

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА OAS-1, OAS-3, PKR И ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Бычков В.А., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В.,
Семенова Н.А., Клепцова Л.А., Якушина В.Д.

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства
по здравоохранению и социальному развитию», г. Томск

Резюме. Работа посвящена анализу влияния однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов на состояние печени при хроническом вирусном гепатите С. У здоровых доноров и у больных хроническим вирусным гепатитом С – жителей Томска и Томской области – были определены частоты генотипов и аллелей ОНП генов системы интерферона олигоаденилатсинтетазы-1 (-1A/G), олигоаденилатсинтетазы-3 (+1314C/T) и протеинкиназы R (+244A/G). Показана ассоциация ОНП генов олигоаденилатсинтетазы-1 и протеинкиназы R с активностью воспалительного процесса в печени, а также влияние ОНП генов протеинкиназы R и олигоаденилатсинтетазы-3 на фиброгенез.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз, олигоаденилатсинтетаза-1, олигоаденилатсинтетаза-3, протеинкиназа R

Bychkov V.A., Ryzantseva N.V., Novitskiy V.V., Semenova N.A., Kleptsova L.A., Yakushina V.D.

ASSOCIATIONS OF INTERFERON GENE POLYMORPHISMS OAS-1, OAS-3, PKR WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Abstract. Present work is devoted to analyzing possible associations of single-nucleotide gene polymorphisms (SNPs) with liver pathology in patients with chronic hepatitis C. SNP genotypes and allele frequencies were identified for some genes of interferon system, i.e., oligoadenylatesynthetase-1 (-1A/G), oligoadenylatesynthetase-3 (+1314C/T), and protein kinase R (+244A/G), using DNA samples from healthy donors and patients with chronic hepatitis C representing population of Tomsk and Tomsk Region. An association has been shown between SNPs of oligoadenylatesynthetase-1 and protein kinase R genes, and clinical activity of inflammatory process in the liver, as well as an impact of certain SNPs of protein kinase R and oligoadenylatesynthetase-3 genes upon fibrogenesis. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 1, pp 93-100)

Keywords: chronic hepatitis C, fibrosis, oligoadenylatesynthetase-1, oligoadenylatesynthetase-3, protein kinase R

Введение

Вирусный гепатит С представляет собой важную медико-социальную и научную проблему, что обусловлено высокой частотой инфицированности населения, развитием осложнений (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома), инвалидности и летальности [5, 7].

Адрес для переписки:

Бычков Вячеслав Алексеевич
634059, г. Томск, ул. Стрелочная, 19-3
E-mail: bva_17@mail.ru

Развитие инфекционного процесса определяется как свойствами возбудителя, так и индивидуальными особенностями организма человека, являющихся, в свою очередь, отражением его генетической структуры. В настоящее время установлен факт влияния генетического состава индивида на восприимчивость и устойчивость к той или иной инфекции [1, 4, 9, 15, 16, 19]. Показана связь между вирусным гепатитом С (HCV-инфекцией) и полиморфизмами более 20 генов, к числу которых относятся гены HLA, гены метаболизма [11], а также гены противоинфекционного иммунитета [8].

Эффективность противовирусного иммунитета индивида в значительной мере определяется состоянием цитокиновой сети [6]. Одну из важнейших ролей в регуляции Th1-пути иммунного ответа играет система интерферона, в состав которой входят сами интерфероны (α , β и γ) и продукты индуцируемых ими генов – протеинкиназа R (PKR), 2',5'-олигоаденилатсинтетаза (2',5'-OAS). Интерфероны способны подавлять репродукцию вирусов, воздействуя на транскрипцию их геномов. Как следствие, индуцируется синтез 2',5'-OAS и PKR. Активатором данного процесса является двухцепочечная РНК. Синтез интерферон-индуцируемых белков запускает каскад реакций, который приводит к разрушению одноцепочечных РНК и подавлению синтеза белка в зараженной клетке [12].

