

УЛУЧШЕНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С НА
ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ IL-10 (G-1082A)
И TNF-A (G-308A)

ХАЙРУЛЛАЕВА Д. Х.

Ташкентский государственный медицинский университет

город Ташкент; Узбекистан.

Abstract

This article demonstrates that IL-10 (–1082 G/A) and TNF- α (–308 G/A) gene polymorphisms are significantly associated with susceptibility to chronic viral hepatitis C and its progression. The analysis showed that for both genes, the AA genotype and A allele were significantly more frequent in patients compared to the control group, confirming their role as risk factors for the development of chronic viral hepatitis C. Conversely, the GG genotype and G allele were more common in the control group, indicating their protective effect against the disease. Additionally, the genotype distributions of IL-10 and TNF- α in both patients and controls were in accordance with Hardy–Weinberg equilibrium, supporting the genetic representativeness of the study sample.

Keywords: chronic viral hepatitis C, gene, polymorphism, genotype, disease

Аннотация

В данной статье показано, что полиморфизмы генов IL-10 (–1082 G/A) и TNF- α (–308 G/A) значительно связаны с восприимчивостью к хроническому вирусному гепатиту С и его прогрессированием. Анализ показал, что для обоих генов генотип AA и аллель А встречаются у пациентов значительно чаще по сравнению с контрольной группой, что

подтверждает их роль в качестве факторов риска развития хронического вирусного гепатита С. Напротив, генотип GG и аллель G встречались чаще в контрольной группе, указывая на их защитный эффект против заболевания. Кроме того, распределение генотипов IL-10 и TNF- α как у пациентов, так и у контрольной группы соответствовало равновесию Харди–Вайнберга, что подтверждает генетическую репрезентативность выборки исследования.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, ген, полиморфизм, генотип, заболевание.

Аннотация

Ушбу мақола шуни кўрсатадики, ИЛ-10 (-1082 Г/А) ва Тнф-ДК (-308 Г/А) ген полиморфизмлари сурункали вирусли гепатит С га мойиллик ва унинг ривожланиши билан сезиларли даражада боғлиқ. Таҳлил шуни кўрсатдики, иккала ген учун ҳам АА генотиби ва а аллели беморларда назорат гуруҳига қараганда анча кенг тарқалган бўлиб, бу уларнинг сурункали вирусли гепатит С ривожланиши учун хавф омиллари сифатидаги ролини тасдиқлайди, аксинча, ГГ генотиби ва Г аллели назорат гуруҳида кўпроқ учрайди, уларнинг касалликдан ҳимоя таъсирини кўрсатади. Бундан ташқари, иккала беморда ҳам, назорат гуруҳида ҳам ИЛ-10 ва Тнф-текисот генотипларининг тарқалиши Hardy–Вайнберг мувозанатига тўғри келди, бу тадқиқот намунасининг генетик вакиллигини тасдиқлайди.

Калит сўзлар: сурункали вирусли гепатит С, ген, полиморфизм, генотип, касаллик.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является широко распространённым инфекционным заболеванием как в мире, так и в

Узбекистане, нанося значительный социально-экономический ущерб. По данным Всемирной организации здравоохранения, большая часть лиц, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), прогрессирует в хроническую форму, которая в течение 10–20 лет может привести к циррозу печени, гепатоцеллюлярной карциноме и тяжёлой печёночной недостаточности. Кроме того, инфекция ВГС оказывает длительное влияние на здоровье пациентов и приводит к социально-экономическим последствиям, таким как потеря трудоспособности, рост расходов на медикаменты и затраты, связанные с госпитализацией. Клиническое течение ХВГС и развитие его осложнений зависят не только от вирусологических факторов, но и тесно связаны с иммунным ответом пациента и его генетическими особенностями. В частности, полиморфизмы генов, регулирующих синтез цитокинов, играют важную роль в определении активности воспаления, скорости прогрессирования фиброза и прогноза заболевания. В этом контексте полиморфизмы генов IL-10 (G108A) и TNF- α (G308A) рассматриваются как ключевые генетические маркёры научного и практического значения в патогенезе хронического гепатита С [1,3,4]. Исследования Пауэлла и соавт. (2000) показали, что полиморфизм TNF- α (G308A) связан с более высокой воспалительной активностью и ускоренным развитием фиброза в печёночной ткани. Авторы подчеркнули, что пациенты, несущие аллель А гена TNF- α , имеют более тяжёлое течение заболевания и более высокий риск осложнений. В ХВГС цитокины, такие как IL-10 и TNF- α , играют центральную роль в регуляции иммунного ответа. IL-10 является противовоспалительным цитокином, подавляющим межклеточное воспаление и иммунные реакции. Полиморфизм G108A гена IL-10 может влиять на продукцию IL-10 и его функциональную активность. Полиморфизм G308A гена TNF- α способен изменять уровень цитокина и интенсивность воспаления, тем самым повышая риск повреждения

