

## ХАРАКТЕР ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ПРИ РІЗНИХ КОМБІНАЦІЯХ ГЕНОТИПІВ ГЕНІВ ЦИТОКІНІВ (IL-1 $\beta$ , IL-1) ТА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця)

Дана робота є фрагментом НДР «Вивчення взаємозв'язку вірусних, генетичних та метаболічних факторів з особливостями перебігу хронічних вірусних гепатитів В та С», № держ. реєстрації 0104U003541.

**Вступ.** Хронічний гепатит С (ХГС) залишається важливою медико-соціальною проблемою, не дивлячись на значні успіхи за останнє десятиліття в дослідженні патогенезу цього захворювання, діагностиці та лікуванні. Прогресування ХГС асоціюється з фіброгенозом, формуванням цирозу печінки, виникненням декомпенсації останнього і гепатоцелюлярною карциномою.

На характер перебігу ХГС значний вплив має цитокінова система [2, 3, 4, 5, 7, 8, 9]. Так, IL-1 $\beta$  виступає не тільки як важливий медіатор і маркер запалення, він індукує також і експресію колагенів 1 та 3 типу, має мітогенну дію на фібробласти через стимуляцію експресії фактору росту тромбоцитів (PDGF) і його рецептора на поверхні останніх, в результаті чого високий рівень IL-1 $\beta$  сприяє прогресуванню фіброзу печінки [6]. З іншого боку, введення хворим на ХГС з вираженим фіброзом чи навіть цирозом печінки імунорегуляторного цитокіну IL-10 [10], зменшує запальну активність і стадію фіброзу [6]. Алейний поліморфізм генів цитокінів пов'язаний з рівнем експресії гену і продукцією відповідного білку [1]. Оцінка асоціативних зв'язків поліморфних варіантів генів цитокінів з різним перебігом ХГС може стати підґрунтям для вирішення питань індивідуального плану ведення пацієнтів.

Поряд із імунологічними порушеннями в патогенезі фіброзу печінки та характері прогресування захворювання важливе значення має локальна ренін – ангіотензинова система. Її основний ефекторний білок ангіотензин II сприяє фіброзу печінки, стимулюючи проліферацію, контрактильність фіброblastів, інфільтрацію запальних клітин, вивільнення запальних цитокінів, ростових факторів, таких як трансформуючий фактор росту, IL-1 $\beta$ , моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (MCP-1), PDGF, фактор росту сполучної тканини [12], що опосередковують відкладення колагену з акумуляцією екстрацелюлярного матриксу, контролюючи транскрипційну регуляцію фібрилярних колагенів і матриксних металопротеїназ [11]. Було доведено в попередніх дослідженнях, що інфузія ангіотензину II пришвидшувала фіброз печінки [12], а рівень АПФ, ключового ферменту РАС, підвищується у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки [11].

**Мета дослідження:** визначити темпи прогресування ХГС при різних комбінаціях генотипів генів цитокінів (IL-1 $\beta$  і IL-10) та АПФ.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 121 хворого на ХГС, що перебували на диспансерному обліку у Вінницькому гепатологічному центрі і на лікуванні в інфекційному відділенні №1 МКЛ №1 м. Вінниці. Серед обстежених хворих переважали чоловіки (69 осіб – 57,02%). Середній вік обстежених хворих складав 38,1 $\pm$ 1,06 років. Критеріями включення до дослідження було встановлення у хворого діагнозу ХГС, виявлення 1 генотипу вірусу, передбачена тривалість захворювання до 10 років. Клінічно та анамнестично у всіх обстежених були виключені інфекційні захворювання іншої етіології, загострення хронічних запальних процесів, спадкові, психічні захворювання а також наркоманію, зловживання алкоголем та прийом гепатотоксичних ліків.

Детально досліджувався епідеміологічний анамнез для виявлення шляхів передачі ВГС та передбачення тривалості інфікування даним вірусом. Всім хворим на ХГС проводилось клініко-лабораторне обстеження за загальною визнаною методикою, черезшкірна пункційна біопсія печінки з оцінкою за шкалою METAVIR та визначалась поліморфізми I/D гену АПФ, – 511 С>Т гену IL-1 $\beta$  та -1082 G>A гену IL-10.

