

УДК 615.035.1

DOI: 10.18101/2306-1995-2019-4-24-29

**ЭТНИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ В РАСПРЕДЕЛЕНИИ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ  
ПО ПОЛИМОРФНЫМ МАРКЕРАМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С  
ПОЛУЧЕНИЕМ СТОЙКОГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА  
ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С**

**© Тыхеева Наталья Алексеевна**

доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом биохимии  
Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова  
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а  
Телефон: +7 (3012) 44-82-55  
E-mail: tyhey@mail.ru

**© Етобаева Инна Георгиевна**

доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом биохимии  
Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова  
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а  
Телефон: +7 (3012) 44-82-55  
E-mail: tyhey@mail.ru

**© Роднаева Ольга Анатольевна**

доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом биохимии  
Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова  
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а  
Телефон: +7 (3012) 44-82-55  
E-mail: oarodnaeva@gmail.com

**© Капустина Юлия Алексеевна**

старший преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии  
с курсом биохимии  
Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова  
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а  
Телефон: +7 (3012) 44-82-55  
E-mail: uas.2003@mail.ru

В работе представлены результаты распределения частот однонуклеотидных полиморфизмов по маркерам rs12979860 rs8099917 гена ИЛ-28В в бурятской и европеоидной этнических популяциях. Проведен сравнительный анализ полученных данных с показателями в известных популяциях и рассмотрены перспективы использования результатов исследования в аспекте фармакотерапии вирусного гепатита С.

**Ключевые слова:** гепатит С; ген ИЛ-28В; противовирусная терапия; популяция; пангенотипные препараты.

**Для цитирования**

Тыхеева Н. А., Етобаева И. Г., Роднаева О. А., Капустина Ю. А. Этнические различия в распределении частот генотипов по полиморфным маркерам, ассоциированным с получением стойкого вирусологического ответа при фармакотерапии гепатита С // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2019. Вып. 4. С. 24–29.

### **Введение**

Согласно данным ВОЗ на 2018 г. хронической инфекцией гепатита С страдает 71 миллион человек, ежегодно регистрируется 3-4 млн новых случаев заражения [10]. Больных с хроническим гепатитом С рассматривают как группу риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, характеризующейся низкими (менее 5%) показателями 5-летней выживаемости. В настоящее время эффективной вакцины против гепатита С не существует, а, следовательно, актуальными являются своевременная современная диагностика и своевременная противовирусная терапия (ПВТ), позволяющая достигнуть устойчивый вирусологический ответ (УВО).

Обновленное руководство ВОЗ 2018 г. рекомендует проводить терапию на основе пангенотипных препаратов прямого противовирусного действия (ПППД). ПППД позволяют излечивать большинство ВГС-инфицированных [12].

Назначение противовирусного лечения зависит от ряда факторов, наиболее значащими из которых являются генетические аспекты. Определение генотипа вируса и генотипирование пациента является основой персонализированной медицины, необходимой для индивидуального подбора противовирусных препаратов, планирования длительности лечения, прогнозирования эффективности, а также расчета дозы противовирусных препаратов.

Так, если планируется противовирусная терапия, в состав которой входят препараты интерферона альфа (ИФН-б) (двойная и тройная с использованием ингибиторов протеазы), целесообразно проводить генотипирование пациента по совокупности аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 в гене ИЛ-28В [12]. Генотип СС в позиции rs12979860 характеризует быстрое развитие УВО у больных европеоидной расы в сравнении с генотипами СТ и ТТ (69%, 33% и 27% соответственно) [4]. У пациентов с генотипом ТТ полинуклеотидной последовательности rs8099917 эффект от проводимой ПВТ был выше по сравнению с генотипами GT и GG. В случае генотипов GT и GG наблюдалось отсутствие ответа на ПВТ у 82% и 100% пациентов [9].

Целью исследования являлось определение частоты встречаемости полиморфизмов гена ИЛ-28В в европейской и бурятской этнических группах.

