



УДК 616.36–002–022:578.891+616.345–002.44]–078.33

## ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА И ПОЛИМОРФИЗМА ЕГО ГЕНА (RS1800629) НА ТЯЖЕСТЬ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА И ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

<sup>1</sup>Булатова И.А., <sup>1</sup>Третьякова Ю.И., <sup>1</sup>Щёктова А.П., <sup>1</sup>Щёкотов В.В., <sup>2</sup>Кривцов А.В., <sup>1</sup>Насибуллина Н.И.

<sup>1</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пермь),

<sup>2</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения Роспотребнадзора (Пермь),

## THE INFLUENCE OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA AND POLYMORPHISM OF ITS GENE (RS1800629) ON THE SEVERITY AND PROGRESSION OF CHRONIC HEPATITIS AND ULCERATIVE COLITIS

<sup>1</sup>Bulatova I.A., <sup>1</sup>Tretyakova Y.I., <sup>1</sup>Shchekotova A.P., <sup>1</sup>Shchekotov V.V., <sup>2</sup>Krivtsov A.V., <sup>1</sup>Nasibullina N.I.

<sup>1</sup>State Educational Institution of Higher Professional Education «Perm State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner» of the Russian Federation Ministry of Health (Perm);

<sup>2</sup>Federal Research Center of preventive health management health risk Rospotrebnadzora (Perm)

**Булатова И.А.**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ДПО ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера».

**Третьякова Юлия Игоревна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»;

**Щёктова А.П.**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ДПО ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера».

**Щёкотов В.В.**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера».

**Кривцов А.В.**, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммуно-генетики ФБУН Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения Роспотребнадзора, г. Пермь.

**Насибуллина Н.И.**, заочный аспирант кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера».

**Bulatova I.A.**, candidate of Medical Sciences, assistant professor of the Department of clinical laboratory diagnostics, Perm State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner.

**Tretyakova Yuliya Igorevna**, candidate of Medical Sciences, assistant professor of the department of internal medicine and outpatient therapy, State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner;

**Shchekotova A.P.**, Doctor of Medical Science, professor, head of the department of clinical laboratory diagnostics. Perm State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner.

**Shchekotov V.V.**, Doctor of Medical Science, professor, head of the department of internal medicine and outpatient therapy. Perm State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner.

**Krivtsov A.V.**, MD, candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Immunogenetics of Federal Research Center of preventive health management health risk Rospotrebnadzora.

**Nasibullina N.I.**, post-graduate student of the department of internal medicine and outpatient therapy. Perm State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner.

**Третьякова Юлия Игоревна**  
Tretyakova Yuliya I  
tretyakovay@gmail.com

## Резюме

**Цель исследования.** Изучить влияние выработки фактора некроза опухоли-альфа (TNF $\alpha$ ) и значимость полиморфизма гена TNF $\alpha$ (rs1800629) в прогрессировании хронического гепатита С (ХГС) и язвенного колита (ЯК).

**Материал и методы.** Обследовано 90 больных ХГС, 50 пациентов с ЯК и 50 здоровых доноров. В крови оценивали концентрацию TNF $\alpha$  и полиморфизм гена TNF $\alpha$  в участке rs1800629.

**Результаты.** Уровень TNF $\alpha$  в крови у больных ХГС был повышен по сравнению с группой контроля и коррелировал с выраженностью цитолиза и фиброза ( $r=0,34$ ,  $p=0,02$ ). При медленной скорости формирования фиброза печени TNF $\alpha$  составил 1,5(0,9–2,8) пг/мл, при быстрой скорости — 2,3(1,4–8,2) пг/мл ( $p=0,006$ ). У пациентов с ЯК при 3–4 степени эндоскопической активности выработка TNF $\alpha$  достигала 6,5(1,7–9) пг/мл, что достоверно превышало значения, полученные при 1–2 степени эндоскопической активности при ЯК — 0,25(0–0,8) пг/мл ( $p=0,001$ ). При сравнении встречаемости аллельных вариаций гена TNF $\alpha$  в группах пациентов ХГС с разной скоростью формирования фиброза печени статистически значимых отличий не выявлено. Установлена аллель, ассоциированная с тяжелым прогрессирующим течением ЯК и повышенной выработкой провоспалительного цитокина — аллель риска А гена TNF $\alpha$  и генотип GA, и наоборот, ассоциированные с медленным прогрессированием ЯК — «протективные» аллель G и генотип GG гена TNF $\alpha$ .

