

УДК: 575.174.015.3:578.891:616.36-006(048)
DOI: 10.62963/2073-2899-2025-49-16-25

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОМА ВИРУСА ГЕПАТИТА С НА ФОРМИРОВАНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.А. Базыкина, О.Е. Троценко

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора,
г. Хабаровск, Российская Федерация

Цель обзора: провести оценку влияния вируса гепатита С (ВГС) и полиморфизмов его генома на формирование гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Основные положения: Развитие ГЦК остается нерешенным и сложным вопросом современной системы здравоохранения. Одним из наиболее значимых факторов риска формирования ГЦК является инфицирование гепатотропными вирусами, в частности ВГС. Установлено, что все белки ВГС (Core, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) так или иначе приводят к нарушениям клеточного деления и работы иммунной системы, включая снижение эффективности NK- и Т-клеток. Ингибирование активности проапоптотического белка p53, снижение выработки интерферонов и их противовирусной активности, а также дисрегуляция работы белков супрессоров опухолевого роста провоцируют развитие опухолевого процесса в тканях печени. Высокая изменчивость ВГС обусловлена частым возникновением мутаций в его геноме, часть из которых может приводить к возникновению аминокислотных замен в вирусных протеинах и еще больше усиливать проонкогенные процессы в организме больного. Такие мутации изучены для генов E2, NS5A, но в большей степени – для core гена вируса. **Заключение:** Наиболее часто встречающимися аминокислотными заменами в core-белке ВГС, закрепившимися в популяции вируса и выявляемыми в когорте пациентов с ГЦК, являются R70Q/H, L91M и K10Q/R. Проведенный анализ существующей научной литературы по данной теме подтвердил актуальность изучения и оценки распространенности полиморфизмов ВГС, провоцирующих развитие ГЦК среди пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, что может стать базой для создания тест-системы, основанной на методике ПЦР с целью выявления пациентов, инфицированных вариантами ВГС с наличием проонкогенных генетических детерминант в геноме для прогнозирования развития злокачественного процесса.

Ключевые слова: вирус гепатита С, полиморфизмы, мутации, гепатоцеллюлярная карцинома, вирусные белки, обзор

Для цитирования: Базыкина Е.А., Троценко О.Е. Оценка влияния полиморфизма генома вируса гепатита С на формирование гепатоцеллюлярной карциномы (обзор литературы) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2025. №49. С.16-25 DOI: 10.62963/2073-2899-2025-49-16-25

INFLUENCE OF HEPATITIS C VIRUS POLYMORPHISMS ON HEPATOCELLULAR CARCINOMA EMERGENCE (REVIEW)

E.A. Bazykina, O.E. Trotsenko

FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk, Russia

Objective of the review: to evaluate the impact of HCV and HCV polymorphisms on the formation of hepatocellular carcinoma (HCC). **Main statements:** Development of HCC remains one of the unresolved and complicated issues of modern healthcare system. One of the most significant risk factors of HCC development are hepatotropic viruses, including HCV. It was established that all HCV proteins (Core, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) lead to dysregulation of cell proliferation and immune system function including deterioration of NK- and T-cells responses. Inhibition of pro-apoptotic protein p53 and decrease of interferon production and its antiviral activity as well dysregulation of tumor suppressor proteins network lead to development of tumor in liver tissue. HCV high mutation rate favors emergence of amino acid substitutions in viral proteins and as a result may induce pro-oncogenic processes. Such mutations were detected in E2, NS5A, but most frequently in

the core gene of the virus. **Conclusion:** R70Q/H, L91M and K10Q/R are most common amino acid substitutions of HCV core protein that are spread within viral population and detected in the cohort of patients with diagnosis of HCC. Analysis of existing data on the topic confirmed relevance of continuing the research of HCV polymorphisms that may induce development of HCC as well as evaluation of their prevalence among people suffering from chronic hepatitis C in order to create a diagnostic test-system based on PCR technology which will allow to establish patients that have an increased risk of HCC.

Key words: hepatitis C virus, polymorphisms, mutations, hepatocellular carcinoma, viral proteins, review.

For citation: Bazykina E.A., Trotsenko O.E. influence of hepatitis C virus polymorphisms on hepatocellular carcinoma emergence (review). // Far Eastern journal of infectious pathology. 2025. №49. P.16-25. DOI: 10.62963/2073-2899-2025-49-16-25.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) входит в четверку онкологических заболеваний с наиболее высокими показателями смертности в мире [25] и является одной из наиболее частых причин смерти от рака в возрастной группе 15-39 лет [31]. Значительный вклад в развитие ГЦК вносит инфицирование вирусом гепатита С (ВГС) [5, 78, 119], что зачастую ассоциируется с развитием аминокислотных замен в белках вируса [4]. Не существует однозначного мнения о том, в какой момент происходит злокачественная трансформация клетки, то есть возникает ли она в стволовых клетках печени или зрелых гепатоцитах. Тем не менее существует множество исследований, проведенных на мышах, доказавших, что именно зрелые гепатоциты вследствие негативного воздействия перерождаются в злокачественные [20].

Существуют различные факторы, предрасполагающие к развитию ГЦК, например, цирроз печени, неалкогольная жировая болезнь печени и воздействие токсических веществ, таких как афлатоксины, аристоволовая кислота и табак. Однако гепатотропные вирусы чаще всего приводят к развитию хронического вирусного гепатита (ХВГ), а в последствии цирроза печени и одного из самых неблагоприятных исходов – ГЦК [69]. Дополнительными факторами риска формирования ГЦК среди пациентов с гепатитом С являются сочетанное инфицирование с вирусом гепатита В и/или ВИЧ, диабет, чрезмерное потребление алкоголя [69], мужской пол, уровни альфа фетопротеина, превышающие 20 нг/мл, 1b [16] и 3 генотип ВГС [44].

На сегодняшний день различают пять вирусов, поражающих ткань печени – это вирусы гепатита А, В, С, D и E. При этом, вирус гепатита В (ВГВ) и вирус гепатита С (ВГС) демонстрируют наиболее сильную связь с развитием ГЦК [29, 69]. Так, согласно данным мировой статистики, доля смертей, ассоциированных с хроническим вирусным гепатитом В, у пациентов с ГЦК составила более 30% [3]. Несмотря на то, что риск развития ГЦК у лиц, инфицированных ВГС, значительно выше в сравнении с неинфицированными, случаи ГЦК среди пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) стали более редкими [44]. Считается, что это связано как с введением вакцинации против ВГВ [3], так и с широкомасштабным внедрением препаратов прямого действия (ППД) [43]. Однако среди пациентов с уже существующим циррозом печени применение ППД не приводило к снижению частоты развития ГЦК [43].