Несмотря на актуальность исследования, работы, посвященные ассоциациям полиморфизмов генов системы интерферона с инфекционными заболеваниями, весьма малочисленны. Более того, данные литературы, касающиеся связи полиморфизмов интерферон-индуцируемых генов с особенностями течения и исходами HCV-инфекции, носят весьма противоречивый характер. Так, по результатам одних авторов, у европеоидов показана ассоциация ОНП в 3'-нетранслируемой области гена OAS1 с исходом вирусного гепатита С [13]. Согласно данным других исследователей, полиморфные варианты гена OAS1 не ассоциированы с исходом гепатита С [2]. Имеются данные о корреляции воспалительных процессов в печени с количественным содержанием протеинкиназы R [18].

Поскольку патогенез вирусного гепатита С сопряжен с иммуноопосредованным повреждением печени, оценка роли полиморфизмов генов PKR, OAS1 и OAS3 является весьма актуальной и может служить основой для разработки новых подходов прогнозирования клинического течения, а также способов профилактики и иммунокоррекции данной патологии.

Целью данного исследования была оценка роли полиморфизмов системы интерферона +244A/G гена PKR, -1A/G гена OAS1 и +1314C/T гена OAS3 в патогенезе хронического вирусного гепатита С.

Материалы и методы

Обследованы 98 пациентов с диагнозом хронический вирусный гепатит С, находящихся на стационарном лечении и диспансерном учете в отделении гастроэнтерологии Томской областной клинической больницы и клинической больницы № 81 г. Северска. Все обследованные –

представители европеоидной расы, в возрасте от 18 до 56 лет ($30,4 \pm 10,6$ лет) (из них 56 мужчин (59%) и 42 женщины (42%)). В исследовании участвовали 171 здоровый донор, сопоставимые по возрасту и расе (из них 98 мужчин (57,3%) и 73 женщины (42,7%)).

Диагноз заболевания основан на результатах клинико-эпидемиологического исследования, скинтиграфического и ультразвукового исследования печени, морфологического исследования биоптата печени, серологического и генетического методов исследования.

Для гистологического исследования печени использовали биопсийный фрагмент печеночной паренхимы. Оценка стадии фиброза проводилась согласно системе METAVIR по шкале: 0 – нет фиброза, 1 – перипортальный фиброз, 2 – портальный фиброз, 3 – портально-центральный фиброз, 4 – цирроз печени. Степень активности воспалительного процесса в печени определялась в соответствии с полуколичественным гистологическим индексом активности по Knodell с оценкой в баллах разных компонентов повреждения: 1) перипортальный некроз с наличием мостовидных некрозов или без них (0-10 баллов); 2) интралобулярная дегенерация и фокальный некроз (0-4 баллов); 3) портальное воспаление (0-4 баллов). При определении степени активности гепатита баллы гистологического индекса суммировались: 1-3 балла – минимальная; 4-8 – слабовыраженная; 9-12 – умеренно выраженная; 13-18 – выраженная степень активности воспаления.

Образцы крови в количестве 10 мл собирали в вакуумные системы «BD VACUTAINER™». Геномную ДНК выделяли с помощью фенол-хлороформной экстракции. Для исследования полиморфных вариантов в изучаемых генах использовали методику ПЦР/ПДРФ (полимеразная цепная реакция с последующей обработкой специфическими рестриктазами и определением длин фрагментов рестрикции).

Аmplификацию осуществляли методом ПЦР, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе.

Фрагмент гена OAS1 анализировали с помощью аллель-специфической ПЦР с использованием трех праймеров: общего (5'-cactggagcccttccccc-3') и двух аллель-специфических (аллель А – 5'-atcatgtgtctcacccttctga-3' и аллель G – 5'-gatcatgtgtctcacccttctg-3'). Реакцию с каждой парой праймеров проводили отдельно, ПЦР-продукт образовывался только в случае комплементарного соответствия 3'-концов праймеров к ДНК исследуемых аллелей. Смесь для ампли-

