., Stangeland L.B., Haugen A., Zienolddiny S. A specific interleukin-1B haplotype correlates with high levels of IL1B mRNA in the lung and increased risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis.* 2009; 30(7): 1186–92. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp122>
28. Srinivasan L., Harris M.C., Kilpatrick L.E. Cytokines and inflammatory response in the fetus and neonate. In: *Fetal and Neonatal Physiology*. Elsevier; 2017: 1241–54.e4. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-35214-7.00128-1>
29. Cavalli G., Dinarello C.A. Anakinra therapy for non-cancer inflammatory diseases. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1157. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01157>
30. Bachove I., Chang C. Anakinra and related drugs targeting interleukin-1 in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Open Access Rheumatol.* 2014; (6): 15–25. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S46017>
31. Aksentijevich I., Masters S.L., Ferguson P.J., Dancey P., Frenkel J., van Royen-Kerkhoff A., et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(23): 2426–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807865>
32. Worrall B.B., Azhar S., Nyquist P.A., Ackerman R.H., Hamm T.L., DeGraba T.J. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2003; 34(3): 790–3. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000057815.79289.EC>
33. Worrall B.B., Brott T.G., Brown R.D. Jr., Brown W.M., Rich S.S., Arepalli S., et al. *IL1RN* VNTR polymorphism in ischemic stroke: analysis in 3 populations. *Stroke.* 2007; 38(4): 1189–96. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000260099.42744.b0>
34. Jaiswal D., Trivedi S., Singh R., Dada R., Singh K. Association of the *IL1RN* gene VNTR polymorphism with human male infertility. *PLoS One.* 2012; 7(12): e51899. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051899>
35. Tripathy A., Ganu M., Sonam L., Alagarasu K., Walimbe A., Thanapati S., et al. Association of *IL1RN* VNTR polymorphism with chikungunya infection: a study from Western India. *J. Med. Virol.* 2019; 91(11): 1901–8. <https://doi.org/10.1002/jmv.25546>
36. Ismail E., Nofal O.K.J., Sakthiswary R., Shaharir S.S., Sridharan R. The clinical significance of interleukin-1 receptor antagonist +2018 polymorphism in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153752. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153752>
37. Lin J., Wang Y., Wang Y., Pan Y. Inflammatory biomarkers and risk of ischemic stroke and subtypes: A 2-sample Mendelian randomization study. *Neurol. Res.* 2020; 42(2): 118–25. <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1710404>
38. Ibáñez L., Velli P.S., Font R., Jaén A., Royo J., Irigoyen D., et al. HIV-infection, atherosclerosis and the inflammatory pathway: candidate gene study in a Spanish HIV-infected population. *PLoS One.* 2014; 9(11): e112279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112279>
39. Attur M., Wang H.Y., Kraus V.B., Bukowski J.F., Aziz N., Krasnokutsky S., et al. Radiographic severity of knee osteoarthritis is conditional on interleukin 1 receptor antagonist gene variations. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(5): 856–61. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.113043>
40. ВОЗ. Гепатит С. Available at: <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
41. Jiang D.K., Sun J., Cao G., Liu Y., Lin D., Gao Y.Z., et al. Genetic variants in *STAT4* and *HLA-DQ* genes confer risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Nat. Genet.* 2013; 45(1): 72–5. <https://doi.org/10.1038/ng.2483>
42. Abd El-Baky R.M., Hetta H.F., Koneru G., Ammar M., Shafik E.A., Mohareb D.A., et al. Impact of interleukin IL-6 *rs-1474347* and IL-10 *rs-1800896* genetic polymorphisms on the susceptibility of HCV-infected Egyptian patients to hepatocellular carcinoma. *Immunol. Res.* 2020; 68(3): 118–25. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09126-8>
43. Cao L.N., Cheng S.L., Liu W. IL10 rs1800896 polymorphism is associated with liver cirrhosis and chronic hepatitis B. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15(1). <https://doi.org/10.4238/gmr.15017256>
44. Rybicka M., Woziwodzka A., Sznarkowska A., Romanowski T., Stalke P., Dręzewski M., et al. Genetic variation in IL-10 in-