Указанные факты свидетельствуют о значительном влиянии гепатотропных вирусов на формирование ГЦК. Поскольку ВГС является РНК-вирусом, ему присуща высокая степень генетической изменчивости, что приводит к частому возникновению мутаций и их закреплению в популяции вируса. Последующие исследования в этой области подтвердили эту гипотезу. Так, было установлено, что определенные изменения в различных белках ВГС, вследствие высокой вариабельности его генома, действительно могут способствовать возникновению ГЦК и связаны с её патогенезом [11, 50, 82, 85].

Более того, геном ВГС различается у одних и тех же пациентов на ранней стадии и более поздних периодах инфекционного процесса. Помимо изменения самого вируса, происходит изменение ткани печени, вероятно, связанное с компартментализацией квазивидов ВГС, способствующей прогрессированию поражения печени в ГЦК [64, 70].

Роль вирусных белков ВГС в развитии ГЦК.

Структурные белки.

Core-белок.

ВГС является РНК-содержащим вирусом, включающим порядка 9,6 тыс. нуклеотидных последовательностей (н.п.) или 3000 аминокислот. Вирус состоит из 11 белков: четырех структурных (core, E1 и E2 и р7), которые образуют внутреннее ядро и внешнюю оболочку вируса, и 6 неструктурных (NS) белков (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) [45].

Известно, что в организме человека ВГС представлен не однородным пулом вирусов, но множеством квазивидов, генетически близкородственных вариантов одного и того же изолята, появляющихся в результате высокой частоты мутаций в ходе репликации вируса в организме-хозяине. Возникающие полиморфизмы являются случайным процессом, однако установлено, что некоторые закрепившиеся мутации в core-гене ВГС сопряжены с повышенным риском возникновения ГЦК [38].

Это связано с тем, что core белок вируса взаимодействует с клеточными белками и влияет на ряд процессов в человеческом организме: на регуляцию цикла клеточного деления, на сигнальную трансдукцию [46], инициацию транскрипции и связывание нуклеиновых кислот, апоптоз или запрограммированную гибель клеток, формирование цитоскелета [9], киназную активность и липидный метаболизм клетки [46]. Указанные процессы изменяют экспрессию генов в клетках, репликацию ДНК, оказывают усиливающее влияние на их пролиферацию [72], в том числе за счет нарушения работы васкулярного эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor - VEGF), циклооксигеназы-2 (cyclooxygenase-2 - COX-2 или ЦОГ-2), трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor β - TGF- β) [55], трансформирующего фактора роста альфа [66], приводя к клеточной трансформации, оксидативному стрессу, стеатозу гепатоцитов, их пролиферации, и в последствии к раку печени [56].

Core белок также участвует в нарушении регуляции метаболизма глюкозы, в окислительном стрессе и развитии резистентности к инсулину, что также повышает риск развития ГЦК [56]. Кроме того, он содержит несколько предполагаемых сайтов связывания с человеческим ферментом протеинкиназой C [58]. Такое взаимодействие изменяет работу сигнального пути JAK/STAT, что ведет к снижению выработки интерферонов, обладающих противовирусной активностью [23, 81].

Core-белок ВГС также способствует подавлению апоптоза гепатоцитов, в том числе тех, которые подверглись неопластической трансформации [61]. Этот феномен обусловлен тем, что core белок связывается с многочисленными белками сайленсерами, такими как pRb [18, 83] и p53, ингибирующими апоптоз [53].

Указанные процессы возникают вследствие изменения экспрессии циклинзависимого ингибитора p21WAF1, ключевой мишени p53, что изменяет нормальную работу циклин/циклин-зависимых киназных комплексов, приводя к нарушению клеточного цикла и как исхода – развитию опухолей [36].

Еще один механизм воздействия core белка ВГС на апоптоз гепатоцитов определяется снижением уровня экспрессии NR4A1 (члена 1 группы A подсемейства 4 ядерных рецепторов) и RUNX3 (Runt-Related Transcription Factor 3), что, помимо снижения активности запрограммированной гибели клеток, увеличивает и резистентность вируса к препаратам прямого противовирусного действия [73].

Существует теория, согласно которой ВГС приводит к «состариванию» Т-клеток, что проявляется в их сниженной активности [80]. Кроме того, обнаружено, что core-белок связан с ингибированием пролиферации Т-клеток посредством связывания вирусного белка с gC1q-рецептором иммунных клеток организма-хозяина [79].

Мутации, провоцирующие развитие ГЦК в core-гене ВГС.

Исследования показали, что у пациентов с ГЦК регистрируется значительно большее количество нуклеотидных замен в пределах core гена ВГС, чем у больных с диагнозом хронического гепатита С, но без раковой трансформации гепатоцитов [6, 38]. Чаще всего мутации, приводящие к развитию ГЦК, являются заменами [64]. Akuta, N. и соавт. (2012) предположили, что благодаря анализу замен аминокислот в core-гене можно оценивать риск прогрессирования гепатита в ГЦК [5].

Представляет интерес исследование, проведенное на основе анализа н.п., размещенных в GenBank и полученных от пациентов, инфицированных 1b субтипом ВГС. В исследование были включены пациенты, не имевшие сопутствующих заболеваний (например, гемофилии, ВИЧ-инфекции, других гепатитов вирусной природы), не проходившие курсы противовирусной терапии. Н.п. были разделены на несколько групп: от пациентов без цирроза печени и ГЦК, с развившимся циррозом без ГЦК, с циррозом печени и ГЦК. Согласно проведенному логистическому анализу удалось выделить семь потенциально онкогенных мутаций core гена ВГС: 36G/C, 209A, 271U/C, 309A/C, 435A/C, 481A, and 546A/C. Из них 36G/C и G209A были связаны с наиболее высоким риском развития ГЦК [30]. Считается, что мутация 36G/C влияет на синтез полипротеина ВГС и репликацию вируса, когда G209A ассоциируется со снижением эффективности лечения интерфероном и развитием ГЦК [4]. Аминокислотные замены R70Q и L91M core белка также встречались преимущественно среди пациентов с ГЦК, причем среди тех, кто был инфицирован 1b субтипом ВГС [57, 58, 76].