печёночной ткани, развития фиброза и прогрессирования до цирроза. В клинической практике диагноз хронического гепатита С чаще всего основывается на клинических данных и стандартных лабораторных показателях, что ограничивает возможности раннего выявления заболевания и прогнозирования осложнений. В то же время оценка генетических полиморфизмов позволяет выявить основные механизмы, влияющие на клиническое течение болезни, определить пациентов группы высокого риска на ранней стадии и реализовать индивидуализированные стратегии наблюдения [2,5]. С учётом этих аспектов целью настоящего исследования является оценка ключевых генетических полиморфизмов, определяющих клиническое течение и прогрессирование хронического гепатита С у поражённых пациентов, выявление их связи с лабораторными и клиническими показателями, а также на основе полученных данных — совершенствование ранней диагностики и прогноза заболевания.

Материалы и методы. В настоящем исследовании оценивались связи генетических полиморфизмов (IL-10 (G108A) и TNF- α (G308A)) с клиническими, лабораторными и вирусологическими показателями. Основную группу составили 105 пациентов с подтверждённым диагнозом хронического гепатита С, из которых 58 мужчин и 47 женщин. Возраст пациентов варьировал от 25 до 76 лет, средний возраст составил $49,6 \pm 1,2$ года. Контрольную группу составили 60 здоровых лиц без истории инфицирования вирусом гепатита С, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту: 32 мужчины и 28 женщин, возраст 20–63 года, средний возраст $41,9 \pm 1,1$ года. Исследование проведено с одобрения Этического комитета Бухарского медицинского института. Генетический анализ. ДНК выделялась из периферической крови стандартными методами. Полиморфизмы IL-10 (G108A) и TNF- α (G308A) определялись методом ПЦР–РФЛП. Генотипы классифицировались как варианты GG,

GA и AA. Сравнительный анализ качественных переменных выполнялся с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) или точного теста Фишера. Вычислялись распределения частот генотипов и аллелей, определялись коэффициенты шансов (OR) и относительные риски (RR) с 95% доверительными интервалами. Связь между генетическими полиморфизмами, клиническими признаками и лабораторными показателями оценивалась с помощью коэффициентов корреляции Спирмена или Пирсона. Для прогнозирования осложнений хронического гепатита С проводился логистический регрессионный анализ. Статистическая значимость определялась при $p < 0,05$.

Результаты и анализ. Генетические исследования проводились на образцах ДНК, выделенной из периферической крови. Полиморфизмы генов IL-10 (G108A) и TNF- α (G308A) определялись методом ПЦР–РФЛП. Генотипы классифицировались как варианты GG, GA и AA. Распределение генотипов оценивалось на соответствие равновесию Харди–Вайнберга.

Таблица 1.

Полиморфизм гена IL-10 (–1082 G/A): распределение генотипов у пациентов и в контрольной группе

Генотип	Пациенты	Контрольная	χ^2	p
	CVHC (n=105), группа n (%)	(n=60) n ИЛИ (%)		
GG	34 (32,4)	31 (51,7)	0,44	5,01 <0,05
GA	46 (43,8)	21 (35,0)	1,46	1,12 >0,05

ilmiy –amaliy anjuman

Генотип	Пациенты	Контрольная	n	ИЛИ	χ^2	p
	CVHC (n=105), n (%)	группа (n=60) (%)				
AA	25 (23,8)	8 (13,3)	2,10	3,98	<0,05	

Аллельное распределение:

аллельный CVHC	n (%)	Контрольная	ИЛИ	χ^2	p
		группа n (%)			
G	114 (54,3)	83 (69,2)	0,53	6,12	<0,05
A	96 (45,7)	37 (30,8)	1,88	6,12	<0,05

Эта таблица представляет распределение генотипов полиморфизма гена IL-10 (-1082 G/A) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (n=105) и в группе здоровых контролей (n=60). В группе пациентов частота генотипа GG была значительно ниже по сравнению с контрольной группой (32,4% против 51,7%; ИЛИ = 0,44; $\chi^2 = 5,01$; $p < 0,05$), что указывает на возможный защитный эффект этого генотипа. Напротив, генотип AA был значительно чаще у пациентов, чем у контролей (23,8% против 13,3%; ИЛИ = 2,10; $\chi^2 = 3,98$; $p < 0,05$), что свидетельствует о связи с повышенным риском развития заболевания. Статистически значимых различий между группами по гетерозиготному генотипу GA не наблюдалось ($p > 0,05$).

Анализ аллелей показал, что частота аллеля А была значительно выше у пациентов по сравнению с контрольной группой (45,7% против 30,8%; или = 1,88; $\chi^2 = 6,12$; $<0,05$). В то же время аллель G встречался

реже у пациентов, чем в контрольной группе (54,3% против 69,2%; ИЛИ = 0,53; $p < 0,05$), что подтверждает его потенциальную защитную роль.

Таблица 2.