**Заключение.** Определение уровня TNF $\alpha$  позволяет оценить тяжесть поражения печени, выраженность и скорость прогрессирования фиброза печени при ХГС, а также тяжесть воспаления в слизистой кишки при ЯК. Наличие аллели А гена TNF $\alpha$ (rs1800629) является предиктором тяжелого течения и прогрессирования ЯК. Определение генетического полиморфизма TNF $\alpha$  у больных ЯК может служить дополнительным фактором для оценки прогноза болезни.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, язвенный колит, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , полиморфизм гена фактора некроза опухоли альфа, фиброз печени.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 9–14

## Summary

**Aim of the study.** To investigate the effect of generation of tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ) and the importance of TNF $\alpha$ (rs1800629) gene polymorphism in the progression of chronic hepatitis C (CHC) and ulcerative colitis (UC).

**Material and methods.** The study involved 90 patients with chronic hepatitis C, 50 patients with UC and 50 healthy donors. The blood concentrations TNF $\alpha$  and TNF $\alpha$  gene polymorphism (rs1800629) were evaluated.

**Results.** TNF $\alpha$  levels in the blood in patients with chronic hepatitis C were increased compared with the control group and correlated with the severity of cytolysis and fibrosis ( $r=0,34$ ,  $p=0,02$ ). At slow speed the formation of liver fibrosis TNF $\alpha$  amounted to 1.5(0.9–2.8) pg/ml, with a fast speed — 2.3(1.4–8.2) pg/ml ( $p=0.006$ ). Patients with UC at 3–4 degrees endoscopic activity production of TNF $\alpha$  reached 6.5(7–9) pg/ml, which was significantly higher than the value obtained at 1–2 degrees endoscopic activity — 0.25(0–0.8) pg/ml ( $p=0.001$ ). The allelic variations of TNF $\alpha$  in groups of patients with CHC at different rates forming LF statistically differences were not found. The allele, associated with severe progressive course of UC and increased production of TNF $\alpha$  — A risk allele and genotype GA TNF $\alpha$ , associated with a slow progression of UC — “protective” G allele and genotype GG TNF $\alpha$  gene were determined.

**Conclusion.** Determining the level of TNF $\alpha$  allows to evaluate the severity of liver disease, heaviness and progression of liver fibrosis speed in CHC, and the severity of inflammation in the intestinal mucosa in UC. The presence of the allele A of TNF $\alpha$ (rs1800629) is a predictor of severe and progression of UC. Determining genetic polymorphism TNF $\alpha$  in patients with UC may be an additional factor to assess the prognosis of the disease.

**Keywords:** chronic hepatitis, ulcerative colitis, tumor necrosis factor alpha, gene polymorphism of tumor necrosis factor- $\alpha$ , liver fibrosis.

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 9–14

## Введение

Хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта в настоящее время занимают одно из ведущих мест в современной гастроэнтерологии. Особое значение придается патологии печени вирусного генеза и воспалительным заболеваниям кишечника. В последние десятилетия инфицированность вирусом гепатита С в мире достигла почти 180 миллионов человек, а распространенность неспецифического язвенного колита (ЯК) колеблется от 5 до 223 больных на 100 тыс. населения [1, 2].