фикации объемом 10 мкл содержала: 67 mM Трис-НСl (рН 8,8), 10 mM β-меркаптоэтанол, 0,01% Tween-20, 0,5 мкг тотальной ДНК, 0,7 mM каждого из соответствующих праймеров, 0,2 mM каждого из dNTP, 2,5 mM MgCl₂, 4% глицерин и 0,6 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы («Сибэнзим», г. Новосибирск). Реакция проводилась при следующих условиях: денатурация при 95 °С – 3 мин, 29 циклов амплификации (95 °С – 42 с, 63 °С – 42 с и 72 °С – 48 с) с последующей 10-минутной элонгацией при 72 °С. Гомозиготные (AA и GG) или гетерозиготный (AG) генотипы определяли по наличию или отсутствию на дорожке 4% полиакриламидного геля (ПААГ) продукта амплификации размером 221 п.н. (аллель А) или 222 п.н. (аллель G). Генотип AA определяли по наличию ПЦР-продукта с праймером, который соответствует аллелю А, и по отсутствию ПЦР-продукта с праймером, соответствующим аллелю G. Аналогично определяли генотип GG. Гетерозиготы AG идентифицировали при наличии продукта амплификации на обеих дорожках геля.

Для амплификации фрагмента гена OAS3 (421 bp) использовали следующие праймеры: 5'-tggatgctcaggtttgggccc-3' и 5'-ccaacctcagctccattgtctga-3'. Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала 75 mM Трис-НСl (рН 8,8), 20 mM (NH₄)₂SO₄, 0,01% Tween-20, 15-20 нг геномной ДНК, 0,5 мкМ каждого из праймеров, 0,2 mM смеси dNTP-mix, 2,5 mM хлорида магния и 0,6 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы («Сибэнзим», г. Новосибирск). Реакция проводилась при следующих условиях: денатурация при 95 °С – 3 мин, 32 цикла амплификации (95 – 60 с, 63 °С – 60 с и 72 °С – 60 с) с последующей 10-минутной элонгацией при 72 °С. К ПЦР-продукту добавляли 3-5 ед. акт. рестриктазы Taq I («Сибэнзим», г. Новосибирск) и инкубировали 12 ч при 65 °С. После разделения продуктов рестрикции в 4%-ном ПААГ в случае гомозиготного генотипа CC на дорожке наблюдали 2 фрагмента размером 271 и 98 п.н. (фрагмент размером 52 п.н., образующийся из-за наличия второго сайта узнавания рестриктазой Taq I, элюировался из геля), гомозиготного генотипа T/T – фрагмент размером 369 п.н., гетерозиготного генотипа СТ – 3 фрагмента (369, 271 и 98 п.н.).

Для амплификации фрагмента гена PKR (255 bp) использовали праймеры 5'-ttaattgctgaagccatggaac-3' и 5'-gacaaatactggaca aagagctc-3'. Реакционная смесь общим объемом 25 мкл содержала 75 mM Трис-НСl (рН 8,8), 20 mM (NH₄)₂SO₄, 0,01% Tween-20, 0,5 мкг тотальной ДНК, 0,5 мкМ каждого из праймеров, 0,2 mM каждого из dNTP, 1,5 mM MgCl₂ и 0,6 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы («Сибэнзим», г. Но-

восибирск). Реакция проводилась при следующих условиях: денатурация при 95 °С – 3 мин, 32 цикла амплификации (95 °С – 48 с, 64 °С – 48 с и 72 °С – 48 с) с последующей 10-минутной элонгацией при 72 °С.

После этого ПЦР-продукт инкубировали с 4 ед. акт. рестриктазы Bst F5I («Сибэнзим», г. Новосибирск) в течение 12 ч при 65 °С. На дорожках 4%-ного ПААГ в случае гомозигот AA выявляли 2 фрагмента размером 177 и 78 п.н., гомозигот GG – фрагмент размером 255 п.н., гетерозиготного генотипа AG – 3 фрагмента (255, 177 и 78 п.н.).

Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ SPSS v.11.0. Распределение генотипов по исследуемым полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот аллелей между различными группами использовали критерий χ² Пирсона. Обработка результатов генетических исследований осуществлялась с использованием критерия отношения шансов OR с расчетом для него 95% доверительного интервала [3].

