

# Полиморфизм генов-модификаторов иммунного ответа при заболеваниях печени различной этиологии\*

Гончарова И.А.<sup>1</sup>, Х. Гамаль Абд Ель-Азиз Наср<sup>2</sup>, Белобородова Е.В.<sup>2</sup>, Ожегова Д.С.<sup>2</sup>, Степанов В.А., Пузырев В.П.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — Учреждение Российской академии медицинских наук НИИ медицинской генетики СО РАМН, г.Томск, 634050, Наб. р. Ушайки, 10, факс — 8(3822)513744, e-mail: valery.puzirev@medgenetics.ru

<sup>2</sup> — ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, г.Томск, 634050, ул. Московский тракт, 2, тел. 8(3822)533464, e-mail: pk\_ssmu@ssmu.net.ru

Изучена ассоциация полиморфных маркеров *IL12B* (A1188C); *IL12B* (G3563753T); *IL12RB* (C2087T); *IL12RB1* (G531A); *IFNG* (T-1488C); *IFNGR2* (G-1704/del) с заболеваниями печени различной этиологии: хронический вирусный гепатит С (ХВГС), хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) и алкогольная болезнь печени (АБП). Выявлены различия в частотах аллелей и генотипов у больных ХВГС по сравнению с контрольной группой для генов *IL12B* (A1188C) и *IFNGR2* (G-1704/-). Больные ХВГС характеризовались более низкой частотой генотипа АС (19,45%) по сравнению с контрольной группой (33,33%;  $p=0,01$ ; OR=0,48; 95% CI: 0,27–0,88). Также в этой группе больных наблюдалось повышение частоты генотипа АА (76,21%) по сравнению с контролем (64,58%;  $p=0,05$ ; OR=1,76; 95% CI: 0,99–3,12). У больных ХВГС выявлена более высокая частота генотипа GG (75,67%) и более низкая частота аллеля, несущего делецию — « » (12,77) полиморфного варианта гена *IFNGR2* (G-1704/-) по сравнению с контрольной группой (GG — 62,50%;  $p=0,02$ ; OR=1,98; 95% CI: 1,08–3,37 и « » — 19,27%;  $p=0,05$ ; OR=0,61; 95% CI: 0,37–1,00 соответственно). В группе больных с АБП выявлена повышенная частота носителей генотипа ТТ (8,9%) полиморфного варианта гена *IL12B* (G3563753T) генотипа СТ (59,5%) гена рецептора к IL12 — *IL12RB1* (C2087T) по сравнению с контрольной группой (ТТ — 2,1%;  $p=0,05$ ; OR=4,64; 95% CI: 0,88–32,64 и СТ — 43,7%;  $p=0,04$ ; 95% OR=1,89; CI: 1,01–3,55 соответственно). Выявлены различия между группами больных ХВГС (12,7%) и ХВГВ (23,4%) в частотах аллеля, несущего делецию « » гена *IFNGR2* (G-1704/-) ( $p=0,01$ ; OR=2,11; 95% CI: 1,15–3,85).

**Ключевые слова:** хронические вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, генетика инфекционных заболеваний, генетический полиморфизм, гены-модификаторы иммунного ответа

## Введение

Широкая распространенность вирусных гепатитов и тяжелые болезни печени, вызываемые HCV- и HBV-вирусами, инициировали проведение широкомасштабных исследований по выявлению генетических факторов организма-хозяина, влияющих на особенности течения, исхода заболевания и ответа на терапию. К настоящему времени проведены ассоциативные исследования генетических полиморфизмов с хроническими гепатитами различной этиологии, включающие 320 генов различных систем (HuGE Navigator; <http://www.hugenavigator.net/>). Среди них гены HLA-системы (*HLA-DRB1*; *HLA-DRB3*; *HLA-DRB4*; *HLA-DQB1*; *HLA-DQA1*), иммунной системы (*TNF*; *IL10*; *TGFB1*; *IFNG*), детоксикации ксенобиотиков (*GSTM1*; *GSTT1*; *GSTP1*; *CYP1A1*; *CYP2D6*), свертывающей системы крови (*F2*; *F7*; *F5*), аполипотеинов (*APOE*; *APOH*; *APOB*; *APOC3*), а также ген эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*), метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), рецептора к витамину D (*VDR*), ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*). Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) показали ассоциацию гена *IL28B*, коди-

