

ПОИСК ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У БОЛЬНЫХ ИЗ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

Гульназ Тавзиховна Гусманова^{1*}, Дилара Хатимовна Калимуллина¹, Ахат Бариевич Бакиров¹, Рита Игоревна Хусаинова²

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа,

²Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук

Реферат

Цель. Выявление клинико-генетических ассоциаций полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков при циррозе печени, развившемся вследствие вирусного гепатита В.

Методы. В исследовании методом случайного отбора были включены 38 больных циррозом печени в возрасте от 25 до 54 лет. Контрольную группу составили 147 здоровых человек. Проведён анализ мутаций делеционного полиморфизма гена CYP1A1, приводящего к замене аминокислоты изолейцин на валин (Ile462Val) в 462-м положении цитохрома P-450 CYP1A1, и полиморфизма гена GSTM1, кодирующего ферментативный антиоксидант семейства глутатион-S-трансфераз у больных циррозом печени, развившимся вследствие вирусного гепатита В, с целью выявления возможных ассоциаций с повышенным риском возникновения и тяжести течения заболевания.

Результаты. Выявлено статистически значимое увеличение доли больных с генотипом Ile-Val/(+) по сравнению с генотипом Ile-Ile/(+), установлена ассоциация генотипа S65C/N полиморфизма S65C гена HFE с циррозом печени смешанного генеза (вирусный гепатит В + токсическое воздействие).

Вывод. Генотип Ile462Val гена CYP1A1 цитохрома P450, а также наличие делеции гена глутатион-S-трансферазы M1 — факторы риска развития цирроза печени на фоне вирусного гепатита В.

Ключевые слова: цирроз печени, ген GSTM1, CYP1A1, мутации, полиморфизм.

THE SEARCH FOR GENETIC FACTORS OF PREDISPOSITION TO THE DEVELOPMENT OF LIVER CIRRHOSIS IN THE COURSE OF VIRAL HEPATITIS B IN PATIENTS FROM THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN
G.T. Gusmanova¹, D.Kh. Kalimullina¹, A.B. Bakirov¹, R.I. Khusainova². ¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, ²Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia. **Aim.** To identify the clinical and genetic associations of polymorphisms of the detoxification of xenobiotics genes during liver cirrhosis that developed as a result of viral hepatitis B. **Methods.** The study randomly included 38 patients with liver cirrhosis at the age of 25 to 54 years. The control group consisted of 147 healthy individuals. Conducted was an analysis of mutations in the deletion polymorphism of gene CYP1A1, leading to the replacement of the amino acid isoleucine with valine (Ile462Val) in position 462 of the cytochrome P-450 CYP1A1 and polymorphism of the gene GSTM1, which codes an enzyme antioxidant enzyme from the family of glutathione-S-transferase in patients with liver cirrhosis, which developed as a result of hepatitis B with the aim to identify possible associations with an increased risk and severity of the disease. **Results.** Revealed was a statistically significant increase in the proportion of patients with genotype Ile-Val/(+) compared to genotype Ile-Ile/(+), established was an association between the genotype S65C/N with polymorphism S65C of the gene HFE and liver cirrhosis of combined genesis (viral B + toxic). **Conclusion.** Ile462Val genotype of the CYP1A1 gene of the cytochrome P450, as well as the presence of a deletion of the glutathione-S-transferase M1 gene are risk factors for the development of liver cirrhosis secondary to hepatitis B. **Keywords:** liver cirrhosis, gene GSTM1, CYP1A1, mutation, polymorphism.

Цирроз печени (ЦП) — универсальный финал многих хронических заболеваний печени. По мнению большинства специалистов, наиболее частые причины заболевания — злоупотребление алкоголем и вирусные гепатиты [4, 7, 10, 30, 40]. Среди причин смерти больных с патологией печени вирусные гепатиты продолжают занимать первое место в мире [18, 19, 28].

Развитие инфекционного процесса определяется не только свойствами возбудителя (вирулентность, контагиозность, лекарственная устойчивость и т.д.), но и индивидуальными генетически детерминированными особенностями макроорганизма-хозяина [5, 23]. Наследственная чувствительность к инфекционным агентам может быть связана с двумя факторами: от-

носителю редкими генетическими дефектами, приводящими к иммунодефицитам, а также (более распространённый вариант) особенностями совокупности «нормальных» аллелей генов [23].

