

## ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

С.С.Слепцова, И.Ф.Билюкина, С.И.Малов, С.И.Семенов,  
Л.А.Степаненко, О.Б.Огарков, Е.Д.Савилов, И.В.Малов

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, ЛОКАЛИЗОВАННЫХ НА X-ХРОМОСОМЕ, КАК МАРКЕР ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ХРОНИЗАЦИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА ПРИ ГЕПАТИТЕ С В ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЕ ЯКУТОВ-МУЖЧИН

DOI 10.25789/УМЖ.2019.66.19

УДК 616.36-002:577.21-055.1

В работе изучены варибельные сайты шести генов, локализованных на X-хромосоме в этнической группе якутов. Обнаружен кандидатный ген *TLR7* rs179009, С-аллель которого ассоциирован с хроническим течением гепатита С. Минорный С-аллель более чем в 2 раза чаще встречался у больных хроническим вирусным гепатитом С, чем в группе со спонтанным клиренсом вируса. При этом установлено, что шансы перехода гепатита в хроническое течение в 2,7 раза выше у носителей С-аллеля, чем у носителей Т-аллеля rs179009 *TLR7*. Полученные данные подтверждают возможное значение полиморфизма rs179009 гена *TLR7* как генетического маркера предрасположенности к хронизации инфекционного процесса при вирусном гепатите С в этнической группе якутов-мужчин.

**Ключевые слова:** гепатит С, однонуклеотидные полиморфизмы, толл-подобные рецепторы, X-хромосома, хронизация инфекционного процесса, якуты, мужской пол.

The work studied variable sites of six genes localized on the X-chromosome in the Yakut ethnic group. The candidate *TLR7* rs179009 gene was found, the C-allele of which is associated with the chronic course of hepatitis C. The minor C allele is more than 2 times more common in patients with chronic hepatitis C than in the group with spontaneous recovery. It was found that the chances of hepatitis transition to a chronic course is 2.7 times higher in carriers of the C-allele than in carriers of the T-allele rs179009 *TLR7*. The obtained data confirm the possible significance of the rs179009 polymorphism of the *TLR7* gene as a genetic marker of predisposition to the chronicity of the infectious process while viral hepatitis C in the ethnic group of male Yakuts.

**Keywords:** hepatitis C, single nucleotide polymorphisms, toll-like receptors, X chromosome, chronic infection process, Yakuts, male.

**Введение.** В Республике Саха (Якутия) наблюдается высокий уровень заболеваемости вирусным гепатитом С (52,4 на 100 тыс. населения), который в 1,5 раза превышает среднероссийский показатель [2]. Обращает на себя внимание большая вовлеченность в эпидемический процесс представителей мужчин-якутов, чем женщин. У мужчин чаще и быстрее формируются

цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [4]. Вместе с тем, известно, что у части больных после инфицирования вирусом гепатита С (HCV) возможно спонтанное выздоровление [14, 21]. Предрасположенность к хроническому течению после острого или латентного периода детерминирована генетически и значительно варьирует у представителей различных этнических групп [1, 11, 12, 22]. Так, по данным D.L. Thomas et al., (2009), спонтанное выздоровление происходит у 36,4% европеоидов и только у 9,3% афроамериканцев [12]. Однако молекулярно-генетические механизмы, определяющие этнические и гендерные особенности естественного течения и исхода гепатита С (ГС), до настоящего времени не выяснены. В этом направлении в последнее время активно изучается роль однонуклеотидных полиморфизмов генов (ОНП), кодирующих синтез цитокинов, интерферонов и адаптерных молекул врожденного иммунитета [3, 9, 19]. При анализе половых особенностей ГС и его исходов необходимо учитывать, что у мужчин гены, расположенные на X-хромосоме, наиболее подвержены влиянию ОНП на функции противовирусного иммунитета и онкологиче-

ского контроля по причине отсутствия второго аллеля. В этнической группе якутов такие исследования до настоящего времени не проводились.

