

Генетические факторы риска развития гепатита В

Пивоварова Д.Д., Машкина Е.В.

ФГАОУ ВО Южный федеральный университет
344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, д. 105/42

В работе в качестве материала для исследования были использованы образцы ДНК, выделенные из крови 99 людей в возрасте от 20 до 80 лет, из них 47 человек инфицированы вирусом гепатита В и 52 человека без вирусной нагрузки. По результатам исследования установлено, что аллель А полиморфизма rs1800450 гена *MBL2* ассоциирован с высоким риском развития гепатита В, а наличие генотипа GG снижает такой риск; взаимодействие полиморфных вариантов гена *STAT3* с генотипом GG гена *MBL2* снижает риск развития гепатита В.

Ключевые слова: вирус гепатита В, полиморфизм генов, *MBL2*, *STAT3*

Для цитирования: Пивоварова Д.Д., Машкина Е.В. Генетические факторы риска развития гепатита В. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 85-86.
DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.85-86

Автор для корреспонденции: Пивоварова Дарья Дмитриевна; **e-mail:** virnaptakhadasha@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках базовой части Госзадания Минобрнауки России, № БА30110/20-5-14АБ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Genetic risk factors for hepatitis B

Pivovarova D.D., Mashkina E.V.

Southern Federal University
Bolshaya Sadovaya street, 105/42, Rostov-on-don, 344006, Russia

DNA samples extracted from the blood of 99 people aged 20 to 80 years were used as the material for our research. Among these people 47 were infected with HBV and 52 were not. The research found that the allele A of the rs1800450 polymorphism of the *MBL2* gene is associated with a high risk of hepatitis B, and the presence of the GG genotype reduces this risk; interaction of polymorphic variants of the *STAT3* gene with a GG genotype of the *MBL2* gene reduces the risk of hepatitis B.

Keywords: hepatitis B virus, gene polymorphism, *MBL2*, *STAT3*

For citation: Pivovarova D.D., Mashkina E.V. Genetic risk factors for hepatitis B. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 85-86 (In Rus)
DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.85-86

Corresponding author: Pivovarova Daria Dmitrievna; **e-mail:** virnaptakhadasha@yandex.ru

Funding. The research was carried out within the basic part of the state Task of the Ministry of education and science of Russia, №BAS0110/20-5-14AB.

Conflict of Interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Гепатит В является одним из самых распространенных заболеваний печени. Полиморфные варианты генов различных факторов иммунитета могут повлечь за собой изменение восприимчивости организма к вирусу гепатита В (HBV), а также повлиять на течение инфекции. Одним из важнейших факторов врождённого иммунитета белковой природы является манноз-связывающий лектин (МСЛ), который синтезируется в печени и обладает способностью поливалентного связывания с сахарами на поверхности микроорганизмов, что приводит к запуску лектинового пути активации системы комплемента и способствует удалению патогенов путём комплемент-опосредованного фагоцитоза. На сегодняшний день найден 661 полиморфный локус в гене *MBL2*, 12 из которых являются функционально важными SNPs. Так, например,

полиморфизм rs1800450 негативно влияет на экспрессию *MBL2* и стабильность синтезируемого им белка [1], а полиморфизм rs1800451 воздействует на структуру коллагеновой области МСЛ таким образом, что она генерирует дефектные взаимодействия с MASP, доменом распознавания углеводов и его мишенью, вследствие чего уровень циркулирующего МСЛ снижается. К тому же, 4 SNPs в области 3'-UTR играют роль в связывании микроРНК, 7 SNPs на 5' конце и в области интрона, предположительно, связаны с регулированием присоединения фактора транскрипции и экспрессии гена *MBL2* [1].

Другим важным фактором иммунитета является сигнальный белок и активатор транскрипции *STAT3*, участвующий в передаче сигналов при действии широкого спектра цитокинов и факторов роста [2]. В гене

STAT3 обнаружено 55 SNPs. На данный момент функциональная значимость достоверно определена лишь для некоторых SNPs. Так, например, полиморфизм rs2293152 этого гена ассоциирован с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), особенно у женщин, а также связан с высокой вирусной нагрузкой и высоким риском развития цирроза печени [3]. Другой полиморфизм — rs1053004 — является фактором риска развития хронической инфекции HBV, но не связан с развитием ГЦК [4].

