

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-19

УДК: 616.36-002.2-06 : 616-018.22]-07

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГЕНУ G(308)A TNF α З ВМІСТОМ ЦИТОКІНУ TNF α ТА СТУПЕНЕМ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Усиченко К.М., Бажора Ю.І., Усиченко О.М., Гудзь В.А.

Одеський національний медичний університет (Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, 65000)

Відповідальний за листування:
e-mail: BajYu@ukr.net

Статтю отримано 8 жовтня 2018 р.; прийнято до друку 15 листопада 2018 р.

Анотація. Дані щодо поліморфізму генів цитокінів, пов'язаних з індивідуальною реактивністю на вплив вірусу гепатиту С, дозволяють прогнозувати швидкість прогресування фіброзу печінки. Метою цієї роботи є вивчення зв'язку поліморфного маркера G308A гена TNF α з його кількісним вмістом та ступенем фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С. Обстежено 100 хворих на ХГС. Поліморфізм G308A гена TNF α був вивчений за допомогою ампліфікації відповідних зон геному методом ПЛР. Оцінку ступеню фіброзу проводили з використанням неінвазивного методу Fibrotest. Дослідження кількісного вмісту цитокінів TNF α в сироватці крові пацієнтів було проведено методом ІФА. Розподіл генотипів за дослідженими поліморфними локусами перевіряли за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Частоти алелей і генотипів в групах порівнювали із застосуванням критерію χ^2 Пірсона з поправкою Єйтса на безперервність при числі ступенів свободи 1. З метою виявлення кореляційних залежностей між окремими показниками був застосований коефіцієнт кореляції Спірмена. Встановлено, що менший ступінь фіброзу відзначається у носіїв генотипу GG TNF α , а більший ступінь фіброзу - у носіїв генотипу AA TNF α (помірний зворотний зв'язок між ступенем фіброзу та генотипами TNF α). Більший вміст TNF α відзначається у носіїв генотипу AA TNF α , менший вміст TNF α - у носіїв генотипу GG TNF α (помірний зворотний зв'язок між генотипами TNF α і вмістом TNF α). Встановлено, що більший вміст TNF α відзначається у пацієнтів зі ступенем фіброзу F1-F0, менший вміст TNF α - у пацієнтів зі ступенем фіброзу F2-F3 (сильний зворотний зв'язок між ступенем фіброзу та кількістю цитокіну TNF α). Зроблене припущення, що продукція цитокіну детермінована на генетичному рівні, а виразність змін цитокінового профілю при хронічному гепатиті С впливає на перебіг патологічного процесу. Збільшення вмісту TNF α при хронічному гепатиті С може бути маркером значних морфологічних змін печінкової тканини та високої активності запального процесу.

Ключові слова: гепатит С, поліморфізм генів, фактор некрозу пухлини, цитокіновий профіль.

Вступ

Актуальність подальшого вивчення вірусного гепатиту С визначається частим розвитком хронічної форми хвороби з можливими наслідками в цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному.

Найважливішим напрямком наукових досліджень є розвиток персоналізованої медицини на основі імуногенетичного статусу хворого. Дані про поліморфізм генів цитокінів та їх рецепторів кожного пацієнта може мати значення як для оцінки прогнозу захворювання, так і вибору тактики лікування захворювання.

Виявлення генетичних маркерів, пов'язаних з індивідуальною реактивністю на вплив вірусу гепатиту С, дозволяє прогнозувати швидкість прогресування фіброзу печінки [9, 14, 5].

Причини різної швидкості формування фіброзу печінки у хворих на ХГС остаточно не вивчені, нерідко суперечливі, що, ймовірно, пов'язано з дослідженнями генетичних детермінант в різних етнічних групах. Вважають, що різні темпи прогресування фіброзу печінки у хворих на ГС пов'язані переважно ні з вірусологічними факторами, а особливостями генотипу хворого [1, 13].

Відомо, що до формування фіброзу печінки призводить надмірне накопичення позаклітинних матриксних протеїнів. Встановлено, що найбільш активними продуцентами колагену є активовані зірчасті клітини, порталні фібробласти і міофібробласти з кісткового мозку [4, 6]

У дослідженнях ряду авторів показано, що цитокіни модулюють активність ферментів, які беруть участь в перетворенні колагену в печінці [4, 3].

