

Общность и специфичность генетической компоненты подверженности сахарному диабету первого типа и хроническому вирусному гепатиту С

Гончарова И.А.^{1,2}, Тарасенко Н.В.^{1,3}, Марков А.В.¹, Назаренко М.С.^{1,2,3},
Белобородова Е.В.³, Кондратьева Е.И.³, Пузырев В.П.^{1,3}

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия, irina.goncharova@medgenetics.ru

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

Фибротические процессы, протекающие в разных органах и тканях и приводящие к формированию органной недостаточности, характеризуются многими общими чертами. Однако патогенетическая значимость и генетическая составляющая, детерминирующая фиброгенез при различных патологических состояниях, может иметь как общие, так и ярко выраженные специфические особенности. Цель настоящего исследования заключалась в оценке общности и специфичности генетической компоненты подверженности заболеваниям, характеризующимся фибротической трансформацией различных органов: почек при сахарном диабете 1-го типа (СД1) и печени при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС). Выборка пациентов с ХВГС включала 184 человека (71% мужчин, 29% женщин; средний возраст $40,2 \pm 13,9$ года). Группа больных СД1 составила 285 человек (47% мужчин и 53% женщин; средний возраст $25,27 \pm 12,6$ года). Контрольная группа представляла собой популяционную выборку ($n = 285$, 54% мужчин и 46% женщин, средний возраст $56,7 \pm 8,4$ года). Генотипирование 48 SNP выполнено методом масс-спектрометрии на приборе Sequenom MassARRAY® (США). Статистическая обработка данных проводилась в программной среде R с использованием стандартного пакета «stats». Выявлено, что предрасполагающими к развитию СД1 являлись генотипы: AA rs3765124 гена *ADAMDEC1* ($OR = 1,52$ ($1,01-2,28$), $p = 0,004$); TT rs1007856 гена *ITGB5* ($OR = 1,86$ ($1,20-2,90$), $p = 0,040$); CC rs20579 гена *LIG1* ($OR = 1,86$ ($1,20-2,90$), $p = 0,008$); GG rs1143674 гена *ITGA4* ($OR = 2,06$ ($1,29-3,29$), $p = 0,002$); AA rs679620 гена *MMP3* ($OR = 2,03$ ($1,19-3,47$), $p = 0,008$); аллель С полиморфного варианта rs12980602 гена *IFNL2* ($OR = 1,49$ ($1,04-2,14$), $p = 0,029$) и аллель С rs4986819 гена *PARP4* ($OR = 1,52$ ($1,01-2,28$), $p = 0,044$). При сравнении полученных результатов с данными по частотам изученных SNP у больных ХВГС, показано, что общими маркерами, вносящими вклад в предрасположенность к ХВГС и СД1, являлись SNP генов *ADAMDEC1* (rs3765124), *ITGB5* (rs1007856), *MMP3* (rs679620) и *LIG1* (rs20579). Ассоциации имели однонаправленный характер, поскольку одни и те же аллели и генотипы вносили вклад в риск развития как ХВГС, так и СД1. Таким образом, заболевания, сопровождающиеся фибротической трансформацией различных органов, характеризуются наличием общей компоненты среди всего генетического ландшафта, определяющего подверженность к данным патологиям. Из числа общих генов, вносящих вклад в развитие ХВГС и СД1, белковые продукты генов *ADAMDEC1*, *ITGB5* и *MMP3* вовлечены в метаболизм экстрацеллюлярного матрикса и непосредственно участвуют в процессах фиброгенеза.

Ключевые слова: генетическая предрасположенность, гены фиброгенеза, хронический вирусный гепатит С, сахарный диабет первого типа.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-04-00840 а.

Similarity and specificity of the genetic predisposition of the diabetes mellitus type 1 and chronic hepatitis C

Goncharova I.A.^{1,2}, Tarasenko N.V.^{1,3}, Markov A.V.¹, Nazarenko M.S.^{1,2,3},
Beloborodova E.V.³, Kondratieva E.I.³, Puzyrev V.P.^{1,3}

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

² Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation
e-mail: irina.goncharova@medgenetics.ru

