

УДК 616-092.11 ББК 52.5  
DOI 10.25587/SVFU.2022.27.2.008

*Ю. А. Соловьева, Н. В. Борисова*

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ NOS3 И CYBA В ФОРМИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

*Аннотация.* В Республике Саха (Якутия) сохраняются стабильно высокие цифры заболеваемости ХВГ, как и показатели смертности от осложнений цирроза печени (ЦП). Представляется актуальным поиск генетических предикторов раннего развития тяжелых осложнений у больных ХВГ в якутской популяции. Ими могут выступить полиморфные варианты генов эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса NOS3 и CYBA. Сбор репрезентативного материала был проведен на базе Инфекционного отделения ГБУ РС (Я) Якутской республиканской клинической больницы. Всего было исследовано 47 образцов ДНК больных хроническим вирусным гепатитом В и циррозом печени в его исходе, госпитализированных в Инфекционное отделение в период с сентября 2020 по июнь 2021 года. Контрольную группу составили пациенты, не инфицированные вирусными гепатитами, а также без патологии системы гемостаза. Экспериментальная часть исследования была проведена методом ПЦР в режиме реального времени с плавлением продуктов гибридизации с флуоресцентной меткой с последующим анализом кривых плавления «РеалБест-Генетик а». В результате анализа ПЦР-ПДРФ полиморфизма rs1799983 гена NOS3 среди больных хроническим вирусным гепатитом частота аллеля Т составила 0,09, аллеля G – 0,91. Частота аллеля С полиморфизма rs2070744 гена NOS3 составила 0,05, аллеля Т – 0,95. Частота встречаемости основного аллеля С полиморфизма rs4673 гена CYBA составила 0,78 минорного аллеля Т – 0,22. Взаимосвязи между носительством полиморфизмов данных генов и заболеванием обнаружено не было. Однако было выявлено, что у носителей мутантного аллеля по полиморфизму rs1799983 гена NOS3 вероятность развития цирроза печени выше в 1,81 раз (ДИ 95 %, шансы в группах 0,176–0,098), у носителей мутантного аллеля по полиморфизму rs4673 гена CYBA вероятность развития цирроза печени выше в 1,9 раз (ДИ 95 %, шансы в группах 0,211–0,111), у носителей мутантного аллеля по полиморфизму rs2070744 гена NOS3 вероятность развития цирроза печени выше в 2,03 раза (ДИ 95 %, шансы в группах 0,181–0,089). У носителей мутантного аллеля по полиморфизму rs4673 гена CYBA наблюдается укорочение ПВ и АЧТВ ( $17,79 \pm 10,26$  и  $35,13 \pm 7,82$  сек), что может говорить о большей склонности данной группы к гиперкоагуляции. У носителей мутантного аллеля по полиморфизму rs2070744 гена NOS3 наблюдается укорочение ПВ и АЧТВ ( $11,56 \pm 0,99$  и  $30,12 \pm 4,45$  сек), что также может говорить о большей склонности данной группы к гиперкоагуляции.

*Ключевые слова:* гепатиты, полиморфизмы, гены, NOS3, CYBA, Якутия, цирроз печени, гиперкоагуляция, мутации.

---

*СОЛОВЬЕВА Юлия Алексеевна* – старший преподаватель кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск.

*SOLOVIEVA Yuliya Alekseevna* – Senior Lecturer, Department of Hospital Therapy, Occupational Diseases and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk.

*БОРИСОВА Наталья Владимировна* – доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой «Нормальная и патологическая фармакология» медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск.

*BORISOVA Natalia Vladimirovna* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Department of Normal and Pathological Pharmacology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk.