рующего интерферон  $\lambda$  с подверженностью к хронизации вирусного гепатита С, его прогрессией и ответом на интерферонотерапию у европеоидов, афроамериканцев и японцев [4, 12, 16]. Но, несмотря на большой объем накопленной информации, существует разрыв между имеющейся теоретической базой и количеством «готового продукта» в виде панелей генетических маркеров, внедренных в практическое здравоохранение [7].

В свете идеи развития персонализированной медицины остается актуальным выявление генетических маркеров, ассоциированных с индивидуальной реакцией организма человека на воздействие вирусов гепатита В и С, позволяющих прогнозировать скорость прогрессирования фиброза печени и наличие ответа на интерферонотерапию.

В связи с этим, в настоящем исследовании проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *IL12B* (A1188C); *IL12B* (G3563753T); *IL12RB* (C2087T); *IL12RB1* (G531A) rs11575926; *IFNG* (T-1488C); *IFNGR2* (G-1704/del) с хроническим вирусным гепатитом и АБП.

\* Работа выполнена при поддержке гранта ФЦП «Кадры» (Госконтракт № П-1288)

### Материалы и методы

Группа больных была сформирована из жителей г.Томска русской национальности (n=321). Больные были разделены на три группы в зависимости от поставленного диагноза. У 185 чел. был выявлен ХВГС (группа II), у 47 чел. — ХВГВ (группа III) и у 89 чел. — АБП (группа IV). Контрольная группа (I) представлена популяционной выборкой жителей г.Томска (96 чел.).

Выделение ДНК из лимфоцитов крови обследованных индивидов проводили по стандартной неэнзиматической методике [8]. Полиморфные варианты генов *IL12B* (A1188C) rs3212227; *IL12B* (G3563753T) rs3212220; *IL12RB1* (C2087T) rs3746190; *IL12RB1* (G531A) rs11575926 были выбраны для исследования на основании данных литературы о вкладе гена *IL12B* в подверженность вирусному гепатиту С [6, 17]. Генотипирование осуществляли путем ПДРФ-анализа продуктов амплификации по ранее описанной методике [1].

Полиморфные варианты генов *FNG* (T-1488C) rs2069705; *IFNGR2* (G-1704/del) rs17880053 выбраны с помощью программы FASTSNP (Function Analysis and Selection Tool for Single Nucleotide Polymorphisms) (<http://fastsnp.ibms.sinica.edu.tw>), которая позволяет предсказать предполагаемый функциональный эффект каждого оцениваемого SNP, основывается на информации об изменении уровня транскрипции, сплайсинге пре-м-РНК, структуре белка. Генотипирование осуществляли методом ПДРФ-анализа с праймерами:

5'-ATT-ATC-AAG-CCA-GTT-TTA-CAGG-3';

5'-GAT-TCT-TTC-TCC-TCC-TTT-GTAA-3'

для локуса *FNG*(T-1488C) и

5'-ATG-TCC-CTC-CCT-TCT-TCA-CCG-TAT-3';

5'-TGT-GGA-AGT-CAG-GCA-AGG-ATT-ATG-3'

для локуса *IFNGR2*(G-1704/del). Праймеры были подобраны по последовательности нуклеотидов, окружающих данный SNP, представленной в базе данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Эндонуклеазы рестрикции HpaI и Msp20I соответственно были подобраны с помощью компьютерной программы NEBcutter V2.0 (<http://tools.neb.com/NEBcutter2/index.php>). Электрофорез проводили в 3%-ном агарозном геле в течение 40 мин при напряжении 110 Вт. Гель окрашивали бромистым этидием. Визуализацию фрагментов проводили посредством установки фирмы BioRad в проходящем УФ-свете.