На сложность механизмов генетической подверженности вирусному поражению указывают многие исследователи [27, 36, 37, 39]. Показана роль ферментов семейства цитохромов P-450 в развитии гепатита различной этиологии: вирусного, аутоиммунного, септического, а также вызванного ксенобиотиками, в том числе медикаментами и алкоголем, в процессах фибрирования печени [1–3, 9, 24]. Активация ферментов семейства цитохромов P-450 стимулирует развитие окислительного стресса, усиливает синтез в печени провоспалительных цитокинов. Особенно неблагоприятным считают сочетание повышенной активности ферментов

Характеристика больных по этиологии и Child-Pugh

Этиология цирроза	Всего	Класс по Child-Pugh		
		A	B	C
Вирусная (гепатит В)	19	1	10	8
Вирусная (гепатит В + С)	5	—	1	4
Вирусная (гепатит В) + токсическая	14	—	4	10
Итого	38	1	15	22

I фазы детоксикации ксенобиотиков и снижения активности ферментов II фазы: нулевой генотип гена глутатион-S-трансферазы M1 и мутации (VAL/VAL) полиморфизма изофермента CYP1A1 гена цитохрома P-450 [43].

Исследования полиморфизма гена GSTM1 при ЦП касаются в основном алкогольной природы заболевания. R.V. Burim и соавт. (2004) обнаружили увеличение частоты генотипа Val/Val у пациентов с алкогольным ЦП (15,4%) [16]. Не было обнаружено различий в распространённости в GSTM1 и GSTT1 нулевых генотипов между лицами, страдающими алкоголизмом, и группой контроля.

При хроническом вирусном гепатите В (ВГВ) снижается общее содержание матричной рибонуклеиновой кислоты в гепатоците, что может способствовать повышенной восприимчивости печени к различного рода ксенобиотикам и канцерогенам [29]. В свете этого изучение мутаций генов детоксикации ксенобиотиков при хроническом ВГВ представляет большой интерес.

С группой генов детоксикации ксенобиотиков тесно связаны гены, контролирующие обмен железа в организме человека [8]. Особый интерес вызывает синдром перегрузки железом, поскольку отмечено его неблагоприятное влияние на течение хронического вирусного гепатита С (ВГС) [12, 44, 31, 32]. Избыточное накопление железа в печени способствует воспалительно-деструктивному повреждению, ускоряя прогрессирование до стадии ЦП и рака печени [14, 15]. Мета-анализ девяти исследований показал, что Y аллель C282Y связан с риском гепатоцеллюлярной карциномы [38]. По данным Е.А. Кулагиной, определяющее значение в развитии синдрома перегрузки железом и возникновении нарушений углеводного обмена у больных хроническим ВГС отводится мутантным аллелям C282Y и H63D гена HFE [6]. По данным же других учёных, мутации C282Y и S65C не выявлялись ни в группе контроля, ни в группе больных ЦП, а распространённость гетерозиготно-

сти H63D составила 12% у здоровых людей и 14,8% среди пациентов с заболеваниями печени (26,3% при вирусном и 12,5% при криптогенном ЦП) [22].

Таким образом, существующие литературные данные несут противоречивый характер при несомненной актуальности проблемы.

Цель работы — выявление клинико-генетических ассоциаций полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков при ЦП, развившемся вследствие ВГВ.

В исследование методом случайного отбора были включены 38 больных ЦП в возрасте от 25 до 54 лет, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении. Данные по степени компенсации по Child-Pugh [20] приведены в табл. 1.

Диагноз подтверждали результатами общепринятых клинических, инструментальных, лабораторных и функциональных методов: биохимическое исследование сыворотки крови (альбумин, билирубин, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза, α-фетопротейн), маркёры вирусного гепатита в сыворотке крови [HВ_s антиген, HВ_c антитела, HВ_e антиген, количественная и качественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) на дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) вируса гепатита В], пункционная биопсия печени под контролем ультразвукового исследования с последующим иммуногистохимическим исследованием на антигены вирусов ВГВ и ВГС, ультразвуковое доплеровское сканирование органов брюшной полости и сосудов печени и селезёнки с оценкой печёночного кровотока, компьютерная и магнитно-резонансная томография.