*Yu. A. Solovieva, N. V. Borisova*

## THE ROLE OF NOS3 AND CYBA GENE POLYMORPHISM IN THE FORMATION OF COMPLICATIONS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B

**Abstract.** In the Republic of Sakha (Yakutia), persistently high incidence rates of CVH remain, as well as mortality rates from complications of liver cirrhosis (LC), as the most common complication. It seems relevant to search for genetic predictors of early development of severe complications in CVH patients in the Yakut population. They can be polymorphic variants of the genes for endothelial dysfunction and oxidative stress NOS3 and CYBA. The collection of representative material was carried out on the basis of the Infectious Diseases Department of the State Budgetary Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) of the Yakut Republican Clinical Hospital. In total, 47 DNA samples of patients with chronic viral hepatitis B and liver cirrhosis in its outcome, hospitalized in the Infectious Diseases Department from September 2020 to June 2021, were studied. The control group consisted of patients not infected with viral hepatitis, as well as without pathology of the hemostasis system. The experimental part of the study was carried out by real-time PCR with the melting of hybridization products with a fluorescent label, followed by analysis of the RealBest-Genetics melting curves. As a result of the PCR-RFLP analysis of the rs1799983 polymorphism of the NOS3 gene among patients with chronic viral hepatitis, the T allele frequency was 0.09, and the G allele frequency was 0.91. The frequency of the C allele of the rs2070744 polymorphism of the NOS3 gene was 0.05, the frequency of the T allele was 0.95. The frequency of occurrence of the major allele C of the rs4673 polymorphism of the CYBA gene was 0.78, the minor allele T was 0.22. The relationship between the carriage of polymorphisms of these genes and the disease was not found. However, it was found that carriers of the mutant allele for the rs1799983 polymorphism of the NOS3 gene were 1.81 times more likely to develop liver cirrhosis (95 % CI, odds in the groups 0.176–0.098), carriers of the mutant allele for the rs4673 polymorphism of the CYBA gene were more likely to develop liver cirrhosis 1.9 times higher (95 % CI, odds in groups 0.211–0.111), in carriers of the mutant allele for the rs2070744 polymorphism of the NOS3 gene, the probability of developing liver cirrhosis is 2.03 times higher (95 % CI, odds in groups 0.181–0.089). In carriers of the mutant allele for the rs4673 polymorphism of the CYBA gene, shortening of PT and APTT ( $17.79 \pm 10.26$  and  $35.13 \pm 7.82$  sec) is observed, which may indicate a greater tendency of this group to hypercoagulability. In carriers of the mutant allele for the rs2070744 polymorphism of the NOS3 gene, shortening of PT and APTT ( $11.56 \pm 0.99$  and  $30.12 \pm 4.45$  sec) is observed, which may also indicate a greater tendency of this group to hypercoagulability.

**Keywords:** hepatitis, polymorphisms, genes, NOS3, CYBA, Yakutia, liver cirrhosis, hypercoagulability, mutations.

### Введение

Несмотря на революционные успехи противовирусного лечения хронических вирусных гепатитов (ХВГ) [1, 2], широкий охват вакцинацией [3], а также стойкое снижение показателей заболеваемости вирусными гепатитами в Российской Федерации, в Республике Саха (Якутия) сохраняются стабильно высокие цифры заболеваемости ХВГ, как и показатели смертности от осложнений цирроза печени (ЦП) как от наиболее частого их осложнения [4]. Так, за 2017 год смертность от ХВГ, включая ЦП вирусной этиологии и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) в исходе ХВГ, составил 132 человека, неуклонно растет количество пациентов в Листах ожидания на пересадку печени [5]. Актуальность проблемы подтверждают Слепцова С.С. и соавторы (2017), подтвердившие прогрессирующее течение ХВГ, а также частый переход их в ЦП и ГЦК у жителей РС (Я) [6], кроме того, отдельные исследования свидетельствуют о предрасположенности коренной национальности к частому формированию цирроза печени [7].

Ранее была выявлена возможная ассоциация полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 гена IL-28B с тяжестью поражений печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) [8],

а также предприняты попытки связать риск развития ГЦК с полиморфизмами генов TLR7, TLR8, MECP2, IRAK1 в якутской популяции, однако авторам не удалось обнаружить значимой взаимосвязи [9].