Одним из ведущих механизмов в развитии и прогрессировании обеих нозологических форм

является иммуновоспалительный процесс. Многочисленные факты указывают на наличие тесной взаимосвязи между клиническими характеристиками инфекционного процесса и уровнем продукции молекул цитокинов [3].

В литературных источниках представлены многочисленные данные об изменении уровня различных цитокинов при ХГС. Показано, что нарушение структуры печени с развитием в ней некротических и фибротических изменений связано с уровнем продукции провоспалительных цитокинов — в том числе фактора некроза опухоли-альфа

(TNF- $\alpha$ ) [4, 5, 6, 7, 8]. По мнению некоторых исследователей определение цитокинового статуса при хроническом гепатите играет важную роль для определения прогноза, так как уровень цитокинов отражает интенсивность регенераторных процессов в печени и прогрессирование болезни и даже уровень летальности [9, 10, 11]. Однако, актуальным остается вопрос об информативности определения уровня цитокинов на разных стадиях фиброза печени и прогностическое значение в отношении скорости развития фиброза (СРФ) печени.

При ЯК внимание клиницистов также привлекает дисбаланс цитокинов. Одним из самых мощных индукторов TNF- $\alpha$  считают бактериальные липополисахариды, которые при ЯК находятся в просвете толстой кишки в большом количестве. Проведенные ранее исследования показали, что у 77,8% больных ЯК в период обострения в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) уровень TNF- $\alpha$  повышается [12]. Однако нет однозначных сведений об уровне данного цитокина в сыворотке крови при разной активности процесса у больных ЯК.

Необходимо отметить, что воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта в настоящее время относят к болезням с генетически гетерогенной комплексной предрасположенностью. В последние годы выполнено большое число работ, выявивших ассоциации между вариантами аллелей генов регуляторных молекул воспаления, характером продукции соответствующих белков и предрасположенностью к тем или иным заболеваниям. Знание их роли в патогенезе многих заболеваний позволяет, с одной стороны, прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее течения, с другой стороны, подобрать специфическую терапию для конкретного пациента [13]. Ген *TNF- $\alpha$*  локализуется в 6 хромосоме в регионе класса III главного комплекса гистосовместимости [14]. Известно несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) этого гена, локализованных в основном в промоторной области, наиболее изученным из

которых является полиморфизм  $-308G/A$  промоторной области гена *TNF- $\alpha$*  [15]. Результаты исследований участия полиморфного гена *TNF- $\alpha$*  при гепатите С противоречивы, что может быть связано с разной этнической принадлежностью пациентов, а также различной величиной выборок. По данным мета-анализа, проведенного Chen Y. и Pei J. на основе результатов 12 исследований за период 2004–2007 гг. не было обнаружено значимой ассоциации между полиморфизмом  $-308G/A$  гена *TNF- $\alpha$*  и степенью тяжести, вирусной нагрузкой и частотой самопроизвольной элиминации вируса гепатита С среди всех лиц разных этнических групп [16]. Хотя по данным C.Y. Dai et al. *TNF- $\alpha$*  полиморфизм промотора в позиции  $-308$  коррелирует с тяжестью фиброза и вирусной нагрузкой при ХГС [17]. При исследовании полиморфизма гена *TNF- $\alpha$*  у пациентов с ЯК в сравнении со здоровыми лицами самые высокие статистически значимые изменения наблюдались в положении —  $308G/A$  [18, 19]. По другим данным частота генотипов и аллелей A и G гена *TNF- $\alpha$*  ( $-G308A$ ) в группе пациентов с ЯК не отличалась от популяционной [20].

Таким образом, совокупность высокой социальной и медико-экономической значимости обеих нозологических форм, общность иммуновоспалительного механизма, роль цитокинового статуса в оценке тяжести ХГС и ЯК, а также неоднозначность данных по оценке влияния полиморфизма гена *TNF- $\alpha$*  на прогрессирование поражения печени и кишечника определили цель нашего исследования.