Благодаря экспериментам, проведенным *in vitro*, стало известно, что ВГС с ещё одним мутантным core белком (Q(70)/M(91)), ассоциирующимся с повышенным риском развития ГЦК, действительно усиливал экспрессию сигнальных путей, приводящих к злокачественной трансформации клеток и развитию диабета II типа [26, 27].

Потенциально онкогенными также считаются следующие мутации в геноме ВГС, которые приводили к формированию аминокислотных изменений в кодируемом белке вируса, изолированного из тканей, подвергшихся злокачественной трансформации: A28C (K10Q), G209A (R70Q), C219U/A, U264C, A271C/U (M91L), C378U/A, G435A/C и G481A (G161S) [38].

Существуют и определенные этнические особенности в частоте выявления мутаций, связанных с развитием ГЦК. Так, по сравнению с азиатами, среди уроженцев США наблюдалась более высокая частота замен в core-гене ВГС генотипа 1b. Причем выявлены были ранее упомянутые замены R70Q и L/C91M [41].

Исследование, проведенное в Камеруне (Африка), показало, что риск развития ГЦК оказался выше среди инфицированных 4f субтипом ВГС. Среди пациентов с ГЦК были выявлены следующие

аминокислотные замены в core белке вируса: K10R, T72E, K74R и G77A. Примечательно, что изоляты 4f ВГС, полученные от пациентов с ГЦК, содержали значительно больше мутаций в сравнении с контрольной группой пациентов, инфицированных другими субтипами вируса [7].

Изучение возможной связи с раком печени аминокислотных замен в core белке ВГС, полученных от марокканских пациентов, инфицированных 1b субтипом, ранее не получавших лечения, проведен у 86 больных с ХГС и 65 больных с ГЦК. В искомом белке были установлены следующие аминокислотные замены: R70Q - у 22 из 112 пациентов (19,6%), а L91M - у 23 из 112 пациентов (20,5%). Кроме того, вместо T75A/S у 43 (38,4%) и 40 (35,7%) пациентов, соответственно. Несмотря на выявленные мутации, статистически значимых отличий частоты их регистрации среди пациентов с ГЦК (33%) в сравнении с группой ХГС (24%) установить не удалось ($p=0,5$) [28].

В Российской Федерации, среди пациентов, инфицированных 1b субтипом вируса, распространенность аминокислотной замены R70Q регистрировалась в 27% случаев, что оказалось значимо выше в сравнении с изолятами, полученными из Европы (17,7%), но ниже, чем в США (59,6%). Второй вариант аминокислотной замены R70H определялся в 4,7% изученных н.п., тогда как в странах Европы его распространенность оказалась значительно ниже (0,3%) [1].

Оболочечные гликопротеины E1 и E2.

Белки E1 и E2 ВГС представляют собой два больших гликозилированных оболочечных пептида, включающих трансмембранный фузогенный белок, необходимый для связывания вируса с мембраной клетки и проникновения его внутрь. Они являются первичными антигенными мишенями, нейтрализующими иммунный ответ организма-хозяина [75].

Следует отметить, что белок E1 может оказывать прометастатическую активность за счет подавления экспрессии и даже разрушения белка Nm23-H1, который является пептидом, отвечающим за супрессию развития метастазов различных вирус-ассоциированных видов рака в организме человека [47]. Оболочечный гликопротеин-E2 представляет собой белок, влияющий на синтез интерферона в организме хозяина, путем ингибирования протеинкиназы R (PKR), а также блокирует активацию Т- и НК-киллеров, ответственных за борьбу с клетками, инфицированными вирусами и подвергшихся злокачественной трансформации. Кроме того, белок E2 индуцирует пролиферацию клеток путем активации внеклеточного пути, регулирующего активность протеинкиназ (MAPK), что приводит к усилению клеточной пролиферации посредством взаимодействия с клеточными рецепторами CD81 и LDLR. Считается, что это оказывает косвенное влияние на возникновение опухолей [39].

Мутации белков E1 и E2, провоцирующие ГЦК.

Мутаций в белке E1, провоцирующих развитие ГЦК не установлено [84]. В то же время, анализ последовательностей ВГС от пациентов с ГЦК показал наличие аминокислотной замены S660A в белке E2 в 8 из 47 образцов (17%). Ни в одной из последовательностей ВГС, изолированных от пациентов с ХГС без ГЦК этой мутации не обнаружено ($p=0,008$). Следует отметить, что в пунктате участков печени у пациентов с ГЦК, не подвергшихся опухолевой трансформации, замены S660A не наблюдалось [13].

Белок p7.

Белок p7, согласно исследованиям, проведенным *in vitro* в супернатанте клеточной культуры, выполняет функции интегрального мембранного ионного канала и участвует в транспорте core белка ВГС и инфекционных частиц, что позволяет предположить участие p7 в ранней стадии вирусного морфогенеза [10, 51]. Следует отметить, что исследований, посвященных аминокислотным заменам гена p7, которые ассоциировались бы с ГЦК у пациентов, инфицированных ВГС, найти не удалось.

Неструктурные белки.

Белок NS2.

NS2 является гидрофобным трансмембранным белком ВГС, стимулирующим экспрессию CHCHD2 (coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2 – домен спиральной-спираль-спирали, содержащий белок 2). CHCHD2 считается маркером развития ГЦК [34, 71]. Белок NS2 также оказывает влияние на антиапоптотический белок p53, снижая активность запрограммированной гибели клеток, таким образом, играя роль в патогенезе вирусного гепатита С и связанной с ним ГЦК [14, 32]. При этом, данных о наличии замен в белке, провоцирующих развитие злокачественного перерождения клеток печени, найти не удалось.

Белок NS3.

Белок NS3 ВГС является многофункциональным протеином, необходимым для вирусной репликации. Его N-концевая часть обладает химоทริปсин-подобной сериновой протеазной активностью, которая разделяет белки NS3/4A, NS4A/4B, NS4B/5A и NS5A/5B в местах их соединения. Помимо самих вирусных белков, NS3 расщепляет протеины организма-хозяина и приводит к снижению активности врожденного иммунитета, а также ингибированию активности противовирусных интерферонов. NS3 также оказывает влияние на различные сигнальные пути в организме, связанные с работой p53, протеинкиназы A, B и C, а также гистонов клеточного ядра. Этот белок способствует ингибированию фосфорилирования и ядерной транслокации посредством связывания с фактором транскрипции IRF-3 в инфицированных клетках, что приводит к существенному снижению активности генов, ответственных за синтез интерферона-α [2].