**Цель исследования:** для совершенствования персонализированного прогноза течения вирусного гепатита С определить ассоциативные связи между аллелями однонуклеотидных полиморфизмов генов, локализованных на X-хромосоме, и предрасположенностью к хронизации HCV-инфекции в группе мужчин-якутов.

**Материалы и методы исследования.** Представленные исследования проводились в 2017-2018 гг. на территории Республики Саха (Якутия). Сбор материала осуществлялся в ГБУ РС (Я): «Якутская городская клиническая больница» (отделение для лечения больных вирусным гепатитом), «Горная ЦРБ», «Намская ЦРБ», «Хангаласская ЦРБ» в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской организации.

Всего молекулярно-генетические исследования были проведены у 96 мужчин-якутов, в том числе у 48 больных хроническим гепатитом С (ХГС) и 48 пациентов с подтвержденным спонтанным клиренсом (СК) вируса.

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, sssleptsova@yandex.ru, **БИЛЮКИНА Ираида Федосьевна** – очный аспирант, www.bif@mail.ru, **СЕМЕНОВ Сергей Иннокентьевич** – д.м.н., в.н.с. НИЦ, insemenov@yandex.ru; ФГБОУ ВО Иркутский ГМУ: **МАЛОВ Игорь Владимирович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, igtmalov@gmail.com; **МАЛОВ Сергей Игоревич** – к.м.н., ассистент кафедры, с.н.с. ЦНИЛ ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, lypx2000@mail.ru; **СТЕПАНЕНКО Лилия Александровна** – к.м.н., с.н.с. НИИ биомедицинских технологий, steplia@mail.ru; ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск: **ОГАРКОВ Олег Борисович** – д.м.н., зав. отделом, в.н.с. ЦНИЛ ИГМАПО – филиал РМАНПО, obogarkov@mail.ru; **САВИЛОВ Евгений Дмитриевич** – д.м.н., проф., гл. н.с., зав. кафедрой, в.н.с. ЦНИЛ ИГМАПО – филиал РМАНПО, savilov47@gmail.com

Средний возраст больных ХГС составил  $53,4 \pm 12,5$  года, средний индекс массы тела – 26,7. Все обследуемые проживали на территории Республики Саха (Якутия), в том числе из г. Якутска было 19 (39,6%), из других улусов (Горного, Намского и Хангаласского) – 29 (60,4%). Из 48 больных ХГС в структуре генотипов преобладал 1b – 75,0% (36), на долю генотипа 2 пришлось 4,2% (2), генотипа 3 – 20,8% (10). Контрольная группа лиц со спонтанным клиренсом HCV (СК) не имела значимых различий с опытной по полу, возрасту и индексу массы тела. От всех пациентов было получено информированное согласие на проведение генетического исследования.

Диагноз ХГС устанавливался на основании данных анамнеза, клинического обследования, определения активности печеночных трансаминаз, выявления анти-HCV IgG и РНК HCV. Для подтверждения СК в работе использовали клинико-лабораторные критерии, регламентированные санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» (постановление от 22.10.2013 г. N 58, зарегистрировано в Минюсте России 19.03.2014 г. N 31646). Пациенты с наличием в крови анти-HCV находились на диспансерном наблюдении не менее двух лет, и при повторных отрицательных ре-

зультатах определения РНК HCV у них констатировали спонтанное выздоровление, в случае отсутствия в анамнезе факта противовирусной терапии. Критериями исключения были наличие цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также сочетанная патология или ко-инфекция печени другой этиологии.