Распределение генотипов во всех исследованных группах по полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди—Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для сравнения частот аллелей и генотипов между исследуемыми группами использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность, а также точный тест Фишера.

### Результаты и обсуждение

Распределение генотипов полиморфных вариантов генов *IL12B* (G3563753T), *IL12RB1* (G531A), *IFNG* (T-1488C), *IFNGR2* (G-1704/-), *TLR4* (C1190T) во всех исследованных группах больных соответствовало ожидаемому при равновесии Харди—Вайнберга (PXB). У больных АБП, в отличие от групп с ХВГС и ХВГВ, выявлено отклонение от PXB для гена *IL12RB1* (C2087T) ( $p=0,03$ ).

При сравнении частот аллелей и генотипов у больных ХВГС, ХВГВ, АБП с контрольной группой были выявлены различия по данным показателям для генов *IL12B* (A1188C) и *IFNGR2* (G-1704/-) в группе с ХВГС, для генов *IL12B* (G3563753T) и *IL12RB1* (C2087T) — в группе пациентов с АБП, для гена *IFNGR2* (G-1704/-) — у больных ХВГВ (табл. 1, 2).

Различия в распределении частот генотипов гена *IL12B* (A1188C) обусловлены снижением частоты гетерозиготного генотипа AC в группе с ХВГС (19,45%) по сравнению с контролем (33,33) ( $p=0,01$ ; OR=0,48; 95% CI: 0,27—0,88) и повышением частоты гомозиготного генотипа AA у больных (76,21%) по сравнению с контрольной группой (64,58%) ( $p=0,05$ ; OR=1,76; 95% CI: 0,99—3,12).

Группа больных с АБП характеризовалась повышенной частотой носителей генотипа TT (8,9%) полиморфного варианта гена *IL12B* (G3563753T) и более высокой частотой гетерозиготного генотипа CT (59,5%) гена рецептора к IL12 — *IL12RB1* (C2087T) по сравнению с контрольной группой: (2,1%;  $p=0,05$ ; OR=4,64; 95% CI: 0,88—32,64) и (43,7%;  $p=0,04$ ; OR=1,89; 95% CI: 1,01—3,55) соответственно (табл. 2).

У больных ХВГВ наблюдалось повышение частоты гетерозиготного генотипа CT и более низкая частота гомозиготного генотипа CC полиморфного варианта гена *IL12RB1* (C2087T) по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Но, поскольку группа больных ХВГВ немногочисленна, различия не достигли принятого уровня значимости.

IL12 является основным цитокином, ответственным за поляризацию иммунной системы по Th1-пути, влияет на активацию В-лимфоцитов и биосинтез интерферона- $\gamma$ , ингибирует процесс образования IgE и оказывает противоопухолевый эффект [13]. При понижении уровня экспрессии гена *IL12B*, обусловленной наличием функционально значимых полиморфных вариантов, чувствительность к инфекциям повышается, так как в этом случае наблюдается недостаточная продукция IFN- $\gamma$ , опосредованная низким уровнем активации со стороны IL12 [3]. К настоящему времени в генной структуре *IL12B* обнаружено 169 SNP (NCBI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Установлены ассоциации некоторых полиморфных вариантов гена со 109 различными патологиями. Среди них — аутоиммунные (псориаз, диабет 1-го типа, базедова болезнь, ревматоидный артрит, саркоидоз), инфекционно-аллергические (вирусные гепатиты С и В, туберкулез, церебральная маля-

рия, астма, проказа, сепсис), онкологические (лимфома, болезнь Ходжкина, аденокарцинома) и другие (HuGE Navigator: <http://www.hugenavigator.net/>). Были показаны ассоциации полиморфного варианта 1188A/C гена *IL12B* с хроническими вирусными гепатитами, тяжестью течения заболеваний и ответом на терапию. Выявлено, что аллель С и генотип СС ассоциированы с резистентностью к HCV-инфекции [5]. Частота аллеля С выше у больных мягким фиброзом по сравнению с тяжелым, что говорит о том, что аллель С является протективным относительно развития тяжелых заболеваний печени у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С [7, 15], и обеспечивает более эффективную реакцию на противовирусную терапию [10].