ОБЗОРЫ

- fluences the progression of hepatitis B infection. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 96: 260–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.079>
45. Shi H., He H., Ojha S.C., Sun C., Fu J., Yan M., et al. Association of STAT3 and STAT4 polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Biosci. Rep.* 2019; 39(6): BSR20190783. <https://doi.org/10.1042/BSR20190783>
46. Jiménez-Sousa M.Á., Gómez-Moreno A.Z., Pineda-Tenor D., Brochado-Kith O., Sánchez-Ruano J.J., Artaza-Varasa T., et al. The myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase (MERTK) rs4374383 polymorphism predicts progression of liver fibrosis in hepatitis C virus-infected patients: a longitudinal study. *J. Clin. Med.* 2018; 7(12): 473. <https://doi.org/10.3390/jcm7120473>
47. Cavalli M., Pan G., Nord H., Wallén Arzt E., Wallerman O., Wadelius C. Genetic prevention of hepatitis C virus-induced liver fibrosis by allele-specific downregulation of MERTK. *Hepatol. Res.* 2017; 47(8): 826–30. <https://doi.org/10.1111/hepr.12810>
48. Agúndez J.A., García-Martín E., Devesa M.J., Carballo M., Martínez C., Lee-Brunner A., et al. Polymorphism of the *TLR4* gene reduces the risk of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2012; 82(1): 35–40. <https://doi.org/10.1159/000335606>
49. Chang S.W., Fann C.S., Su W.H., Wang Y.C., Weng C.C., Yu C.J., et al. A genome-wide association study on chronic HBV infection and its clinical progression in male Han-Taiwanese. *PLoS One.* 2014; 9(6): e99724. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099724>
50. Sheneef A., Esmat M.M., Mohammad A.N., Mahmoud A.A., Moghazy H.M., Noureldin A.K. Interleukin-10 and interferon gamma gene polymorphisms and hepatitis C virus-related liver cirrhosis risk. *J. Interferon Cytokine Res.* 2017; 37(4): 175–80. <https://doi.org/10.1089/jir.2016.0106>
51. Maurya G., Hazam R.K., Ruttala R., Karna R., Das B.C., Kar P. A study of association between regulatory polymorphism in the IL-10 gene promoter region and acute viral hepatitis, and acute liver failure. *Indian J. Gastroenterol.* 2018; 37(4): 293–8. <https://doi.org/10.1007/s12664-018-0858-5>
52. Jiménez-Sousa M.A., Fernández-Rodríguez A., Guzmán-Fulgencio M., García-Álvarez M., Resino S. Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Med.* 2013; 11: 6. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-6>
53. Малов С.И. Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита С на сопредельных территориях России и Монголии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2017.
54. Świątek-Kościelna B., Kałużna E., Strauss E., Nowak J., Bereszyńska I., Gowin E., et al. Prevalence of *IFNL3* rs4803217 single nucleotide polymorphism and clinical course of chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(21): 3815–24. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i21.3815>
55. Posuwan N., Payungporn S., Tangkijvanich P., Ogawa S., Murakami S., Iijima S., et al. Genetic association of human leukocyte antigens with chronicity or resolution of hepatitis B infection in Thai population. *PLoS One.* 2014; 9(1): e86007. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086007>
56. Sghaier I., Zidi S., Mouelhi L., Ghazoueni E., Brochot E., Almawi W.Y., et al. *TLR3* and *TLR4* SNP variants in the liver disease resulting from hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Br. J. Biomed. Sci.* 2019; 76(1): 35–41. <https://doi.org/10.1080/09674845.2018.1547179>
57. Wu J.F., Chen C.H., Ni Y.H., Lin Y.T., Chen H.L., Hsu H.Y., et al. Toll-like receptor and hepatitis B virus clearance in chronic infected patients: a long-term prospective cohort study in Taiwan. *J. Infect. Dis.* 2012; 206(5): 662–68. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis420>
58. Al-Qahtani A.A., Al-Anazi M.R., Al-Zoghaibi F., Abdo A.A., Sanai F.M., Khan M.Q., et al. The association of toll-like receptor 4 polymorphism with hepatitis C virus infection in Saudi Arabian patients. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014: 357062. <https://doi.org/10.1155/2014/357062>
59. Katrinli S., Nigdelioglu A., Ozdil K., Dinler-Doganay G., Doganay L. The association of variations in TLR genes and spontaneous immune control of hepatitis B virus. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2018; 42(2): 139–44. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.10.002>
60. Pires-Neto Ode S., de Sá K.S., Santana B.B., Gomes S.T., Amoras Eda S., Conde S.R., et al. Lack of association between polymorphisms of the *TLR4* gene and infection with the hepatitis B and C viruses. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 150673. <https://doi.org/10.1155/2015/150673>
61. Zagórska A., Través P.G., Jiménez-García L., Strickland J.D., Oh J., Tapia F.J., et al. Differential regulation of hepatic physiology and injury by the TAM receptors Axl and Mer. *Life Sci. Alliance.* 2020; 3(8): e202000694. <https://doi.org/10.26508/lsa.202000694>
62. Schmidt-Arras D., Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy. *J. Hepatol.* 2016; 64(6): 14031415. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.004>
63. Jiang D.K., Ma X.P., Wu X., Peng L., Yin J., Dan Y., et al. Genetic variations in *STAT4*, *C2*, *HLA-DRB1* and *HLA-DQ* associated with risk of hepatitis B virus-related liver cirrhosis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 16278. <https://doi.org/10.1038/srep16278>
64. Estfanous S.Z.K., Ali S.A., Scif S.M., Soror S.H.A., Abdelaziz D.H.A. Inflammasome genes' polymorphisms in Egyptian chronic hepatitis C patients: influence on vulnerability to infection and response to treatment. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 3273645. <https://doi.org/10.1155/2019/3273645>
65. Biswas A., Panigrahi R., Pal M., De B.K., Chakrabarti S., Ghosh M.K., et al. Association of interleukin-1 $\beta$  and gene polymorphisms with liver pathogenesis in hepatitis B virus infection among Eastern Indian population. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2013; 3(4): 281–7. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.11.006>