Значення різних цитокінів в патогенезі хронічних вірусних гепатитів визначає вибір генів для вивчення їх поліморфізму.

Особливий інтерес представляє вивчення поліморфізму генів головного прозапального цитокіну TNF α .

TNF α володіє широким спектром біологічної активності. Передача сигналів в клітку від TNF α здійснюється через рецептор TNFR1. Ці сигнали можуть привести як до апоптозу, так і до активації клітини. Підвищення кількості TNF α спостерігається при гострих і хронічних запальних процесах - травма, сепсис, інфекція [11].

Встановлено, що TNF α індукуює синтез макрофагів і дендритних клітин прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-8, які спільно з TNF α активують клітини вродженого імунітету. Крім того, TNF α підвищує цитотоксичні властивості NK-клітин і продукцію IFN γ , який активує різні клітини вродженого імунітету і індукуює диференціювання Т-клітин за Th1-шляхом.

У літературі є повідомлення про значну кількість поліморфізмів гена TNF α , однак, тільки заміна в позиції G308A впливає на зміни транскрипції та продукцію TNF α [7].

У роботах ряду дослідників виявлений зв'язок поліморфних варіантів TNF α (G308A) з рівнем TNF α , ста-

дією фіброзу печінки, що дозволяє використовувати його в якості маркера прогресування захворювання в цироз печінки [3, 2, 8, 12].

Однак, дані про вивчення поліморфізму генів цитокінів нерідко суперечливі залежно від етнічної групи, крім того деякі дослідники включають в групу дослідження як хворих на ХГС, так і хворих ХГВ.

З огляду на те, що особливості перебігу хронічних вірусних гепатитів визначаються ступенем фіброзу печінки, представляється доцільним вивчити асоціацію поліморфного маркера G308A гену TNF α з кількісним вмістом і ступенем фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С.

Метою цієї роботи є вивчення зв'язку поліморфного маркера G308A гену TNF α з його кількісним вмістом і ступенем фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С.

Матеріали та методи

Тривалість хвороби не перевищувала 10 років. Було проведено обстеження 100 пацієнтів, які постійно проживають в Одеському регіоні, а саме 44 жінок і 56 чоловіків, середній вік обстежених склав $42 \pm 3,08$ років.

Діагноз хронічного гепатиту С ґрунтувався на стандартних умовах: виявлення aHCV-IgM та aHCV, кількісне і якісне визначення РНК вірусу гепатиту С. Оцінка стадії фіброзу печінки проводилася за допомогою неінвазивного методу Fibrotest.

Контрольна група складалася з 30 практично здорових постійних жителів Одеси. Кількість жінок і чоловіків було рівним (50%); середній вік яких був $32 \pm 1,05$ роки.

Визначення поліморфного маркера G308A гену TNF α проводилося в умовах лабораторного комплексу GerMedTech із застосуванням ампліфікації та полімеразної ланцюгової реакції.

Дослідження кількісного вмісту цитокінів TNF α в сироватці крові пацієнтів було проведено методом ІФА, використана діагностична тест-система - ЗАТ "Вектор-Бест". Оцінка отриманих результатів здійснювалася фотометричним способом (мікропланшетний ІФА-аналізатор "Stat Fax-2100", США).

Отримані результати були статистично оброблені програмах Microsoft Excel і Statistica.

Результати. Обговорення

У наших попередніх роботах представлені результати вивчення поліморфного маркера G308A гену TNF α у хворих на хронічний гепатит С, а також їх порівняння зі здоровими особами [10].

При вивченні цитокінового профілю у здорових осіб і пацієнтів з хронічним гепатитом С були виявлені значні коливання TNF α . У здорових людей концентрація TNF α варіювала від 0 до 6 пг/мл, середнє значення склало $0,5 \pm 0,05$ пг / мл.

Для оцінки змін концентрації TNF α хворі на хронічний гепатит С були розділені відповідно до визначеного варіантом досліджуваного поліморфного маркера G308A гену TNF α (табл. 1).

Таблиця 1. Концентрація TNF α в крові хворих на ХГС залежно від алельного поліморфізму гену G308A.