Контрольну групу склали 99 практично здорових людей, яким було виконано стандартне клініко-лабораторне обстеження та визначено досліджувані нами поліморфізми генів АПФ та цитокінів.

Всі обстежені хворі на ХГС та здорові особи контрольної групи були української національності у третьому поколінні, корінними мешканцям Подільського регіону.

Аналіз I/D поліморфізму гену АПФ виконувався НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Української медичною стоматологічної академії». ДНК з цільної крові виділяли за допомогою реагенту «ДНК-Експрес Кров» (Літ-Тех, Росія). Поліморфну ділянку гена АПФ ампліфікували методом полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технологія», Москва).

Поліморфізми – 511 С>Т гену IL-1 $\beta$  та -1082 G>A гену IL-10 визначались у лабораторії відділу генетики людини Інституту молекулярної біології і генетики Національної академії наук України. Геному ДНК із зразків свіжої крові виділяли шляхом гідролізу лізатів клітин протеїназою К з подальшою фенольною екстракцією. Ампліфікацію *in vitro* певних ділянок генів IL-1 $\beta$  та IL-10 проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Статистичний обробка даних проводилась із використанням пакету програм «STATISTICA 6,0».

**Результати досліджень та їх обговорення.** Хворі були поділені на дві групи в залежності від темпів прогресування ХГС. До I групи увійшли пацієнти з повільним прогресуванням захворювання і наявністю стадії фіброзу F0-F2; до II – особи зі стадією фіброзу F3-F4 (термін інфікування у обох групах до 10 років, достовірної різниці в тривалості захворювання не виявлено). Було встановлено, що при швидкому темпі прогресування захворювання середній вік хворих був на 7 років вищий, ніж при повільному ( $42,33 \pm 1,55$  проти  $35,01 \pm 1,32$ ,  $p = 0,0002$ ) (табл. 1).

**Таблиця 1**  
**Характеристика хворих на ХГС**

Ознака	I група, N=70	II група, N=51
Стать ч/ж, абс.	40/30	29/22
Вік, роки*	$35,01 \pm 1,32$	$42,33 \pm 1,55$
Тривалість інфікування, роки	$4,49 \pm 0,36$	$5,22 \pm 0,36$
Цироз печінки, %	0	17,65

**Примітка:** \* –  $p = 0,0002$  між хворими на ХГС з повільним та швидким прогресуванням захворювання.

Аналіз вираженості некрозапального процесу в тканині печінки у хворих обох груп, з урахуванням даних біопсії печінки та активності АЛТ (аланінамінотрансферази) в сироватці крові, встановив, що у більшості пацієнтів (66 осіб – 54,55%) виявлялася мінімальна (A1) активність некрозапального процесу в тканині печінки (табл. 2). Проте при швидкому прогресуванні захворювання частіше визначалась помірна A2 (25 пацієнтів – 49,02%) та в 3,4 рази частіше виражена (A3) активність некрозапального процесу.

З іншого боку, достовірно частіше, в 1,6 разів, у хворих I групи спостерігалися морфологічні ознаки A1. Рівень активності АЛТ був в 1,4 рази нижчий у хворих з повільним прогресуванням ХГС (табл. 2). Отже, вираженість некрозапального процесу в

**Таблиця 2**  
**Розподіл хворих на ХГС за активністю некрозапального процесу в тканині печінки**

Параметр	Хворі, n=121	I група, n=70	II група, n=51
A1, абс. (%)	66 (54,55)	45 (64,28)	21 (41,18)*
A2, абс. (%)	48 (39,67)	23 (32,86)	25 (49,02)**
A3, абс. (%)	7 (5,78)	2 (2,86)	5 (9,8)
АЛТ, M $\pm$ m (ммоль/с/л)	$1,16 \pm 0,08$	$0,99 \pm 0,09$	$1,4 \pm 0,14$ ***

**Примітка:** \* –  $p = 0,0067$  між хворими на ХГС з повільним та швидким прогресуванням захворювання; \*\* –  $p = 0,0392$  між хворими на ХГС з повільним та швидким прогресуванням захворювання; \*\*\* –  $p = 0,0056$  між хворими на ХГС з повільним та швидким прогресуванням захворювання.

