

**ФУНДАМЕНТАЛ ВА
КЛИНИК ТИББИЁТ
АХБОРОТНОМАСИ**

**BULLETIN OF FUNDAMENTAL
AND CLINIC MEDICINE**

2026, №3 (23)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

**BULLETIN OF FUNDAMENTAL
AND CLINIC MEDICINE**
**ФУНДАМЕНТАЛ ВА КЛИНИК
ТИББИЁТ АХБОРОТНОМАСИ**
**ВЕСТНИК ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И
КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

Научный журнал по фундаментальным и клиническим
проблемам медицины
основан в 2022 году

Бухарским государственным медицинским институтом
имени Абу Али ибн Сино
выходит один раз в 2 месяца

Главный редактор – Ш.Ж. ТЕШАЕВ

Редакционная коллегия:

*С.С. Давлатов (зам. главного редактора),
Р.Р. Баймурадов (ответственный секретарь),
М.М. Амонов, Г.Ж. Жарилкасинова,
А.Ш. Иноятов, Д.А. Хасанова, Е.А. Харибова,
Ш.Т. Уроков, Б.З. Хамдамов, Ф.К. Халлоқов*

*Учредитель Бухарский государственный
медицинский институт имени Абу Али ибн Сино*

2026, № 3 (23)

Адрес редакции:

Республика Узбекистан, 200100, г.
Бухара, ул. Гиждуванская, 23.

Телефон (99865) 223-00-50

Факс (99866) 223-00-50

Сайт <https://bsmi.uz/journals/fundamental-ya-klinik-tibbiyot-ahborotnomasi/>

e-mail baymuradovravshan@gmail.com

О журнале

Журнал зарегистрирован
в Управлении печати и информации
Бухарской области
№ 1640 от 28 мая 2022 года.

Журнал внесен в список
утвержденный приказом № 370/б
от 8 мая 2025 года реестром ВАК
в раздел медицинских наук.

Отпечатано в типографии ООО
“Шарк-Бухоро”. г. Бухара,
ул. Ўзбекистон Мустақиллиги, 70/2.

Редакционный совет:

Абдурахманов Д.Ш.	(Самарканд)
Абдурахманов М.М.	(Бухара)
Ахмедов Р.М.	(Бухара)
Баландина И.А.	(Россия)
Бахронов Ж.Ж.	(Бухара)
Бернс С.А.	(Россия)
Газиев К.У.	(Бухара)
Деев Р.В.	(Россия)
Дустова Н.К.	(Бухара)
Зокирова Н.Б.	(Ташкент)
Казакова Н.Н.	(Бухара)
Калашникова С.А.	(Россия)
Каримова Н.Н.	(Бухара)
Курбонов С.С.	(Таджикистан)
Маматов С.М.	(Кыргызстан)
Мамедов У.С.	(Бухара)
Мирзоева М.Р.	(Бухара)
Миршарапов У.М.	(Ташкент)
Набиева У.П.	(Ташкент)
Нуралиев Н.А.	(Хорезм)
Наврұзов Р.Р.	(Бухара)
Нарзиева Д.Ф.	(Бухара)
Орипов Ф.С.	(Самарканд)
Орипова Ф.Ш.	(Бухара)
Одилова Г.Р.	(Бухара)
Очилов К.Р.	(Бухара)
Раупов Ф.С.	(Бухара)
Рахмонов К.Э.	(Самарканд)
Рахметов Н.Р.	(Казахстан)
Рахматова С.Н.	(Бухара)
Султонова Л.Дж.	(Бухара)
Сайдуллаев З.Я.	(Самарканд)
Удочкина Л.А.	(Россия)
Файзиев Х.Б.	(Бухара)
Хамдамова М.Т.	(Бухара)
Хамдамов И.Б.	(Бухара)
Ходжаева Д.Т.	(Бухара)
Худойбердиев Д.К.	(Бухара)
Халлоков Ф.К.	(Бухара)
Шодиева М.С.	(Бухара)
Эшонов О.Ш.	(Бухара)

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА TNF- α (G308A) КАК ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Кахаров А.Н., Алейник В.А., Василевский Э.А., Дадабаев О.Т.