Ген рецептора к интерлейкину 12 — *IL12RB1* в своей структуре содержит 446 однонуклеотидных полиморфизмов. Показаны ассоциации некоторых из них с астмой, туберкулезом, респираторной вирусной инфекцией (HuGE Navigator: <http://www.hugenavigator.net/>). Относительно патологий печени выявлена связь гена рецептора к IL12 с билиарным циррозом [9] и уровнем аминотрансфераз у больных ХВГС [14].

Хотя в настоящем исследовании выявлено, что частота аллеля С полиморфного варианта 1188A/C гена *IL12B* у больных ХВГС (14,05%) была ниже, чем в контрольной группе (18,75%), различия не достигли статистически значимой величины (табл. 1). Показано, что предрасполагающими или протективными факторами относительно хронизации заболевания являются в основном генотипы, а не аллели. И это, видимо, закономерно, поскольку давлению естественного отбора подвергаются носители генотипов, а не отдельные аллели. Так, выявлено, что фактором, предрасполагающим к хронизации вирусного гепатита С, может служить гомозиготный генотип GG, а протективным — гетерозиготный генотип AC. Данные же об ассоциативных исследованиях полиморфного варианта гена *IL12RB1* (C2087T) с хроническими вирусными гепатитами и АБП в доступной литературе не обнаружено.

В настоящем исследовании были выявлены различия в распределении частот аллелей и генотипов гена *IFNGR2* (G-1704/-) между больными ХВГС и контрольной группой (табл. 1). Различия обусловлены более высокой частотой генотипа GG (75,67%) и более низкой частотой аллеля, несущего делецию — « » (12,77), у больных ХВГС по сравнению с контрольной группой ((62,50%;  $p=0,02$ ; OR=1,98; 95% CI: 1,08—3,37) и (19,27%;  $p=0,05$ ; OR=0,61; 95% CI: 0,37—1,00) соответственно). В группе больных АБП также наблюдается повышение частоты гомозиготного генотипа GG до 73,2% по сравнению с контрольной группой, но различия не достигают принятого уровня статистической значимости (табл. 2).

Значимые различия выявлены между группами больных ХВГС (12,7%) и ХВГВ (23,4%) в частотах аллеля, несущего делецию « » гена *IFNGR2* (G-1704/-) ( $p=0,01$ ; OR=2,11; 95% CI: 1,15—3,85). Причем для ХВГС частота

данного аллеля значимо ниже, чем в контрольной группе, и для этой формы патологии аллель « » может быть определен как протективный, тогда как для ХВГВ частота данного аллеля повышается по сравнению с контрольной группой, но различия не достигают 5%-ного уровня значимости (табл. 1).

Интерферон  $\gamma$  — один из центральных цитокинов иммунного ответа, регулирующий экспрессию более 500 генов, принимающих участие в защите от вирусов и бактерий, апоптозе, регуляции клеточного цикла и воспалении [2]. Рецептор к интерферону  $\gamma$  представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц IFNGR1 и IFNGR2. Субъединица IFNGR2 регулирует передачу сигнала IFNG и активирует противовирусную реакцию организма. Ген рецептора к интерферону  $\gamma$  *IFNGR2* локализован на хромосоме 21 (21q22.1-q22.2), состоит из семи экзон и в своей структуре содержит 331 SNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/147569>). Ассоциативные исследования проводились с 41 патологией, среди которых были: неоплазия легких и желудка, хронический обструктивный бронхит, астма, респираторная вирусная инфекция, множественный склероз, преэклампсия и др. (<http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator>). Ассоциативные исследования при вирусных гепатитах немногочисленны. Была показана ассоциация генотипа AA полиморфного варианта G/A (rs9976971) гена *IFNGR2* с быстрым прогрессированием и тяжелым течением ХВГС [11]. Исследованный в данной работе полиморфный вариант (G-1704/-) гена *IFNGR2* ранее не изучался и его функциональная значимость не известна.