**Таблиця 3**

**Частота виявлення I/D поліморфізму гену АПФ у хворих на ХГС з повільним та швидким прогресуванням захворювання**

I/D поліморфізм гену АПФ	I група, n=70		II група, n=51	
	Абс.	%	Абс.	%
DD	51	72,86	23	45,1*
DI	14	20	16	31,37
II	5	7,14	12	23,53**
Алель D	82,86		60,78***	
Алель I	17,14		39,22***	

**Примітка:** \* –  $p = 0,0011$  між хворими ХГС з повільним та швидким темпами прогресування захворювання; \*\* –  $p = 0,0046$  між хворими ХГС з повільним та швидким темпами прогресування захворювання; \*\*\* –  $p = 0,0001$  між хворими ХГС з повільним та швидким темпами прогресування захворювання.

тканині печінки була значнішою при швидкому прогресуванні ХГС.

Аналіз поліморфізму генів цитокінів (IL-1b і IL-10) та АПФ виявив, що генотип DD гену АПФ в 1,6 рази та алель D в 1,4 рази частіше зустрічався серед хворих на ХГС з повільним прогресуванням захворювання, а генотип II в 3,3 рази та алель I в 2,3 рази більше – серед пацієнтів з швидким прогресуванням ХГС (табл. 3).

Генотип CC гену IL-1 $\beta$  в 2,1 рази та алель C в 1,3 рази частіше виявлялись у пацієнтів I групи, а генотип TT в 2,7 рази та алель T в 1,5 рази більше – у осіб II групи (табл. 4).

Генотип GG гену IL-10 в 2,3 рази та алель G в 1,4 рази частіше визначалась у хворих I групи, в той час як генотип AA в 1,4 рази та алель A в 1,3 рази частіше – у пацієнтів II групи (табл. 5).

Ми підраховували наявність комбінованих генотипів поліморфних генів АПФ (I/D), IL-1b (-511 C/T) та IL-10 (-1082 G/A) у хворих на ХГС та здорових осіб контрольної групи.

**Таблиця 4**  
**Частота виявлення поліморфізму -511 C>T гену IL-1 $\beta$  у хворих на ХГС з повільним та швидким прогресуванням захворювання**

Поліморфізм гену IL-1b -511 C/T	I група, n=70		II група, n=51	
	Абс.	%	Абс.	%
CC	29	41,43	10	19,61*
CT	36	51,43	31	60,78
TT	5	7,14	10	19,61**
Алель C	67,14		50***	
Алель T	32,86		50***	

**Примітка:** \* –  $p = 0,0080$  між хворими ХГС з повільним та швидким темпами прогресування захворювання; \*\* –  $p = 0,0173$  між хворими ХГС з повільним та швидким темпами прогресування захворювання; \*\*\* –  $p = 0,0041$  між хворими ХГС з повільним та швидким темпами прогресування захворювання.

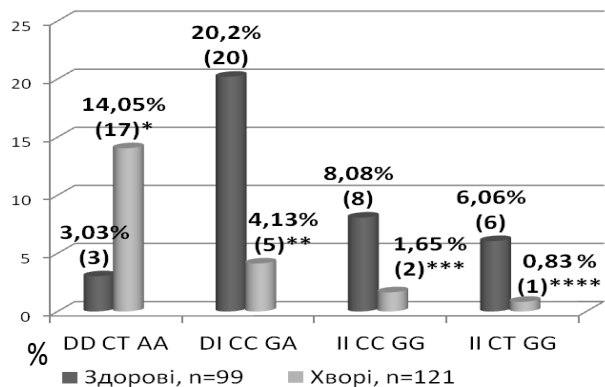
Таблиця 5

**Частота виявлення поліморфізму  
-1082 G>A гену IL-10 у хворих на ХГС з  
повільним та швидким прогресуванням  
захворювання**

Поліморфізм гену IL-10 – 1082 G/A	I група, n=70		II група, n=51	
	Абс.	%	Абс.	%
AA	16	22,86	20	39,22*
GA	35	50	25	49,02
GG	19	27,14	6	11,76**
Алель А	47,86		63,73***	
Алель G	52,14		36,27***	

**Примітка:** \* –  $p=0,0298$  між хворими ХГС з повільним та швидким темпами прогресування захворювання; \*\* –  $p=0,0233$  між хворими ХГС з повільним та швидким темпами прогресування захворювання; \*\*\* –  $p=0,0011$  між хворими ХГС з повільним та швидким темпами прогресування захворювання.