Поэтому представляется актуальным поиск иных генетических предикторов раннего развития тяжелых осложнений у больных ХВГ в якутской популяции. Ими могут выступить полиморфные варианты генов эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса NOS3 и CYBA. Экспрессируемый геном NOS3 оксид азота (NO) играет поддерживающую роль в гомеостазе печени, контроле кровотока и напряжении стенки синусоидальных сосудов, а также вносит существенный вклад в регенеративную функцию печеночной ткани. Полиморфизмы данного гена приводят к снижению количества вырабатываемого NO, тем самым подавляя способность печени к регенерации. При подавлении экспрессии гена NOS3 активируется ген iNOS, который приводит к неконтролируемой выработке NO иммунными клетками печени. При избытке молекул NO, образуются активные формы азота, являющиеся медиаторами воспалительного процесса в пораженной вирусами гепатита печеночной ткани [10, 11]. Во многих исследованиях подтверждается роль оксидативного стресса и механизмов клеточного старения в развитии фиброза печени [12, 13], также ряд исследований свидетельствует о взаимосвязи полиморфизма гена оксидативного стресса CYBA со скоростью фиброза печени, а также портальной гипертензии [14, 15].

#### Материалы и методы исследования

Сбор репрезентативного материала на основе анкет, клинических данных (из истории болезни или выписок) и образцов крови был проведен на базе Инфекционного отделения ГБУ РС (Я) Якутской республиканской клинической больницы. Всего было исследовано 47 образцов ДНК больных хроническим вирусным гепатитом В и циррозом печени в его исходе, госпитализированных в Инфекционное отделение в период с сентября 2020 по июнь 2021 года. Из них 22 индивида мужского пола (46,8 %) и 25 индивидов женского пола (53,2 %). Средний возраст составил  $47,71 \pm 9,95$  лет, этническая принадлежность – якуты в третьем поколении. Контрольную группу составили пациенты, не инфицированные вирусными гепатитами, а также без патологии системы гемостаза в количестве 370 (99 (26,7 %) мужчин и 271 (73,3 %) женщины. Средний возраст контрольной группы составил  $50,16 \pm 15,36$  лет. Все пациенты подписывали согласие об участии в исследовании.

Экспериментальная часть исследования была проведена методом ПЦР в режиме реального времени с плавлением продуктов гибридизации с флуоресцентной меткой с последующим анализом кривых плавления «РеалБест-Генетика». Принцип метода основан на амплификации кривых плавления гибридных комплексов продуктов ПЦР и специфичных зондов.

Статистическая обработка результатов включала тест на равновесие Харди-Вайнберга, определение частот аллелей и генотипов. Оценку различия частот генотипов и аллелей между разными группами осуществляли по точному тесту Фишера. Исследуемым в период госпитализации в Инфекционном отделении ГБУ РС (Я) Якутской республиканской клинической больницы были проведены следующие лабораторные и инструментальные методы исследования: общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, гематокрит, ретикулоциты, тромбоциты, тромбоцитарные индексы, СОЭ, лейкоцитарная формула: базофилы, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты), биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, общий белок, альбумин, белковые фракции, глюкоза, креатинин, общий и прямой билирубин, мочевины, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>), коагулограмма (тромбиновое время, протромбиновое время, ПТИ, МНО, АЧТВ, фибриноген), вирусологические исследования (HBsAg, антител к HBc, HDV, а также качественные и количественные анализы на гепатит С, для исключения ко- и микст инфекций), ультразвуковое исследование органов брюшной полости для диагностики и мониторинга гепато- и спленомегалии.

### Результаты исследования

В результате анализа ПЦР-ПДРФ полиморфизма rs1799983 гена NOS3 среди больных хроническим вирусным гепатитом частота аллеля Т составила 0,09, аллеля G – 0,91. Анализ частоты встречаемости генотипов полиморфного варианта rs1799983 гена NOS3 выявил, что среди всех обследованных лиц преобладали носители гомозиготного генотипа GG (89,36 %), гетерозиготный генотип GT составил 10,64 %, тогда как гомозиготный генотип по аллелю Т не встречался. Частота аллеля С полиморфизма rs2070744 гена NOS3 составила 0,05, аллеля Т – 0,95. Среди всех обследованных лиц преобладали носители гомозиготного генотипа TT (82,98 %), гетерозиготный генотип TC составил 17,02 %, тогда как гомозиготный генотип по аллелю С не встречался.

