

28. Stainton 2006. Individualised funding: cost and resource issues. – 2008, June 1 // http://www.communitylivingbc.ca/what_we_do/innovation/pdf/Brief_International_Research_Summary.pdf.

29. Stainton T., Boyce S. 'I Have Got My Life Back': User's Experience of Direct Payments // Disability and Society. - 2004. - Vol. 19, №5. – P. 443-454

30. Dawson C. Independent Successes: Implementing Direct Payments. - New York: Joseph Rowntree Foundation, 2000. – 4 p.

31. Stainton T., Boyce S. An Evaluation of Cardiff and the Vale Independent Living Scheme and the Implementation of Direct Payments. - Cardiff: Wales Office of Research and Development in Health and Social Care, 2002. – 52 p.

Тұжырым

ҚАЗАҚСТАН ЖӘНЕ ШЕТЕЛДЕ МҮГЕДЕК БАЛАЛАРДЫ ТӘРБИЕЛЕЙТІН ЖАҢҰЯЛАРҒА ҚАРЖЫЛЫҚ ЖӘРДЕМ КӨРСЕТУ

(Әдебиетті шолу)

Т.Қ. Рақыпбеков, А.М. Елисинова, Ю.М. Семенова, Н.М. Елисинова, А.Ж. Қодашева

Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті

Бүгінгі күні Қазақстанда мүгедек балаларға және олардың жаңұяларына әлеуметтік төлеулер жүйесі блок-қаржыландыру түрінде, бұл жерде әрбір төлемалушы өзінің қажеттілігіне қарамастан ақшаны шектеулі түрде ғана алады. Блок-қаржыландыруға альтернатива ретінде, бір қатар шетелдерде: Австралияда, Ұлыбританияда, АҚШ және Канадада жеке-қаржыландыру қолданылады.

Негізгі сөздер: мүгедек бала, блок-қаржыландыру, жеке-қаржыландыру, жәрдемақы.

Summary

FINANCIAL SUPPORT TO FAMILIES RAISING CHILDREN WITH DISABILITIES IN KAZAKHSTAN AND OVERSEAS

(Literature review)

T.K. Rakhypbekov, A.M. Yelissinova, Y.M. Semenova, N.M. Yelissinova, A.Zh. Kodashева

Semey State Medical University

At present, in Kazakhstan financial support to the children with disabilities and their families is provided by means of block-funding, in which all recipients get fixed amount of money regardless their needs. As an alternative to block-funding, a range of developed nations (Australia, UK, USA and Canada) introduced the individual budgeting of disability.

Key words: child with disability, block-funding, individual funding, social support.

УДК 616.36 – 006 – 002 – 616 - 056.71

М.Р. Масабаева, Н.Е. Ауқенов, С.Ю. Копашева, Н.Р. Баркибаева, Е.М. Смаил, М.О. Хамитова

Государственный медицинский университет города Семей

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С (Обзор литературы)

Резюме

Вирусные гепатиты являются одной из значимых проблем гепатологии в мире. Хронические вирусные гепатиты, как известно, проявляют высокую склонность к трансформации в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. В настоящей обзорной статье рассматриваются вопросы прогнозирования трансформации вирусного гепатита В и С в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Ключевые слова: вирусный гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, полиморфизмы генов, цитокнины.

Хронические гепатиты (ХГ) представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Актуальность обусловлена этиологическим разнообразием, высоким уровнем заболеваемости, смертности, повсеместным распространением гепатотропных вирусов.

Наиболее сложную проблему представляют хронические вирусные гепатиты, обусловленные парентальными формами передачи, вследствие высокой степени хронизации и перехода процесса в конечные стадии патологического процесса - цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному [1]. Частота хронических форм вирусных гепатитов в 5-6 раз превышает острые формы [2]. Хронические вирусные гепатиты широко

распространены среди населения всего земного шара. В настоящее время во всем мире насчитывается 350 миллионов человек с хронической формой вирусного гепатита В, из этого числа больных у 15-25% ожидается летальный исход от гепатоцеллюлярной карциномы или цирроза печени, что составляет в среднем 750000 смертельных исходов в год [3-5]. Маркеры вирусного гепатита В определяются среди населения от 4% - в странах с низкой эндемичностью (Северная Америка, Западная Европа и Австралия), и до 95% - в странах с высокой эндемичностью (Азия, Африка, Латинская Америка) [6-8]. Исход гепатита зависит от возраста, вероятность хронизации инфекции выше у лиц, инфицированных в молодом возрасте. Около 3% населения земного

шара инфицированы вирусом гепатита С, что составляет почти 170 миллионов человек. Хронический вирусный гепатит С через 20 лет от начала инфицирования в 20% случаев приводит к циррозу печени [9-11].