Андижанский государственный медицинский институт, г. Андижан, Узбекистан

***Резюме.** Комплексная оценка прогностической значимости полиморфизма G308A (rs1800629) гена TNF- α , направленная на выявление генетических факторов риска формирования цирроза печени у больных хроническим гепатитом С, позволяет достоверно выделять пациентов с неблагоприятным прогнозом течения заболевания на основе носительства рискового аллеля А и генотипа GA, что подчеркивает высокую практическую ценность молекулярно-генетического тестирования для своевременной стратификации больных по риску прогрессирования фиброгенеза и персонализации тактики их ведения.*

***Ключевые слова:** хронический гепатит С, TNF- α , полиморфизм G308A, rs1800629, цирроз печени, фактор некроза опухоли, генетический полиморфизм, фиброгенез.*

TNF- α (G308A) GENE POLYMORPHISM AS A PREDICTOR OF LIVER CIRRHOSIS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Kakharov A.N., Aleynik V.A., Vasilevskiy E.A., Dadabayev O.T.

Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan

***Resume.** A comprehensive assessment of the prognostic significance of the G308A (rs1800629) polymorphism of the TNF- α gene, aimed at identifying genetic risk factors for the development of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C, allows for the reliable identification of patients with an unfavorable prognosis of the disease course based on the carriage of the risk A allele and the GA genotype. This emphasizes the high practical value of molecular genetic testing for the timely stratification of patients based on the risk of fibrogenesis progression and the personalization of their management tactics.*

***Keywords:** chronic hepatitis C, TNF- α , G308A polymorphism, rs1800629, liver cirrhosis, tumor necrosis factor, genetic polymorphism, fibrogenesis.*

СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ С БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ЖИГАР ЦИРРОЗИ РИВОЖЛАНИШИНИНГ ПРЕДИКТОРИ СИФАТИДА TNF- α (G308A) ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИ

Қахаров А.Н., Алейник В.А., Василевский Э.А., Дадабаев О.Т.

Андижон давлат тиббиёт институти, Андижон ш., Ўзбекистон

***Резюме.** Сурункали гепатит С билан касалланган беморларда жигар циррози ривожланишининг генетик хавф омилларини аниқлашга қаратилган TNF- α генининг G308A (rs1800629) полиморфизми прогностик аҳамиятини комплекс баҳолаш, хавфли А аллели ва GA генотипи таъсирчилиги асосида касаллик кечилишининг ноҳуш прогнозига эга беморларни ишончли ажратиш олиш имконини беради. Бу эса фиброгенезнинг зўрайиш хавфи бўйича беморларни ўз вақтида стратификация қилиш ва уларни даволаш (олиб бориш) тактикасини шахсийлаштириш учун молекуляр-генетик тест ўтказилишининг юқори амалий аҳамиятини таъкидлайди.*

***Калит сўзлар:** сурункали гепатит С, TNF- α , G308A полиморфизми, rs1800629, жигар циррози, ўсма некрози омили, генетик полиморфизм, фиброгенез.*

e-mail: abdukahar721@gmail.com, Aleynik.vladimir@mail.ru, ed1970doctor@mail.ru, omonjondadabayev76@gmail.com

Актуальность. Хронический гепатит С (ХГС) остаётся одной из ведущих причин формирования цирроза печени (ЦП). По данным ВОЗ, число хронических носителей вируса в мире превышает 58 млн человек (8,10). Несмотря на появление высокоэффективных препаратов прямого противовирусного действия, проблема прогнозирования течения заболевания не утратила своей актуальности. Цирроз печени развивается у 15-30% инфицированных на протяжении 20-30 лет, однако темпы фиброгенеза существенно различаются между пациентами (1,3). Выяснение причин этой вариабельности является одной из приоритетных задач современной гепатологии.

Генетическая предрасположенность хозяина рассматривается как один из ключевых модуляторов скорости прогрессирования хронических заболеваний печени (5, 6). Среди молекулярных механизмов фиброгенеза центральное место занимает воспалительный процесс, в котором фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) выступает ведущим провоспалительным цитокином (9). TNF- α стимулирует апоптоз гепатоцитов, активирует звёздчатые клетки Ито и их трансформацию в миофибробласты, являющиеся ключевыми продуцентами коллагена при фиброзе (2). Помимо прямого цитотоксического действия, TNF- α индуцирует экспрессию адгезионных молекул на эндотелии синусоидов, что усиливает миграцию клеточных медиаторов в паренхиму печени и поддерживает хроническое воспаление.