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что на подверженность к ХВГС влияют полиморфные варианты генов *IL12B* (A1188C) и *IFNGR2* (G-1704/-). Причем фактором, увеличивающим риск хронизации инфекции, является генотип GG гена *IFNGR2* (G-1704/-). Генотип AA полиморфного варианта гена *IL12B* (A1188C) также может оказывать влияние на подверженность к хронизации вирусного гепатита С. Фактором, снижающим риск хронизации гепатита С, является аллель « » полиморфного варианта гена *IFNGR2* (G-1704/-). Для ХВГВ не показано статистически значимых различий в частотах генотипов и аллелей исследованных генов. Но на примере разнонаправленного изменения частот данных показателей гена *IFNGR2* (G-1704/-) у больных ХВГС и ХВГВ можно предположить, что генетическая составляющая подверженности данным патологиям будет различной. В подверженность алкогольной болезни печени могут вносить вклад гены *IL12B* (G3563753T) и *IL12RB1* (C2087T).

На основе полученных результатов можно предположить, что полиморфный вариант гена *IFNGR2* (G-1704/-) является общим и влияет на развитие ХВГС, ХВГВ и АБП. Структура подверженности ХВГВ отличается от таковой для ХВГС. Подверженность АБП может определяться общими генами как для ХВГС, так и для ХВГВ.

Таблица 1

## Распределение частот генотипов и аллелей в исследованных группах больных

Ген	Полиморфизм	Генотип	Контроль		Группы больных						p		
			N	%	HCV		HBV		АБП		I и II	I и III	I и IV
					N	%	N	%	N	%			
IL12B	A1188C	AA	62	64,58	141	76,21	31	65,95	60	67,41	<b>0,03*</b>	0,99*	0,22*
		AC	32	33,33	36	19,45	15	31,91	23	25,84			
		CC	2	2,08	8	4,32	1	2,12	6	6,74			
		C	36	18,75	52	14,05	17	18,08	35	19,66	0,18	0,98	0,93
IL12B	G3563753T	GG	59	61,45	100	54,64	29	61,70	55	61,79	0,34*	0,99*	0,09*
		GT	35	36,45	73	39,89	17	36,17	26	29,21			
		TT	2	2,08	10	5,46	1	2,12	8	8,98			
		T	39	20,31	93	25,40	19	20,21	32	19,04	0,21	0,89	0,86
IL12RB1	C2087T	CC	40	41,66	74	40	12	25,53	26	29,21	0,85	0,14	0,09
		CT	42	43,75	87	47,02	28	59,57	53	59,55			
		TT	14	14,58	24	12,97	7	14,89	10	11,23			
		T	70	36,45	135	36,48	42	44,68	73	40,01			
IL12RB1	G531A	GG	64	66,66	132	71,35	30	63,82	67	76,13	0,58	0,93	0,38
		GA	30	31,25	51	27,56	16	34,04	20	22,27			
		AA	2	2,08	2	1,08	1	2,12	1	1,13			
		A	34	17,70	55	14,86	18	19,14	22	12,50			
IFNG	T-1488C	TT	32	33,33	66	35,67	10	21,27	26	29,21	0,74	0,33	0,79
		CT	45	46,87	89	48,10	26	5,31	46	51,68			
		CC	19	19,79	30	16,21	11	23,40	17	19,10			
		T	109	56,77	149	40,27	48	51,06	80	44,94			
IFNGR2	G-1704/	GG	60	62,50	140	75,67	27	57,44	63	73,25	<b>0,03*</b>	0,38*	0,23*
		G/	35	36,45	41	22,16	18	38,29	22	25,58			
		/	1	1,04	3	1,62	2	4,25	1	1,16			
		—	37	19,27	47	12,77	22	23,40	24	13,95			