Fibrotic processes that occur in different organs and tissues and that lead to the formation of organ failure are characterized by many shared features. However, the pathogenic significance and the genetic component determining the fibrogenesis in various pathological states can have both shared and brightly expressed specific features. The aim of our study was to assess the similarity and specificity of the genetic components of susceptibility to diseases that characterized by fibrotic transformation of various organs:

kidneys in diabetes mellitus type 1 (T1D) and liver in chronic hepatitis C (HCV). The group of patients with HCV included 184 persons (71% men and 29% women; mean age 40.2 ± 13.9 years old). The group of patients with T1D included 285 patients (47% men and 53% women; mean age 25.27 ± 12.6 years old). The population-based controls consisted of 285 persons (54% men and 46% women, mean age 56.7 ± 8.4 years old). Genotyping of 48 SNPs was performed using mass spectrometry on the Sequenom MassARRAY® tool (USA). Statistical data analysis was performed in the software environment R using the standard package «stats». We found that the T1D predisposing genotype was «AA» of rs3765124 of *ADAMDEC1* gene (OR = 1.52(1.01–2.28), $p = 0.004$); «TT» of rs1007856 of *ITGB5* gene (OR = 1.86(1.20–2.90), $p = 0.040$); «CC» of rs20579 of *LIG1* gene (OR = 1.86(1.20–2.90), $p = 0.008$); «GG» of rs1143674 of *ITGA4* gene (OR = 2.06 (1.29–3.29), $p = 0.002$); «AA» of rs679620 of *MMP3* gene (OR = 2.03 (1.19–3.47), $p = 0.008$); the allele «C» of rs12980602 of *IFNL2* gene (OR = 1.49 (1.04–2.14), $p = 0.029$) and allele «C» rs4986819 of the *PARP4* gene (OR = 1.52 (1.01–2.28), $p = 0.044$). Comparison of the obtained results with the data on the frequency of studied SNPs in patients with HCV showed that SNPs of *ADAMDEC1* (rs3765124), *ITGB5* (rs1007856), *MMP3* (rs679620) and *LIG1* (rs20579) were the shared markers that contribute to predisposition to HCV and T1D. Associations were unidirectional, because the same alleles and genotypes contribute to the risk of as HCV and T1D. Diseases accompanied by fibrotic transformation of various organs characterized by the presence of shared components among the entire genetic landscape that determines the susceptibility to these pathologies. Among the number of shared genes contributing to the development of HCV and T1D, the protein products of genes *ADAMDEC1*, *ITGB5* and *MMP3* are involved in the metabolism of the extracellular matrix and directly in the processes of fibrogenesis.

Keywords: genetic predisposition, fibrogenesis genes, chronic hepatitis C, diabetes mellitus type 1.

Введение

Фиброгенез — универсальный генетически детерминированный процесс, который поражает различные ткани и органы человека и приводит, в конечном итоге, к формированию развернутой клинической картины органной недостаточности. Развитие терминальных исходов фиброза при многих заболеваниях ставит перед исследователями задачу поиска маркеров для своевременного формирования групп риска и предотвращения развития необратимых последствий широкого спектра хронических заболеваний, к которым относятся сахарный диабет 1-го типа (СД1) и хронический вирусный гепатит С (ХВГС).

Несмотря на то, что СД1 и ХВГС с точки зрения патогенеза принадлежат к разным классам патологий (аутоиммунным и инфекционным, соответственно), признаки фиброза, как осложнения основного заболевания регистрируются как у пациентов с СД1, так и с ХВГС. В случае СД1 гипергликемия запускает каскад биохимических процессов в канальцах, клубочках и интерстиции почек, в результате происходит формирование диабетической нефропатии. Данная патология развивается вследствие интенсивных фибротических процессов в почках, таких, как склерозирование клубочков из-за обменных нарушений в компонентах внеклеточного матрикса, где центральная роль отводится коллагенам. В результате происходит накопление различных белков экстрацеллюлярного матрикса (в том числе коллагена, фибронектина, ламининов), что приводит к развитию нефросклероза. При ХВГС наблюдается фибротическое поражение печени в результате хронического воспаления, вызванного персистенцией вируса гепатита С. Избыток фиброзной ткани в конечном итоге, является причиной развития цирроза печени.

Фибротические процессы в разных органах и тканях характеризуются общими чертами, одной из которых является нарушение баланса между синтезом и распадом внеклеточного матрикса с преобладанием процессов накопления внеклеточных матричных компонентов.