#### REFERENCES

1. Mosrati M.A., Malmström A., Lysiak M., Krysztofiak A., Hallbeck M., Milos P., et al. TERT promoter mutations and polymorphisms as prognostic factors in primary glioblastoma. *Oncotarget.* 2015; 6(18): 16663–73. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4389>
2. Risch N.J. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature.* 2000; 405(6788): 847–56. <https://doi.org/10.1038/35015718>
3. Rech T.F., Mazzoleni L.E., Mazzoleni F., Francesconi C.F.M., Sander G.B., Michita R.T., et al. Analysis of the influence of interleukin-1 $\beta$  gene polymorphism on gastric inflammatory response and precancerous lesions development in patients with functional dyspepsia. *Immunol. Invest.* 2020; 49(5): 585–96. <https://doi.org/10.1080/08820139.2019.1710532>
4. Sachidanandam R., Weissman D., Schmidt S.C., Kakol J.M., Stein L.D., Marth G., et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature.* 2001; 409(6822): 928–33. <https://doi.org/10.1038/35057149>
5. Hijikata M., Ohta Y., Mishiro S. Identification of a single nucleotide polymorphism in the MxA gene promoter (G/T at nt-88) correlated with the response of hepatitis C patients to interferon. *Intervirology.* 2000; 43(2): 124–7. <https://doi.org/10.1159/000025035>
6. Grösch S., Niederberger E., Lötsch J., Skarke C., Geisslinger G. A rapid screening method for a single nucleotide polymorphism