В указанных выборках больных были выполнены генетические исследования ОНП следующих генов: *TLR7* (rs179008); *TLR7* (rs179009); *TLR8* (rs3764879); *IRAK1* (rs3027898); *TAB3* (rs1000129516); *MECP2* (rs1734791). При выборе генов авторами рассматривались полиморфизмы в локусах X-хромосомы, влияющих на структуру или функцию рецепторов и адаптерных молекул, участвующих во внутриклеточной передаче сигналов - активаторов противовирусных факторов врожденного иммунитета. Молекулярно-генетические исследования осуществляли с использованием амплификатора для проведения ПЦР в режиме реального времени Rotor-Gene Q (Qiagen Hilden, Germany). Для амплификации определённых участков генов использовали праймеры и зонды собственного дизайна, синтезированные в НПФ «Синтол» и ЗАО «Евроген» (табл. 1).

При анализе результатов генетических исследований проводили срав-

нение показателей встречаемости аллелей. Расчёт отношения шансов (Odds Ratio, OR) проводили при уровне доверительного интервала 95 % (Confidence Interval, 95% CI). Значимость различий оценивали после поправки на множественные сравнения при помощи средней доли ложных отклонений гипотез (скорректированное р-значение) [6]. Уровень статистической значимости был принят при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В передаче внутриклеточного сигнала от паттерн-распознающего рецептора до фактора транскрипции NFκB и его транслокации в ядро задействовано более 200 генов, 13 из которых локализованы на X-хромосоме [25]. Это ставит в неравные условия представителей мужского пола, поскольку отсутствие второго аллеля манифестирует любые изменения в вариационных сайтах генов, вовлеченных в реакции врожденного иммунитета. По данным литературы, среди лиц-носителей антител к HCV преобладают мужчины [5, 16]. Возможно, преобладание лиц мужского пола среди больных ХГС связано не только с различиями в факторах риска инфицирования, но также обусловлено генетическими особенностями реакций врожденного иммунитета. Кроме этого, хорошо известна предрасположенность мужчин к разви-

Таблица 1

Варибельные сайты генов и праймеры для их определения в ПЦР в режиме реального времени

Ген	ОНП	Локализация, характер замены	5'→3' праймеры и зонды для ПЦР-РВ
<i>TLR7</i>	rs179008	Хромосома X; экзон, не синонимическая, Gln11Leu	F GGTGTTTCCAATGTGGACACTG R ACATCCAGAGTGACATCACAGG 5'(FAM)- TTATGTTAAAAAGGATAAGAATT(A-LNA)G(T-LNA)C– (RTQ1) 5'(R6G)- TTATGTTAAAAAGGATAAGAATT(T-LNA)G(T-LNA)C–(BHQ2)
	rs179009	Хромосома X; интрон 2	F TTTGCTAAAGAGCTAAGATGCTAA R TTCAGCTGTCTAAACAGCATCC 5'(FAM)- GTAAGTACAAATACA(G-LNA)TC(T-LNA)TGG – (RTQ1) 5'(R6G)- GTAAGTACAAATACA (T-LNA)C(G-LNA)TGG –(BHQ2)
<i>TLR8</i>	rs3764879	Хромосома X; выше рамки считывания	R TCVTCATTGTTCTGGGACCT F AGATGAARACCTGAAACAACGT 5'-(FAM)-GACTACGGAATGT(G-LNA)AAGT(A-LNA)C-RTQ 5'-(R6G)-GACTACGGAATGTG(A-LNA)AGT(C-LNA)C-BHQ2
<i>IRAK1</i>	rs3027898	Хромосома X; ниже рамки считывания	F 5'- AGATGAARACCTGAAACAACGT R 5' – TCVTCATTGTTCTGGGACCT 5'-(FAM)-GACTACGGAATGT(G-LNA)AAGT(A-LNA)C-RTQ 5'-(R6G)-GACTACGGAATGTG(A-LNA)AGT(C-LNA)C-BHQ2
<i>TAB3</i>	rs1000129516	Хромосома X; интрон	F 5'-AGGTTGGTTTTGGGTC R 5'-AGAGCACAGTAGTAGG 5'-FAM-TCACAGAAGTGAAGG(T-LNA)A-RTQ1 5'-R6G-TCACAGAAGTGAAGG(C-LNA)A-BHQ2
<i>MECP2</i>	rs1734791	Хромосома X; интрон	F 5'-ACAGAATAGTCATAAAATC R 5'- AAGTGCTGGGCCACCA 5'-FAM-AAACAGATGA(T-LNA)AAAAG(A-LNA)AA-RTQ1 5'-R6G-AAACAGATGA(T-LNA)AAAAG(T-LNA)AA-BHQ2