После генотипирования полиморфного варианта rs4673 гена CYBA среди больных вирусными гепатитами были выявлены группы: гомозиготы по основному аллелю (CC) – 28 человек (59,57 %), гетерозиготы – 17 человек (36,17 %) (CT), гомозиготы по минорному аллелю (TT) – 2 человека (4,26 %). Частота встречаемости основного аллеля С составила 0,78 минорного аллеля Т – 0,22.

На первом этапе исследования была изучена связь полиморфных вариантов в генах NOS3 и CYBA с инфицированием хроническими вирусными гепатитами. Взаимосвязи между носительством полиморфизмов данных генов и заболеванием обнаружено не было (табл. 1).

Таблица 1 – Сравнение по частотам аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов NOS3 и CYBA в контрольной выборке и у больных хроническим вирусным гепатитом В

|                       | Генотипы |     |    | Аллели      |              |
|-----------------------|----------|-----|----|-------------|--------------|
| <b>rs1799983 NOS3</b> | GG       | GC  | CC | G ( %)      | C ( %)       |
| Контроль              | 305      | 64  | 1  | 674 (91,08) | 66 (8,92)    |
| ХВГ                   | 42       | 5   | 0  | 89 (94,68)  | 5 (5,32)     |
|                       | p=0.476  |     |    | P=0.323     |              |
| <b>rs2070744 NOS3</b> | TT       | TC  | CC | T ( %)      | C ( %)       |
| Контроль              | 331      | 38  | 1  | 700 (94,59) | 40 (5,41)    |
| ХВГ                   | 39       | 8   | 0  | 86 (91,49)  | 8 (8,51)     |
|                       | p=0.360  |     |    | P=0.326     |              |
| <b>rs4673 CYBA</b>    | CC       | CT  | TT | C ( %)      | T ( %)       |
| Контроль              | 256      | 103 | 11 | 615 (81,11) | 125 (16, 89) |
| ХВГ                   | 28       | 17  | 2  | 73 (77,66)  | 21 (22,34)   |
|                       | p=0.409  |     |    | P= 0.244    |              |

На основании проведенного обследования из 47 обследованных пациентов с диагностированным хроническим вирусным гепатитом В, включенных в исследование, у 36 (76,6 %) – цирроз печени в его исходе. Возраст больных колебался от 31 до 76 лет (47,36±10), мужчин – 24, женщин – 23 (51,06 %:48,94 %).

Для определения отношения шансов (ОШ) развития фиброзных изменений печени сравнивали между собой носителей мутантных аллелей (генотипы GT и TT для полиморфизма rs1799983 гена NOS3, генотипы CT и TT для полиморфизма rs4673 гена CYBA, генотипы TT и CT для полиморфизма rs2070744 гена NOS3). В результате анализа данных, полученных в результате исследования, было выявлено, что у носителей мутантного аллеля по полиморфизму rs1799983 гена NOS3 вероятность развития цирроза печени выше в 1,81 раз (ДИ 95 %, шансы в группах 0,176–0,098), у носителей мутантного аллеля по полиморфизму rs4673 гена CYBA вероятность развития цирроза печени выше в 1,9 раз (ДИ 95 %, шансы в группах 0,211–0,111), у носителей мутантного аллеля по полиморфизму rs2070744 гена NOS3 вероятность развития цирроза печени выше в 2,03 раза (ДИ 95 %, шансы в группах 0,181–0,089) (табл. 2).