Высокая инфицированность населения вирусом гепатита В - HBV (около двух млрд. человек) и вирусом гепатита С - HCV (около 500 млн. человек) делает чрезвычайно высоким риск развития хронических гепатитов. Хронический вирусный гепатит В, как исход острого, формируется у 8-10% больных, у 50-80% хронический вирусный гепатит С. Более 1,5 млн. человек в мире ежегодно умирают от заболеваний печени связанных с хроническим вирусным гепатитом В. [12].

Казахстан, как известно по данным ВОЗ, является гиперэндемичным по вирусным гепатитам и входит в число стран с высоким процентом носительства HBs-антигена. В Республике по данным официальной статистики ежегодно 30-50 тыс. человек заболевают вирусными гепатитами. Не менее 25% больных, инфицированных HBV, и 65-75% инфицированных HCV, имеют высокий риск развития хронической патологии и осложнения заболевания таких, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [13].

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является шестой наиболее распространенной из злокачественных новообразований и третьей ведущей причиной смерти, чаще встречающейся у мужчин, во всем мире [14]. Заболеваемость ГЦК не равномерна по всему миру. Наиболее высокая заболеваемость ГЦК наблюдается в Китае, странах Африки, Юго-Восточной и Центральной Азии [15]. Частота развития карциномы постоянно возрастает со второй половины XX века, в связи с увеличением числа больных вирусными гепатитами. Отмечается прогрессивный сдвиг частоты развития ГЦК в сторону молодого возраста [16-19].

На долю гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) приходится до 75-90% первичных новообразований печени. В настоящее время в мировой литературе принята точка зрения о том, что более чем в 80% случаев гепатоцеллюлярной карциномы последняя является результатом воздействия вирусов гепатита В и С [20, 21]. Таким образом, вирусные гепатиты являются основным фактором риска трансформации хронических вирусных заболеваний печени в ГЦК [22-24].

ГЦК представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований с разнообразными молекулярными изменениями. При хроническом вирусном гепатите В возможно развитие гепатоцеллюлярной карциномы без предшествующего цирроза печени в отличие от ГЦК возникшей в следствии гепатита С и других этиологических факторов. Вирусный гепатит В может иметь прямое и косвенное влияние на онкогенность гепатоцитов [25-27]. Прямым доказательством является то, что вирусная ДНК может быть интегрирована в геном гепатоцитов, что приводит к нарушению стабильности хромосомных генов-супрессоров опухолей и активации прото-онкогенов [28,29]. Инфицирование вирусом гепатита В косвенно вызывает повреждение клеток печени посредством клеточного иммунного ответа, в результате канцерогенеза путем содействия гибели клеток, пролиферации и генетических мутаций.

Канцерогенез вирусного гепатита С отличается от связанного с HBV-инфекцией, в основном за счет косвенного воздействия вирусной инфекции. Вирусная ДНК никогда не интегрируется в геном гепатоцитов [30,31], но гепатит С может привести к накоплению генетических аномалий при дегенерации-регенерации. Вирусные

белки ядра в частности, могут помешать внутриклеточным сигнальным путям и взаимодействию с иммунной системой [32,33].

Уникальные молекулярные изменения встречаются при ГЦК, которые могут использоваться для ранней диагностики заболевания. Тем не менее, несколько исследований показали, что генетические изменения в предраковых или диспластических узелках, не обязательно могут быть найденными при ГЦК. Эти генетические различия показывают, что не каждые ранневыявленные геномные поражения являются необходимыми или достаточными для индукции злокачественной трансформации гепатоцитов [34,35]. Таким образом, большинство молекулярных изменений в предраковых поражениях не могут быть пригодны для диагностических целей. Хотя есть несколько генов-кандидатов молекулярных маркеров, которые оказались полезными для ранней гистологической диагностики ГЦК, но эти данные еще не были подтверждены в рутинной диагностике [36-38].