### **Материалы и методы**

В исследование включено 88 пациентов с ХГС (у всех до начала лечения выявлена РНК ВГС в крови методом ПЦР) среди них 52 женщины и 36 мужчин.

Национальность: европеоиды — 58, буряты — 30.

У всех пациентов, включенных в исследование, проводилось определение полиморфизма rs12979860 (генотипы человека СС, СТ или ТТ) и rs8099917 (генотипы человека ТТ, TG или GG) гена ИЛ-28В с помощью метода ПЦР.

Статистическую обработку данных производили используя критерий  $\chi^2$  Пирсона, непараметрический метод, который позволяет оценить статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей. При  $p \geq 0,05$  различия считали статистически незначимыми. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Исследуемые популяции были прогенотипированы по полиморфным маркерам rs12979860 (генотипы человека CC, CT или TT) и rs8099917 (генотипы человека TT, TG или GG) гена ИЛ-28В. В результате были получены распределения генотипов в исследуемых группах участников исследования, значения статистически обработаны.

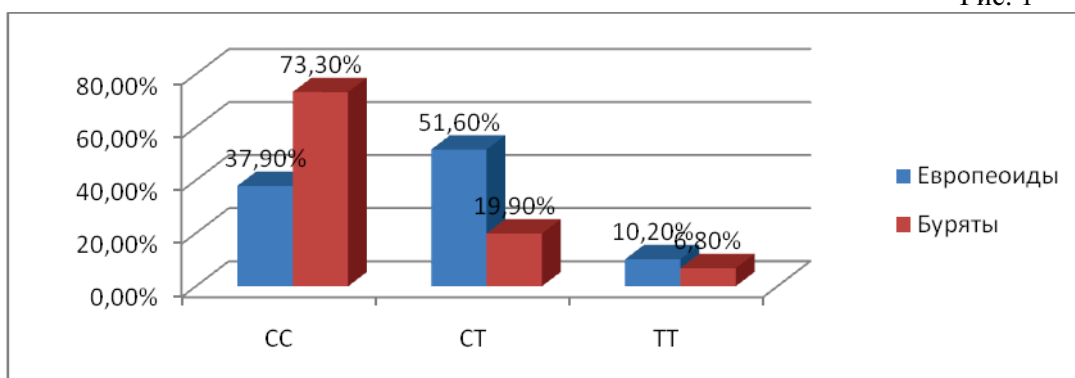
Значение критерия  $\chi^2$  составляет 13.397.

Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p=0.01$  составляет 9.21. Связь с полученными данными статистически значима при уровне значимости  $p<0.01$ .

Уровень значимости  $p=0.002$ .

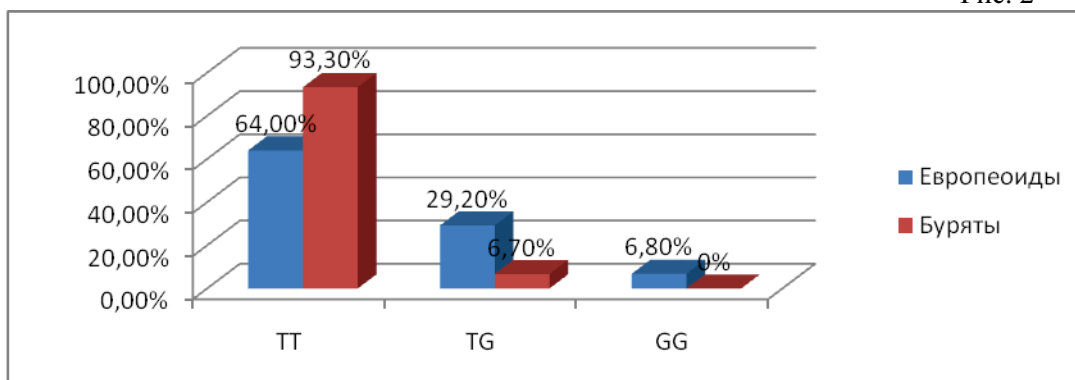
Распределение частоты генотипов по полиморфному маркеру rs12979860 в процентном соотношении представлено на рисунке 1.