Таблица 2 – Вероятность развития фиброза печени в группах 1 и 2

| SNP            | Группы  | Шансы в группах | ДИ   | ОШ   |
|----------------|---------|-----------------|------|------|
| rs1799983 NOS3 | GG      | 0,176           | 95 % | 1,81 |
|                | GT и TT | 0,098           |      |      |
| rs4673 CYBA    | CC      | 0,211           | 95 % | 1,9  |
|                | CT и TT | 0,111           |      |      |
| rs1801131 NOS3 | TT      | 0,181           | 95 % | 2,03 |
|                | TC и CC | 0,089           |      |      |

При сравнении показателей общего анализа крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, гематокрит, ретикулоциты, тромбоциты, тромбоцитарные индексы, СОЭ, лейкоцитарная формула: базофилы, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты), биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, общий белок, альбумин, белковые фракции, глюкоза, креатинин, общий и прямой билирубин, мочевины,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), коагулограмма (тромбиновое время, ПТИ, МНО, фибриноген) значимых различий при сравнении носителей мутантного аллеля и дикого генотипа обнаружено не было. Однако при сравнении средних величин протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ) у носителей мутантного аллеля и гомозигот по нормальному аллелю полиморфизма rs4673 гена CYBA обнаружено статистически значимое различие (табл. 3). Таким образом, у носителей мутантного аллеля по данному полиморфизму наблюдается укорочение ПВ и АЧТВ ( $17,79 \pm 10,26$  и  $35,13 \pm 7,82$  сек), что может говорить о большей склонности данной группы к гиперкоагуляции.

Таблица 3 – Сравнение показателей коагулограмм у носителей генотипа CC и носителей мутантного аллеля CT+TT полиморфизма rs4673 гена CYBA

| Показатели      | CC                | CT+TT            | p             |
|-----------------|-------------------|------------------|---------------|
| Фибриноген, г/л | $2,02 \pm 0,82$   | $2,61 \pm 0,40$  | 0,207         |
| ПВ, сек         | $17,79 \pm 10,26$ | $12,48 \pm 1,12$ | <b>0,007*</b> |
| АЧТВ, сек       | $35,13 \pm 7,82$  | $29,06 \pm 4,71$ | <b>0,05*</b>  |

\*значимое различие ( $p < 0,05$ )

При сравнении средних величин ПВ и АЧТВ у носителей мутантного аллеля и гомозигот по нормальному аллелю полиморфизма rs2070744 гена NOS3 обнаружено статистически значимое различие (табл. 4). Таким образом, у носителей мутантного аллеля по данному полиморфизму наблюдается укорочение ПВ и АЧТВ ( $11,56 \pm 0,99$  и  $30,12 \pm 4,45$  сек), что может говорить о большей склонности данной группы к гиперкоагуляции.

Таблица 4 – Сравнение показателей коагулограмм у носителей генотипа CC и носителей мутантного аллеля CT+TT полиморфизма rs4673 гена CYBA

| Показатели      | CC               | CT+TT            | p            |
|-----------------|------------------|------------------|--------------|
| Фибриноген, г/л | $2,01 \pm 0,94$  | $2,45 \pm 0,51$  | 0,207        |
| ПВ, сек         | $16,99 \pm 9,34$ | $11,56 \pm 0,99$ | <b>0,03*</b> |
| АЧТВ, сек       | $36,12 \pm 6,78$ | $30,12 \pm 4,45$ | <b>0,04*</b> |

\*значимое различие ( $p < 0,05$ )

### Заключение

Взаимосвязи между носителями полиморфизмов данных генов и ХВГ обнаружено не было. Однако было выявлено, что у носителей мутантного аллеля по полиморфизму rs1799983 гена NOS3 вероятность развития цирроза печени выше в 1,81 раз (ДИ 95 %, шансы в группах 0,176–0,098), у носителей мутантного аллеля по полиморфизму rs4673 гена CYBA вероятность развития цирроза печени выше в 1,9 раз (ДИ 95 %, шансы в группах 0,211–0,111), у носителей мутантного аллеля по полиморфизму rs2070744 гена NOS3 вероятность развития цирроза печени выше в 2,03 раза (ДИ 95 %, шансы в группах 0,181–0,089). У носителей мутантного аллеля по полиморфизму rs4673 гена CYBA наблюдается укорочение ПВ и АЧТВ ( $17,79 \pm 10,26$  и  $35,13 \pm 7,82$  сек), что может говорить о большей склонности данной группы к гиперкоагуляции. У носителей мутантного аллеля по полиморфизму rs2070744 гена NOS3 наблюдается укорочение ПВ и АЧТВ ( $11,56 \pm 0,99$  и  $30,12 \pm 4,45$  сек), что также может говорить о большей склонности данной группы к гиперкоагуляции.