Встановлено, що найчастіше у хворих на ХГС зустрічається комбінація генотипів DD (гену АПФ) СТ (гену IL-1b) GA (гену IL-10) (надалі комбінації генотипів записані в наступному вигляді: DD СТ GA) та DD СТ AA – у 17 (14,05%) пацієнтів. У здорових же найчастіше визначалася комбінація генотипів DI CC GA – у 20 (20,2%) осіб. Ні серед хворих, ні серед здорових не було знайдено DI TT GG, II CC AA, II TT GG комбінацій. У пацієнтів з ХГС в 4,6 рази частіше



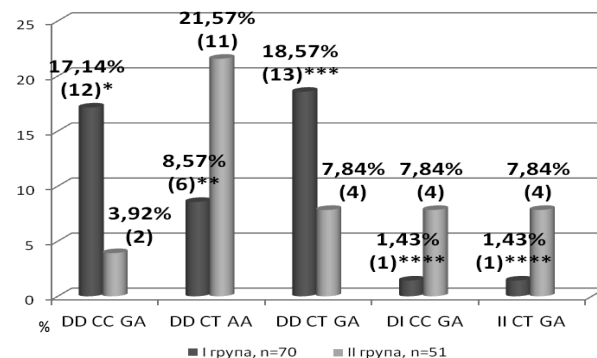
**Рис. 1. Частота деяких генотипів поліморфних генів АПФ (I/D), IL-1b (-511 C/T) та IL-10 (-1082 G/A) у хворих на ХГС та здорових осіб.**

**Примітка:** \* –  $p=0,0026$  між хворими на ХГС та здоровими особами контрольної групи; \*\* –  $p=0,0001$  між хворими на ХГС та здоровими особами контрольної групи; \*\*\* –  $p=0,0188$  між хворими на ХГС та здоровими особами контрольної групи; \*\*\*\* –  $p=0,0193$  між хворими на ХГС та здоровими особами контрольної групи.

визначалась комбінація DD СТ AA (рис. 1). Комбінації ж генотипів DI CC GA, II CC GG в 4,9 рази, а II СТ GG в 7,3 рази частіше зустрічалися у здорових осіб контрольної групи.

При повільному прогресуванні ХГС найчастіше визначалась комбінація генотипів DD СТ GA (13 (18,57%) хворих), а при швидкому – DD СТ AA (11

(21,57%) пацієнтів). Не зустрічалася серед наших хворих комбінація II TT GA (окрім вищеперерахованих). Для I групи пацієнтів більш характерними в порівнянні з II групою виявилися комбінації DD CC GA (різниця – в 4,4 рази) та DD СТ GA (різниця – в 2,4 рази) (рис. 2). В II групі в 2,5 рази частіше визначалась комбінація генотипів DD СТ AA, та в 5,5 разів більше комбінації DI CC GA, II СТ GA.

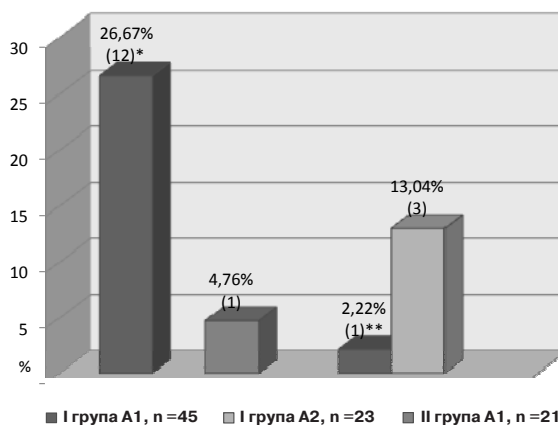


**Рис. 2. Частота деяких генотипів поліморфних генів АПФ (I/D), IL-1b (-511 C/T) та IL-10 (-1082 G/A) у хворих на ХГС з повільним та швидким прогресуванням захворювання.**

**Примітка:** \* –  $p=0,0144$  між хворими на ХГС I і II груп; \*\* –  $p=0,235$  між хворими на ХГС I і II груп; \*\*\* –  $p=0,0455$  між хворими на ХГС I і II груп; \*\*\*\* –  $p=0,0266$  між хворими на ХГС I і II груп.