- (SNP) in the human MOR gene. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52(6): 711–4. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01504.x>
7. International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature.* 2003; 426(6968): 789–96. <https://doi.org/10.1038/nature02168>
  8. Chamberlian S, Shaw J., Rowland A., Wallis J., South S., Nakamura Y., et al. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature (London).* 1988; 334(6179): 248–50. <https://doi.org/10.1038/334248a0>
  9. Fujita R., Agid Y., Trouillas P., Seck A., Tommasi-Davenas C., Driesel A.J., et al. Confirmation of linkage of Friedreich ataxia to chromosome 9 and identification of a new closely linked marker. *Genomics.* 1989; 4(1): 110–1. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(89\)90323-6](https://doi.org/10.1016/0888-7543(89)90323-6)
  10. Stashkevich D.S., Filippova Yu.Yu., Burmistrova A.L. *Topical Issues of Immunology: The Cytokine System, Biological Significance, Genetic Polymorphism, Methods of Determination [Aktual'nye voprosy immunologii: sistema tsitokinov, biologicheskoe znachenie, geneticheskij polimorfizm, metody opredeleeniya].* Chelyabinsk: Tsitsero; 2016. (in Russian)
  11. Dinarello C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011; 117(14): 3720–32. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-273417>
  12. Werman A., Werman-Venkert R., White R., Lee J. K., Werman B., Krelin Y., et al. The precursor form of IL-1 $\alpha$  is an intracrine proinflammatory activator of transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101(8): 2434–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308705101>
  13. Boraschi D., Italiani P., Weil S., Martin M.U. The family of the interleukin-1 receptors. *Immunol. Rev.* 2017; 281(1): 197–232. <https://doi.org/10.1111/imr.12606>
  14. Madej M.P., Töpfer E., Boraschi D., Italiani P. Different regulation of interleukin-1 production and activity in monocytes and macrophages: innate memory as an endogenous mechanism of IL-1 inhibition. *Front. Pharmacol.* 2017; 8: 335. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00335>
  15. Pšemeneckienė G., Petrikonis K., Rastenytė A.D. Polymorphisms of proinflammatory cytokines in relation to APOE Epsilon 4 and risk of Alzheimer's disease in the Lithuanian population. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(10): 689. <https://doi.org/10.3390/medicina55100689>
  16. Serretti A., Olgiati P., Politis A., Malitas P., Albani D., Dusi S., et al. Lack of association between interleukin-1 alpha rs1800587 polymorphism and Alzheimer's disease in two independent European samples. *J. Alzheimers Dis.* 2009; 16(1): 181–7. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0946>
  17. Yildiz S.H., Erdogan M.O., Artan S., Solak M., Yaman M., Ozbabalik B.D., et al. Association of Alzheimer's disease with APOE and IL-1 $\alpha$  gene polymorphisms. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2015; 30(8): 756–61. <https://doi.org/10.1177/1533317512461557>
  18. Asensi V., Alvarez V., Valle E., Meana A., Fierer J., Coto E., et al. IL-1 alpha (-889) promoter polymorphism is a risk factor for osteomyelitis. *Am. J. Med. Genet. A.* 2003; 119A(2): 132–6. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20137>
  19. Tsezou A., Poultsides L., Kostopoulou F., Zintzaras E., Satra M., Kitsiou-Tzeli S., et al. Influence of interleukin 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ): IL-4, and IL-6 polymorphisms on genetic susceptibility to chronic osteomyelitis. *Clin. Vaccine Immunol.* 2008; 15(12): 1888–90. <https://doi.org/10.1128/CVI.00209-08>
  20. Jiang N., Li S.Y., Ma Y.F., Hu Y.J., Lin Q.R., Yu B. Associations between interleukin gene polymorphisms and risks of developing extremity posttraumatic osteomyelitis in Chinese Han population. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 3278081. <https://doi.org/10.1155/2020/3278081>
  21. Korobeinikova E., Ugenskiene R., Insodaitė R., Rudzianskas V., Jaselske E., Poskiene L., et al. Association of angiogenesis and inflammation-related gene functional polymorphisms with early-stage breast cancer prognosis. *Oncol. Lett.* 2020; 19(6): 3687–700. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11521>
  22. Picos A., Vulturar R., Picos A., Chis A., Chiorean I., Piciu A., et al. Interleukin-1A and interleukin-1B gene polymorphisms in gastroesophageal reflux disease. *Exp. Ther. Med.* 2020; 20(4): 3394–8. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9030>
  23. Oliveira M.B., de Vasconcellos J.P.C., Ananina G., Costa V.P., de Melo M.B. Association between IL1A and IL1B polymorphisms and primary open angle glaucoma in a Brazilian population. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2018; 243(13): 1083–91. <https://doi.org/10.1177/1535370218809709>
  24. Su H., Rei N., Zhang L., Cheng J. Meta-analyses of IL1A polymorphisms and the risk of several autoimmune diseases published in databases. *PLoS One.* 2018; 13(6): e0198693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198693>
  25. Gorący I., Kaczmarczyk M., Ciechanowicz A., Lewandowska K., Jakubiszyn P., Bodnar O., et al. Polymorphism of interleukin 1B may modulate the risk of ischemic stroke in polish patients. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(9): 558. <https://doi.org/10.3390/medicina55090558>
  26. Okada S., Hata K., Shinagawa T., Noguchi T., Tanaka T., Kawai K., et al. A polymorphism in interleukin-1 $\beta$  gene is associated with the development of pouchitis in Japanese patients with ulcerative colitis. *Digestion.* 2019; 1–10. <https://doi.org/10.1159/000503283>
  27. Landvik N.E., Hart K., Skaug V., Stangeland L.B., Haugen A., Zienolddiny S. A specific interleukin-1B haplotype correlates with high levels of IL1B mRNA in the lung and increased risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis.* 2009; 30(7): 1186–92. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp122>
  28. Srinivasan L., Harris M.C., Kilpatrick L.E. Cytokines and inflammatory response in the fetus and neonate. In: *Fetal and Neonatal Physiology.* Elsevier; 2017: 1241–54.e4. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-35214-7.00128-1>
  29. Cavalli G., Dinarello C.A. Anakinra therapy for non-cancer inflammatory diseases. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1157. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01157>
  30. Bachove I., Chang C. Anakinra and related drugs targeting interleukin-1 in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Open Access Rheumatol.* 2014; (6): 15–25. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S46017>
  31. Aksentijevich I., Masters S.L., Ferguson P.J., Dancey P., Frenkel J., van Royen-Kerkhoff A., et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(23): 2426–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807865>
  32. Worrall B.B., Azhar S., Nyquist P.A., Ackerman R.H., Hamm T.L., DeGraba T.J. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2003; 34(3): 790–3. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000057815.79289.EC>
  33. Worrall B.B., Brott T.G., Brown R.D. Jr., Brown W.M., Rich S.S., Arepalli S., et al. IL1RN VNTR polymorphism in ischemic stroke: analysis in 3 populations. *Stroke.* 2007; 38(4): 1189–96. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000260099.42744.b0>
  34. Jaiswal D., Trivedi S., Singh R., Dada R., Singh K. Association of the IL1RN gene VNTR polymorphism with human male infertility. *PLoS One.* 2012; 7(12): e51899. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051899>
  35. Tripathy A., Ganu M., Sonam L., Alagarasu K., Walimbe A., Thanapati S., et al. Association of IL1RN VNTR polymorphism with chikungunya infection: a study from Western India. *J. Med. Virol.* 2019; 91(11): 1901–8. <https://doi.org/10.1002/jmv.25546>
  36. Ismail E., Nofal O.K.J., Sakthiswary R., Shaharir S.S., Sridharan R. The clinical significance of interleukin-1 receptor anta-