Результаты

На первом этапе анализа результатов исследования проводили сравнение частот встречаемости генотипов и соответствующих аллелей ОНП генов PKR, OAS1 и OAS3 у больных HCV-инфекцией и здоровых доноров (табл. 1). На втором этапе анализировали внутригрупповые различия генотипов и аллелей исследуемых генов только у больных HCV-инфекцией в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени (табл. 2) и стадии фиброза (табл. 3).

При оценке полиморфизма +244A/G гена PKR установлено достоверное различие в частотах генотипов и аллелей (p < 0,05) у больных гепатитом С и здоровых доноров. Так, частота встречаемости генотипа AA у больных HCV-инфекцией была достоверно ниже, чем в группе контроля; расчет отношения шансов (OR) позволил ассоциировать данный генотип с наименьшим риском развития HCV. Генотип GG, наоборот, определен как прогностический фактор предрасположенности к HCV (табл. 1).

При изучении ассоциации данного полиморфизма у больных HCV со степенью активности воспаления в печени установлено снижение частоты встречаемости генотипа AA и увеличение частоты встречаемости генотипа GG в соответствии с ростом степени активности воспалитель-

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СРЕДИ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ И БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ НСВ-ИНФЕКЦИЕЙ (% (АБС.))

ОНП	Генотип	Здоровые доноры N = 171	Больные НСВ N = 98	χ^2	P	OR знач. (95% CI)
+244A/G PKR	A/A	64,9% (111)	46,9% (46)	11,2	0,004	0,48 (0,29-0,75)
	A/G	21,1% (36)	23,5 % (23)			1,15 (0,63-2,08)
	G/G	14,0% (24)	29,6% (29)			2,57 (1,40-4,75)
	A	75,4% (129)	58,7% (57,5)	7,77	0,005	0,46 (0,32-0,67)
	G	24,6% (42)	41,3% (40,5)			2,16 (1,49-3,15)
-1A/G OAS1	A/A	48,5% (83)	70,4% (69)	12,1	0,002	2,52 (1,49-4,27)
	A/G	33,9% (58)	19,4% (19)			0,47 (0,26-0,85)
	G/G	17,6% (30)	10,2% (10)			0,53 (0,25-1,15)
	A	65,5% (112)	80,1% (78,5)	5,97	0,015	2,12 (1,40-3,21)
	G	34,5% (59)	19,9% (19,5)			0,47 (0,31-0,71)
+1314C/T OAS3	C/C	65,5% (112)	80,6% (79)	13,7	0,001	2,19 (1,21-3,96)
	C/T	30,4% (52)	11,2% (11)			0,29 (0,14-0,59)
	T/T	4,7% (7)	8,2% (8)			2,08 (0,73-5,93)
	C	80,7% (138)	86,2% (84,5)	2,7	0,1	1,50 (0,92-2,44)
	T	19,3% (33)	13,8% (13,5)			0,67 (0,41-1,09)

Примечание. p – достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у здоровых доноров; χ^2 – стандартный критерий Пирсона для сравнения частот генотипов и аллелей генов; OR – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития заболевания при определенном генотипе по сравнению со здоровыми донорами с 95% доверительным интервалом.

ного процесса (табл. 2). Генотип AA встречался в 4,5 раза реже ($p < 0,05$), а генотип GG в 5,5 раз чаще ($p < 0,05$) у больных с умеренной степенью активности воспаления по сравнению с больными с минимальной и слабой степенью активности. Исследование распределения генотипов гена PKR в зависимости от степени фиброза печени также показало, что генотип AA у больных с умеренным фиброзом встречался в 2 раза реже ($p < 0,05$), а генотип GG – в 10 раз чаще ($p < 0,05$), чем у больных со слабовыраженным фиброзом и больных без фиброза (табл. 3).

При исследовании полиморфизма +1314C/T гена OAS3 установлено, что генотип CC встречался в 2 раза чаще ($p < 0,05$) у больных НСВ-инфекцией, чем у здоровых доноров, следовательно,

данный генотип ассоциирован с наибольшим риском развития гепатита С (табл. 1). Наименее подверженными риску развития гепатита С оказались лица, гетерозиготные по генотипу СТ (OR = 0,29 (0,14-0,59)).