ген	генотип	концентрація пг / мл
TNF α (G308A)	GG	11,30 \pm 0,07
	GA	16,64 \pm 0,05
	AA	19,68 \pm 0,08

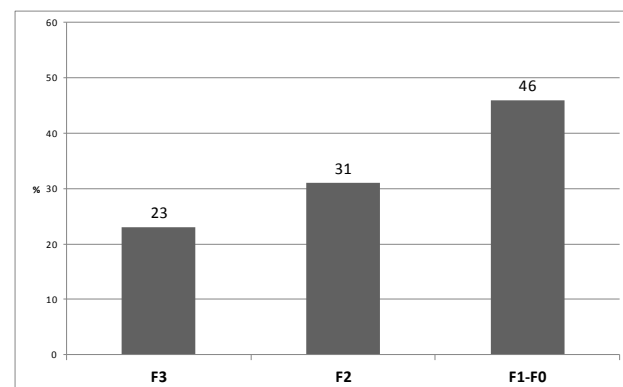


Рис. 1. Кількість хворих з різними ступенями фіброзу печінки.

Для оцінки морфологічних змін у печінковій тканині (ступеня фіброзу та активності запального процесу) було проведено неінвазивне дослідження Fibrotest (рис. 1). Були складені 3 групи пацієнтів.

Для оцінки взаємозв'язку непараметричних (поліморфного маркера G308A гену TNF α , стадія фіброзу печінки) та параметричних (концентрація цитокіну TNF β в крові пацієнта) даних був застосований коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Встановлено наявність наступних закономірностей: помірний негативний (зворотний) зв'язок між ступенем фіброзу та генотипами TNF α , $p < 0,01$ (менший ступінь фіброзу відзначається у носіїв генотипу GG, більший ступінь фіброзу - у носіїв генотипу AA); помірний негативний (зворотний) зв'язок між генотипами TNF α і змістом TNF α , $p < 0,01$ (більший вміст TNF α відзначається у носіїв генотипу AA, менший вміст TNF α - у носіїв генотипу GG); сильний негативний (зворотний) зв'язок між ступенем фіброзу та кількістю цитокіну TNF α (більший вміст TNF α відзначається у пацієнтів зі ступенем фіброзу F1-F0, менший вміст TNF α - у пацієнтів зі ступенем фіброзу F2-F3).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. На підставі результатів проведеного пілотного дослідження можна припустити, що рівень продукції TNF α , визначений на генетичному рівні, в свою чергу, безпосередньо впливає на виразність морфологічних змін у печінковій тканині.

2. Підвищення концентрації TNF α у хворих на хронічний гепатит С може слугувати додатковим маркером високого ступеня активності запалення печінки і значних морфологічних змін структури печінки.

Перспективою подальших розробок є вивчення генетичного та цитокінового профілю у хворих на інші гепатити, особливо хворих на мікст-гепатити (B+C інфекція).