Однако патогенетическая роль и генетическая составляющая, детерминирующая фиброгенез при различных патологических состояниях, могут иметь как общие, так и ярко выраженные специфические черты. Поиск генов, обладающих плейотропным действием и участвующих в формировании эндотипов и развитии осложнений при различных патологических состояниях человека, остается актуальной задачей, решение которой поможет выявлению новых мишеней для лекарственной терапии и реализации индивидуализированного подхода к лечению.

В связи с этим цель настоящего исследования заключалась в оценке общности и специфичности генетической компоненты подверженности СД1 и ХВГС по генам фиброгенеза.

Материалы и методы

В исследование были включены 754 человек. Все обследованные относятся к славянскому населению, проживающему в г. Томске и Томской области. Выборка пациентов с ХВГС была сформирована на базе отделения гастроэнтерологии Областной клинической больницы г. Томска и составила 184 пациента (71% мужчин и 29% женщин; средний возраст $40,2 \pm 13,9$ года). Группа больных СД1 была сформирована из числа лиц, проходивших лечение в эндокринологическом отделении Областной клинической больницы г. Томска, и составила 285 человек (47% мужчин и 53% женщин; средний возраст $25,27 \pm 12,6$ года). Контрольная группа представляла собой популяционную выборку. Она включала 285 человек, из них 54% мужчин и 46% женщин (средний возраст $56,7 \pm 8,4$ года).

Генотипирование 48 SNP, которые входили в состав панели разработанной в НИИ медицинской генетики, выполнено методом масс-спектрометрии на приборе Sequenom MassARRAY® (США). Данная панель была подробно описана ранее [1]. Статистическая обработка данных проводилась в программной среде R с использо-

ванием стандартного пакета «stats» (версия 3.0.3) [<http://www.R-project.org/>].

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей в исследуемых выборках был выполнен методом перестановок (пермутационный тест, 10000 итераций) для получения точных оценок статистики χ^2 Пирсона. Проверка статистических гипотез при сравнительном анализе данных проводилась на 5%-ном уровне значимости.

Исследование выполнено на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Результаты

Группа больных СД1 характеризовалась более высокой частотой генотипа АА и аллеля А rs3765124 гена *ADAMDEC1*, генотипа GG и аллеля G rs1143674 гена *ITGA4*, генотипа ТТ и аллеля Т rs1007856 гена *ITGB5*, генотипа CC и аллеля С rs20579 гена *LIG1*, генотипа АА rs679620 гена *MMP3*, аллеля С полиморфного варианта rs12980602 гена *IFNL2* и аллеля С rs4986819 гена *PARP4* по сравнению с популяционным контролем (табл. 1).

При сравнении частот генов между группой больных ХВГС и популяционной выборкой жителей г. Томска ранее было выявлено, что у больных ХВГС выше частота: генотипа CC rs10087305 гена *ADAMDEC1*, аллеля А и генотипа АА rs3765124 гена *ADAMDEC1*, аллеля А и генотипа АА rs679620 гена *MMP3*, аллеля Т и генотипа ТТ rs1007856 гена *ITGB5*, аллеля С и генотипа CC rs20579 гена *LIG1*, аллеля С и генотипа CC rs3739998 гена *KIAA1462* [2].

Поскольку оба изученных патологических состояния являются многофакторными, для них характерна полигенная природа подверженности с различным числом генетических вариантов, вносящих вклад в развитие конечного фенотипа. Так, из 48 проанализированных полиморфных вариантов, шесть ассоциированы с ХВГС (*ADAMDEC1* (rs3765124, rs10087305), *MMP3* (rs679620), *ITGB5* (rs1007856), *LIG1* (rs20579), *KIAA1462* (rs3739998)) и семь — с СД1 (*ADAMDEC1* (rs3765124), *MMP3* (rs679620), *ITGB5* (rs1007856), *LIG1* (rs20579), *IFNL2* (rs12980602), *PARP4* (rs4986819), *ITGA4* (rs1143674)).

Выявлены как общие для ХВГС и СД1, так и специфические гены и SNP, ассоциированные только с одной из изученных патологий. Общими являются гены АДАМ-подобного дицеклина 1 *ADAMDEC1*, интегрин бета 5 *ITGB5*, матриксной металлопротеиназы 3 *MMP3* и лигазы *LIG1*. Ассоциации имеют однонаправленный характер (табл. 2).