В связи с тем, что ключевую роль в прогрессировании фиброза у больных вирусными гепатитами играют особенности иммунного ответа организма хозяина на патоген, представлялось целесообразным сосредоточить внимание на полиморфизме генов цитокинов. При этом предполагалось включить в группу полиморфизмов, рекомендуемую для исследования при тестировании ДНК больных ХГС, ХГВ с целью прогнозирования течения заболевания, те из них, которые предварительно будут определены как функционально значимые для быстрого развития фиброза [39]. В свете решаемой задачи особый интерес представляют цитокины, участвующие в таких процессах, как воспаление, регенерация гепатоцитов и фиброгенез, типичными представителями которых, в частности, являются IL-1b, IL-6, IL-10 и TGF-b1. Поскольку считается, что до 50% индивидуальных различий в продукции цитокинов обусловлено наличием полиморфизмов (однонуклеотидных замен в пределах гена), закономерно было ожидать, что полиморфизмы, связанные с изменением продукции названных цитокинов, могут модифицировать естественное течение ХГС и служить маркерами прогрессирующего или доброкачественного течения заболевания.

Известно, что полиморфизм в промоторном участке гена IL-1b в положении (-511) с заменой С на Т приводит к увеличению продукции цитокина в экспериментах *in vitro* и обуславливает высокую активность воспалительных реакций [40]. В ряде публикаций показана ассоциация данного полиморфизма с формированием цирроза печени у больных ХГС и развитием гепатоцеллюлярной карциномы [41].

Промоторный регион гена IL-10 содержит три полиморфизма, наиболее изученным из которых является замена G на A в положении (-1082). В ряде исследований было показано, что у лиц с аллелем А в положении (-1082) лимфоциты, стимулированные митогеном, производят меньшее количество противовоспалительного цитокина IL-10 [42], что может приводить к усилению воспалительного процесса и способствовать фиброгенезу [43]. До настоящего времени опубликовано очень мало работ по изучению ассоциации данного полиморфизма с прогрессированием фиброза печени, и только в одном исследовании выявлена тенденция к преобладанию (-1082) AA генотипа у больных с быстрым развитием цирроза печени.

В отношении IL-6 известно, что он является маркером и участником воспалительных процессов, а также

регулирует пролиферацию и апоптоз гепатоцитов, однако достоверных данных, свидетельствующих о влиянии данного цитокина или полиморфизмов его гена на течение вирусных гепатитов, в литературе не имеется. Наиболее изученный полиморфизм в гене IL-6 относится к замене G на C по положению (-174) в промоторном регионе. Известно, что при наличии аллеля G в указанной позиции продукция IL-6 после стимуляции липополисахаридом (ЛПС) увеличивается значительно сильнее по сравнению с начальным уровнем, чем в случае аллеля C. Кроме того, в некоторых работах приводятся данные, указывающие на то, что (-174) G/C полиморфизм в гене IL-6 коррелирует с индексом массы тела и развитием сахарного диабета 2 типа [44].

Вывод

Снизить риск развития осложнений хронических вирусных гепатитов и увеличить выживаемость больных можно путем исследования полиморфизма генов цитокина у больных ХГС, ХГВ с целью прогнозирования течения заболевания и быстрого развития осложнений.

Литература:

1. Усманова Н.Р. Клинико-лабораторные особенности и сравнительная оценка ущерба здоровью населения Кыргызстана от хронических поражений печени: дис. ... канд. мед.наук: 14.00.05:
2. Русских А.В. Современные методы диагностики вирусных гепатитов. Архив журнала Фарматека, - 2013. - №14.
3. HuZ., LiuY., ZhaiX., DaiJ., JinG., et al. New loci associated with chronic hepatitis B virus infection in Han Chinese. *Nat Genet.* 2013 Dec; 45(12): 1499-503. doi: 10.1038/ng.2809. E pub 2013 Oct 27.
4. Li S., Deng Y., Chen Z.P., Huang S., Liao X.C., Lin L.W., et al. Genetic polymorphism of interleukin-16 influences susceptibility to HBV-related hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Infection, Genetics and Evolution* 2011 Dec; 11 (8): 2083-8. DOI: 10.1016/j.meegid.2011.09.025. Epub 2011 12.
5. Курманова К.Б., 1997г.; Соринсон С.Н., 1998г.; Огай Е.А., 2003 г.; Учайкин В.Ф., 2003г. Особенности клинического течения хронических парентеральных вирусных гепатитов (В и С) у детей из закрытых детских учреждений. Совершенствование методов лечения.
6. Рачковский М.И., Белобородова Э.И., Белобородова Е.В. и др. Клинические аспекты прогрессирования циррозов печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5, Приложение № 30. – С. 93.
7. Самоходская Л.М., Игнатова Т.М., Абдуллаев С.М., Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом. // РЖГГК. - 2007. - Т.17. - №2. - С.50-56.
8. Mc Glynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:3–
9. Rioux KP, Sharkey KA, Wallace JL, Swain MG. Hepatic mucosal mast cell hyperplasia in rats with secondary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1996; 23: 888–895
10. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17. – №. 5. – С. 16-24.
11. Mc Glynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:3–
12. Подымова С.Д., Азов А.Г. Вирусные гепатиты у пожилых пациентов. Особенности эпидемиологии, клинической картины, профилактики и лечения // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 2001. – №. 1. – С. 3-4.
13. Richardson M.M., Powell E.E., Barrie H.D. et al. A combination of genetic polymorphisms increases the risk of progressive disease in chronic hepatitis C // *J. Med. Genet.* – 2005. – Vol. 42, N 7. – P. 45.
14. Waly Raphael S., Yangde Z., Yuxiang C. Hepatocellular carcinoma: focus on different aspects of management // *ISRN Oncol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–12.
15. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 Suppl 1: S5-10.
16. Mc Glynn KA and London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 3-23.
17. Motola-Kuba D, Zamora-Valdes D, Uribe M and Mendez-Sanchez N. Hepatocellular carcinoma. An overview. *Ann Hepatol* 2006; 5: 16-24.
18. Durr R and Caselmann WH. Carcinogenesis of primary liver malignancies. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 154-161.
19. El-Serag HB and Mason AC. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3227-3230.
20. Zhang J.Y. The research progress of the relationship between hepatitis B, C infection and hepatocellular carcinoma. *Research and Practice in Viral Liver Diseases / Eds. J.Y. Zhang, P.Y. Zheng, Y. Zhang. Chinese. Science and Technology. Press.* 1995. P. 148–167.
21. Э.И. Белобородова, Л.Е. Дунаева, Е.В. Белобородова, И.А. Гончарова, В.П. Пузырёв, М.Б. Фрейдин. Клинико-морфологические особенности течения хронических вирусных гепатитов в зависимости от иммуногенетического статуса больных. // РЖГГК. - 2007. - Т.17. - №3. - С.46-51.
22. З.А. Исламбекова Принципы ранней диагностики рака печени, ассоциированного с хроническим гепатитом В и С. // Сибирский онкологический журнал. 2009. №1- С. 31.
23. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Стукова Н.Ю. Гепатоцеллюлярная карцинома: взгляд врача общей практики // *Consilium medicum.* – 2011. – № 1 (Прил. Гастроэнтерология). – С. 38–41.
24. Waly Raphael S., Yangde Z., Yuxiang C. Hepatocellular carcinoma: focus on different aspects of management // *ISRN Oncol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–12.
25. Paterlini-Brechot P, Vona G and Brechot C. Circulating tumorous cells in patients with hepatocellular carcinoma. Clinical impact and future directions. *Semin Cancer Biol* 2000; 10: 241-249.
26. Brechot C, Gozuacik D, Murakami Y and Paterlini-Brechot P. Molecular bases for the development of hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC). *Semin Cancer Biol* 2000; 10: 211-231.
27. Gozuacik D, Murakami Y, Saigo K, Chami M, Mugnier C, Lagorce D, Okanoue T, Urashima T, Brechot C and Paterlini-Brechot P. Identification of human cancer-related genes by naturally occurring Hepatitis B Virus DNA tagging. *Oncogene* 2001; 20: 6233-6240.
28. Benn J and Schneider RJ. Hepatitis B virus HBx protein activates Ras-GTP complex formation and estab-

lishes a Ras, Raf, MAP kinase signaling cascade. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91: 10350-10354.

29. Su F and Schneider RJ. Hepatitis B virus HBx protein activates transcription factor NF-kappa B by acting on multiple cytoplasmic inhibitors of rel-related proteins. J Virol 1996; 70: 4558-4566.

30. Terradillos O, Billet O, Renard CA, Levy R, Molina T, Briand P and Buendia MA. The hepatitis B virus X gene potentiates c-myc-induced liver oncogenesis in transgenic mice. Oncogene 1997; 14: 395-404.

31. Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, МГУ им. М.В. Ломоносова. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов В и С, 2013.

32. Chen CM, You LR, Hwang L Hand, Lee YH. Direct interaction of hepatitis C virus core protein with the cellular lymphotoxin-beta receptor modulates the signal pathway of the lymphotoxin-beta receptor. J Virol 1997; 71: 9417-9426.

33. Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ and Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. Oncogene 2003; 22: 5093-5107.

34. Staib F, Hussain SP, Hofseth LJ, Wang XW and Harris CC. TP53 and liver carcinogenesis. Hum Mutat 2003; 21: 201-216.

35. Roncalli M, Bianchi P, Grimaldi GC, Ricci D, Laghi L, Maggioni M, Opocher E, Borzio M and Coggi G. Fractional allelic loss in non-end-stage cirrhosis: correlations with hepatocellular carcinoma development during follow-up. Hepatology 2000; 31: 846-850.

36. Sakamoto M, Mori T, Masugi Y, Effendi K, Rie I and Du W. Candidate molecular markers for histological diagnosis of early hepatocellular carcinoma. Intervirology 2008; 51 Suppl 1: 42-45.

37. Natoli G, Avantaggiati ML, Chirillo P, Costanzo A, Artini M, Balsano C and Levrero M. Induction of the DNA-

binding activity of c-jun/c-fos heterodimers by the hepatitis B virus transactivator X. Mol Cell Biol 1994; 14: 989-998.

38. Рачковский М.И., Белобородова Э.И., Белобородова Е.В. и др. Клинические аспекты прогрессирования циррозов печени / М.И. Рачковский, Э.И. Белобородова, Е.В. Белобородова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5, Приложение № 30. – С. 93.

39. Павлов Ч. С., Ивашкин В. Т. Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5. – С. 16-24.

40. Бурневич Э. и др. Современные представления о гепатоцеллюлярной карциноме // Врач. – 2011. – № 12.

41. Bahr MJ, el Menuawy M, Boeker KHW, Musholt PB, Manns MP, Lichtinghagen R. Cytokine gene polymorphisms and the susceptibility to liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Liver Int 2003; 23: 420-425.

42. Tanaka Y, Furuta T, Suzuki S, Orito E, Yeo AET, Hirashima N, Sugauchi F, et al. The impact of interleukin-1 beta polymorphism on development of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma in Japan. J Infect Dis. 2003 (in press).

43. Lio D, Scola L, Crivello A, Colonna-Romano G, Candore G, Bonafé M, Cavallone L, Marchegiani F, Olivieri F, Franceschi C, Caruso C (2003) Inflammation, genetics, and longevity: further studies on the protective effects in men of IL-10 -1082 promoter SNP and its interaction with TNF-alpha -308 promoter SNP. Journal of medical genetics 40: 296-9.

44. Wang SC, Ohata M, Schrum L, Rippe RA, Tsukamoto H (1998) Expression of interleukin-10 by in vitro and in vivo activated hepatic stellate cells. J Biol Chem 273: 302-308.

Тұжырым

В ЖӘНЕ С ВИРУСТЫ ГЕПАТИТТЕРДІҢ АСҚЫНУЫНЫҢ МОЛЕКУЛЯРЛЫҚ ГЕНЕТИКАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІ

(Әдеби шолуы)

М.Р. Масабаева, Н.Е. Ауқенов, С.Ю. Копашева, Н.Р. Баркибаева, Е.М. Смаил, М.О. Хамитова

Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті

Вирусты гепатиттері әлемдегі гепатологияның маңызды мәселелерінің бірі болып табылады. Созылмалы вирусты гепатиттер бауыр циррозы мен гепатоцеллюлярлы карциномаға өтуіне жоғары бейімділік көрсететіні жұртқа мәлім. Алайда ол жиі сәтсіздікке ұшырап, қосымша, әрі терең зерттеулерді талап етеді. Осы шолу мақаласында В және С вирусты гепатиттерінің бауыр циррозы мен гепатоцеллюлярлы карциномаға өту болжамына қатысты сұрақтар қарастырылмақ.

Негізгі сөздер: вирусты гепатиттер, бауыр циррозы, гепатоцеллюлярлы карцинома.

Summary

MOLECULAR GENETIC MECHANISMS OF DEVELOPING COMPLICATIONS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C

(Literature review)

M. Massabayeva, N. Aukenov, S. Kopasheva, N. Barkibayeva, E. Smail, M. Khamitova

Semey State Medical University

Viral hepatitis is one of the serious problems of Hepatology in the world. Chronic viral hepatitis known to exhibit a higher susceptibility to transformation into cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In this review article is examine the issues of predicting the transformation of viral hepatitis B and C into liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Key words: viral hepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, polymorphisms of genes, cytokines.