Список посилань

- Абрамов, Д. Д., Ковнади, И. А., Уткин, К. В., Трофимов, Д. Ю., Хайтов, Р. М. & Алексеев, Л. П. (2011). Полиморфизм одиночных нуклеотидов в генах цитокинов и их рецепторов: биологический эффект и методы идентификации. *Иммунология*, 5, 275-78. Взято с <https://www.medlit.ru/j/imm/imm1105275.htm>.
- Белобородова, Э. И., Дунаева, Л. Е., Белобородова, Е. В., Гончарова, И. А., Пузырев, В. П. & Фрейдлин, М. Б. (2007). Клинико-морфологические особенности течения хронических вирусных гепатитов в зависимости от иммуногенетического статуса больных. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии*, 7, 46-50. Взято с http://www.gastro-j.ru/files/s7_1297623043.pdf.
- Гончарова, И. А., Белобородова, Е. В., Фрейдлин, М. Б., Белобородова, Э. И., Черногорюк, Г. Э. & Пузырев, В. П. (2008). Ассоциация полиморфных маркеров генов иммунной системы с количественными признаками, патогенетически значимыми для хронического вирусного гепатита. *Молекулярная биология*, 2 (42), 242-46. Взято с <http://mfreidin.medgenetics.ru/Papers/Hepatit%202008/2/MOL0242%20rus.pdf>.
- Гончарова, И. А., Гамаль Абд Ель Азиз Наср, Белобородова, Е. В., Ожегова, Д. С., Степанов, В. А. & Пузырев, В. П. (2010). Полиморфизм генов - модификаторов иммунного ответа при заболеваниях печени различной этиологии. *Медицинская генетика*, 12, 20-4.
- Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С. (2009). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии*, 6, 4-10. Взято с http://www.gastro-j.ru/files/s1_1261251700.pdf.
- Ивашкин, В. Т. & Павлов, Ч. С. (2011). *Фиброз печени*. М.: ГЭОТАР Медиа. ISBN 978-5-9704-1893-2.
- Коненков, В. И. & Смольникова, М. И. (2003). Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов. *Медицинская иммунология*, 5 (1-2), 11-28. Взято с <http://www.spbraaci.ru/files/2003-12-11-28.pdf>.
- Никитин, В. Ю., Сухина, И. А., Гусев, Д. А., Жданов, К. В. & Цыган, В. Н. (2005). Состояние иммунной системы больных хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа вируса. *Иммунология инфекций*, 7 (2-3), 167-69.
- Николаева, Л. И., Колотвин, А. В., Самоходская, Л. М., Сапронов, Г. В., Макашова, В. В., Самохвалов, Е. И. ... Гибадулин, Р. А. (2012). Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 5, 7-13. Взято с <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=274006>.
- Усыченко, Е. Н., Усыченко, Е. М. & Бажора, Ю. И. (2017). Анализ ассоциации полиморфизма генов цитокинов IL-4, IL-10 и TNF с биохимическими и иммунологическими показателями у больных ХГС. *Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії*. 1 (49), 151-58. doi: 10.22141/2312-413x.5.6.2017.122141.
- Хайтов, Р. М., Ярилин, А. А. & Пинегин, Б. В. (2011). *Иммунология: атлас*. М.: ГЭОТАР-Медиа. Взято с <https://prom.ua/p40670648-haitov-yarilin-pinegin.html>.
- Hajeer, A. H. & Hutchinson, I. V. (2001). Influence of IFN-alpha gene polymorphisms of TNF-alpha production and disease. *Human Immunology*, 62, 1191-99. doi.org/10.1016/S0198-8859(01)00322-6.
- Patin, E., Kutalik, Z. & Guernon, J. (2012). Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology*, 143, 1244-52. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.097.
- Rau, M., Baur, K., Geier, A. (2012). Host Genetic Variants in the Pathogenesis of Hepatitis C. *Viruses*, 4 (12), 3281-302. doi: [10.3390/v4123281].