Белковые продукты генов *ADAMDEC1*, *MMP3* и *ITGB5*, ассоциированных с ХВГС и СД1, вовлечены в функционирование экстрацеллюлярного матрикса и участвуют в процессах фиброгенеза, которые характер-

ны для изученных патологических состояний. Например, при HCV-инфекции наблюдается фибротическое поражение печени в результате хронического воспаления, вызванного персистенцией вируса гепатита С. При СД1 формируются осложнения, которые характеризуются развитием фиброзной ткани в различных органах. Так, при диабетической нефропатии происходит формирование гломерулярного и интерстициального фиброза в почках, что связано с действием главного повреждающего агента при сахарном диабете — хронической гипергликемии. Белковые продукты генов *ADAMDEC1* и *MMP3* обладают металлопротеиназной активностью и играют существенную роль при различных патологических процессах, в том числе и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, прогрессировании фиброза печени различной этиологии и осложнений СД1 [3, 4]. Аллель А rs3765124 гена *ADAMDEC1* является предрасполагающим к развитию инфаркта миокарда, СД1 и диабетической нефропатии [5]. Продукт гена *ITGB5* является мембранным белком из семейства интегринов, которые взаимодействуют с внеклеточным матриксом и участвуют в функционировании клеток организма. Ассоциативные исследования с привлечением гена *ITGB5* показали связь полиморфизма с широким спектром патологий, в том числе с заболеваниями желудочно-кишечного тракта [6].

Кроме этого, общим геном, вносящим вклад в развитие ХВГС и СД1, является ген лигазы *LIG1*. Эффективность работы системы репарации имеет большое значение для поддержания целостности генома при воздействии внешних и внутренних факторов различной природы. Была показана связь некоторых SNP генов репарации с ферментативной активностью кодируемых белков, частотой хромосомных aberrаций, микросателлитной нестабильностью и различными, в том числе онкологическими, заболеваниями [7, 8, 9]. Выявлена связь структурного полиморфизма генов репарационной системы с различными заболеваниями печени [10, 11].

К специфическим маркерам, ассоциированным только с СД1 можно отнести гены *PARP4* (rs4986819), *IFNL2* (rs12980602), *ITGA4* (rs1143674), а с ХВГС связан ген *KIAA1462* (rs3739998). Среди генов, определяющих подверженность только к одному из изученных заболеваний, выявлены гены, белковые продукты которых относятся к различным функциональным классам. Так, специфическими для СД1 являются гены, белковые продукты которых влияют на функционирование системы репарации (*PARP4*), иммунного ответа (*IFNL2*) и метаболизм экстрацеллюлярного матрикса (*ITGA4*). Уникальным для ХВГС является ген *KIAA1462*, связанный с эндотелиальной дисфункцией и развитием сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Показано, что белок PARP4 содержит специфичный регион протяженностью более 300 аминокислот, который определяет индивидуальные особенности отношений хозяин-патоген, что указывает на роль АДФ-рибо-

зилирования как ключевого шага в направлении противовирусной защиты в геномах млекопитающих [13]. Можно предположить, что ген *PARP4* связан с механизмами формирования иммунного ответа при СД1, когда в качестве триггера выступают различные вирусные (вирус Коксаки, ротавирус, вирус эпидемического паротита, цитомегаловирус, вирусы Эпштейна-Барра, красну-

хи, ветряной оспы) или бактериальные (микобактерия паратуберкулеза) агенты. Выявлено, что мутации гена *PARP4* ассоциированы с развитием гепатоцеллюлярной карциномы и множественной лекарственной устойчивостью [14, 15]. Результаты ассоциативных исследований полиморфных вариантов гена *PARP4* с СД1 в научной литературе не обнаружено.

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов SNP-маркеров генов, ассоциированных с СД1