На данный момент в России крайне мало исследований ассоциации вышеперечисленных полиморфизмов с риском развития гепатита В, в Ростовской области подобные исследования ранее не проводились.

Целью работы был анализ частоты регистрации SNPs в генах *MBL2* и *STAT3* у больных гепатитом В жителей Ростовской области.

Материал и методы

В качестве материала были использованы образцы ДНК, выделенные из крови людей двух групп: 47 человек с положительным результатом ПЦР на HBV и 52 человека без вирусной нагрузки, составивших контрольную группу. Выделение ДНК производили из лейкоцитов цельной крови термокоагуляционным методом с использованием реагента «ДНК-экспресс-кровь» (Литех, Россия). В отобранных образцах ДНК проводили анализ SNP rs1800450 гена *MBL2* и полиморфизма rs2293152 гена *STAT3*. Продукты амплификации подвергали воздействию рестриктаз: *BanI* для rs1800450 гена *MBL2* и *HpaII* для rs2293152 гена *STAT3*. Различия в распределении аллельных вариантов генов в группах обследуемых оценивали с использованием критерия χ^2 .

Результаты

Распределение частот генотипов и аллелей по каждому из исследованных SNPs в обеих группах обследуемых соответствует равновесию Харди-Вайнберга. По полиморфизму rs2293152 гена *STAT3* в ходе исследования статистически значимых различий частот аллелей между двумя группами обследуемых не обнаружено. В обеих исследуемых группах преобладают гомозиготы по аллелю С (66% в группе обследуемых с вирусом гепатита В и 59% в контрольной группе).

По полиморфизму rs1800450 гена *MBL2* среди всех обследуемых преобладают гомозиготы по аллелю G. Однако, если в контрольной группе генотип GG составил 76,9%, то среди больных с гепатитом В — 57,4%. Для частот генотипов по данному полиморфизму гена *MBL2* между двумя сравниваемыми группами лиц выявлены статистически значимые различия ($\chi^2=6,86$ $p=0,03$). Генотип GG ассоциирован со снижением риска развития гепатита В (OR=0,41 95% CI 0,17–0,96). Частота аллеля G в контрольной группе составила 0,885. В группе обследуемых с вирусом гепатита В данный показатель составил 0,745, что статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой. Для аллеля А наблюдается ассоциация с повышенным риском развития гепатита В (OR=2,63 95% CI 1,23–5,62). Аллель G ассоциирована со снижением риска развития заболевания (OR=0,38 95% CI 0,18–0,81).

Результаты анализа межгенного взаимодействия исследуемых локусов при HBV-инфекции позволяют предположить, что полиморфные варианты гена *STAT3* понижают риск развития гепатита В при сочетании с гомозиготностью GG rs1800450 гена *MBL2*. Генотипы GG и CG rs2293152 *STAT3* в сочетании с GG rs1800450 *MBL2* являются потенциальными генотипами с защитным эффектом при гепатите В. Можно предположить, что полиморфизм rs2293152 гена *STAT3* приводит к повышению транскрипционной активности генов сериновых протеаз, что ведет к увеличению концентрации последних. Поскольку сериновые протеазы способствуют опсонизации комплекса МСЛ с патогенами, то, возможно, их повышенная концентрация компенсирует недостаточную экспрессию МСЛ при наличии полиморфизма rs1800450 в гене *MBL2*.

Литература/References

1. Kalia N. et al. A comprehensive in silico analysis of non-synonymous and regulatory SNPs of human MBL2 gene. SpringerPlus 2016; 5(1): 811
2. Wake M.S., Watson C.J. STAT3 the oncogene – still eluding therapy? The FEBS Journal 2015; 282(14): 2600-2611.
3. Xie J. et al. Interaction of signal transducer and activator of transcription 3 polymorphisms with hepatitis B virus mutations in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2013; 57(6):2369-2377.
4. Shi H., He H., Ojha S.C., 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. doi:10.1042/BSR20190783