Установлено, что возникновение полиморфизмов в гене NS3, приводящих к изменению белков в положении 106 с лейцина на аланин (L106A) и в меньшей степени в позиции 43 с фенилаланина на аланин (F43A), значительно нарушало формирование комплекса вирусного белка с протеином организма-хозяина p53. Мутация L106A также нарушала антиапоптотическую активность NS3, а выявленные мутации F43A и L106A ингибировали протеазную активность NS3. Полученные данные указывают на то, что L106A и F43A являются мутациями, способными снижать проонкогенный потенциал ВГС, а также его репликативную активность [74].

Опубликованы работы и по анализу аминокислотных замен в белке NS3, потенциально способных приводить к онкогенной трансформации печени. Согласно одной из них, аминокислотные замены в положениях Y56F, I71V, T72I, Q86P, P89S, S101G/D, R117H, S122G/T/N, V132I и V170I чаще определялись в группе обследованных с ГЦК, нежели у пациентов с циррозом печени. Тем не менее, выявленные различия не позволили определить профиль мутаций, который бы свидетельствовал о риске развития ГЦК. Согласно выводам авторов работы, необходимо проведение дальнейших исследований, которые бы позволили подтвердить или опровергнуть роль выявленных мутаций белка NS3 в патогенезе ГЦК [77].

Белок NS4A.

NS4A является небольшим вирусным белком, состоящим из 54 аминокислот. Он образует комплекс с белком NS3 (протеазой вируса), активируя последний. Известно, что белки NS4A, а также NS4B ВГС связываются с такими ферментами инфицированных клеток, как GAPDH (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой) и PI3P-5K (фосфатидилинозитол-3-киназа), которые участвуют в транспорте клеточных белков в ядро [19]. Известно, что изменение работы PI3P-5K может приводить к развитию ГЦК, однако мутаций в белке NS4A, провоцирующих развитие злокачественной трансформации, пока не установлено [65].

Белок NS4B.

NS4B ВГС представляет собой гидрофобный трансмембранный белок, локализованный в эндоплазматическом ретикулуме инфицированной клетки. Он играет важную роль в формировании репликативного комплекса ВГС, в особенности его N- и C-концевые домены [15]. Было обнаружено, что C-конец NS4B взаимодействует с NS5A, а мутации в этом участке ингибируют репликацию вируса [21].

Сообщается, что NS4B образует комплексы с другими белками и регулирует многие клеточные и биологические функции, включая сигнальные пути инфицированной клетки, а также облегчает внедрение вируса в клетки иммунной системы хозяина. Он модулирует РНК-зависимую РНК-полимеразную активность вирусного белка NS5B [22, 63].

Так, белок NS4B ВГС активирует сигнальный путь STAT3, который стимулирует экспрессию проонкогенных генов-мишеней STAT3, включая VEGF, с-мус, MMP-9 и Mcl-1. В совокупности эти данные указывают на то, что белок NS4B ВГС может способствовать развитию ГЦК [48].

Известно, что нуклеотид-связывающий мотив ВГС, кодируемый участком гена NS4B, играет значительную роль в трансформации клеточной культуры в ходе репликации ВГС. Предполагается, что активация гуанозинтрифосфатазы данным белком имеет решающее значение в злокачественной трансформации гепатоцитов [24]. Указанные домены NS4B включают консервативную амфипатическую спираль и домен, связывающий нуклеотиды, которые участвуют в формировании мембранного комплекса, необходимого для жизнедеятельности вируса. Мутации, нарушающие гидрофобный облик амфипатической спирали, приводят к невозможности образования мембранных ассоциаций, необходимых для репликации ВГС, и могут быть использованы в качестве противовирусной мишени [33]. Несмотря на существующие доказательства проонкогенного потенциала белка NS4B, публикаций, указывающих на мутации, которые бы усиливали этот эффект, найти не удалось.

Белок NS5A

Белок NS5A состоит из 447 аминокислот с 3 структурными доменами, который, как и NS4B, играет роль в репликации и сборке вируса [59]. Многие исследования показали, что белок NS5A оказывает значительное влияние на клеточные процессы, например, участвует в ингибировании апоптоза, снижает эффективность сигнальных путей, отвечающих за активацию синтеза интерферонов, что способствует злокачественной трансформации гепатоцитов [17]. Ингибирующее действие белка NS5A наблюдалось при интерферон-индуцированной передаче сигналов через путь JAK/STAT, который возникает в результате контакта C-концевой области региона NS5A вируса и белком организма-хозяина STAT1 [15]. Этот же механизм ответственен за активацию промотора гена, отвечающего за синтез IL-8, приводя к снижению противовирусной активности интерферона *invitro* [42]. NS5A также участвует в нарушении механизма апоптоза, ингибируя p53 совместно с соге-белком ВГС. Кроме того, NS5A и клеточный белок YB-1 подавляет фосфорилирование белка ретинобластомы (RB), являющегося опухолевым супрессором, тем самым способствуя пролиферации клеток-хозяина и нарушая противоопухолевую защиту организма [35].

Мутации белка NS5A, провоцирующие ГЦК.

Известно, что помимо ведущей роли в репликации и сборке вирионов ВГС, NS5A определяет чувствительность вируса к интерферону. Так, мутации в гене, приводящие к увеличению резистент-

ности вируса к интерферону, были найдены для генотипов 1b, 1c и 2a [8, 54]. Причем наиболее устойчивым к вируснейтрализующему действию интерферона субтипом считается 1b субтип вируса, что обусловлено полиморфизмами в NS5A регионе генома (2209–2248 н.п.). При этом известно, что у пациентов, инфицированных 1b генотипом ВГС, ГЦК развивается чаще в сравнении другими генотипами вируса. Ogata F. и соавт. (2018) подтвердили наличие мутаций в гене NS5A, чаще встречающихся у пациентов с ГЦК, что указывает на их потенциальную роль в развитии злокачественного перерождения клеток печени. Эти мутации привели к возникновению следующих аминокислотных замен: S3T, T122M и Q181E. Причем наличие двух и более мутаций независимо коррелировало с повышенным риском развития ГЦК (ОШ (95% ДИ): 21,8 (5,7–82,3); $p < 0,001$). [60].