Ген, SNP	Генотип, аллель	Контроль, N (%)	СД1, N (%)	p / p [#]	OR (95%CI)
<i>ADAMDEC1</i> , rs3765124	AA	64 (24,3)	86 (36,6)	0,004 / 0,004 [#]	1,52 (1,01–2,28)
	AG	141 (53,6)	101 (43,0)		0,64 (0,42–0,99) [#]
	GG	58 (22,1)	48 (20,4)		
	A	269 (51,1)	273 (58,1)	0,033	1,32 (1,02–1,71)
	G	257 (48,9)	197 (41,9)		0,76 (0,58–0,98)
<i>IFNL2</i> , rs12980602	TT	105 (61,8)	91 (51,7)	0,078	—
	TC	57 (33,5)	68 (38,6)		
	CC	8 (4,7)	17 (9,7)		
	T	267 (78,5)	250 (71,0)	0,029	0,67 (0,47–0,96)
	C	73 (21,5)	102 (29,0)		1,49 (1,04–2,14)
<i>ITGA4</i> , rs1143674	GG	54 (22,2)	56 (37,1)	0,002 / 0,002 [#]	2,06 (1,29–3,29)
	GA	131 (53,9)	75 (49,7)		0,48 (0,30–0,78) [#]
	AA	58 (23,9)	20 (13,2)		
	G	239 (49,2)	187 (61,9)	0,001	1,68 (1,24–2,28)
	A	247 (50,8)	115 (38,1)		0,60 (0,44–0,81)
<i>ITGB5</i> , rs1007856	TT	58 (22,2)	76 (32,3)	0,040 / 0,015 [#]	1,86 (1,20–2,90)
	CT	138 (52,9)	109 (46,4)		0,54 (0,35–0,83) [#]
	CC	65 (24,9)	50 (21,3)		
	T	254 (48,7)	261 (55,5)	0,036	1,32 (1,02–1,71)
	C	268 (51,3)	209 (44,5)		0,76 (0,59–0,98)
<i>LIG1</i> , rs20579	CC	152 (67,0)	185 (79,0)	0,008 / 0,005 [#]	1,86 (1,20–2,90)
	CT	66 (29,1)	46 (19,7)		0,54 (0,35–0,83) [#]
	TT	9 (3,9)	3 (1,3)		
	C	370 (81,5)	416 (88,9)	0,002	1,82 (1,23–2,68)
	T	84 (18,5)	52 (11,1)		0,55 (0,37–0,81)
<i>MMP3</i> , rs679620	GG	54 (32,2)	50 (31,8)	0,011 / 0,008 [#]	0,49 (0,29–0,84) [#]
	GA	81 (48,2)	55 (35,1)		2,03 (1,19–3,47)
	AA	33 (19,6)	52 (33,1)		
	G	189 (56,3)	155 (49,4)	0,093	—
	A	147 (43,7)	159 (50,6)		—
<i>PARP4</i> , rs4986819	CC	200 (76,0)	194 (82,2)	0,045	—
	CG	58 (22,0)	42 (17,8)		
	GG	5 (2,0)	0 (0,0)		
	C	458 (87,1)	430 (91,1)	0,044	1,52 (1,01–2,28)
	G	68 (12,9)	41 (8,9)		0,64 (0,42–0,99)

Примечание. N — число индивидов с соответствующими генотипами в обследованной выборке; p — достигнутый уровень значимости критерия χ^2 или двустороннего точного теста Фишера при сравнении частот генотипов и аллелей; OR — отношение шансов; 95%CI — 95% доверительный интервал; [#] отмечен уровень значимости и OR (95%CI), достигнутые при сравнении объединенной группы, включающей индивидов с гомозиготным генотипом по аллелю «а» («aa») и индивидов с гетерозиготным генотипом («ab») (суммарно «aa+ab»), с группой лиц с гомозиготным генотипом по альтернативному аллелю «b» («bb»).

Аллели и генотипы полиморфных вариантов генов *ADAMDEC1*, *ITGB5*, *MMP3* и *LIG1*, ассоциированные с ХВГС и СД1

Ген (SNP)	Аллель, генотип	OR (95%CI); p	
		ХВГС	СД1
<i>ADAMDEC1</i> (rs3765124)	A	1,48 (1,12-1,96); 0,006	1,32 (1,02-1,71); 0,033
	AA	1,78 (1,16-2,76); 0,008	1,79 (1,20-2,69); 0,004
<i>ITGB5</i> (rs1007856)	T	1,33 (1,00-1,76); 0,045	1,32 (1,02-1,71); 0,036
	TT	1,74 (1,10-2,73); 0,015	1,67 (1,10-2,53); 0,015
<i>MMP3</i> (rs679620)	A	1,74 (1,25-1,42); 0,001	—
	AA	2,40 (1,40-4,12); 0,001	2,03 (1,19-3,47); 0,008
<i>LIG1</i> (rs20579)	C	1,82 (1,19-2,80); 0,004	1,82 (1,23-2,68); 0,002
	CC	1,92 (1,18-3,12); 0,007	1,86 (1,20-2,90); 0,004