Примечание. P — уровень значимости, полученный тестом  $\chi^2$ ; \* — уровень значимости, полученный двусторонним точным тестом Фишера

Таблица 2

## Сравнение частот генотипов у больных ХВГС, ХВГВ, АБП и в контроле

Ген	Генотип, аллель (%)	Контроль (%)	HCV		HBV		АБП	
			*	**	*	**	*	**
IL12B A1188C	AA	64,6	<b>76,2</b> $p=0,05$	—	—	—	—	—
	AC	33,3	—	<b>19,4</b> $p=0,01$	—	—	—	—
IL12B G3563753T	TT	2,0	5,4 $p=0,23$	—	—	—	<b>8,9</b> $p=0,05$	—
IL12RB1 C2087T	CT	43,7	—	—	59,6 $p=0,12$	—	<b>59,5</b> $p=0,04$	—
	CC	41,7	—	—	—	25,5 $p=0,08$	—	—
IFNGR2 G-1704/	GG	62,5	<b>72,7</b> $p=0,02$	—	—	—	73,2 $p=0,17$	—
	" "	19,3	—	<b>12,7%</b> $p=0,05$	23,4 $p=0,51$	—	—	—

Примечание. p — уровень значимости, полученный тестом  $\chi^2$  при сравнении частот аллелей и генотипов между группами больных и контрольной группой; \* — аллель или генотип, увеличивающие риск развития патологии; \*\* — аллель или генотип, уменьшающие риск развития патологии

## Список литературы

1. Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Брагина Е.Ю., Ан А.Р., Рудко А.А., Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Изменчивость полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов у представителей четырех этнических групп Сибирского региона // Медицинская генетика. — 2009. — Т. 8, №6. — С. 43—52.
2. Der S.D., Zhou A., Williams B.R.G., Silverman R.H. Identification of genes differentially regulated by interferon  $\alpha$ ,  $\beta$ , or  $\gamma$  using oligonucleotide arrays // PNAS. — 1998. — Vol. 95. — P. 15623—15628.
3. Elloumi-Zghal H., Barbouche M.R., Chemli J. et al. Clinical and genetic heterogeneity of inherited autosomal recessive susceptibility to disseminated Mycobacterium bovis bacille calmette-gurin infection // J. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 185, №10. — P. 1468—1475.
4. Ge D., Jacques Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature. — 2009. — Vol. 461. — P. 399—401.
5. Hegazy D., Thurairajah P., Metzner M.A. et al. Interleukin 12B gene polymorphism and apparent resistance to hepatitis C virus infection // Clin. Exp. Immunol. — 2008. — Vol. 152, №3. — P. 538—541.
6. Houldsworth A., Metzner M., Rossol S. et al. Polymorphisms in the IL-12B Gene and Outcome of HCV Infection // J. Interferon Cytokine Res. — 2005. — Vol. 25, №5. — P. 271—276.
7. Iadonato S.P., Katze M.G. Hepatitis C virus gets personal // Nature. — 2009. — Vol. 461. — P. 357—358.
8. Lahiri D.K., Bye S., Nunberg J.I. et al. A non-organic and non-enzymatic extraction method gives higher yields of genomic DNA from whole-blood samples than do nine other methods used // J. Biochem. Biophys. Methods. — 1992. — Vol. 25. — P. 193—205.
9. Liu X., Invernizzi P., Lu Y. et al. Genome-wide meta-analysis identify three loci associated with primary biliary cirrhosis // Nat. Genet. — 2010. — Vol. 42, №8. — P. 658—660.
10. Mueller T., Mas-Marques A., Sarrazin C. et al. Influence of interleukin 12B (IL12B) polymorphisms on spontaneous and treatment-induced recovery from hepatitis C virus infection // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 41, №4. — P. 652—658.
11. Nalpas B., Lavalie-Meziani R., Plancoulaine S. et al. Interferon  $\gamma$  receptor 2 gene variants are associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 1120—1126.
12. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P. et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 138. — P. 1338—1345.
13. Remus N., Reichenbach J., Picard C. et al. Impaired interferon gamma-mediated immunity and susceptibility to mycobacterial infection in childhood // Pediatr. Res. — 2001. — Vol. 50, №1. — P. 8—13.
14. Saito T., Ji G., Shinzawa H. et al. Genetic variations in humans associated with differences in the course of hepatitis C // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2004. — Vol. 317, №2. — P. 335—341.
15. Suneetha P.V., Goyal A., Hissar S.S., Sarin S.K. Studies on TAQ1 polymorphism in the 3' untranslated region of IL-12P40 gene in HCV patients infected predominantly with genotype 3 // J. Med. Virol. — 2006. — Vol. 78, №8. — P. 1055—1060.
16. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G. et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy // Nat. Genet. — 2009. — Vol. 41, №10. — P. 1100—1104.
17. Yin L.M., Zhu W.F., Wei L. et al. Association of interleukin-12 p40 gene 3'-untranslated region polymorphism and outcome of HCV infection // World J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 10, №16. — P. 2330—2333.