Також нами було підраховано розподіл комбінацій генотипів при певній стадії некрозапальної активності в тканині печінки (за шкалою METAVIR).

При мінімальній активності некрозапального процесу (A1) комбінація DD CC GA зустрічалася в 5,6 разів частіше серед хворих I групи, ніж II групи, тобто виявився протекторним. При повільному прогресуванні ХГС комбінація генотипів DI СТ GA виявлялася 5,9 разів частіше у хворих з A2, ніж A1, являючись прозапальним (рис. 3).



**Рис. 3. Комбінації генотипів при певній стадії некрозапальної активності в тканині печінки у хворих з повільним і швидким прогресуванням ХГС.**

**Примітка:** \* –  $p=0,0207$  між I і II групами хворих на ХГС з A1; \*\* –  $p=0,0345$  між хворими на ХГС з A1 і A2 I групи.

## Висновки.

1. При повільному прогресуванні ХГС достовірно частіше виявлялись генотип DD ( $p=0,0011$ ) та алель D ( $p=0,0001$ ) поліморфного (I/D) гену АПФ, генотип CC ( $p=0,0080$ ) та алель C ( $p=0,0041$ ) поліморфного (-511 C/T) гену IL-1 $\beta$  та генотип GG ( $p=0,0233$ ) і алель G ( $p=0,0011$ ) поліморфного (-1082 G/A) гену IL-10 (протекторні); а при швидкому – генотип II ( $p=0,0046$ ) та алель I ( $p=0,0001$ ) поліморфного (I/D) гену АПФ, генотип TT ( $p=0,0173$ ) і алель T ( $p=0,0041$ ) поліморфного (-511 C/T) гену IL-1 $\beta$  і генотип AA ( $p=0,0298$ ) та алель A ( $p=0,0011$ ) поліморфного (-1082 G/A) гену IL-10 (профіброгенні).

2. Встановлено, у здорових осіб найчастіше визначалася DI CC GA комбінація генотипів, а у хворих на ХГС – DD CT GA та DD CT AA.

3. Комбінації генотипів DI CC GA ( $p=0,0001$ ), II CC GG ( $p=0,0188$ ), II CT GG ( $p=0,0193$ ) частіше зустрічалися у здорових осіб контрольної групи, ніж

у хворих на ХГС, а DD CT AA ( $p=0,0026$ ) – навпаки серед хворих на ХГС. Для I групи пацієнтів більш характерними виявилися комбінації DD CC GA ( $p=0,0144$ ) та DD CT GA ( $p=0,0455$ ) (протифіброгенні), для II – DD CT AA ( $p=0,0235$ ), DI CC GA ( $p=0,0266$ ), II CT GA ( $p=0,0266$ ) (профіброгенні).

4. Вираженість некрозапального процесу в тканині печінки була значнішою при швидкому прогресуванні ХГС. Протекторною (протифіброгенною і протизапальною) серед хворих на ХГС виявилася DD CC GA ( $p=0,0207$ ) комбінація генотипів, а прозапальною при повільному прогресуванні ХГС – DI CT GA ( $p=0,0345$ ).

## 5. Перспективи подальшого дослідження.

Для уточнення характеру перебігу ХГС в подальшому планується детально оцінити морфологічні зміни в тканині печінки при комбінаціях генотипів генів цитокінів та АПФ.