**Цель исследования:** определить уровень провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С в зависимости от скорости развития фиброза печени и пациентов с язвенным колитом в зависимости от степени эндоскопической активности. Оценить функциональную значимость полиморфизма гена *TNF- $\alpha$*  (*rs1800629*) в прогрессировании данных нозологических форм у больных в Пермском крае.

## Материал и методы исследования

В исследование включены 90 пациентов с ХГС в фазе реактивации в возрасте от 18 до 70 лет, в среднем —  $38,3 \pm 10,4$  года, 43 женщины и 47 мужчин. Диагноз ХГС устанавливали на основании комплекса данных клинико-лабораторного и инструментального обследования. Степень фибротических изменений в печени оценивали при помощи эластографии.

Обследовано 50 больных ЯК в фазе обострения в возрасте от 20 до 61 года, в среднем —  $35,38 \pm 11,06$  лет, 26 женщин и 24 мужчины. Диагноз ЯК был установлен на основании данных клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования, включающих ирригографию, ректороманоскопию, колонофиброскопию с биопсией и патологогистологическим исследованием. Степень тяжести ЯК определяли на основании критериев Truelove и Witts (1955 г.), дополненных М.Х. Левитаном; оценивали степень эндоскопической активности (ЭА) и индекс ЭА по B. Rachmilewits (1989 г.).

Аналогичная по половому составу контрольная группа включала 50 практически здоровых лиц в среднем возрасте  $36,3 \pm 7,9$  лет (от 22 до 65 лет), не имеющих заболеваний пищеварительной системы.

Концентрацию TNF- $\alpha$  в сыворотке крови обследуемых лиц измеряли методом ИФА с использованием одноименных наборов российского производства и регистрацией результатов на фотометре, (США). Для выявления полиморфных вариантов маркера *rs1800629* гена *TNF- $\alpha$*  использовали одноименный набор реагентов «SNP-скрин» для определения однонуклеотидных полиморфизмов ДНК человека методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе Real-time «CFX-96» (США). Для определения генотипов указанного гена у пациентов с ХГС, ЯК и здоровых доноров проводилось выделение ДНК из цельной венозной крови, предварительно стабилизированной ЭДТА.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы

Statistica 7.0. Проверку распределения результатов проводили по критерию Колмогорова-Смирнова. Для описания полученных количественных признаков данные при ненормальном распределении представляли в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентилей, при правильном распределении в виде средней ( $M$ )  $\pm$  ошибки средней ( $\sigma$ ). Для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Количественная оценка линейной связи между двумя независимыми величинами определялась с использованием коэффициента

ранговой корреляции по Спирмену и Кендаллу ( $r$ ). Для частотного анализа  $\chi^2$  применялся критерий Фишера. Отношение шансов (OR) определяли как отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет. Определение зависимости между изучаемыми качественными признаками проводилось по таблице сопряженности (кросстабуляции). Сила связи признаков измерялась коэффициентом сопряженности (информативности) Пирсона. Различия между выборками считались достоверными при значении для  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Уровень TNF $\alpha$  в крови у больных ХГС был повышен по сравнению с группой контроля до  $1,9(1,1-4,2)$  пг/мл ( $p=0,0001$ ) и коррелировал с выраженностью цитолиза по уровню аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ и АСТ), при этом концентрация АЛТ достигала  $76,41 \pm 54,23$  Ед/л, АСТ —  $48,61 \pm 32,26$  Ед/л. Выявлены достоверные взаимосвязи между TNF $\alpha$  и АЛТ ( $r=0,23$ ,  $p=0,03$ ) и между TNF $\alpha$  и АСТ ( $r=0,39$ ,  $p=0,0001$ ), что согласуется с литературными данными [4, 5, 6, 7, 8]. Содержание TNF $\alpha$  в крови было повышено у 94% больных ХГС и отражало тяжесть поражения печени по выраженности синдрома цитолиза гепатоцитов. Также выявлена достоверная корреляция между TNF $\alpha$  показателем эластографии печени ( $r=0,34$ ,  $p=0,02$ ). Эти результаты свидетельствуют об ассоциации фиброза печени с выраженностью воспалительного синдрома, оцениваемого по содержанию данного цитокина в сыворотке крови и согласуется с другими исследованиями [9, 10]. Полученные результаты подтверждает возможность использования TNF $\alpha$  в качестве непрямого маркера фиброза печени, как фактора, опосредованно участвующего в активации фиброгенеза [21].