ОБЗОРЫ

- gonist +2018 polymorphism in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0153752. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153752>
37. Lin J., Wang Y., Wang Y., Pan Y. Inflammatory biomarkers and risk of ischemic stroke and subtypes: A 2-sample Mendelian randomization study. *Neurol. Res.* 2020; 42(2): 118–25. <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1710404>
38. Ibáñez L., Velli P.S., Font R., Jaén A., Royo J., Irigoyen D., et al. HIV-infection, atherosclerosis and the inflammatory pathway: candidate gene study in a Spanish HIV-infected population. *PLoS One*. 2014; 9(11): e112279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112279>
39. Attur M., Wang H.Y., Kraus V.B., Bukowski J.F., Aziz N., Krasnokutsky S., et al. Radiographic severity of knee osteoarthritis is conditional on interleukin 1 receptor antagonist gene variations. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(5): 856–61. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.113043>
40. WHO. Hepatitis C. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
41. Jiang D.K., Sun J., Cao G., Liu Y., Lin D., Gao Y.Z., et al. Genetic variants in *STAT4* and *HLA-DQ* genes confer risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Nat. Genet.* 2013; 45(1): 72–5. <https://doi.org/10.1038/ng.2483>
42. Abd El-Baky R.M., Hetta H.F., Koneru G., Ammar M., Shafik E.A., Mohareb D.A., et al. Impact of interleukin IL-6 *rs-1474347* and IL-10 *rs-1800896* genetic polymorphisms on the susceptibility of HCV-infected Egyptian patients to hepatocellular carcinoma. *Immunol. Res.* 2020; 68(3): 118–25. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09126-8>
43. Cao L.N., Cheng S.L., Liu W. IL10 *rs1800896* polymorphism is associated with liver cirrhosis and chronic hepatitis B. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15(1). <https://doi.org/10.4238/gmr.15017256>
44. Rybicka M., Woziwodzka A., Sznarkowska A., Romanowski T., Stalke P., Dręzewski M., et al. Genetic variation in IL-10 influences the progression of hepatitis B infection. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 96: 260–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.079>
45. Shi H., He H., Ojha S.C., Sun C., Fu J., Yan M., et al. Association of *STAT3* and *STAT4* polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Biosci. Rep.* 2019; 39(6): BSR20190783. <https://doi.org/10.1042/BSR20190783>
46. Jiménez-Sousa M.A., Gómez-Moreno A.Z., Pineda-Tenor D., Brochado-Kith O., Sánchez-Ruano J.J., Artaza-Varasa T., et al. The myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase (MERTK) *rs4374383* polymorphism predicts progression of liver fibrosis in hepatitis C virus-infected patients: a longitudinal study. *J. Clin. Med.* 2018; 7(12): 473. <https://doi.org/10.3390/jcm7120473>
47. Cavalli M., Pan G., Nord H., Wallén Arzt E., Wallerman O., Wadelius C. Genetic prevention of hepatitis C virus-induced liver fibrosis by allele-specific downregulation of MERTK. *Hepatol. Res.* 2017; 47(8): 826–30. <https://doi.org/10.1111/hepr.12810>
48. Agúndez J.A., García-Martín E., Devesa M.J., Carballo M., Martínez C., Lee-Brunner A., et al. Polymorphism of the TLR4 gene reduces the risk of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2012; 82(1): 35–40. <https://doi.org/10.1159/000335606>
49. Chang S.W., Fann C.S., Su W.H., Wang Y.C., Weng C.C., Yu C.J., et al. A genome-wide association study on chronic HBV infection and its clinical progression in male Han-Taiwanese. *PLoS One*. 2014; 9(6): e99724. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099724>
50. Sheneef A., Esmat M.M., Mohammad A.N., Mahmoud A.A., Moghazy H.M., Noureldin A.K. Interleukin-10 and interferon gamma gene polymorphisms and hepatitis C virus-related liver cirrhosis risk. *J. Interferon Cytokine Res.* 2017; 37(4): 175–80. <https://doi.org/10.1089/jir.2016.0106>