## Література

1. Авдошина В. В. Распределение аллелей полиморфных участков промоторов генов интерлейкина-4 C-590T IL-4 и генов рецепторов к нему IL-4RA Q-576R и 4RA Ile-50Val среди больных вирусным гепатитом С / В. В. Авдошина, В. И. Коленков, В. В. Дортман [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 1. – С. 43-46.
2. Ивкова А. Н. Роль цитокинов в развитии фиброза печени / А. Н. Ивкова, И. Г. Федоров, Г. И. Сторожаков // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – № 1. – С. 2-9.
3. Коротчаева Ю. В. Прогностическое значение определения Ил-6 в сыворотке крови и цитохрома P450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С / Ю. В. Коротчаева, Л. М. Самоходская, А. И. Сперанский [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, № 2. – С. 42-47.
4. Лазарева А. С. Особенности цитокинового профиля и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных хроническими вирусными гепатитами В и С в сопоставлении с выраженностью морфологических изменений печени / А. С. Лазарева, Е. В. Волчкова, К. Т. Умбетова [и др.] // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, № 4. – С. 55-60.
5. Малий В. П. Стан цитокинової регуляції у хворих на хронічний гепатит С / В. П. Малий, О. В. Гололобова // Сучасні інфекції. – 2007. – № 2. – С. 13-17.
6. Самоходская Л. М. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С / Л. М. Самоходская, Т. М. Игнатова, С. М. Абдуллаев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 50-56.
7. Скляр Л. Ф. Системный и локальный цитокиновый профиль при хроническом гепатите С / Л. Ф. Скляр, Н. Д. Никифоров, Е. В. Маркелова, В. А. Иванис // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 12. – С. 42-44.
8. Собчак Д. М. Оценка показателей медиаторов иммунного ответа у больных острым гепатитом С при комбинированной противовирусной терапии / Д. М. Собчак, О. В. Корочкина, О. Л. Соболевская // Клиническая медицина: Научно-практический журнал. – 2006. – № 12. – С. 47-50.
9. Фадеенко Г. Д. Факторы прогрессирования фиброза печени / Г. Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 1. – С. 74-79.
10. Bouzgarrou N. Combined analysis of interferon- $\gamma$  and interleukin-10 gene polymorphism and chronic hepatitis C severity / N. Bouzgarrou, E. Hassen, O. Bahri [et al.] // Human Immunology. – 2009. – № 70. – P. 230-236.
11. Forrest E. H. Polymorphisms of renin-angiotensin system and the severity of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection / E. H. Forrest, D. Thorburn, E. Spence, K. A. Oien [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 2005. – Vol. 12. – P. 519-524.
12. Warner F. J. Liver fibrosis: a balance of ACEs? / F. J. Warner, J. S. Lubel, G. W. McCaughan, P. W. Angus // Clinical Science. – 2007. – Vol. 113. – P. 109-118.

УДК 616-037:616-006. 37:576. 859. 8:616. 3-002

## ХАРАКТЕР ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ПРИ РІЗНИХ КОМБІНАЦІЯХ ГЕНОТИПІВ ГЕНІВ ЦИТОКІНІВ (IL-1 $\beta$ , IL-1) ТА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ

Яцик І. В.

**Резюме.** В дослідженні поряд із загальноклінічними та морфологічними методами обстеження визначались поліморфізми I/D гену АПФ, - 511 C>T гену IL-1 $\beta$  та -1082 G>A гену IL-10 у 121 хворого на ХГС та 99 здорових осіб. Встановлено, що протифіброгенними є комбінації генотипів DD CC GA та DD CT GA, а профіброгенними – DD CT AA, DI CC GA, II CT GA. Протекторною (протифіброгенною та протизапальною) серед хворих на ХГС виявилася DD CC GA комбінація генотипів, а прозапальною при повільному прогресуванні ХГС – DI CT GA.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, поліморфізм генів, цитокіни, ангіотензинперетворюючий фермент.

---

---

УДК 616-037:616-006. 37:576. 859. 8:616. 3-002

**ХАРАКТЕР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ПРИ РАЗНЫХ КОМБИНАЦИЯХ ГЕНОТИПОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ (IL-1b, IL-1) И АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

**Яцык И. В.**

**Резюме.** В исследовании наряду с общеклиническими и морфологическими методами обследования определялись полиморфизмы I/D гена АПФ, – 511 С>Т гена IL-1β и -1082 G>A гена IL-10 у 121 больного ХГС и 99 здоровых человек. Установлено, что противифиброгенными являются комбинации генотипов DD CC GA и DD CT GA, а профиброгенными – DD CT AA, DI CC GA, II CT GA. Протекторной (противофиброгенной и противовоспалительной) среди больных ХГС оказалась DD CC GA комбинация генотипов, а провоспалительной при медленном прогрессировании ХГС – DI CT GA.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, полиморфизм генов, цитокины, ангиотензинпревращающий фермент.