У пациентов с ЯК данный цитокин также достоверно превышал показатели в группе контроля и составил  $3,38(0,85-4,3)$  пг/мл ( $p=0,01$ ). Среди обследованных TNF $\alpha$  — был повышен у 86,2% пациентов, сходные результаты получали и другие исследователи [3].

Таким образом, у большей части больных ХГС и ЯК содержание провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  в сыворотке крови в несколько раз превышало нормальные значения, что свидетельствует о наличии сходного воспалительного ответа при различной этиологии воспаления в печени и кишечнике [20].

При изучении распространенности генотипов и аллелей полиморфизма гена *TNF- $\alpha$*  в позиции *rs1800629* нами не выявлено статистически значимых различий между сравниваемыми группами здоровых, больных ХГС и пациентов с ЯК в Пермском крае. Во всех исследуемых группах преобладал генотип GG. Патологическая гомозигота AA при ХГС и в популяции доноров не встречалась, но была найдена у 2% пациентов с ЯК. Также не было отмечено достоверных различий в частоте встречаемости протективного аллеля G и минорного аллеля A гена TNF $\alpha$  в позиции *rs1800629* в исследуемых

группах, что подтверждается данными некоторых исследователей [19].

Для сравнительного анализа уровня провоспалительного цитокина и оценки влияния полиморфизма гена *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) на СРФ печени больные ХГС были разделены на две подгруппы в зависимости от темпа прогрессирования фиброза с учетом давности заболевания и стадии фиброза печени по данным эластографии. В I подгруппу ( $n=54$ ) вошли пациентов с медленно прогрессирующим течением ХГС. В этой группе все больные имели 0–1 стадию фиброза при давности инфицирования не менее 10 лет, средний темп прогрессирования фиброза — 0,22 ед. фиброза/год. Индекс эластичности печени в этой подгруппе пациентов составил по данным эластографии в среднем  $5,66 \pm 0,96$  кПа. Во II подгруппу ( $n=36$ ) включены больные с быстро прогрессирующим течением ХГС, имеющих 2–4 стадию фиброза печени при длительности заболевания менее 10 лет со средним темпом прогрессирования фиброза — 0,5 ед. фиброза/год. Среднее значение эластографии печени в этой подгруппе составило  $15,6 \pm 12,46$  кПа, что превышало показатель группы с медленной СРФ ( $p=0,000$ ).

Для сравнительного анализа уровня TNF $\alpha$  и для оценки функциональной значимости полиморфизма гена *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) в прогрессировании ЯК больные были разделены на две подгруппы с учетом степени и индекса эндоскопической активности (ИЭА) по данным ректороманоскопии и колонофиброскопии. В I подгруппу ( $n=29$ ) вошли пациенты ЯК с легким и среднетяжелым течением с редкими рецидивами заболевания, 1–2 степенью ЭА и средним ИЭА —  $4,03 \pm 1,17$  баллов. Во II подгруппу ( $n=21$ ) включены больные с тяжелым непрерывным и часто рецидивирующим течением ЯК, 3–4 степенью ЭА и средним ИЭА —  $8,45 \pm 2,17$  баллов, что было значительно выше показателя в I подгруппе ( $p=0,000$ ).

Уровень TNF $\alpha$  у больных ХГС с быстрой скоростью формирования ФП достоверно превышали значения, полученные у лиц с медленной СРФ печени ( $p=0,006$ ) (табл.). При сравнении встречаемости аллельных вариаций гена *TNF $\alpha$*  в позиции *rs1800629* в группах пациентов ХГС с различной скоростью формирования ФП статистически значимых отличий выявить не удалось (см. табл.).