Полиморфизм G308A (rs1800629) расположен в промоторной области гена TNF- α и оказывает прямое влияние на уровень транскрипции. Wilson A.G. и соавт. (1997) впервые описали, что носители аллели А продуцируют достоверно большее количество TNF- α по сравнению с носителями аллели G (11). Sookoian S. и соавт. (2005) подтвердили ассоциацию данного варианта с алкогольным стеатогепатитом (9). Li Y.Y. и соавт. (2006) выявили роль TNF- α при алкогольной болезни печени (7). Падучева С.В. (2019) при исследовании больных ЦП, проживающих в Пермской области РФ, выявила наличие у них генотипа GA гена TNF- α в 58,8% случаев, тогда как в контрольной группе он присутствовал у 43,7% пациентов (4). Однако, данных по HCV-ассоциированному циррозу в центральноазиатских популяциях практически отсутствуют, что не позволяет экстраполировать имеющиеся результаты на регион с высокой распространённостью ХГС.

Цель работы: оценить частоту наличия генотипов и аллелей полиморфизма G308A гена TNF- α у больных ХГС, а так же выявить его распространённость среди пациентов с ЦП и определить его прогностическую значимость в условиях Узбекистана.

Материалы и методы. Данное исследование было выполнено на базе клиники Андижанского государственного медицинского института и Андижанской областной инфекционной больницы в период с 2020 по 2025 годы. Были обследованы 93 больных с ХГС. Из них 51 мужчина (54,8%) и 42 женщины (45,2%), их средний возраст составил $48,6 \pm 11,2$ года. Диагноз подтверждён обнаружением анти-HCV методом ИФА и детекцией HCV РНК методом ПЦР в реальном времени. Стадия фиброза верифицирована по данным транзитной эластографии (FibroScan, Echosens, Франция). Все наблюдаемые нами больные были разделены на 2 группы. I группа включала 48 (51,6%) пациентов без ЦП (F0-F3 по METAVIR): F0-F1 - 18 (37,5%), F2 - 16 (33,3%), F3 - 14 (29,2%). Во II группу вошли 45 (48,4%) больных с верифицированным ЦП (F4). Пациенты II группы, исходя из классификации Чайлд-Пью, были разделены на: класс А - 21 (46,7%), класс В - 17 (37,8%), класс С - 7 (15,5%). Контрольную группу составили 80 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, не имевших в анамнезе патологии органов гепатобилиарной зоны. Критериями исключения из исследования являлись коинфекция HBV или ВИЧ, злоупотребление алкоголем (>30 г этанола/сут для мужчин, >20 г для женщин), аутоиммунные заболевания печени, гепатоцеллюлярная карцинома, приём гепатотоксичных препаратов.

Геномную ДНК выделяли из венозной крови (ЭДТА) с использованием коммерческих наборов (компания Синтол, РФ). Выявление аллелей полиморфизма G308A (rs1800629) выполняли методом ПЦР в реальном времени с аллель-специфическими TaqMan-зондами на амплификаторе CFX96 (BioRad). Каждый образец анализировался в дубликате; при расхождении результатов выполнялась третья реакция.

Статистическая обработка проводилась с использованием программ SPSS 26.0 и MedCalc 20.0. Применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, точный тест Фишера при ожидаемых частотах менее 5, расчёт отношения шансов (OR), относительного риска (RR) и соответствующих 95% доверительных интервалов (ДИ) по методу Вульфа. Оценку линейного значения выполняли с помощью χ^2 . Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) проверяли в контрольной группе. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проверка РХВ подтвердила соответствие наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов в контрольной группе ($\chi^2=0,23$; $p=0,63$), что свидетельствует о репрезентативности выборки и отсутствии систематических ошибок генотипирования. Результаты распределения генотипов и аллелей полиморфизма TNF- α представлены в таблице 1.

Частота гетерозиготного генотипа GA составила 55,6% у больных ЦП, 43,8% у больных без ЦП и 37,5% в контрольной группе. Различия между II группой и контролем было статистически достоверным ($\chi^2=4,12$; $p=0,04$; OR=2,09; 95% ДИ 1,02-4,28; RR=1,48; 95% ДИ 1,03-2,14). Таким образом, носительство генотипа GA повышает шансы формирования ЦП более чем вдвое. Гомозигота AA

встречалась у 13,3% больных ЦП и 5,0% контроля, однако различие не достигло статистической значимости ($p=0,10$), что может быть обусловлено малым числом наблюдений в данной подгруппе.