Таким образом, полученные результаты указывают на необходимость дополнительных исследований этих генов, так как они могут выступать предикторами развития ранних осложнений у больных с хроническими вирусными гепатитами.

### Литература

1. Абдурахманов Д. Т., Розина Т.П., Никулкина Е.Н. и др. Противовирусная терапия хронического гепатита С: 30-летняя история успеха // Терапевтический архив. – 2019. – № 11. – С. 110-116.
2. Касимова Н.Б., Галимзянов Х.М., Шерышева Ю.В. Трудности и успехи противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 6-15.
3. Коноплева М.В., Борисова В.Н., Семененко Т.А. и др. Проблемы современной стратегии вакцинации против гепатита В // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 4 (95). – С. 58-64.
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Саха (Якутия) в 2020 году».
5. Система мониторинга больных вирусными гепатитами «Регистр больных вирусными гепатитами» <https://hepreg.ru/login.html>
6. Слепцова С.С., Семенов С.И., Борисова Н.В. и др. Основные факторы риска прогрессирования хронических вирусных гепатитов в Якутии // Вестник Северо-Восточного федерального университета. Серия: Медицинские науки. – 2017. – № 4 (9). – С. 89-95.
7. Софронова А.Р., Слепцова С.С., Семенова В.К., Дьячковская П.С. Причины прогрессирования хронических вирусных гепатитов в Якутии // Вестник Северо-Восточного федерального университета. Серия: Медицинские науки. – 2016. – № 3 (4). – С. 92-95.
8. Семенов С.И., Федоров А.И., Осаковский В.Л. и др. Частота встречаемости полиморфных вариантов гена IL28B и генотипов вируса гепатита С у населения Якутии: клинические исходы // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. – № 2. – С. 86-92.
9. Юшук Н.Д., Слепцова С.С., Малов С.И. и др. Оценка внешних факторов риска развития гепатоцеллюлярного рака и маркеров генетической предрасположенности к его развитию в этнической группе якутов – мужчин // Терапевтический архив. – 2020. – № 1. – С. 56-61.
10. Li H [et al.] Regulation of endothelial-type NO synthase expression in pathophysiology and in response to drugs. Nitric Oxide. 2002; (7):149-164.
11. Jin L [et al.] Role and regulation of autophagy and apoptosis by nitric oxide in hepatic stellate cells during acute liver failure. Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver. 2017; 37(11): 1651–1659. DOI: 10.1111/liv.13476
12. Dhar D, Baglieri J, Kisseleva T, Brenner DA. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer. Exp Biol Med (Maywood). 2020 Jan;245(2):96-108. doi: 10.1177/1535370219898141. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31924111; PMCID: PMC7016420.



13. Ramos-Tovar E, Muriel P. Molecular Mechanisms That Link Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis in the Liver. *Antioxidants* (Basel). 2020 Dec 15;9(12):1279. doi: 10.3390/antiox9121279. PMID: 33333846; PMCID: PMC7765317.

14. Таратина О.В., Самоходская Л.М., Краснова Т.Н., Мухин Н.А. Прогнозирование скорости развития фиброза печени у больных хроническим гепатитом С на основе комбинации генетических и средовых факторов // Альманах клинической медицины. – 2017. – № 45(5). – С. 392-407. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-5-392-407>

15. Таратина О.В., Краснова Т.Н., Самоходская Л.М. и др. Полиморфизм генов дисфункции эндотелия и скорость прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С // Терапевтический архив (архив до 2018 г.). – 2014. – № 86(4) – С. 45-51.