Рис. 1



Распределение частоты генотипов по полиморфному маркеру rs8099917 в процентном соотношении представлено на рис. 2.

Рис. 2



Частота встречаемости полиморфных вариантов генов ИЛ-28В rs12979860 и rs8099917 в исследуемых популяциях в сравнении с литературными данными представлена в таблице 1.

Таблица 1

№	Популяция	rs12979860			rs8099917		
		CC, %	CT, %	TT, %	TT, %	TG, %	GG, %
1	Исследуемая группа (европеоиды)	37,9	51,6	10,2	64,0	29,2	6,8
2	Исследуемая группа (буряты)	73,3	19,9	6,8	93,3	6,7	0
3	Европеоиды [2]	36,9	51,7	11,4	59,7	35,2	5,1
4	Монголоиды [5]	89,6			91,7		
5.	Население Якутии [8]	72,2	27,8	0%	61,1	23,2	15,7

Частота встречаемости благоприятных вариантов по гену ИЛ-28В rs12979860 CC и CT составила 37,9% и 51,6% в европеоидной популяции и 73,3% и 19,9 % в бурятской популяции соответственно. Частота встречаемости неблагоприятного варианта TT в данных популяциях составила 10,2% и 6,8%. Результаты по исследуемой европеоидной популяции не имеют значимых различий с ранее опубликованными данными по европеоидной популяции в России [2], значения частоты встречаемости различных аллелей в бурятской этнической группе имеют определенные различия в сравнении с монголоидами (представителями Монголии) и представителями Якутии [5, 8].

Частота встречаемости аллелей генов rs12979860 и rs8099917 в исследуемых популяциях в сравнении с данными NCBI представлена в таблице 2.

Таблица 2

№	Популяция	Частота встречаемости аллелей rs12979860		Частота встречаемости аллелей rs8099917	
		C	T	T	G
1	Исследуемая группа (европеоиды)	0,637	0,363	0,786	0,214
2	Исследуемая группа (буряты)	0,833	0,167	0,967	0,033
Частота встречаемости аллелей по данным NCBI					
3	Глобальная	0,644	0,356	0,869	0,131
4	Европа	0,691	0,309	0,832	0,168
5	Эстония	—	—	0,795	0,205
6	Восточная Азия	0,92	0,08	0,924	0,076
7	Вьетнам	—	—	0,92	0,08

В сравнении с данными NCBI по встречаемости аллелей генов rs12979860 и rs8099917 в исследуемой европеоидной этнической группе частота встречаемости по T аллелю гена ИЛ-28В rs8099917 наиболее близка к показателям Эстонии и отличается от таковых в Европе, в бурятской этнической группе значения ча-

стот статистически значимо не различаются с представителями Восточной Азии и Вьетнама по варианту гена rs8099917, но обнаружены различия по варианту гена rs12979860.

Так как на этапе планирования ПВТ предсказательное значение полиморфизма гена ИЛ-28В в достижении УВО выше предсказательной силы уровня вирусной нагрузки, стадии фиброза, возраста и пола пациента, предпочтительно включение данного теста в план обследования пациентов перед назначением ПВТ при генотипе 1 ВГС [12]. Кроме того, результат анализа в гене ИЛ-28В полезен в отборе пациентов для назначения двойной схемы ПВТ с включением ПегИФН и РБВ или тройной схемы с включением одного из ингибиторов протеазы [10]. Благоприятные генотипы СС и СТ (полиморфизм rs12979860), а также ТТ и ТГ (полиморфизм rs8099917) достаточно широко распространены в России среди больных ХГС, при этом частота встречаемости в азиатской популяции, в том числе и бурятской, значимо выше, чем в европеоидной. Это дает основание рассматривать изменение схемы лечения и длительности ПВТ вирусного гепатита С стандартным ИФН-б и РБВ у пациентов с 1 генотипом ВГС при условии отсутствия факторов, определяющих снижение эффективности ПВТ.