References

- Abramov, D. D., Kofnadi, I. A., Utkin, K. V., Trofimov, D. Yu., Haitov, R. M. & Alekseev, L. P. (2011). Polimorfizm odinocnyh nukleotidov v genah citokinov i ih receptorov: biologicheskij effekt i metody identifikacii [Polymorphism of single nucleotides in the cytokine genes and their receptors: biological effect and identification methods.]. *Immunologiya - Immunology*, 5, 275-78. Vzyato s <https://www.medlit.ru/j/imm/imm1105275.htm>.
- Beloborodova, E. I., Dunaeva, L. E., Beloborodova, E. V., Goncharova, I. A., Puzyrev, V. P. & Frejdlin, M. B. (2007). Kliniko-morfologicheskie osobennosti techeniya hronicheskix virusnyh gepatitov v zavisimosti ot immunogeneticheskogo statusa bolnyh [Clinical and morphological features of the course of chronic viral hepatitis, depending on the immunogenetic status of patients]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i kolonoproktologii - Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Colonoproctology*, 7, 46-50. Vzyato s http://www.gastro-j.ru/files/s7_1297623043.pdf.
- Goncharova, I. A., Beloborodova, E. V., Frejdlin, M. B., Beloborodova, E. I., Chernogoryuk, G. E. & Puzyrev, V. P. (2008). Associaciya polimorfnyh markerov genov immunnoj sistemy s kolichestvennymi priznakami, patogeneticheski znachimymi dlya hronicheskogo virusnogo gepatita [Association of polymorphic markers of genes of the immune system with quantitative traits pathogenetically significant for chronic viral hepatitis]. *Molekulyarnaya biologiya - Molecular biology*, 2 (42), 242-46. Vzyato s <http://mfreidin.medgenetics.ru/Papers/Hepatit%202008/2/MOL0242%20rus.pdf>.
- Goncharova, I. A., Gamal Abd El Aziz Nasr, Beloborodova, E. V., Ozhegova, D. S., Stepanov, V. A. & Puzyrev, V. P. (2010). Polimorfizm genov - modifikatorov immunnogo otveta pri zabolevaniyah pecheni razlichnoj etiologii [Polymorphism of genes - modifiers of the immune response in liver diseases of various etiologies]. *Medicinskaya genetika - Medical genetics*, 12, 20-4. Vzyato s http://www.gastro-j.ru/files/s1_1261251700.pdf.
- Ivashkin V.T. (2009). Immunnaya sistema i povrezhdeniya pecheni pri hronicheskix gepatitah B i C [The immune system and liver damage in chronic hepatitis B and C]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i kolonoproktologii - Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Colonoproctology*, 6, 4-10. Vzyato s http://www.gastro-j.ru/files/s1_1261251700.pdf.
- Ivashkin, V. T. & Pavlov, Ch. S. (2011). *Fibroz pecheni [Liver fibrosis]*. М.: GEOTAR Media. ISBN 978-5-9704-1893-2.
- Konenkov, V. I. & Smolnikova, M. I. (2003). Strukturnye osnovy i funkcionalnaya znachimost allelnogo polimorfizma genov citokinov cheloveka i ih receptorov [Structural bases and functional significance of allelic polymorphism of human cytokine genes and their receptors]. *Medicinskaya immunologiya - Medical Immunology*, 5 (1-2), 11-28. Vzyato s <http://www.spbraaci.ru/files/2003-12-11-28.pdf>.
- Nikitin, V. Yu., Suhina, I. A., Gusev, D. A., Zhdanov, K. V. & Cygan, V. N. (2005). Sostoyanie immunnoj sistemy bolnyh

- hronicheskim gepatitom S v zavisimosti ot genotipa virusa [The state of the immune system of patients with chronic hepatitis C, depending on the genotype of the virus]. *Immunologiya infekcij - Immunology of infections*, 7 (2-3), 167-69.
9. Nikolaeva, L. I., Kolotvin, A. V., Samohodskaya, L. M., Sapronov, G. V., Makashova, V. V., Samohvalov, E. I. ... Gibadulin, R. A. (2012). Analiz vliyaniya geneticheskikh faktorov virusa gepatita S i polimorfizma genov inficirovannykh lyudej na razvitie fibroza pečeni [Analysis of the influence of genetic factors of hepatitis C virus and gene polymorphism of infected people on the development of liver fibrosis]. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni - Epidemiology and infectious diseases*, 5, 7-13. Vzyato s <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=274006>.
10. Usychenko, E. N., Usychenko, E. M. & Bazhora, Yu. I. (2017). Analiz asociacii polimorfizma genov citokinov IL-4, IL-10 i TNF s biohimicheskimi i immunologicheskimi pokazatelyami u bolnyh HGS. *Problemi vijskovoy ohoroni zdorov'ya: zbirnik naukovih prac Ukrayinskoyi vijskovo-medichnoyi akademiyi*. 1 (49), 151-58. doi: 10.22141/2312-413x.5.6.2017.122141.
11. Haitov, R. M., Yarinin, A. A. & Pinegin, B. V. (2011). *Immunologiya: atlas [Immunology: Atlas]*. M.: GEOTAR-Media. Vzyato s <https://prom.ua/p40670648-haitov-yarinin-pinegin.html>.
12. Hajeer, A. H. & Hutchinson, I. V. (2001). Influence of IFN-alpha gene polymorphisms of TNF-alpha production and disease. *Human Immunology*, 62, 1191-99. doi.org/10.1016/S0198-8859(01)00322-6.
13. Patin, E., Kutalik, Z. & Guergnon, J. (2012). Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology*, 143, 1244-52. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.097.
14. Rau, M., Baur, K., Geier, A. (2012). Host Genetic Variants in the Pathogenesis of Hepatitis C. *Viruses*, 4 (12), 3281-302. doi: [10.3390/v4123281].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНА G(308)A TNF α С КОЛИЧЕСТВОМ ЦИТОКИНА TNF α И СТЕПЕНЬЮ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Усиченко Е.Н., Бажора Ю.И., Усиченко Е.М., Гудзь В.А.