Анализируя ассоциацию воспалительного процесса в печени с полиморфизмом +1314C/T обнаружено, что генотип CC встречался значительно ($p < 0,05$) чаще, а генотип СТ значительно реже ($p < 0,05$) у больных со слабо выраженной и с умеренной активностью воспаления (табл. 2). При оценке частоты распределения генотипов в зависимости от степени фиброза печени установлено, что генотип CC встречался достоверно ($p < 0,05$) чаще у больных с умеренным фиброзом, а гено-

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ БИОПСИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ НСВ-ИНФЕКЦИЕЙ (% (АБС.))

ОНП	Генотип	Активность воспаления			χ^2	p
		Минимальная	Слабо выраженная	Умеренно выраженная		
+244A/G PKR	A/A	58,5% (31)	48,2% (13)	11,1% (2)* **	39,0	0,001
	A/G	24,5% (13)	37,0% (10)	0% (0)* **		
	G/G	17,0% (9)	14,8% (4)	88,9% (16)* **		
	A	70,8% (37,5)	66,7% (18)	11,1% (2)* **	29,2	0,001
	G	29,2% (15,5)	33,3% (9)	88,9% (16)* **		
-1A/G OAS1	A/A	52,8% (28)	85,2% (23)*	100% (18)*	18,4	0,001
	A/G	30,2% (16)	11,1% (3)*	0% (0)*		
	G/G	17,0% (9)	3,7% (1)*	0% (0)*		
	A	68,0% (36)	90,7% (24,5)*	100% (29)	8,26	0,016
	G	32,0% (17)	9,3% (2,5)*	0% (0)		
+1314C/T OAS3	C/C	79,2% (42)	81,5% (22)*	83,3% (15)*	11,8	0,019
	C/T	18,9% (10)	3,7% (1)*	0% (0)*		
	T/T	1,9% (1)	14,8% (4)*	16,7% (3)*		
	C	88,7% (47)	83,3% (22,5)	83,3% (15)	0,86	0,651
	T	11,3% (6)	16,7% (4,5)	16,7% (3)		

Примечание. p – достоверность различий показателей между подгруппами больных ХВГ с различной степенью активности воспаления; χ^2 – стандартный критерий Пирсона для сравнения частот генотипов и аллелей генов; * – достоверность различий по сравнению с пациентами с минимальной активностью воспаления ($p < 0,05$); ** – достоверность различий по сравнению с пациентами со слабо выраженной активностью воспаления ($p < 0,05$).

тип СТ, аналогично, достоверно реже ($p < 0,05$) (табл. 3).

Кроме того, было обнаружено различие в частотах генотипов и аллелей полиморфизма -1A/G гена OAS1 между больными HCV-инфекцией и здоровыми донорами. У больных генотип AA встречался достоверно чаще ($p < 0,05$), а генотип AG достоверно реже по сравнению с группой контроля. Расчет отношения шансов показал, что наибольший риск развития гепатита у носителей гомозиготного варианта генотипа AA (OR = 2,52 (1,49-4,27)). Наименее подверженными риску развития гепатита оказались лица, гетерозиготные по генотипу AG (0,47 (0,26-0,85)) (табл. 1).

При изучении зависимости распределения полиморфизмов ОНП -1A/G у больных HCV от степени активности воспаления в печени установлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение частоты генотипа AA гена OAS1 в зависимости от роста степени активности воспалительного процесса. Так, группа больных из 18 человек с умеренной степенью воспаления целиком состояла из лиц с генотипом AA. Генотип AG у больных со слабой и умеренной степенью активности воспаления, напротив, встречался реже в сравнении с пациентами с минимальной активностью (табл. 2). Статистически достоверных различий в распространенности частот генотипов полиморфизма

ТАБЛИЦА 3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ФИБРОЗА ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ БИОПСИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИЕЙ (% (АБС.))