тию ГЦК в исходе ВГС. Соотношение лиц женского и мужского пола у больных ГЦК варьирует от 1:1,7 в Турции до 1:4,1 в Корее [20].

Проведённый анализ выявил, что из шести ОНП только *TLR7* rs179009 значительно отличался по частоте встречаемости аллелей в группе пациентов с СК и ХГС (табл.2). Минорный С-аллель более чем в 2 раза чаще встречался у больных ХГС, чем в группе со СК. При этом установлено, что шансы перехода гепатита в хроническое течение в 2,7 раза выше у носителей С-аллеля, чем у носителей Т-аллеля rs179009 *TLR7*. Несмотря на длинную цепочку передачи внутриклеточного сигнала именно Толл-подобные рецепторы (TLR) играют ключевое значение в патогенезе ГС, поскольку представляют собой первую линию распознавания вируса, обеспечивающую индукцию первичного сигнала «тревоги» [19]. Распознавание вирусной РНК инициирует сигналинг по двум параллельным дублирующим путям: от *TLR7/8* через молекулярный адаптер *MyD88* к ядру клетки и от *TLR3* через адаптерную молекулу *TRIF* в ядро (так называемый *MyD88* независимый путь) [15, 18]. Функциональное назначение обоих сигналов одинаково: обеспечение синтеза  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферона и цитокинов, обеспечивающих уничтожение вируса и деградацию вирусной

РНК на раннем этапе инфицирования. «Поломка» одного из путей сопряжена с нарушением скорости передачи сигнала в клетке и изменением уровня экспрессии генов врожденного иммунитета.

К настоящему времени описаны экспериментальные исследования роли нескольких ОНП гена *TLR3*, локализованного на четвертой паре хромосом [9]. У европеоидов макрофаги людей, носителей G-аллеля rs13126816 *TLR3*, при контакте с вирусными антигенами обладают способностью к быстрой и мощной продукции интерферона- $\beta$  [17]. Возможно, по этой причине G-аллель rs13126816 *TLR3* ассоциирован с высокой частотой СК 1-го генотипа HCV в этнических группах европеоидов Северной Америки, афроамериканцев и латиноамериканцев [17]. Этот же ОНП ассоциирован с врожденной устойчивостью индивидуума к вирусу герпеса [24]. В отличие от описанного выше локуса, другой ОНП rs3775291 (A/G) *TLR3* находится в зоне экзона. Замена лейцина на фенилаланин в белке *TLR3* приводит к потере активности рецептора [23]. Описаны аллели и генотипы ОНП *TLR3*, ассоциированные с уровнем экспрессии NF- $\kappa$ B и, как следствие, снижением продукции интерферонов I-го типа [23].

В отношении ОНП гена *TLR7* информации значительно меньше. В

настоящем исследовании не обнаружено значимых отличий между ОНП в варибельном сайте rs179008 *TLR7* и характером течения ГС. Однако в других исследованиях установлено значение этого ОНП в индукции реакции врожденного иммунитета [8, 10]. По своему характеру этот ОНП является несинонимическим и характеризуется заменой в кодируемом белке глутамина (Gln) на лейцин (Leu). В результате сигнальный пептид рецептора *TLR7* проявляет функциональную неполноценность [13]. В ответ на синтетические индукторы в дендритных клетках и гепатоцитах носителей минорной Т-аллели наблюдается низкая экспрессия мРНК *IFNL1*, *IL-10R $\beta$*  и *IL-28R $\alpha$*  [7].