#### *Литература*

1. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии / В. Т. Ивашкин и др. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 163 с.
2. Возможности персонифицированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ-28В / А. Н. Козина и др. // Лечащий врач. 2011. С. 39–43.
3. Влияние генетических полиморфизмов гена IL-28В на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном / А. В. Лапшин и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2013. Т. 23. № 1. С. 23.
4. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цеpegинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином (итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования) / М. В. Маевская и др. // РЖГГК. 2014. № 2. С. 53–64.
5. Клинические особенности и эффективность противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас / С. И. Малов и др. // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96, № 1. С. 27–32.
6. Эффективность и безопасность применения цеpegинтерферона альфа-2b в составе двойной схемы (цеpegинтерферон альфа-2b и рибавирин) противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С, генотипами 2 и 3: опыт реальной клинической практики / А. И. Павлов и др. // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8 (3). С. 92–99.
7. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
8. Частота встречаемости полиморфных вариантов гена il28b и генотипов вируса гепатита С у населения Якутии: клинические исходы / С. И. Семенов и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. № 2. С. 86–92.
9. Определение варианта полиморфизма гена интерлейкина 28В как предиктора эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С / В. Х. Фалызов и др. // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 3. Вып. 4. С. 30–33.
10. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol (2013).
11. Genetic factors and hepatitis virus infection / A. J. Tomson // Gastroenterology. 2012. Vol. 142. P. 1335–1339.

12. URL: <https://rsls.ru/ru/for-specialists/recommendations/20-recomend-3>  
13. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs12979860#frequency\\_tab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs12979860#frequency_tab)  
14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs8099917>

ETHNIC DIFFERENCES IN THE DISTRIBUTION OF FREQUENCIES  
OF GENOTYPES BY POLYMORPHIC MARKERS ASSOCIATED  
WITH RECEIVING RESISTANT VIROLOGICAL RESPONSE IN CASE  
OF HEPATITIS C PHARMACOTHERAPY

*Natalia A. Tyheeva*

Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology with the Course of biochemistry,  
Dorzhi Banzarov Buryat State University  
36a, Oktyabrskaya st, Ulan-Ude, 670001, Russia  
Tel: +7 (3012) 44-82-55  
E-mail: tyhey@mail.ru

*Inna G. Etobaeva*

Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology with the course of Biochemistry,  
Dorzhi Banzarov Buryat State University  
36a, Oktyabrskaya st, Ulan-Ude, 670001, Russia  
Tel: +7 (3012) 44-82-55  
E-mail: tyhey@mail.ru

*Olga A. Rodnaeva*

Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology with the Course of Biochemistry,  
Dorzhi Banzarov Buryat State University  
36a, Oktyabrskaya st, Ulan-Ude, 670001, Russia  
Tel: +7 (3012) 44-82-55  
E-mail: oarodnaeva@gmail.com

*Yulia A. Kapustina*

Senior Lecturer of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology with the Course of Biochemistry,  
Dorzhi Banzarov Buryat State University  
36a, Oktyabrskaya st, Ulan-Ude, 670001, Russia  
Tel: +7 (3012) 44-82-55  
E-mail: uas.2003@mail.ru

The article presents results of frequency distribution of single nucleotide polymorphisms by markers rs12979860 rs8099917 of the IL-28B gene in Buryat and Caucasoid ethnic populations. A comparative analysis of the obtained data with indicators in known populations was carried out and the prospects of using the results of the study in the aspect of pharmacotherapy of hepatitis C were examined.

**Keywords:** hepatitis C, the gene IL-28B, antiviral therapy.