Таблица 1.

Распределение генотипов и аллелей TNF- α (G308A, rs1800629)

№	Генотип/ аллель	Контроль (n=80)	I группа (n=48)	II группа (n=45)	OR	95% ДИ	p
1.	GG	46 (57,5%)	22 (45,8%)	14 (31,1%)	0,33	0,15-0,72	0,006
2.	GA	30 (37,5%)	21 (43,8%)	25 (55,6%)	2,09	1,02-4,28	0,04
3.	AA	4 (5,0%)	5 (10,4%)	6 (13,3%)	2,93	0,78-10,9	0,10
4.	Аллель G	76,2%	67,7%	58,9%	0,46	0,27-0,77	0,003
5.	Аллель A	23,8%	32,3%	41,1%	2,22	1,30-3,78	0,003

Генотип GG, расценённый как протективный, демонстрировал обратную динамику: его частота снижалась от контроля (57,5%) к I группе (45,8%) и далее ко II группе (31,1%), что соответствовало $OR=0,33$ (95% ДИ 0,15-0,72; $p=0,006$). Графическое представление распределения генотипов приведено на рисунке 1.

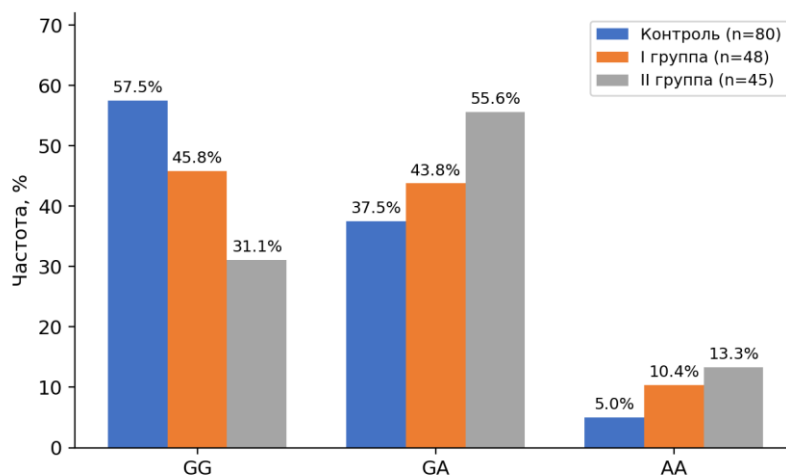


Рис. 1. Распределение генотипов TNF- α (G308A) в группах сравнения

Линейный тренд нарастания минорной аллели A по трём группам (контроль \rightarrow I группа \rightarrow II группа) был статистически значим (χ^2 для тренда Кохрана-Армитажа=7,89; $p=0,005$). Между I и II группами различие по аллели A также достигло статистической достоверности: 32,3% против 41,1% ($\chi^2=3,91$; $p=0,048$). Динамика частоты аллелей представлена на рисунке 2.

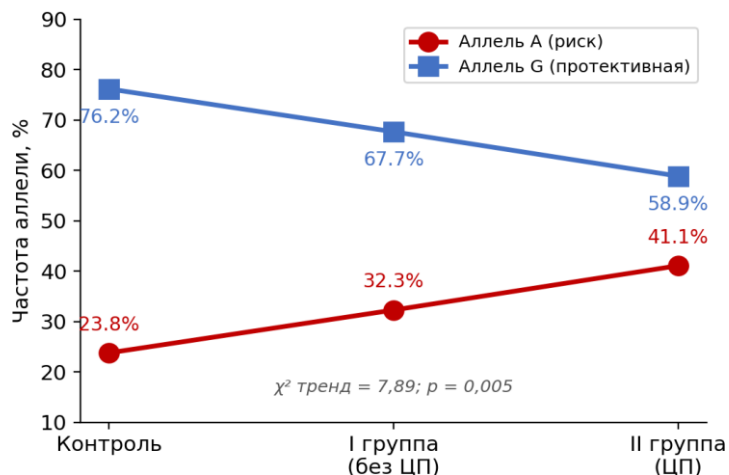


Рис. 2. Динамика частоты аллелей TNF- α (G308A) от контроля к группе ЦП

Для оценки влияния генотипа на тяжесть ЦП проведён анализ клинико-лабораторных показателей внутри II группы (таблица 2).