Белок NS5B

Белок NS5B или вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза участвует в непосредственной репликации ВГС и является одной из наиболее распространенных мишеней при лечении ХГС [52]. Согласно опубликованным исследованиям, она также может связываться с белком-супрессором опухолей ретинобластомы (Rb), способствуя его цитоплазматической релокализации и дальнейшей протеасомной деградации [40]. Это в свою очередь нарушает ингибирование генов, стимулирующих клеточный цикл, и приводит к неконтрольной пролиферации клеток с возможным перерождением в ГЦК [49]. NS5B также участвует в деградации супрессора опухоли NORE1A. Эти данные демонстрируют непосредственное влияние белков вируса на различные пути, участвующие в перерождении инфицированных гепатоцитов в злокачественные [12].

Известно, что современное лечение ХГС приводит к увеличению числа мутаций ВГС. Подобно изменениям в NS5A гене, мутации в гене NS5B ВГС чаще связаны с развитием устойчивости к ППД, что затрудняет выявление аминокислотных замен в белке NS5B, которые могли бы провоцировать ГЦК [62, 67].

Заключение

Инфицирование гепатотропными вирусами, в частности ВГС, оказывает значительное влияние на развитие ГЦК у инфицированных лиц. Все белки ВГС (Core, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) взаимодействуют с различными сигнальными путями в организме-хозяина, приводя к дисрегуляции нормальной функции клеточного деления, сбою работы иммунной системы и снижению эффективности NK- и Т-клеток. Основными мишенями вируса, приводящими к формированию ГЦК, можно считать ингибирование активности проапоптотического белка p53, а также снижение выработки интерферонов и их противовирусной активности. Не менее важным фактором, провоцирующим формирование ГЦК, является дисрегуляция работы белков-супрессоров опухолевого роста, что в совокупности с нарушением механизмов апоптоза и киллерной активности клеток иммунной системы приводит к злокачественному перерождению тканей печени.

ВГС является крайне изменчивым вирусом, представленным в организме хозяина множеством квазивидов, что приводит к возникновению аминокислотных замен в вирусных протеинах и потенциально влияет на их функцию. Проведенный анализ литературы показал, что мутации в геноме ВГС, приводящие к усилению его проонкогенного потенциала, выявлялись в генах E2, NS5A, но в большей степени – в core гене вируса. Наиболее часто встречающимися аминокислотными заменами в core белке ВГС, регистрируемыми в когорте пациентов с ГЦК, являются R70Q/H, L91M и K10Q/R.

Таким образом, изучение и оценка распространенности полиморфизмов ВГС, приводящих к изменению функции вирусных белков и способствующих развитию ГЦК, является перспективным направлением, которое может стать основой для разработки диагностических тест-систем с использованием метода ПЦР, что позволит выявлять пациентов с повышенным риском развития злокачественного перерождения тканей печени, связанного с проонкогенным влиянием генетических детерминант возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кичатова В. С., Соболева Н. В., Карлсен А. А., и др. Клинически значимые полиморфизмы в геноме вируса гепатита С среди генотипов вируса, наиболее распространенных на территории Российской Федерации // Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики инфекционных и онкологических заболеваний. Москва, 2019. – С. 29-41.
2. Abdullah M. A. F., McWhirter S. M., Suo Z. Modulation of Kinase Activities In Vitro by Hepatitis C Virus Protease NS3/NS4A Mediated-Cleavage of Key Immune Modulator Kinases // Cells. – 2023. – Vol. 12, № 3. – P. 406. DOI: 10.3390/cells12030406.
3. Akinyemiju T., Abera S., Ahmed M., et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies from 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015 // JAMA Oncol. – 2017. – №. 3. – P. 1683–1691. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3055.
4. Akuta N., Suzuki F., Kawamura Y., et al. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis // Hepatology. – 2007. – Vol. 46, № 5. – P. 1357-1364. DOI: 10.1002/hep.21836.