## Polymorphism of gene modifiers of immune response in liver diseases of different etiologies

Goncharova I.A.<sup>1</sup>, H. Gamal Abd El-Aziz Nasr<sup>2</sup>, Beloborodova E.V.<sup>2</sup>, Ozhegova D.S.<sup>2</sup>, Puzyrev V.P.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — Scientific Research Institute of Medical Genetics Siberian Division of Russian Academy of Medical Science, Tomsk, 634050; e-mail: valery.puzyrev@medgenetics.ru

<sup>2</sup> — State Medical University, Tomsk, 634050; e-mail: pk\_ssmu@ssmu.net.ru

The association of polymorphic markers *IL12B* (A1188C); *IL12B* (G3563753T); *IL12RB* (C2087T); *IL12RB1* (G531A); *IFNG* (T-1488C); *IFNGR2* (G-1704/del) was studied for liver diseases of different etiologies such as chronic viral hepatitis C (HCV), chronic viral hepatitis B (HBV) and alcoholic liver disease ALD). The differences in allele and genotype frequencies of *IL12B* (A1188C) and *IFNGR2* (G-1704 / -) were revealed in patients with chronic HCV compared with a control group. The HCV group was characterized by higher frequencies of genotype «AA» (76,21%) of *IL12B* (A1188C) compared with the control group (64,58%;  $p=0,05$ ;  $OR=1,76$ ). In this group were registered the lower frequencies of genotype «AC» (19,45%) compared with the control group (33,33%;  $p=0,01$ ;  $OR=0,48$ ). The HCV group was characterized by higher frequencies of genotype «GG» (75,67%) compared with control («GG» — 62,50%;  $p=0,02$ ;  $OR=1,98$ ) and lower frequencies carriers deletion « » in *IFNGR2* (12,77) compared with control (« » — 19,27%;  $p=0,05$ ;  $OR=0,61$ ). In the ALD group, higher frequencies were revealed of genotype «TT» (8,9%) of the gene *IL12B* (G3563753T) and genotype «CT» (59,5%) of the gene *IL12RB1* (C2087T) compared with control group («TT» — 2,1%;  $p=0,05$ ;  $OR=4,64$ ; and «CT» — 43,7%;  $p=0,04$ ;  $OR=1,89$ ). In addition, differences in the distribution of allele frequencies of the gene *IFNGR2* (G-1704 / -) were identified between groups of patients with HCV and HBV. There was increase of the frequency of deletion among patients HBV (23,4%) compared with HCV (12,7%) ( $p=0,01$ ;  $OR=2,11$ ).

**Key words:** chronic viral hepatitis, alcoholic liver disease, genetic polymorphism, gene modifiers of immune response