Аннотация. Данные о полиморфизме генов цитокинов, связанных с индивидуальной реактивностью на воздействие вируса гепатита С, позволяют прогнозировать скорость прогрессирования фиброза печени. Целью настоящей работы является изучение связи полиморфного маркера G308A гена TNF α с его количественным содержанием и степенью фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. Обследовано 100 больных ХГС. Полиморфизм G308A гена TNF α изучался с помощью амплификации соответствующих зон генома методом ПЦР. Оценку степени фиброза проводили с использованием неинвазивного метода Fibrotest. Исследование количественного содержания цитокинов TNF α в сыворотке крови пациентов было проведено методом ИФА. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Частоты аллелей и генотипов в группах сравнивали с применением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность при числе степеней свободы 1. С целью выявления корреляционных зависимостей между отдельными показателями был применен коэффициент корреляции Спирмена. Установлено, что меньшая степень фиброза отмечается у носителей генотипа GG TNF α , а большая степень фиброза - у носителей генотипа AA TNF α (умеренная обратная связь между степенью фиброза и генотипами TNF α). Больше содержание TNF α отмечается у носителей генотипа AA TNF α , меньшее содержание TNF α - у носителей генотипа GG TNF α (умеренная обратная связь между генотипами TNF α и содержанием TNF α). Установлено, что большее содержание TNF α отмечается у пациентов со степенью фиброза F1-F0, меньшее содержание TNF α - у пациентов со степенью фиброза F2-F3 (сильная обратная связь между степенью фиброза и количеством цитокина TNF α). Сделано предположение, что продукция цитокина детерминирована на генетическом уровне, а выраженность изменений цитокинового профиля при хроническом гепатите С влияет на течение патологического процесса. Увеличение содержания TNF α при хроническом гепатите С может быть маркером значительных морфологических изменений печеночной ткани и высокой активности воспалительного процесса.

Ключевые слова: гепатит С, полиморфизм генов, фактор некроза опухоли, цитокиновый профиль.

THE ASSOCIATION GENE'S TNF α G(308) WITH QUANTITY OF TNF α AND DEGREE OF LIVER'S FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Usychenko E.N., Bazhora Yu.I., Usychenko E.M., Gudzy V.A.

Annotation. The data on the polymorphism of cytokine genes associated with individual reactivity on the effects of hepatitis C virus, predict the rate of progression of liver fibrosis. The purpose of this work is study the association of the polymorphic marker G308A of the TNF α gene with its quantitative content and degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. A total of 100 patients with CSF were examined. The polymorphism of G308A gene's TNF α was studied by amplification of the corresponding genome zones by PCR. The assessment of the degree of fibrosis was performed using the non-invasive Fibrotest method. The study of the quantity of TNF α cytokine in serum of patients was performed by ELISA. The distribution of genotypes on the investigated polymorphic loci was verified using Pearson's χ^2 criterion. The frequencies of alleles and genotypes in the groups were compared using Pearson's χ^2 criterion with Yates correction for continuity with the number of degrees of freedom 1. In order to detect the correlation dependencies between the individual parameters, the Spearman correlation coefficient was applied. It was found that a smaller degree of fibrosis was observed in carriers of the GG TNF α genotype, and a greater degree of fibrosis in the carriers of the genotype AA TNF α (moderate feedback between the degree of fibrosis and the genotypes of TNF α). The higher content of TNF α is noted in the carriers of the AA genotype TNF α , the lower content of TNF α - in the carriers of the GG TNF α genotype (moderate feedback between the TNF α genotypes and the TNF α content). It has been established that a higher TNF α content is observed in patients with F1-F0 fibrosis, a lower TNF α content in patients with F2-F3 fibrosis (a strong correlation between the degree of fibrosis and the amount of TNF α cytokine). It is assumed that the production of the cytokine is determined at the genetic level, and the severity of changes in the cytokine profile in chronic hepatitis C affects the course of the pathological process. An increase in the TNF α content in chronic hepatitis C may be a marker for significant morphological changes in the hepatic tissue and high activity of the inflammatory process.

Keywords: hepatitis C, gene polymorphism, tumor necrosis factor, cytokine profile.