Полиморфизм гена TNF- α (-308 G/A): распределение генотипов у пациентов и контрольной группы

Генотип	Пациенты	Контрольная			p
	CVHC (n=105), n (%)	группа (n=60) (%)	ИЛИ	χ^2	
GG	41 (39,0)	35 (58,3)	0,46	5,21	<0,05
GA	44 (41,9)	20 (33,3)	1,54	1,08	>0,05
AA	20 (19,1)	5 (8,4)	2,36	4,44	<0,05

Аллельное распределение:

аллельный CVHC n (%)	Контрольная группа n (%)	ИЛИ	χ^2	p	
G	126 (60,0)	90 (75,0)	0,50	6,34	<0,05
A	84 (40,0)	30 (25,0)	2,00	6,34	<0,05

Анализ полиморфизма гена TNF- α (-308 G/A) показал, что генотип GG был значительно реже в группе пациентов по сравнению с контрольной группой (39,0% против 58,3%; ИЛИ= 0,46; $\chi^2 = 5,21$; $p < 0,05$). Напротив, генотип AA был значительно чаще у пациентов, чем у контрольной группы (19,1% против 8,4%; ИЛИ= 2,36; $\chi^2 = 4,44$; $p < 0,05$), что указывает на его связь с повышенной восприимчивостью к

заболеванию. Статистически значимых различий между группами по генотипу GA не наблюдалось ($p > 0,05$).

Аллельный анализ показал, что частота аллеля А была достоверно выше у пациентов по сравнению с контрольной группой (40,0% против 25,0%; OR = 2,00; $\chi^2 = 6,34$; $p < 0,05$). В то же время частота аллеля G у пациентов была ниже, чем в контрольной группе (60,0% против 75,0%; OR = 0,50; $p < 0,05$), что указывает на его протективную (защитную) роль.

Таблица 3.

Равновесие Харди–Вайнберга (HWE)

ГЕН	Группа	χ^2 (HWE)	p	Вывод
IL-10 (-1082 G/A)	CVHC	1,41	>0,05	suitable
IL-10 (-1082 G/A)	Control	0,92	>0,05	suitable
TNF- α (-308 G/A)	CVHC	1,69	>0,05	suitable
TNF- α (-308 G/A)	Control	0,88	>0,05	suitable

В таблице 3 представлено соответствие полиморфизмов генов IL-10 (-1082 G/A) и TNF- α (-308 G/A) равновесию Харди–Вайнберга в группах пациентов и контроля. Согласно полученным результатам, значения χ^2 (HWE) для обоих генных полиморфизмов ни в одной из групп не превышали порог статистической значимости ($p > 0,05$). Это свидетельствует о соответствии распределения генотипов случайным популяционным ожиданиям и подтверждает генетическую репрезентативность исследуемой выборки.

В заключение результаты настоящего исследования демонстрируют, что полиморфизмы генов IL-10 (-1082 G/A) и TNF- α (-308 G/A) достоверно ассоциированы с предрасположенностью к хроническому вирусному гепатиту С и его прогрессированием. Анализ показал, что для обоих генов генотип AA и аллель А значительно чаще встречались у пациентов по сравнению с контрольной группой, что позволяет рассматривать их как факторы риска развития хронического вирусного гепатита С ($p < 0,05$). В то же время генотип GG и аллель G чаще выявлялись в контрольной группе, подтверждая их защитную роль в отношении данного заболевания.

Кроме того, распределение генотипов IL-10 и TNF- α как в группе пациентов, так и в контрольной группе соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$), что свидетельствует о генетической репрезентативности исследуемой выборки и надёжности полученных результатов.

Оценка генных полиморфизмов IL-10 (-1082 G/A) и TNF- α (-308 G/A) играет важную роль в ранней диагностике хронического вирусного гепатита С, прогнозировании индивидуального риска и разработке персонализированных стратегий лечения, а также представляет собой перспективное направление для внедрения в клиническую практику.

Литература

1. Абдуллаев А.А., Саидова М.Р. Хронический вирусный гепатит С: клинические особенности, диагностика и принципы лечения. Medical Journal. Ташкент, 2021.

2. Икрамов Ш.Х., Хамидова З.А. Биохимические маркеры и методы оценки фиброза при инфекции вирусного гепатита С. *Journal of Medical Science*, 2020.
3. Baur S.A., Ades P.A. Инфекция вируса гепатита С и прогрессирование заболеваний печени. *Journal of Hepatology*. 2021. Т. 74, № 1. С. 123–134.
4. Cavalcante L.P. и соавт. Полиморфизмы гена IL-10 и предрасположенность к хроническому гепатиту С: метаанализ. *Hepatology International*. 2020. Т. 14, № 3. С. 345–356.
5. Chen J. и соавт. Роль полиморфизмов генов цитокинов при инфекции вируса гепатита С. *Clinical and Experimental Medicine*. 2020. Т. 20, № 2. С. 123–134.