51. Maurya G., Hazam R.K., Ruttala R., Karna R., Das B.C., Kar P. A study of association between regulatory polymorphism in the IL-10 gene promoter region and acute viral hepatitis, and acute liver failure. *Indian J. Gastroenterol.* 2018; 37(4): 293–8. <https://doi.org/10.1007/s12664-018-0858-5>
52. Jiménez-Sousa M.A., Fernández-Rodríguez A., Guzmán-Fulgencio M., García-Álvarez M., Resino S. Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Med.* 2013; 11: 6. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-6>
53. Malov S.I. *Comparative clinical and epidemiological characteristics of viral hepatitis C in the adjacent territories of Russia and Mongolia*. Diss. Moscow; 2017. (in Russian)
54. Świątek-Kościelna B., Kałużna E., Strauss E., Nowak J., Bereszynska I., Gowin E., et al. Prevalence of *IFNL3 rs4803217* single nucleotide polymorphism and clinical course of chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(21): 3815–24. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i21.3815>
55. Posuwan N., Payungporn S., Tangkijvanich P., Ogawa S., Murakami S., Iijima S., et al. Genetic association of human leukocyte antigens with chronicity or resolution of hepatitis B infection in Thai population. *PLoS One*. 2014; 9(1): e86007. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086007>
56. Sghaier I., Zidi S., Mouelhi L., Ghazoueni E., Brochet E., Al-mawi W.Y., et al. *TLR3* and *TLR4* SNP variants in the liver disease resulting from hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Br. J. Biomed. Sci.* 2019; 76(1): 35–41. <https://doi.org/10.1080/09674845.2018.1547179>
57. Wu J.F., Chen C.H., Ni Y.H., Lin Y.T., Chen H.L., Hsu H.Y., et al. Toll-like receptor and hepatitis B virus clearance in chronic infected patients: a long-term prospective cohort study in Taiwan. *J. Infect. Dis.* 2012; 206(5): 662–68. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis420>
58. Al-Qahtani A.A., Al-Anazi M.R., Al-Zoghaibi F., Abdo A.A., Sanai F.M., Khan M.Q., et al. The association of toll-like receptor 4 polymorphism with hepatitis C virus infection in Saudi Arabian patients. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014: 357062. <https://doi.org/10.1155/2014/357062>
59. Katrinli S., Nigdelioglu A., Ozdil K., Dinler-Doganay G., Doganay L. The association of variations in *TLR* genes and spontaneous immune control of hepatitis B virus. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2018; 42(2): 139–44. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.10.002>
60. Pires-Neto Ode S., de Sá K.S., Santana B.B., Gomes S.T., Amoras Eda S., Conde S.R., et al. Lack of association between polymorphisms of the TLR4 gene and infection with the hepatitis B and C viruses. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 150673. <https://doi.org/10.1155/2015/150673>
61. Zagórska A., Través P.G., Jiménez-García L., Strickland J.D., Oh J., Tapia F.J., et al. Differential regulation of hepatic physiology and injury by the TAM receptors Axl and Mer. *Life Sci. Alliance*. 2020; 3(8): e202000694. <https://doi.org/10.26508/lsa.202000694>
62. Schmidt-Arras D., Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *J. Hepatol.* 2016; 64(6): 14031415. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.004>
63. Jiang D.K., Ma X.P., Wu X., Peng L., Yin J., Dan Y., et al. Genetic variations in *STAT4*, *C2*, *HLA-DRB1* and *HLA-DQ* associated with risk of hepatitis B virus-related liver cirrhosis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 16278. <https://doi.org/10.1038/srep16278>
64. Estfanous S.Z.K., Ali S.A., Seif S.M., Soror S.H.A., Abdelaziz D.H.A. Inflammasome genes' polymorphisms in Egyptian chronic hepatitis C patients: influence on vulnerability to infection and response to treatment. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 3273645. <https://doi.org/10.1155/2019/3273645>