5. Akuta N., Suzuki F., Seko Y., et al. Complicated relationships of amino acid substitution in hepatitis C virus core region and IL28B genotype influencing hepatocarcinogenesis // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 56, № 6. – P. 2134-2141. DOI: 10.1002/hep.25949.
6. Alam S. S., Nakamura T., Naganuma A., et al. Hepatitis C virus quasiespecies in cancerous and noncancerous hepatic lesions: the core protein-encoding region // *Acta Med. Okayama*. – 2002. – № 56. – P. 141–147.
7. Amougou-Atsama M., Jean Adrien Atangana P., Noah Noah D., et al. The role of hepatitis C virus genotypes and core mutations in hepatocellular carcinoma in Cameroon // *J Viral Hepat*. – 2020. – Vol. 27, № 9. – P. 880-885. DOI: 10.1111/jvh.13303.
8. Antonucci G., Girardi E., Cozzi-Lepri A., et al. Role of hepatitis C virus (HCV) viremia and HCV genotype in the immune recovery from highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve HIV-infected individuals // *Clin Infect Dis*. – 2005. – Vol. 40, № 12. – P. e101-e109. DOI: 10.1086/430445.
9. Anzola M. Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C viruses proteins in hepatocarcinogenesis // *J Viral Hepat*. – 2004. – Vol. 11, № 5. – P. 383-393. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2004.00521.x.
10. Atoom A. M., Taylor N. G., Russell R. S. The elusive function of the hepatitis C virus p7 protein // *Virology*. – 2014. – Vol. 462, № 463. – P. 377-387. DOI: 10.1016/j.virol.2014.04.018.
11. Araujo O. C., Barros J. J., do Ó K. M., et al. Genetic variability of hepatitis B and C viruses in Brazilian patients with and without hepatocellular carcinoma // *J Med Virol*. – 2014. – Vol. 86, № 2. – P. 217-223. DOI: 10.1002/jmv.23837.
12. Arora P., Basu A., Schmidt M. L., et al. Nonstructural protein 5B promotes degradation of the NORE1A tumor suppressor to facilitate hepatitis C virus replication // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65, № 5. – P. 1462-1477. DOI: 10.1002/hep.29049.
13. Bagaglio S., De Mitri M. S., Lodrini S., et al. Mutations in the E2-PePHD region of hepatitis C virus type 1b in patients with hepatocellular carcinoma // *J Viral Hepat*. – 2005. – Vol. 12, № 3. – P. 243-250. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00589.x.
14. Bittar C., Shrivastava S., Bhanja Chowdhury J., et al. Hepatitis C virus NS2 protein inhibits DNA damage pathway by sequestering p53 to the cytoplasm // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. e62581. DOI: 10.1371/journal.pone.0062581.
15. Blight K. J. Charged residues in hepatitis C virus NS4B are critical for multiple NS4B functions in RNA replication // *J Virol*. – 2011. – Vol. 85, № 16. – P. 8158-8171. DOI: 10.1128/JVI.00858-11.
16. Chang K. C., Wu Y. Y., Hung C. H., et al. Clinical-guide risk prediction of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients after interferon-based therapy // *Br J Cancer*. – 2013. – № 109. – P. 2481–2488.
17. Chen S., Harris M. NS5A domain I antagonises PKR to facilitate the assembly of infectious hepatitis C virus particles // *PLoS Pathog*. – 2023. – Vol. 19, № 2. – P. e1010812. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010812.
18. Cho J., Baek W., Yang S., et al. HCV core protein modulates Rb pathway through pRb down-regulation and E2F-1 up-regulation // *Biochim Biophys Acta*. – 2001. – Vol. 1538, № 1. – P. 59-66. DOI: 10.1016/S0167-4889(00)00137-3.
19. Dabral P., Khera L., Kaul R. Host proteins associated with Hepatitis C virus encoded NS4A // *Virusdisease*. – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 493-496. DOI: 10.1007/s13337-014-0240-x.
20. Datfar T., Doulberis M., Papaefthymiou A., et al. Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma: State of the Art // *Pathogens*. – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 1366. DOI: 10.3390/pathogens10111366.
21. David N., Yaffe Y., Haguel L., et al. The interaction between the hepatitis C proteins NS4B and NS5A is involved in viral replication // *Virology*. – 2015. – № 475. – P. 139-149. DOI: 10.1016/j.virol.2014.10.021.
22. Deng L., Solichin M. R., Adyaksa D. N. M., et al. Cellular Release of Infectious Hepatitis C Virus Particles via Endosomal Pathways // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, № 12. – P. 2430. DOI: 10.3390/v15122430.
23. Diaz O., Vidalain P. O., Ramière C., et al. What role for cellular metabolism in the control of hepatitis viruses? // *Front Immunol*. – 2022. – № 13. – P. 1033314. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033314.
24. Einav S., Sklan E. H., Moon H. M., et al. The nucleotide binding motif of hepatitis C virus NS4B can mediate cellular transformation and tumor formation without Ha-ras co-transfection // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, № 3. – P. 827-835. DOI: 10.1002/hep.22108.
25. El-Serag H. B., Rudolph K. L. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis // *Gastroenterology*. – 2007. – № 132. – P. 2557–2576. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.061.

26. El-Shamy A., Eng F. J., Doyle E. H., et al. A cell culture system for distinguishing hepatitis C viruses with and without liver cancer-related mutations in the viral core gene // *J Hepatol.* – 2015. – Vol. 63, № 6. – P. 1323-1333. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.024.
27. El-Shamy A., Shindo M., Shoji I., et al. Polymorphisms of the core, NS3, and NS5A proteins of hepatitis C virus genotype 1b associate with development of hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 58, № 2. – P. 555-563. DOI: 10.1002/hep.26205.
28. Brahim I., Ezzikouri S., Mtairag el M., et al. Amino acid substitutions in the Hepatitis C virus core region of genotype 1b in Moroccan patients // *Infect Genet Evol.* – 2013. – № 14. – P. 102-104. DOI: 10.1016/j.meegid.2012.10.006.
29. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma // *J Hepatol.* – 2018. – № 69. – P. 182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
30. Fishman S. L., Factor S. H., Balestrieri C., et al. Mutations in the hepatitis C virus core gene are associated with advanced liver disease and hepatocellular carcinoma // *Clin Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15, № 9. – P. 3205-3213. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2418.
31. Fitzmaurice C., Allen C., Barber R. M., et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study // *JAMA Oncol.* – 2017. – № 3. – P. 524–548. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
32. Glitscher M., Hildt E., Bender D. Hepatitis B und C: Mechanismen der virusinduzierten Leberpathogenese und Tumorentstehung // *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* – 2022. – Vol. 65, № 2. – P. 228-237. DOI: 10.1007/s00103-021-03482-y.
33. Gouttenoire J., Montserret R., Paul D., et al. Aminoterminal amphipathic α -helix AH1 of hepatitis C virus nonstructural protein 4B possesses a dual role in RNA replication and virus production // *PLoS Pathog.* – 2014. – Vol. 10, № 10. – P. e1004501. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004501.
34. Gundamaraju R., Lu W., Manikam R. CHCHD2: The Power House's Potential Prognostic Factor for Cancer? // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – № 8. – P. 620816. DOI: 10.3389/fcell.2020.620816.
35. Guntaka R. V., Padala M. K. Interaction of hepatitis C viral proteins with cellular oncoproteins in the induction of liver cancer // *ISRN Virology.* – 2014. – № 3. – P. 1-11. DOI: 10.1155/2014/351407.
36. Heredia-Torres T. G., Rincón-Sánchez A. R., Lozano-Sepúlveda S. A., et al. Unraveling the Molecular Mechanisms Involved in HCV-Induced Carcinogenesis // *Viruses.* – 2022. – Vol. 14, № 12. – P. 2762. DOI: 10.3390/v14122762.
37. Horie C., Iwahana H., Horie T., et al. Detection of different quasispecies of hepatitis C virus core region in cancerous and noncancerous lesions // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – № 218. – P. 674–681.
38. Hu Z., Muroyama R., Kowatari N., et al. Characteristic mutations in hepatitis C virus core gene related to the occurrence of hepatocellular carcinoma // *Cancer Sci.* – 2009. – Vol. 100, № 12. – P. 2465-2468. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01338.x.
39. Irshad M., Gupta P., Irshad K. Molecular basis of hepatocellular carcinoma induced by hepatitis C virus infection // *World J Hepatol.* – 2017. – Vol. 9, № 36. – P. 1305-1314. DOI: 10.4254/wjh.v9.i36.1305.
40. Irshad M., Gupta P., Irshad K. Molecular basis of hepatocellular carcinoma induced by hepatitis C virus infection // *World J Hepatol.* – 2017. – Vol. 9, № 36. – P. 1305-1314. DOI: 10.4254/wjh.v9.i36.1305.
41. Jaspe R. C., Sulbarán Y. F., Sulbarán M. Z., et al. Prevalence of amino acid mutations in hepatitis C virus core and NS5B regions among Venezuelan viral isolates and comparison with worldwide isolates // *Virol J.* – 2012. – № 9. – P. 214. DOI: 10.1186/1743-422X-9-214.
42. Kang S. M., Park J. Y., Han H. J., et al. Hepatitis C Virus Nonstructural Protein 5A Interacts with Immunomodulatory Kinase IKK ϵ to Negatively Regulate Innate Antiviral Immunity // *Mol Cells.* – 2022. – Vol. 45, № 10. – P. 702-717. DOI: 10.14348/molcells.2022.0018.
43. Kanwal F., Kramer J., Asch S. M., et al. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated with Direct-acting Antiviral Agents // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 153. – P. 996–1005. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.012.
44. Kanwal F., Kramer J. R., Ilyas J., et al. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis, hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV // *Hepatology.* – 2014. – Vol. 60. – P. 98–105.
45. Kato N. Genome of human hepatitis C virus (HCV): gene organization, sequence diversity, and variation // *Microb Comp Genomics.* – 2000. – Vol. 5, N 3. – P. 129-151. DOI: 10.1089/omi.1.2000.5.129.
46. Khaliq S., Jahan S., Pervaiz A. Sequence variability of HCV Core region: important predictors of HCV induced pathogenesis and viral production // *Infect Genet Evol.* – 2011. – Vol. 11, N 3. – P. 543-556. DOI: 10.1016/j.meegid.2011.01.017.