Уровень TNF $\alpha$  у больных ЯК с высокой ЭА достоверно превышал значения, полученные у лиц

| TNFα,<br>Генотип<br>/аллели<br>гена <i>TNFα</i> | ХГС, n=90                    |                  |                     |       | ЯК, n=50                      |                |                   |       |
|-------------------------------------------------|------------------------------|------------------|---------------------|-------|-------------------------------|----------------|-------------------|-------|
|                                                 | Скорость развития<br>фиброза |                  | ОШ<br>(95%ДИ)       | p1    | Эндоскопическая<br>активность |                | ОШ<br>(95%ДИ)     | p2    |
|                                                 | Медленная<br>n=54            | Быстрая<br>n=36  |                     |       | 1–2ст.<br>n=29                | 3–4ст.<br>n=21 |                   |       |
| TNF-α, пг/<br>мл                                | 1,5<br>(0,9–2,8)             | 2,3<br>(1,4–8,2) | —                   | 0,006 | 0,25<br>(0–0,8)               | 6,5<br>(1,7–9) | —                 | 0,000 |
| GG,%                                            | 80                           | 72               | 0,67<br>(0,25–1,78) | 0,43  | 96,5                          | 28,5           | 0,01<br>(0–0,13)  | 0,000 |
| GA,%                                            | 20                           | 28               | 1,5<br>(0,56–4,03)  | 0,43  | 3,5                           | 66,5           | 56,0<br>(6,2–501) | 0,000 |
| AA,%                                            | 0                            | 0                | 0,00                | 0,32  | 0                             | 5              | 0,00              | 0,32  |
| G-<br>аллель,%                                  | 90                           | 86               | 0,7<br>(0,28–1,75)  | 0,46  | 98                            | 62             | 0,03<br>(0–0,23)  | 0,000 |
| A-<br>аллель,%                                  | 10                           | 14               | 1,42<br>(0,57–3,55) | 0,46  | 2                             | 38             | 35,1<br>(4,4–278) | 0,000 |

**Таблица**  
Уровень TNFα и частота встречаемости аллельных вариантов гена TNFα (rs1800629) в подгруппах ХГС в зависимости от СРФ печени и в подгруппах ЯК при разной степени ЭА

**Примечание:**  
p1 — значимость различий в подгруппах ХГС;  
p2 — значимость различий в подгруппах ЯК.

с ЭА 1–2 степени ( $p=0,000$ ) (см. табл.). Аллельные вариации гена *TNFα* (rs1800629) при разной эндоскопической активности ЯК у пациентов с протективной аллельной парой GG достоверно чаще встречались в группе с ЭА 1–2, легким и средне-тяжелым течением и легкими рецидивами, чем в группе с 3–4 степенью активности и тяжелым, часто рецидивирующим течением ( $p=0,000$ ). Также у пациентов с высокой ЭА аллельная пара GA и минорный аллель риска A встречались чаще, чем у пациентов с низкой степенью ЭА: 66,5% ( $p=0,000$ ) и 38% ( $p=0,000$ ) против 3,5% и 2%, соответственно (см. табл.). Следовательно, наличие аллеля A гена *TNFα* (rs1800629) является предиктором тяжести и прогрессирования ЯК.

Таким образом, сывороточная активность провоспалительного цитокина TNFα при ХГС отражает процессы фиброгенеза в печени, и может применяться для оценки СРФ печени и в целом, тяжести поражения печени по выраженности воспаления и цитолиза гепатоцитов. При этом полиморфизм гена *TNFα* (rs1800629) не является значимым для оценки СРФ печени при ХГС.