ОНП	Генотип	Степень фиброза			χ^2	р
		Нет фиброза	Слабо выраженный фиброз	Умеренный фиброз		
+244A/G PKR	A/A	58,0% (18)	70,4% (19)	22,5% (9)* **	47,5	0,001
	A/G	35,5% (11)	29,6% (8)	10,0% (4)* **		
	G/G	6,5% (2)	0% (0)	67,5% (27)* **		
	A	75,8% (23,5)	85,2% (23)	23,3% (12)* **	39,9	0,001
	G	24,2% (7,5)	14,8% (4)	76,6% (29)* **		
-1A/G OAS1	A/A	54,8% (17)	70,4% (19)	82,5% (33)*	7,7	0,105
	A/G	32,3% (10)	14,8% (4)	12,5% (5)*		
	G/G	12,9% (4)	14,8% (4)	5% (2)*		
	A	70,9% (22)	77,8% (21)	88,2% (35,5)	1,97	0,373
	G	29,1% (9)	22,2% (6)	11,8% (4,5)		
+1314C/T OAS3	C/C	61,3% (19)	81,5% (22)	95% (38)*	14,2	0,007
	C/T	25,8% (8)	11,1% (3)	0% (0)*		
	T/T	12,9% (4)	7,4% (2)	5% (2)*		
	C	74,2% (23)	87,0% (23,5)	95% (38)	4,9	0,084
	T	25,8% (8)	13,0% (3,5)	5% (2)		

Примечание. р – достоверность различий показателей между подгруппами больных ХВГ с различной стадией фиброза; χ^2 – стандартный критерий Пирсона для сравнения частот генотипов и аллелей генов; * – достоверность различий по сравнению с пациентами с отсутствием фиброза печени ($p < 0,05$); ** – достоверность различий по сравнению с пациентами со слабовыраженным фиброзом печени ($p < 0,05$).

-1A/G в зависимости от степени фиброза установлено не было ($\chi^2 = 7,66$; $p < 0,05$) (табл. 3).

Обсуждение

Было обнаружено протективное действие генотипа AA полиморфизма +244A/G гена PKR на степень активности воспалительного процесса печени и степень фиброза. По литературным источникам известно, что генотип AA исследуемого полиморфизма ассоциирован с повышенной базальной активностью протеинкиназы R [10], что, вероятно, способствует более быстрой и полной элиминации вируса HCV и тем самым – более

легкому течению хронического вирусного гепатита С.

Генотип CC полиморфизма +1314C/T гена OAS3, наоборот, определен как прогностически неблагоприятный фактор предрасположенности к HCV, лица с данным генотипом встречались в группе больных в 2 раза чаще, чем в группе здоровых. Генотип CC также оказался сопряжен со степенью воспалительной реакции в печени и степенью фиброза. Исследуемый полиморфизм локализован в экзоне гена. По литературным данным, генотип CC фенотипически проявляется снижением активности фермента [14].

При исследовании полиморфизма 1A/G гена OAS1 обнаружено, что генотип AA встречается в группе больных хроническим вирусным гепатитом С гораздо чаще, и риск развития заболевания повышается в 2,5 раза. Мутация -1A/G располагается в сайте альтернативного сплайсинга. Каждому генотипу соответствует свой сплайс-вариант мРНК, а, соответственно, и белковый продукт. Различные по своей аминокислотной структуре варианты OAS1 могут проявлять неодинаковую активность и, как следствие, по-разному реализовывать свое противовирусное действие. Известно, что генотип AA ассоциирован с пониженной активностью олигоаденилатсинтетазы-1 [14], и, как следствие, противовирусный эффект реализуется не полностью. Изучение взаимосвязи генотипа AA с активностью воспаления в печени показало, что данный генотип встречался в 3 раза чаще у больных со слабо выраженной и в 4 раза чаще – у больных с умеренно выраженной активностью воспаления. Это свидетельствует о том, что низкая реализация противовирусного эффекта OAS1 приводит к более тяжелому течению вирусного гепатита С.