## References

1. Abdurahmanov D.T., Rozina T.P., Nikulkina E.N. i dr. Protivovirusnaya terapiya hronicheskogo gepatita S: 30-letnyaya istoriya uspekha // Terapevticheskij arhiv. – 2019. – № 11. – С. 110 – 116.

2. Kasimova N.B., Galimzyanov H.M., SHerysheva YU.V. Trudnosti i uspekhi protivovirusnoj terapii hronicheskogo virusnogo gepatita s // Astrahanskij medicinskij zhurnal. – 2019. – № 2. – С. 6-15.

3. Konopleva M.V., Borisova V.N., Semenenko T.A. i dr. Problemy sovremennoj strategii vakcinacii protiv gepatita V // Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. – 2017. – № 4 (95). – С. 58-64.

4. Gosudarstvennyj doklad “O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Respublike Saha (Yakutiya) v 2020 godu”

5. Sistema monitoringa bol'nyh virusnymi gepatitami «Registr bol'nyh virusnymi gepatitami» <https://hepreg.ru/login.html>

6. Slepčova S.S., Semenov S.I., Borisova N.V. i dr. Osnovnye faktory riska progressirovaniya hronicheskikh virusnyh gepatitov v Yakutii // Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta. Seriya: Medicinskie nauki. – 2017. – № 4 (9). – С. 89-95.

7. Sofronova A.R., Slepčova S.S., Semenova V.K. i dr. Prichiny progressirovaniya hronicheskikh virusnyh gepatitov v Yakutii // Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta. Seriya: Medicinskie nauki. – 2016. – № 3 (4). – С. 92-95.

8. Semenov S.I., Fedorov A.I., Osakovskij V.L. i dr. CHastota vstrechaemosti polimorfnyh variantov gena IL28B i genotipov virusa gepatita s u naseleniya Yakutii: klinicheskie iskhody // ZHurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. – 2017. – № 2. – С. 86-92.

9. YUshchuk N.D., Slepčova S.S., Malov S.I. i dr. Ocenka vneshnih faktorov riska razvitiya gepatocellyulyarnogo raka i markerov geneticheskoy predispolozhennosti k ego razvitiyu v etnicheskoy gruppe yakutov – muzhchin // Terapevticheskij arhiv. – 2020. – № 1. – С. 56-61.

10. Li H [et al.] Regulation of endothelial-type NO synthase expression in pathophysiology and in response to drugs. *Nitric Oxide*. 2002; (7):149–164

11. Jin L [et al.] Role and regulation of autophagy and apoptosis by nitric oxide in hepatic stellate cells during acute liver failure. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017; 37(11): 1651–1659. DOI: 10.1111/liv.13476

12. Dhar D, Baglieri J, Kisseleva T, Brenner DA. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer. *Exp Biol Med* (Maywood). 2020 Jan;245(2):96-108. doi: 10.1177/1535370219898141. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31924111; PMCID: PMC7016420.

13. Ramos-Tovar E, Muriel P. Molecular Mechanisms That Link Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis in the Liver. *Antioxidants* (Basel). 2020 Dec 15;9(12):1279. doi: 10.3390/antiox9121279. PMID: 33333846; PMCID: PMC7765317.

14. Taratina O.V., Samohodskaya L.M., Krasnova T.N., Mulin N.A. Prognozirovaniye skorosti razvitiya fibroza pecheni u bol'nyh hronicheskim gepatitom S na osnove kombinacii geneticheskikh i sredovyh faktorov. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2017;45(5):392-407. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-5-392-407>

15. Taratina O.V., Krasnova T.N., Samohodskaya L.M., Lopatkina T.N., Tkachuk V.A., Mulin N.A. Polimorfizm genov disfunkcii endoteliya i skorost' progressirovaniya fibroza pecheni pri hronicheskom gepatite S. *Terapevticheskij arhiv* (arhiv do 2018 g.). 2014;86(4):45-51.