Таблица 2.

Клинико-лабораторные показатели в зависимости от генотипа TNF- α
(II группа, n=45)

№	Показатель	GG (n=14)	GA+AA (n=31)	p
1.	MELD, баллы	13,2 \pm 3,6	16,7 \pm 4,9	<0,05
2.	Чайлд-Пью, баллы	6,9 \pm 1,8	8,2 \pm 2,6	<0,05
3.	Билирубин, мкмоль/л	29,4 \pm 12,8	40,3 \pm 19,6	<0,05
4.	Альбумин, г/л	32,8 \pm 5,1	28,6 \pm 6,8	<0,05
5.	АСТ, Ед/л	52,3 \pm 18,7	71,8 \pm 26,4	<0,05
6.	Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	118 \pm 36	96 \pm 31	<0,05

Носители аллели А (генотипы GA и AA) имели достоверно более высокие значения MELD (16,7 \pm 4,9 против 13,2 \pm 3,6; p<0,05) и балла Чайлд-Пью (8,2 \pm 2,6 против 6,9 \pm 1,8; p<0,05). Уровень билирубина был выше (40,3 \pm 19,6 против 29,4 \pm 12,8 мкмоль/л; p<0,05), а альбумина - ниже (28,6 \pm 6,8 против 32,8 \pm 5,1 г/л; p<0,05). Активность АСТ и тромбоцитопения также были более выражены у носителей аллели А. Графическое сравнение представлено на рисунке 3.

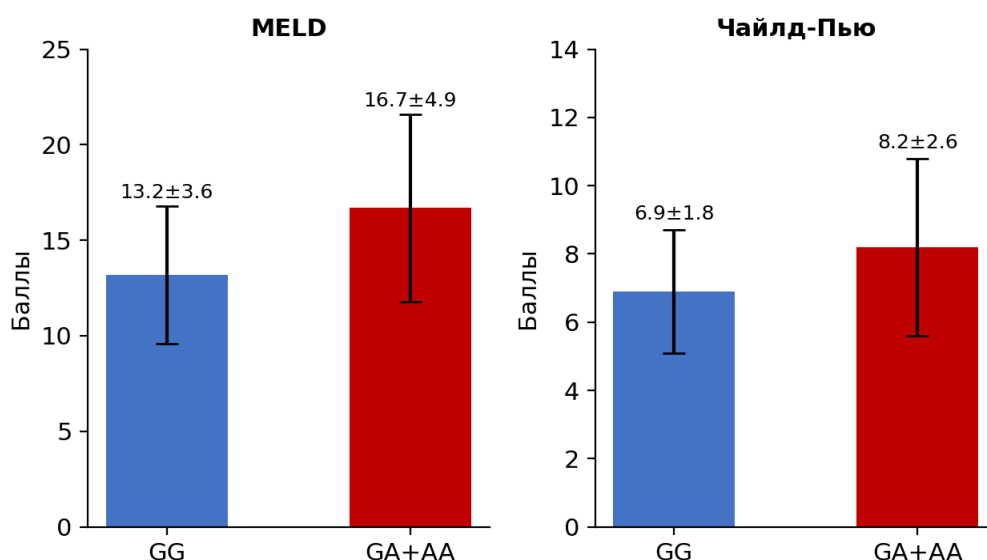


Рис. 3. Тяжесть ЦП по шкалам MELD и Чайлд-Пью в зависимости от генотипа TNF- α

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают роль полиморфизма G308A гена TNF- α в формировании цирроза при ХГС и согласуются с данными как отечественных, так и зарубежных исследователей. Падучева С.В. (2019) в когорте пациентов Пермского края выявила аналогичную закономерность, преобладание генотипа GA у больных ЦП по сравнению с контролем (4). Wilson A.G. и соавт. (1997) первыми описали функциональное значение данного полиморфизма, показав, что аллель А повышает транскрипционную активность промотора примерно в 2 раза по сравнению с аллелью G (11).