65. Biswas A., Panigrahi R., Pal M., De B.K., Chakrabarti S., Ghosh M.K., et al. Association of interleukin-1 $\beta$  and gene poly-

morphisms with liver pathogenesis in hepatitis B virus Infection among Eastern Indian population. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2013; 3(4): 281–7. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.11.006>

#### Информация об авторах

**Власенко Наталья Викторовна**<sup>✉</sup> — лаборант-исследователь лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ эпидемиологии, Москва, Россия, [vlasenko@cmd.su](mailto:vlasenko@cmd.su), <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

**Чурилова Надежда Сергеевна** — лаборант-исследователь лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5344-5829>

**Панасюк Ярина Васильевна** — врач-эпидемиолог лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9335-4953>

**Клушкина Виталина Владимировна** — к.м.н., врач-эпидемиолог лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8311-8204>

**Дубоделов Дмитрий Васильевич** — к.м.н., с.н.с. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3093-5731>

**Кудрявцева Елена Николаевна** — д.б.н., консультант организационно-методического отдела ЦНИИ эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7325-8577>

**Семененко Татьяна Анатольевна** — д.м.н., проф., рук. отдела эпидемиологии НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

**Кузин Станислав Николаевич** — д.м.н., проф., зав. лаб. вирусных гепатитов ЦНИИ эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>

**Акимкин Василий Геннадиевич** — д.м.н., академик РАН, директор ЦНИИ эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 28.01.2021;  
принята к публикации 22.02.2021;  
опубликована 20.04.2021

#### Information about the authors

**Natalia V. Vlasenko**<sup>✉</sup> — laboratory researcher, Laboratory of viral hepatitis, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, [vlasenko@cmd.su](mailto:vlasenko@cmd.su), <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

**Nadezhda S. Churilova** — laboratory researcher, Laboratory of viral hepatitis, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5344-5829>

**Yarina V. Panasyuk** — epidemiologist, Laboratory of viral hepatitis, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9335-4953>

**Vitalina V. Klushkina** — epidemiologist, Laboratory of viral hepatitis, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8311-8204>

**Dmitry V. Dubodelov** — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of viral hepatitis, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3093-5731>

**Elena N. Kudryavtseva** — D. Sci. (Biol.), consultant, Organizational and methodological department, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7325-8577>

**Tatiana A. Semenenko** — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of epidemiology, N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

**Stanislav N. Kuzin** — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Laboratory of viral hepatitis, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>

**Vasily G. Akimkin** — D. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 28.01.2021;  
accepted for publication 22.02.2021;  
published 20.04.2021