У пациентов с ЯК показатели TNFα демонстрируют значимую прямую взаимосвязь со степенью ЭА ( $p=0,01$ ) то есть адекватно оценивает выраженность воспалительного процесса. Оценка сывороточного уровня TNFα у больных ЯК может быть информативна для определения степеней ЭА и обсуждения вопросов коррекции терапии что подтверждает данные некоторых исследователей [12]. При этом у больных ЯК выявлена ассоциация полиморфизма гена *TNFα* (rs1800629) с разной степенью ЭА, что может служить дополнительным

фактором при обсуждении прогнозирования тяжести и течения болезни.

Определение зависимости между изучаемыми качественными признаками по таблице сопряженности (кросстабуляции) в группе больных ЯК выявило ассоциацию полиморфизма маркера rs1800629 гена *TNFα* с выработкой цитокина TNFα ( $p<0,001$ ). То есть, высокий уровень провоспалительного цитокина и выраженный воспалительный синдром достоверно чаще наблюдается у пациентов ЯК, имеющих аллельный вариант GA (rs1800629) гена *TNFα*. Наличия исследуемого полиморфизма в данном регионе гена при ЯК и его взаимосвязи с тяжестью процесса в литературе нам не встретилось. Выявленные генетические особенности подтверждают предрасположенность к активации синтеза TNFα при ЯК и могут использоваться в качестве теста прогнозирования тяжелого прогрессирующего течения заболевания.

Таким образом, не смотря на важную роль воспаления, маркером которого служит TNFα, при ХГС его активность обычно уходит, как и других провоспалительных цитокинов, на фоне элиминации этиологического фактора, либо поддерживает развитие фиброза печени в случае персистенции вируса, участвуя в активации звездчатых клеток печени — ключевых клеток выработки грубой соединительной ткани [4, 21].

При ЯК воспаление играет важнейшую роль в патогенезе заболевания, что генетически детерминировано, в том числе выработкой TNFα, особенно при наличии неблагоприятного полиморфизма данного гена, что частично подтверждается литературными данными [19].

## Заключение

Сывороточная активность провоспалительного цитокина TNFα при ХГС отражает процессы воспаления и цитолиза гепатоцитов и фиброгенез в печени, а также активность воспалительного процесса в слизистой толстой кишки при ЯК. Полученные данные позволяют использовать TNFα в качестве дополнительного неинвазивного маркера для определения стадии и скорости развития фиброза печени при ХГС и оценки степени

выраженности поражения слизистой толстой кишки при ЯК.

Генетический полиморфизм гена цитокина TNFα в позиции rs1800629 является фактором, определяющим индивидуальные особенности активности воспалительного синдрома при ЯК. Установлена аллель, ассоциированная с тяжелым прогрессирующим течением ЯК и повышенной выработкой провоспалительного цитокина — аллель риска

А гена *TNFA* (*rs1800629*) и генотип GA, и наоборот, ассоциированные с более благоприятным редко рецидивирующим течением ЯК — «протективные» аллель G и генотип GG гена *TNFA*. Следовательно, наличие аллели А гена *TNFA* (*rs1800629*) является

предиктором прогрессирования ЯК. Таким образом, определение генетического полиморфизма *TNFA* (*rs1800629*) у больных ЯК может служить дополнителем фактором при обсуждении прогнозирования тяжести и течения заболевания.