**Заключение.** Описанные иммунологические феномены объясняют потенциальную значимость генов, локализованных на X-хромосоме, при ГС в разрезе этнических групп и половой принадлежности индивидуума. Обнаруженная в результате настоящей работы ассоциация *TLR7* rs179009 с предрасположенностью к хронизации ГС у мужчин-якутов дополняет представление о роли толл-подобных рецепторов в противовирусной защите организма, что позволит в дальнейшем разработать персонализированные подходы к прогнозированию течения и исхода естественного течения HCV-инфекции.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-415-140001.

Таблица 2

Ассоциации аллелей генов, картированных на X-хромосоме со СК вируса гепатита С в этнической группе якутов-жителей РС(Я)

Ген, варибельный сайт	Аллель	Характеристика группы		OR (95% CI)	p
		спонтанный клиренс (N=48) п(%)	хронический гепатит С (N=48) п(%)		
<i>TLR7</i> rs179008	A	35(72,9)	40(83,3)	1,0	0,2
	T	13(27,1)	8(16,7)	0,54 (0,20-1,45)	
<i>TLR7</i> rs179009	T	40(83,4)	31(64,6)	1,0	0,036
	C	8(16,6)	17(35,4)	2,7 (1,05-7,18)	
<i>TLR8</i> rs3764879	C	36(75,0)	38(79,1)	1,0	0,6
	T	12(25,0)	10(20,8)	0,79 (0,30-2,05)	
<i>IRAK1</i> rs3027898	A	40(83,3)	40(83,3)	1,0	1,0
	C	8(16,7)	8(16,7)	1,0 (0,34-2,93)	
<i>TAB3</i> rs1000129516	A	29(60,4)	30(62,5)	1,0	0,92
	G	19(39,6)	18(37,5)	0,92 (0,40-2,08)	
<i>MECP2</i> rs1734791	A	37(77,1)	38(79,1)	1,0	0,89
	T	11(22,9)	10(20,8)	0,80 (0,34-2,33)	

## Литература

1. Особенности полиморфизма генов интерферона III типа у больных с вирусным гепатитом С на сопредельных территориях России и Монголии / И.В. Малов, О. Бааратхуу, О.Б. Огарков [и др.] // Журнал инфектологии. - 2017. - №9(3). - С. 46-53. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-46-53

Peculiarities of the III type interferon genes' polymorphism in HCV patients on the cross-border regions of Russia and Mongolia / I.V. Malov, O. Baatarkhuu, O.B. Ogarkov [et al.] // Journal Infectology. - 2017. - №9(3). - P.46-53. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-46-53

2. Пименов Н.Н. Современная эпидемиологическая характеристика хронического гепатита С и его исходов в Российской Федерации / Н.Н. Пименов, В.П. Чуланов // Мат-лы IX Всеросс. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора. - Иркутск, 2017

Pimenov N.N. Modern epidemiological characteristics of chronic hepatitis C and its outcomes in the Russian Federation / N.N. Pimenov, V.P. Chulanov // Proceedings of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Specialists of Rospotrebnadzor. - Irkutsk, 2017.

3. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе

инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / А.С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. -2013. – №13(3). -С.18-41.

Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases / A.S. Simbirtsev // Medical academic journal. -2013. №13(3). – P.18-41.

4. Слепцова С.С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия) / С.С. Слепцова. - М., 2017. – 216 с.

Slepsova S.S. Parenteral viral hepatitis and their origin in the Republic of Sakha (Yakutia) – / S.S. Slepsova. -M., 2017. -216 p.

5. Эпидемиология гепатита С в Московской области: данные регионального регистра и скрининга на антитела к HCV / П.О. Богомолов, А.О. Буверов, М.В. Мациевич [и др.] // Альманах клинической медицины. - 2016. - №44(6). – С.689–696. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-689-696.