Список литературы

1. Антошина В.В., Дортман В.В., Коненков В.И., Белобородова Е.В., Наследникова И.О., Новицкий В.В. Прогноз предрасположенности человека к развитию вирусного гепатита С по полиморфизмам генов цитокинов G-308A TNFA, T-330G IL-2, C-590T IL-4, C-703T IL-5 и C-592A IL-10 // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 5-6. – С. 715-720.
2. Бархаш А.В., Кобзев В.Ф., Пилипенко П.И. Изучение возможной связи полиморфизмов интерферон-индуцируемых генов человека OAS1, OAS3, EIF2AK2 и RNASEL с особенностями течения клещевого энцефалита // Вестник Вавиловского общества генетиков и селекционеров. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 565-571.
3. Боровиков В.В. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере.* – М., 2001. – 360 с.
4. Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Геномные основы подверженности к инфекционным заболеваниям // Вестник Вавиловского общества генетиков и селекционеров. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 540-549.
5. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 5. – С. 13-17.
6. Наследникова И.О., Белобородова Е.В., Рязанцева Н.В., Белобородова Э.И., Новицкий В.В., Черногорюк Г.Э. Иммунорегуляторные цитокины и хронизация вирусного гепатита С: Клинико-иммунологические параллели // Клиническая медицина. – 2005. – № 9. – С. 20-25.
7. Онищенко Г. Г. Эпидемическая ситуация в Российской Федерации и меры по ее стабилизации // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 11. – С. 4-9.
8. Рязанцева Н.В., Жукова О.Б., Белобородова Э.И., Новицкий В.В., Ткаченко С.Б., Белобородова Е.В., Токарева Н.В., Чечина О.Е., Михеев С.Л. Изменения цитогенетического статуса лимфоцитов периферической крови при хронических HBV- и HCV-инфекциях // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 1. – С. 37-40.
9. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 1. – С. 3-11.
10. Cookson W.O., Moffatt M.F. The genetics of specific allergy // *Monogr. Allergy.* – 1996. – Vol. 33. – P. 71-96.
11. Glass W.G., McDermott D.H., Lim J.K. CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection // *J. Exptl Med.* – 2006. – Vol. 203, N 1. – P. 35-40.
12. Hovnanian A., Rebouillat D., Mattei M.G. The human 2',5'-oligoadenylate synthetase locus is composed of three distinct genes clustered on chromosome 12q24.2 encoding the 100-, 69- and 40-kDa forms // *Genomics.* – 1998. – Vol. 52, N 3. – P. 267-277.
13. Knapp S., Yee L.J., Frodsham A.J. Polymorphisms in interferon-induced genes and the outcome of hepatitis C virus infection: roles of MxA, OAS-1 and PKR // *Genes and Immunity.* – 2003. – Vol. 4, N 6. – P. 411-419.
14. Pawlotsky J.M., Hovanessian A.G. Effect of alpha interferon (IFN-alpha) on 2'-5'-oligoadenylate synthetase activity in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis C: relationship to the antiviral effect of IFN-alpha // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1996. – Vol. 40, N 2. – P. 320-324.
15. Richardson M.M., Powell E.E., Barrie H.D., Clouston A.D., Purdie D.M. and Jonsson J.R. A combination of genetic polymorphisms increases the risk of progressive disease in chronic hepatitis C // *Genetics.* – 2005. – Vol. 42. – P. 45-47.
16. Samson M., Libert F., Doranz B.J. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene // *Nature.* – 1996. – Vol. 382. – P. 722-725.

17. Takizawa T., Ohashi K., Nakanishi Y. Possible involvement of double-stranded RNA-activated protein kinase in cell death by influenza virus infection // *Virology*. – 1996. – Vol. 70, N 11. – P. 8128-8132.

18. Terada T., Ueyama J., Ukita Y., Ohta T. Protein expression of double-stranded RNA-activated protein kinase (PKR) in intrahepatic bile ducts in normal adult livers, fetal livers, primary biliary cirrhosis, hepatolithiasis and intrahepatic

cholangiocarcinoma // *Liver*. – 2000. – Vol. 20, N 6. – P. 450-457.

19. Yakub I., Lillibridge K.M., Moran A. Single nucleotide polymorphisms in genes for 2'-5'-oligoadenylate synthetase and RNase L in patients hospitalized with West Nile virus infection // *J. Inf. Diseases*. – 2005. – Vol. 192, N 10. – P. 1741-1748.

поступила в редакцию 06.08.2010

принята к печати 06.09.2010