47. Khera L., Paul C., Kaul R. Hepatitis C Virus E1 protein promotes cell migration and invasion by modulating cellular metastasis suppressor Nm23-H1 // *Virology*. – 2017. – Vol. 506. – P. 110-120. DOI: 10.1016/j.virol.2017.03.014.
48. Kong L., Li S., Yu X., et al. Hepatitis C virus and its protein NS4B activate the cancer-related STAT3 pathway via the endoplasmic reticulum overload response // *Arch Virol*. – 2016. – Vol. 161, N 8. – P. 2149-2159. DOI: 10.1007/s00705-016-2892-x.
49. Kouroumalis E., Tsomidis I., Voumvouraki A. Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma: The Interplay of Apoptosis and Autophagy // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, N 4. – P. 1166. DOI: 10.3390/biomedicines11041166.
50. Kumthip K., Maneekarn N. The role of HCV proteins on treatment outcomes // *Virol J*. – 2015. – Vol. 12. – P. 217. DOI: 10.1186/s12985-015-0450-x.
51. Lee A., Liu S., Wang T. Identification of novel human kinases that suppress hepatitis C virus infection // *J Viral Hepat*. – 2014. – Vol. 21, N 10. – P. 716-726. DOI: 10.1111/jvh.12203.
52. Li H. C., Yang C. H., Lo S. Y. Hepatitis C Viral Replication Complex // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13, N 3. – P. 520. DOI: 10.3390/v13030520.
53. Link T., Iwakuma T. Roles of p53 in extrinsic factor-induced liver carcinogenesis // *Hepatoma Res*. – 2017. – Vol. 3. – P. 95-104. DOI: 10.20517/2394-5079.2017.07.
54. Lusida M. I., Nagano-Fujii M., Nidom C. A., Soetjpto, Handajani R., et al. Correlation between mutations in the interferon sensitivity-determining region of NS5A protein and viral load of hepatitis C virus subtypes 1b, 1c, and 2a // *J Clin Microbiol*. – 2001. – Vol. 39, N 11. – P. 3858-3864. DOI: 10.1128/JCM.39.11.3858-3864.2001.
55. Mahmoudvand S., Shokri S., Taherkhani R., Farshadpour F. Hepatitis C virus core protein modulates several signaling pathways involved in hepatocellular carcinoma // *World J Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 25, N 1. – P. 42-58. DOI: 10.3748/wjg.v25.i1.42.
56. Mani H., Yen J. H., Hsu H. J., et al. Hepatitis C virus core protein: Not just a nucleocapsid building block, but an immunity and inflammation modulator // *Tzu Chi Med J*. – 2021. – Vol. 34, N 2. – P. 139-147. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_97_21.
57. Miura M., Maekawa S., Takano S., et al. Deep-sequencing analysis of the association between the quasispecies nature of the hepatitis C virus core region and disease progression // *J Virol*. – 2013. – Vol. 87, N 23. – P. 12541-12551. DOI: 10.1128/JVI.00826-13.
58. Moreira J. P., Malta F. de M., Diniz M. A., et al. Interferon lambda and hepatitis C virus core protein polymorphisms associated with liver cancer // *Virology*. – 2016. – Vol. 493. – P. 136-141. DOI: 10.1016/j.virol.2016.03.008.
59. Nakamoto S., Kanda T., Wu S., et al. Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20, N 11. – P. 2902-2912. DOI: 10.3748/wjg.v20.i11.2902.
60. Ogata F., Akuta N., Kobayashi M., et al. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region predict hepatocarcinogenesis following eradication of HCV RNA by all-oral direct-acting antiviral regimens // *J Med Virol*. – 2018. – Vol. 90, N 6. – P. 1087-1093. DOI: 10.1002/jmv.25047.
61. Otsuka M., Kato N., Taniguchi H., et al. Hepatitis C virus core protein inhibits apoptosis via enhanced Bcl-xL expression // *Virology*. – 2002. – Vol. 296, N 1. – P. 84-93. DOI: 10.1006/viro.2002.1371.
62. Paolucci S., Fiorina L., Mariani B., et al. Naturally occurring resistance mutations to inhibitors of HCV NS5A region and NS5B polymerase in DAA treatment-naïve patients // *Virol J*. – 2013. – Vol. 10. – P. 355. DOI: 10.1186/1743-422X-10-355.
63. Paul D., Madan V., Ramirez O., et al. Glycine Zipper Motifs in Hepatitis C Virus Nonstructural Protein 4B Are Required for the Establishment of Viral Replication Organelles // *J Virol*. – 2018. – Vol. 92, N 4. – P. e01890-17. DOI: 10.1128/JVI.01890-17.
64. Pérez, P.S., Di Lello, F.A., Mullen, E.G., et al. Compartmentalization of hepatitis C virus variants in patients with hepatocellular carcinoma // *Mol Carcinog*. – 2017- Vol. 56, N 2. – P. 371-380. doi:10.1002/mc.22500.
65. Pillaiyar T., Namasivayam V., Manickam M. Macrocyclic Hepatitis C Virus NS3/4A Protease Inhibitors: An Overview of Medicinal Chemistry // *Curr Med Chem*. – 2016. – Vol. 23, N 29. – P. 3404-3447. doi:10.2174/0929867323666160510122525.
66. Sato, Y., Kato, J., Takimoto, R., et al. Hepatitis C virus core protein promotes proliferation of human hepatoma cells through enhancement of transforming growth factor alpha expression via activation of nuclear factor-kappa B // *Gut*. – 2006. – Vol. 55, N 12. – P. 1801-1808. doi:10.1136/gut.2005.070417.
67. Shenge J.A., Odaibo G.N., Olaleye D.O. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus among HIV/HCV co-infected patients in Nigeria // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, N 2. – e0210724. doi:10.1371/journal.pone.0210724.