Epidemiology of hepatitis C in the Moscow Region: data from the Moscow Regional Registry and screening for HCV antibodies / P.O. Bogomolov, A.O. Bueverov, M.V. Matsievich [et al.] // Almanac of Clinical Medicine. -2016. -№44(6). –P.689–696. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-689-696.

6. Akaike H. A new look at the statistical model identification / H. Akaike // IEEE Transactions on Automatic Control. 1974; 19(6): 716-723.

7. Askar E. Toll-like receptor 7 rs179008/Gln11Leu gene variants in chronic hepatitis C virus infection / E. Askar, G. Ramadori, S. Mihm // J Med Virol. 2010; 82(11): 1859-1868. doi: 10.1002/jmv.21893.

8. Association between Toll-Like Receptor 3 (TLR3) rs3775290, TLR7 rs179008, TLR9 rs352140 and Chronic HCV / Y.M. Mosaad, S.S. Metwally, R.E. Farag [et al.] // Immunol Invest. 2018; 15: 1-12. doi: 10.1080/08820139.2018.1527851. [Epub ahead of print]

9. Association of Toll-Like Receptor 3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Hepatitis C Virus Infection / M.R. Al-Anazi, S. Matou-Nasri, A.A. Abdo [et al.] // J Immunol Res. 2017; 2017: 1590653. doi: 10.1155/2017/1590653.

10. Endosomal toll-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to HIV and HCV co-infection- Differential influence in individuals with distinct ethnic background / J.M. Valverde-Villegas, B.P. Dos Santos, R.M. de Medeiros [et al.] // Hum Immunol. 2017; 78(2): 221-226. doi: 10.1016/j.humimm.2017.01.001.

11. Genetic polymorphism of IL28B in hepatitis C-infected haemophilia patients in Israel / Y. Maor, G. Morali, D. Bashari [et al.] // Haemophilia. 2013; 19(1): 150-156. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02932.x.

12. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / D.L. Thomas, C.L. Thio, M.P. Martin [et al.] // Nature. 2009; 461(7265): 798-801. doi: 10.1038/nature08463.

13. Genetic variations in toll-like receptors 7 and 8 modulate natural hepatitis C outcomes and liver disease progression / F.Z. Fakhir, M. Lkhider, W. Badre [et al.] // Liver Int. 2018; 38(3): 432-442. doi: 10.1111/liv.13533.

14. Hierarchical assessment of host factors influencing the spontaneous resolution of hepatitis C infection / P.J.S. Provazzi, L.M.G. Rossi, B.M. Carneiro [et al.] // Braz J Microbiol. 2018. doi: 10.1007/s42770-018-0008-3. [Epub ahead of print]

15. Hepatitis C virus NS4B induces the degradation of TRIF to inhibit TLR3-mediated interferon signaling pathway / Y. Liang, X. Cao, Q. Ding [et al.] // PLoS Pathog. 2018; 14(5): e1007075. doi: 10.1371/journal.ppat.1007075.

16. Impact of race/ethnicity and gender on HCV screening and prevalence among U.S. veterans in Department of Veterans Affairs Care / L.I. Backus, P.S. Belperio, T.P. Loomis, L.A. Mole // Am J Public Health. 2014; 104 Suppl 4: S555-561. doi: 10.2105/AJPH.2014.302090.

17. Impaired Toll-Like Receptor 3-Mediated Immune Responses from Macrophages of Patients Chronically Infected with Hepatitis C Virus / F. Qian, C.R. Bolen, C. Jing [et al.] // Clin Vaccine Immunol. 2013; 20(2): 146-155. doi: 10.1128/CVI.00530-12.