UDC 616-037:616-006. 37:576. 859. 8:616. 3-002

**Nature of Progression of Chronic Hepatitis C in Presence of Different Genotype Combinations of Cytokines (IL-1b, IL-1) and Angiotensin-Converting Enzyme Genes**

**Yatsyk I. V.**

**Summary.** Cytokine and renin-angiotensin systems (RAS) have a significant influence on the nature of chronic hepatitis C (CHC) course. Previous studies have shown that the high IL-1b levels favored the progression of hepatic fibrosis, on the other hand, administration of IL-10 to HCV patients with severe liver fibrosis or even cirrhosis reduced inflammatory activity and fibrosis stage. In turn, the infusion of angiotensin II accelerated liver fibrosis and ACE levels (key enzyme of RAS) were increased in patients with chronic liver disease. It is known that gene polymorphism is associated with expression levels of the certain protein. Given the above, the purpose of our study was to determine the rate of progression of HCV in presence of different genotype combinations of cytokines (IL-1b, IL-10) and ACE genes.

It were examined 121 patients (69 (57.02%) males and 52 (42.98%) females). The average age of the patients was 38,1 ± 1,06 years. The control group included 99 healthy individuals. In addition to the general clinical research methods, all patients underwent percutaneous needle biopsy of the liver and there samples were subsequently assessed by METAVIR scale. Polymorphisms of I/D ACE gene, – 511 C>T, IL-1β gene, and the -1082 G>A IL-10 gene were determined by amplification of specific gene regions by PCR. Statistical data processing was performed with the use of the software package «STATISTICA 6,0».

Patients were divided into two groups depending on the rate of progression of HCV. The first group consisted of patients with slow disease progression and fibrosis stage F0-F2; the 2<sup>nd</sup> – of patients with fibrosis stage F3-F4 (the term of infection in both groups was up to 10 years, no significant difference in the duration of the disease was not found).

It was found that in healthy the most often was met DI CC GA genotype combination (in 20 (20.2%) persons), while the patients with CHC had the most frequently DD CT GA and DD CT AA genotype combinations (in 17 (14.05%) of the patients). More often in healthy persons than in HCV patients were met the following combinations of genotypes: DI CC GA (20 (20.2%) patients versus 5 (4.13%), respectively, p = 0,0001), II CC GG (8 (8.08%) of the people versus 2 (1.65%), respectively, p = 0,0188), II CT GG (6 (6.06%) healthy versus 1 (0.83%) patients, p = 0,0193), and the combination of DD CT AA (17 (14.05%) of patients versus 3 (3.03%) healthy, p = 0,0026) – on the contrary determined more frequently in patients with CHC.

More typical for the 1<sup>st</sup> group of patients were genotype combinations DD CC GA (12 (17.14%) versus 2 (3.92%), respectively, p = 0.0144) and DD CT GA (13 (18.57%) versus 4 (7.84%), respectively, p = 0.0455) (anti-fibrogenic effect), while for the 2<sup>nd</sup> group – DD CT AA (11 (21.57%) versus 6 (8.57%), respectively, p = 0.0235, DI CC GA (4 (7.84%) versus 1 (1.43%), respectively, p = 0,0266), II CT GA (4 (7.84%) versus 1 (1.43%) respectively, p = 0.0266) (profibrogenic effect).

Severity of necroinflammatory process in liver tissue was more significant in case of rapid progression of chronic hepatitis. DD CC GA genotype combination was protective (antifibrogenic and anti-inflammatory) among HCV patients (12 (26.67%) versus 1 (4.76%), p = 0.0207), and DI CT GA was pro-inflammatory in case of the slow progression of CHC – 1 (2.22%) patient with A1 versus 3 (13.04%) patients with A2, p = 0.0345).

**Key words:** chronic hepatitis C, gene polymorphism, cytokines, angiotensin-converting enzyme.

*Рецензент – проф. Дубинська Г. М.*

*Стаття надійшла 15.08.2013 р.*