Интерферон лямбда, кодируемый геном *IFNL2*, характеризуется наличием иммуномодулирующих свойств, участвует в активации экспрессии антигенов I класса HLA-системы и в противовирусной защите организма. Как известно, при СД1 вирусная инфекция является одним из пусковых механизмов аутоиммунного процесса в поджелудочной железе, где наблюдается высокий уровень экспрессии гена *IFNL2* [16]. Ранее была показана ассоциация полиморфизма гена *IFNL2* с развитием сахарного диабета 1-го и 2-го типов [17]. Полиморфный вариант rs12980602, изученный в настоящем исследовании, расположен рядом с 5'-нетранслируемой областью гена *IFNL2* и влияет на функционирование белка IL28A [18]. Гаплотип, в составе которого находится данный маркер, ассоциирован с вирусным гепатитом С, а также с высоким уровнем аминотрансфераз и общего билирубина у больных [19].

Ген *ITGA4* кодирует белок, который относится к семейству интегринов, влияющих на процессы фиброгенеза различных органов. Кроме этого, показано, что интегрины (в том числе и *ITGA4*), стимулируют рост сосудов в поджелудочной железе, что способствует миграции Т-клеток к островковым β-клеткам и инициации аутоиммунного процесса [20]. Данные о связи полиморфизма гена *ITGA4* с развитием сахарного диабета и его осложнений противоречивы [21, 22].

Ген *KIAA1462* кодирует белок, основной функцией которого является регуляция межклеточной адгезии, формирование цитоскелета эндотелиальных клеток и поддержание нормальной проницаемости эндотелия. Повреждение эндотелия печеночных синусоидов напрямую связано с нарушением внутриспеченочной гемодинамики, поражением гепатоцитов и развитием фиброза печени [23]. Полиморфизм гена *KIAA1462* влияет на развитие сердечно-сосудистых и некоторых онкологических заболеваний [24, 25].

В заключении, следует отметить что нам удалось выявить как специфические генетические варианты, predisposing к развитию СД1 и ХВГС, так и общие маркеры, вносящие вклад в предрасположенность

к обоим изученным заболеваниям. В состав генетической компоненты, определяющей подверженность к СД1 и ХВГС — заболеваниям, характеризующимся фибротической трансформацией различных органов, входят гены, вовлеченные в метаболизм экстрацеллюлярного матрикса и процессы фиброгенеза (*ADAMDEC1*, *ITGB5*, *MMP3* и *ITGA4* — для СД1; *ADAMDEC1*, *ITGB5* и *MMP3*. — для ХВГС). Общими маркерами, вносящими вклад в предрасположенность к ХВГС и СД1, являются SNP генов *ADAMDEC1*(rs3765124), *ITGB5* (rs1007856), *MMP3* (rs679620) и *LIG1* (rs20579). Специфичными для СД1 являются гены *PARP4* (rs4986819), *IFNL2* (rs12980602), *ITGA4* (rs1143674), а для ХВГС — ген *KIAA1462* (rs3739998).

Список литературы

1. Гончарова ИА, Кучер АН, Тарасенко НВ и др. Разработка панели генетических маркеров фиброгенеза и оценка её информативности для русского населения г. Томска. Медицинская генетика. 2015;14(8)(158):7-12.
2. Гончарова ИА, Назаренко МС, Тарасенко НВ и др. Генетические маркеры фиброгенеза при хроническом вирусном гепатите С. Медицинская генетика. 2016;15(12):29-36.
3. Li Y, Zhang Q, Liu Y., et al. Hepatitis C virus activates Bcl-2 and MMP-2 expression through multiple cellular signaling pathways. Journal of Virology. 2012. 86(23): 12531-543.
4. Kadoglou NP, Daskalopoulou SS, Perrea D, Liapis CD, et al. Matrix metalloproteinases and diabetic vascular complications. Angiology. 2005. Feb;56(2):173-189.
5. Гончарова ИА, Тарасенко НВ, Макеева ОА, и др. Полиморфизм гена *ADAMDEC1* и его вклад в развитие заболеваний, характеризующихся процессами фиброгенеза. Медицинская генетика. 2015. Т. 14. № 9 (159). С. 24-30.
6. Bohanes P, Yang D, Loupakakis F, et al. Integrin genetic variants and stage-specific tumor recurrence in patients with stage II and III colon cancer. Pharmacogenomics J. 2015. Mar; 15(3): 226-234. doi: 10.1038/tpj.2014.66.
7. Azizian-Farsani F, Rafiei G, Saadat M. Impact of Sodium Arsenite on Chromosomal Aberrations With Respect to Polymorp-

hisms of Detoxification and DNA Repair Genes. *Int J Toxicol*. 2014 Nov-Dec;33(6):518-522. doi: 10.1177/1091581814557953.