18. Kawasaki T. Toll-like receptor signaling pathways / T. Kawasaki, T. Kawai // Front Immunol. 2014; 5: 461. doi: 10.3389/fimmu.2014.00461

19. Maglione P.J. Toll-like receptor signaling in primary immune deficiencies / P.J. Maglione, N. Simchoni, C. Cunningham-Rundles // Ann N Y Acad Sci. 2015; 1356: 1-21. doi: 10.1111/nyas.12763.

20. Mittal S. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population / S. Mittal, H.B. El-Serag // J Clin Gastroenterol. 2013; 47 Suppl: S2-6. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182872f29.

21. Mizokami M. Discovery of critical host factor, IL-28B, associated with response to hepatitis C virus treatment / M. Mizokami // J. Gastroenterol. Hepatol. 2012; 27(3): 425-429. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07054.x.

22. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study / M.E. Lai, R. Origa, F. Danjou [et al.] // Eur. J. Haematol. 2013; 90(6): 501-507. doi: 10.1111/ejh.12086

23. Polymorphisms in the Toll-like receptor 3 (TLR3) gene are associated with the natural course of hepatitis B virus infection in Caucasian population / J. Fischer, E. Koukouloti, E. Schott [et al.] // Sci Rep. 2018; 8(1): 12737. doi: 10.1038/s41598-018-31065-6.

24. Polymorphisms in Toll-like receptor 3 confer natural resistance to human herpes simplex virus type 2 infection / A. Svensson, P. Tunbäck, I. Nordström [et al.] // J Gen Virol. 2012; 93(Pt8): 1717-1724. doi: 10.1099/vir.0.042572-0.

25. The DNA sequence of the human X chromosome / M.T. Ross, D.V. Grafham, A.J. Coffey [et al.] // Nature. 2005; 434(7031): 325-337.

**В.Ф. Чернявский, О.И. Никифоров, Т.Т. Гуляев,  
О.Н. Софронова, М.Г. Алексеева, С.Н. Ершова,  
В.С. Тюляхова**

## **ВЕКТОР РАСПРОСТРАНЕНИЯ, ДИНАМИКА ЧИСЛЕННОСТИ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ ЯКУТИИ И ПРЕДПОСЫЛКИ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛОЙМОПОТЕНЦИАЛА КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЛЮДЕЙ**

DOI 10.25789/YMJ.2019.66.20

УДК 595.42 (571.56)

ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в РС(Я)»: **ЧЕРНЯВСКИЙ Виктор Федорович** – к.м.н., врач эпидемиолог, консультант МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, roo01@fbuz14.ru, **НИКИФОРОВ Олег Иннокентьевич** – зоолог, **ГУЛЯЕВ Тимур Тускулович** – врач эпидемиолог, epidotd@fbuz14.ru, **СОФРОНОВА Октябрина Николаевна** – к.м.н., зав. лаб., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, **АЛЕКСЕЕВА Мария Гаврильевна** – энтомолог, **ЕРШОВА Светлана Николаевна** – зав. вирусолог. лаб., **ТЮЛЯХОВА Валерия Спиридоновна** – врач вирусолог.

По данным медико-энтомологического мониторинга составлен административно-зональный (картографический) формат, обозначены векторы распространения эктопаразитов, включая лабораторно-индикативные показатели, их контаминацию обозначенными инфект-агентами (возбудителями клещевого энцефалита, иксодового клещевого боррелиоза и гранулоцитарного анаплазмоза человека).

Спорадические и групповые случаи заболевания людей, в том числе mixt-инфекцией, выявляемые на доказательном фоне общей инфицированности среди населения, свидетельствуют об определенных клинко-эпидемиологических, причинно-следственных факторах риска их лоймопотенциала.

**Ключевые слова:** ареал и численность иксодовых клещей, вирусифорность и лоймопотенциал, инфицированность и спорадическая заболеваемость людей, mixt-инфекция.

According to the data of medical and entomological monitoring, an administrative-zonal (cartographic) format has been compiled; vectors of ectoparasite distribution are indicated, including