## Литература

1. Rosen H. R. Chronic hepatitis C infection. New England Journal of Medicine, 2011, vol. 364, no. 25, pp. 2438.
2. Абдулхаков С. Р., Абдулхаков Р. А. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению. Вестник современной клинической медицины, 2009, т. 2, № 1, сс. 32–41.
3. Железникова Г. Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. Цитокины и воспаление, 2009, т. 8, № 1, сс. 10–7.
4. Каплина Н. А., Жукова Е. А., Романова С. В. и др. Изменения клинических показателей и цитокинового статуса у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С на фоне противовирусной терапии. Цитокины и воспаление, 2011, т. 3, № 10, сс. 130–4.
5. Коротчаева Ю. В., Самоходская Л. М., Сперанский А. И. и соавт. Прогностическое значение определения ИЛ-6 в сыворотке крови и цитохрома P450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С. Рос журн гастроэнтерол гепатол и колопроктол, 2008, т. 2, № 18, сс. 42–7.
6. Скляр Л. Ф. Цитокиновый профиль и фиброгенез при хроническом вирусном гепатите С. Фундаментальные исследования, 2004, № 1, с. 85.
7. Daniela A. I., Radulescu M., Victoria A. et al. Inflammatory patterns in patients with chronic hepatitis C. BMC Infectious Diseases 12/2013, vol. 13(suppl 1). DOI: 10.1186/1471-2334-13-S1-O32].
8. Lapinski T. W. The levels of cytokines in HCV patients. Arch Immunol Ther Exp. 2001, vol. 49, pp. 311–6.
9. Li K. Activation of chemokine and inflammatory cytokine response in hepatitis C virus-infected hepatocytes depends on Toll-like receptor 3 sensing of hepatitis C virus double-stranded RNA intermediates. Hepatology, 2012, vol. 55, no. 3, pp. 666–75.
10. Farci P. Profibrogenic chemokines and viral evolution predict rapid progression of hepatitis C to cirrhosis. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, vol. 109, no. 36, pp. 14562–7.
11. Nakagawa H., Fujiwara N., Tateishi R., Arano T., Nakagomi R. Impact of serum levels of interleukin-6 and adiponectin on all-cause, liver-related, and liver-unrelated mortality in chronic hepatitis C patients. J of Gastroenterol and Hepatol, 2015, vol. 30, no. 2, pp. 379–388.
12. Царегородцева Т. М., Серова Т. И., Ильченко Л. Ю. и соавт. Цитокины и цитокиноterapia при заболеваниях органов пищеварения. Тер арх, 2004, № 4, сс. 69–72.
13. Симбирцев А. С., Громова А. Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления. Цитокины и воспаление, 2005, т. 4, № 1, сс. 3–10.
14. Goyal A., Kazim S. N., Sakhuja P., Malhotra V., Arora N., Sarin S. K. Association of TNF-beta polymorphism with disease severity among patients infected with hepatitis C virus. J Med Virol, 2000, vol. 72, no. 1, pp. 60–65.
15. Zein N. N., Germer J. J., El-Zayadi A. R., Vidigal P. G. Ethnic differences in polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, and transforming growth factor-beta1 genes in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Trop Med Hyg, 2004, vol. 70, no. 4, pp. 434–7.
16. Chen Y., Pei J. An assessment of a TNF polymorphic marker for the risk of HCV infection: meta-analysis and a new clinical study design. Infect Genet Evol, 2009, vol. 9, no. 6, pp. 1356–63.
17. Dai C. Y., Chuang W. L., Lee L. P. et al. Associations of tumour necrosis factor alpha promoter polymorphisms at position -308 and -238 with clinical characteristics of chronic hepatitis C. J Viral Hepat, 2006, vol. 13, pp. 770–4.
18. Gök İ., Uçar F., Özgür O. Inflammatory cytokine gene polymorphism profiles in Turkish patients with ulcerative colitis. Med Glas (Zenica), 2015, vol. 12, no. 1, pp. 33–9.
19. Song Y., Wu K. C., Zhang L., Hao Z. M., Li H. T., Zhang L. X., Qiao T. D., Li C. N., Fan D. M. Correlation between a gene polymorphism of tumor necrosis factor and inflammatory bowel disease. Chin J Dig Dis, 2005, vol. 6, no. 4, pp. 170–4.
20. Валуйских Е. Ю., Светлова И. О., Курилович С. А., Осипенко М. Ф., Максимов В. Н., Воевода М. И. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол и колопроктол, 2008, т. 18, № 6, сс. 68–74.
21. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol, 2008, vol. 214, pp. 199–210.