Патогенетическая связь между полиморфизмом и формированием ЦП хорошо объяснима. Аллель А обуславливает повышенную конститутивную продукцию TNF- α , что запускает каскад провоспалительных реакций. TNF- α стимулирует апоптоз гепатоцитов через активацию каспаз-3 и каспаз-8, а также индуцирует трансформацию звёздчатых клеток Ито в миофибробласты, являющиеся основными продуцентами коллагена I и III типов (2,9). Результатом является ускоренное формирование фиброзных септ и перестройка архитектоники печени. Кроме того, TNF- α подавляет регенерацию гепатоцитов, нарушая баланс между гибелью и восстановлением паренхимы.

Принципиально важным представляется тот факт, что различие между I и II группами достигло статистической значимости ($p=0,048$). Это означает, что генотипирование TNF- α способно дифференцировать не только больных от здоровых, но и пациентов с различными стадиями заболевания, что повышает практическую ценность маркера для стратификации риска прогрессирования.

Дополнительный анализ внутри II группы выявил, что носители аллели А демонстрируют более тяжёлое течение ЦП с достоверно более высокими значениями MELD и Чайлд-Пью. Это согласуется с данными Sookoian S. и соавт. (2005) о влиянии TNF- α на выраженность повреждения паренхимы печени (9). Полученные результаты позволяют предположить, что генотипирование может использоваться не только для прогнозирования развития цирроза, но и для оценки ожидаемой тяжести его течения у больных с HCV. Перспективным направлением исследований является оценка вклада данного полиморфизма в комбинированные генетические шкалы прогнозирования.

Выводы:

1. Полиморфизм G308A гена TNF- α достоверно ассоциирован с формированием ЦП при ХГС. Генотип GA является маркером повышенного риска его формирования (OR=2,09; 95% ДИ 1,02-4,28; $p=0,04$).

2. Частота аллели А демонстрирует линейное нарастание от контроля к группе ЦП (χ^2 для тренда=7,89; $p=0,005$), что свидетельствует об кумулятивном эффекте данного генетического варианта.

3. Носители аллели А среди больных ЦП имеют достоверно более тяжёлое течение по шкалам MELD и Чайлд-Пью, что указывает на прогностическое значение генотипирования и для оценки тяжести заболевания.

4. Определение полиморфизма G308A гена TNF- α целесообразно включить в комплексное молекулярно-генетическое обследование больных ХГС для стратификации риска прогрессирования фиброза.

Список литературы:

1. Абдуллаев С.М., Ющук Н.Д., Самоходская Л.М. Генетические факторы предрасположенности к хроническому гепатиту С // Вестник РАМН. — 2007. — № 1. — С. 8–13.
2. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю. Диагностическое значение ФНО- α при хронических гепатитах и циррозе печени // Новости «Вектор-Бест». — 2013. — № 1(67). — С. 9–11.
3. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Индивидуальный прогноз течения хронического гепатита С // Эффективная фармакология. — 2014. — № 43. — С. 42–50.
4. Падучева С.В. Прогностическое значение генетических полиморфизмов при хронических заболеваниях печени: Дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2019. — 168 с.
5. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature. — 2009. — Vol. 461. — P. 399–401.
6. Huang H., Shiffman M.L., Friedman S. et al. A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // Hepatology. — 2007. — Vol. 46. — P. 297–306.
7. Li Y.Y., Hsu D.K., Chang H.M. et al. Functional roles of 308 A/G polymorphism in the promoter region of the TNF-alpha gene // Cytokine. — 2006. — Vol. 34. — P. 218–224.
8. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020 // Lancet Gastroenterol Hepatol. — 2022. — Vol. 7. — P. 396–415.
9. Sookoian S., Fernandez M.A., Castano G. Effects of six single nucleotide polymorphisms in the TNF-alpha gene on the risk of alcoholic liver disease // J Hepatol. — 2005. — Vol. 42. — Suppl. 2. — P. 27.
10. WHO. Global hepatitis report, 2024. Geneva: World Health Organization, 2024.
11. Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L. et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation // Proc Natl Acad Sci USA. — 1997. — Vol. 94. — P. 3195–3199.

Для цитирования: Кахаров А.Н., Алейник В.А., Василевский Э.А., Дадабаев О.Т. Полиморфизм гена TNF- α (G308A) как предиктор формирования цирроза печени у больных хроническим гепатитом С // Вестник фундаментальной и клинической медицины. — 2026. — № 3(23). — С. 52–56. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.18847345>