68. Shih C.M., Chen C.M., Chen S.Y., Lee Y.H. Modulation of the trans-suppression activity of hepatitis C virus core protein by phosphorylation // *J Virol.* – 1995. – Vol. 69, N 2. – P.1160-1171. doi:10.1128/JVI.69.2.1160-1171.1995.
69. Singal A.G., El-Serag H.B. Hepatocellular Carcinoma from Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice // *Clin. Gastroenterol.Hepatol.* – 2015. – N 13. – P. 2140–2151. doi:10.1016/j.cgh.2015.08.014.
70. Sobesky, R., Feray, C., Rimlinger, F., et al. Distinct hepatitis C virus core and F protein quasispecies in tumoral and nontumoral hepatocytes isolated via microdissection // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46, N 6. – P. 1704-1712. doi:10.1002/hep.21898.
71. Song, R., Yang, B., Gao, X., et al. Cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein transcriptionally regulates CHCHD2 associated with the molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma // *Mol Med Rep.* – 2015. – Vol. 11, N 6. P. 4053-4062. doi:10.3892/mmr.2015.3256.
72. Sukowati C.H., El-Khobar K.E., le S.I., et al. Significance of hepatitis virus infection in the oncogenic initiation of hepatocellular carcinoma // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, N 4. – P. 1497-1512. doi:10.3748/wjg.v22.i4.1497.
73. Tan Y., Li Y. HCV core protein promotes hepatocyte proliferation and chemoresistance by inhibiting NR4A1 // *Biochem Biophys Res Commun.* -2015. – Vol. 466, N 3. P. 592-598. doi:10.1016/j.bbrc.2015.09.091.
74. Tanaka M., Nagano-Fujii M., Deng L., et al. Single-point mutations of hepatitis C virus NS3 that impair p53 interaction and anti-apoptotic activity of NS3 // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2006. – Vol. 340, N 3. – P. 792-799. doi:10.1016/j.bbrc.2005.12.076.
75. Torrents de la Peña, A., Sliepen, K., Eshun-Wilson, L., et al. Structure of the hepatitis C virus E1E2 glycoprotein complex // *Science.* – 2022. – Vol. 378, N 6617. – P. 263-269. doi:10.1126/science.abn9884.
76. Valenti L., Pulixi E., La Spina S. IL28B, HCV core mutations, and hepatocellular carcinoma: does host genetic make-up shape viral evolution in response to immunity? // *Hepatol Int.* – 2012. – Vol. 6, N 1. P. 356-359. doi:10.1007/s12072-011-9327-2.
77. Vallet, S., Gouriou, S., Nkontchou, G., et al. Is hepatitis C virus NS3 protease quasispecies heterogeneity predictive of progression from cirrhosis to hepatocellular carcinoma? // *J Viral Hepat.* – 2007. – Vol. 14, N 2. P. 96-106. doi:10.1111/j.1365-2893.2006.00773.x.
78. van der Meer, A.J., Veldt, B.J., Feld, J.J., et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308, N 24. – P. 2584-2593. doi:10.1001/jama.2012.144878.
79. Waggoner S.N., Hall C.H., Hahn Y.S. HCV core protein interaction with gC1q receptor inhibits Th1 differentiation of CD4+ T cells via suppression of dendritic cell IL-12 production // *J Leukoc Biol.* – 2007. – Vol. 82, N 6. – P. 1407-1419. doi:10.1189/jlb.0507268.
80. Wandrer F., Han B., Liebig S., et al. Senescence mirrors the extent of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection // *Aliment. Pharmacol.Ther.* – 2018. – N 48. – P. 270–280.
81. Wong M.T, Chen S.S. Emerging roles of interferon-stimulated genes in the innate immune response to hepatitis C virus infection // *Cell Mol Immunol.* – 2016. – Vol. 13, N 1. – P. 11-35. doi:10.1038/cmi.2014.127.
82. Wu, S., Yuan, H., Fan, H., et al. Evolutionary characteristics and immune mutation of hepatitis C virus genotype 1b among intravenous drug users in mainland, China // *J Viral Hepat.* – 2022. – Vol. 29, N 3. – P. 209-217. doi:10.1111/jvh.13647.
83. Xu L., Xu Y., Zhang F., et al. Immunological pathways in viral hepatitis-induced hepato-cellular carcinoma // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2024. – Vol. 53, N 1. – P. 64-72. doi:10.3724/zdxbyxb-2023-0481.
84. Zhang, X., Ryu, S.H., Xu, Y., et al. The Core/E1 domain of hepatitis C virus genotype 4a in Egypt does not contain viral mutations or strains specific for hepatocellular carcinoma // *J Clin Virol.* – 2011. – Vol. 52, N 4. – P. 333-338. doi:10.1016/j.jcv.2011.08.022.
85. Zheng F., Li N., Xu Y., et al. Adaptive mutations promote hepatitis C virus assembly by accelerating core translocation to the endoplasmic reticulum // *J Biol Chem.* – 2021. – N 296. 100018. doi:10.1074/jbc.RA120.016010.

Сведения об ответственном авторе:

Базыкина Елена Анатольевна – научный сотрудник ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора (680000, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2), Хабаровск, Россия, +7 (4212) 46-18-54, adm@hniiet.ru, ORCID: 0000-0002-5695-6752.