8. Gaymes TJ, Mohamedali AM, Patterson M, et al. Microsatellite instability induced mutations in DNA repair genes CtIP and MRE11 confer hypersensitivity to poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in myeloid malignancies. *Haematologica*. 2013 Sep;98(9):1397-406. doi: 10.3324/haematol.2012.079251.

9. Sobczuk A, Poplawski T, Blasiak J. Polymorphisms of DNA repair genes in endometrial cancer. *Pathol Oncol Res*. 2012 Oct;18(4):1015-1020.

10. Лукманова ЛИ, Давлетшин РА, Юлдашев ВЛ и др. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов XRCC1, XPD и XRCC3 с повышенным риском развития алкогольного гепатита. *Медицинская генетика*. 2011;9:31-35.

11. Jung SW, Park NH, Shin JW et al. Polymorphisms of DNA repair genes in Korean hepatocellular carcinoma patients with chronic hepatitis B: Possible implications on survival. *J Hepatol*. 2012 Sep;57(3):621-7. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.039.

12. Гончарова ИА, Макеева О.А, Голубенко М.В и др. Гены фиброгенеза в детерминации предрасположенности к инфаркту миокарда. *Молекулярная биология*. 2016;50(1):94-105.

13. Daugherty MD, Young JM, Kerns JA, Malik HS. Rapid evolution of *PARP* genes suggests a broad role for ADP-ribosylation in host-virus conflicts. *PLoS Genet*. 2014 May 29;10(5):e1004403. doi: 10.1371/journal.pgen.1004403.

14. Chen Y, Wang L, Xu H, et al. Exome capture sequencing reveals new insights into hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma at the early stage of tumorigenesis. *Oncol Rep*. 2013 Oct;30(4):1906-12. doi: 10.3892/or.2013.2652.

15. Liu Y, Snow BE, Kickhoefer VA et al. Vault poly(ADP-ribose) polymerase is associated with mammalian telomerase and is dispensable for telomerase function and vault structure in vivo. *Mol Cell Biol*. 2004 Jun;24(12):5314-23.

16. Database GTExPortal [Electronic resource]: URL: <http://www.gtexportal.org/home/gene/IFNL2> (accessed: 2016).

17. Torkamani A, Topol EJ, Schork NJ. Pathway analysis of seven common diseases assessed by genome-wide association. *Genomics*. 2008 Nov;92(5):265-272. doi: 10.1016/j.ygeno.2008.07.011.

18. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293):1293-1300.

19. Zhang AM, Ma K, Song Y. et al. Genetic polymorphisms of the IFN genes are associated with biochemical features in Han Chinese with HCV infection from Yunnan Province, China. *Infect Genet Evol*. 2014 Jan;21:161-165. doi: 10.1016/j.meegid.2013.11.013.

20. Aspod C, Rome S, Thivolet CJ. Early events in islets and pancreatic lymph nodes in autoimmune diabetes. *Autoimmun*. 2004. Jan; 23(1): 27-35. DOI:10.1016/j.jaut.2004.03.007.

21. Karamzadeh Z, Kamali Sarvestani E, Saki F, et al. Investigation of osteopontin levels and genomic variation of osteopontin and its receptors in Type 1 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2013. Nov; 36(11):1090-93. doi: 10.3275/9098.

22. Bailey SD, Xie C, Do R, et al. Variation at the NFATC2 locus increases the risk of thiazolidinedione-induced edema in the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) study. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2250-3. doi: 10.2337/dc10-0452.

23. Щёктова АП, Котельникова ЛП, Мугатаров ИН, Федчук НН. Эндотелиальная дисфункция, воспаление и фиброз при гепатобилиарной патологии. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 5-2. С. 451-455.

24. Boyd J, Luo B, Peri S, et al. Whole exome sequence analysis of serous borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2013.Sep;130(3):560-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.06.007.

25. Erdmann J, Willenborg C, Nahrstaedt J, et al. Genome-wide association study identifies a new locus for coronary artery disease on chromosome 10p11.23. *Eur. Heart J*. 2011. 32: 158-168. doi: 10.1093/eurheartj/ehq405.