Материалом для молекулярно-генетического исследования служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции [33]. Контрольную

Полиморфизмы, последовательности праймеров и номенклатура аллелей анализируемых маркёров

Ген	Поли-морфизм	Последовательность праймеров	Метод детекции	Аллели (размер фрагментов, п.о.)	Ссылка
HFE	C282Y	5'- ACCAGGGCTGGATAACCTTGG – 3', GACTAGGGTGCCAGACGGTGA – 3'	ПЦР/ ПДРФ(RsaI)	*C 261+25 *Y 229+32+25	Beutler E. et al., 1996
	H63D	5'-CCCTCTCCACATACCTTGGCTG – 3', AAGCTTTGGGCTACGTGGATGATCAG – 3'	ПЦР/ПДРФ (MboI)	*H 171+21 *D 192+20	Beutler E. et al., 1996
	S65C	5'-GCT TTG GGC TAC GTG GAT GAC CAG-3' 5'-CAA CAG TGA ACA TGT GAT CCC ACC-3'	ПЦР/ПДРФ (HinfI)	*S 70+49+32 *C 119+32	Mura C. et al., 1999
Tfr2	Y250X	5'-TGC ACT GGG TCG ATG AG-3' 5'-CTC AAG CCC TCC CTC T -3'	ПЦР/ПДРФ FspB1	*Y 238+117 *X 134+104	Marco De Gobbi et al., 2001
GSTM1	Del	5'-CTG CCC TAC TTG ATT GAT GGG-3' 5'-CTG GAT TGT AGC AGA TCA TGC-3'	ПЦР	Норма 271 Del – отсут- ствует	Komstock, 1990
CYP1A1	A2455G Ile462Val	5'-GAA GTG TAT CGG TGA GAC CA-3' 5'-GTA GAC AGA GTC TAG GCC TCA-3'	ПЦР/ПДРФ (HincII)	*Ile 139+48 *Val 139+48+19	Oyama T. et al., 1995

Примечание: ПЦР – полимеразная цепная реакция; ПДРФ – анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов; п.о. – пара оснований.

группу составили 147 здоровых человек, сопоставимых по полу, возрасту и национальности с основной группой.

Аmplификацию изучаемых локусов проводили с помощью метода ПЦР синтеза ДНК на амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», Москва). Перечень исследованных локусов, последовательности специфических олигонуклеотидных праймеров, размеры амплифицируемых фрагментов, названия ферментов рестрикции и длины продуктов расщепления представлены в табл. 2.

Для всех локусов амплификация была выполнена в 25 мкл общего объёма смеси, содержащей следующие обязательные компоненты: 25 mM Tris-HCl, pH 8,4; 50 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 0,2 mM дезоксинуклеотидтрифосфатов (дНТФ), по 5 пМ каждого из праймеров, 10–20 нг тотальной ДНК и 0,5 единицы Taq ДНК-полимеразы «Termus aquaticus» (производства «Силекс», Москва). Разделение фрагментов ДНК после амплификации и рестрикции выполняли при помощи электрофореза в 7% полиакриламидном геле. Детекцию результатов электрофореза проводили с использованием видеосистемы «Geldokulant» (Франция).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». При сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля, а также у лиц с различными диагнозами применяли критерий χ^2 . Для таблиц сопряжённости 2×2 использо-

вали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, если частота хотя бы в одной ячейке таблицы была меньше или равна 5, применяли точный критерий Фишера. В случае статистически значимых различий силу ассоциаций оценивали в значениях показателя соотношения шансов (Odds Ratio – OR), OR >1 рассматривали как положительную ассоциацию с аллелем или генотипом (фактор повышенного риска), а OR <1 – как отрицательную ассоциацию (фактор пониженного риска). Все статистические тесты выполняли для двустороннего уровня значимости, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (p – уровень значимости критерия).

Для выявления клинико-генетических ассоциаций полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков были выбраны ген цитохромоксидазы P450 CYP1A1 (первая фаза детоксикации ксенобиотиков) и ген глутатион S-трансферазы M1 GSTM-1 (вторая фаза). Цитохром CYP1A1 – один из наиболее известных представителей семейства цитохромов P-450, кодируется геном CYP1A1. Он экспрессируется главным образом в лёгких и печени. При замене аминокислоты изолейцина (Ile) на валин (Val) в кодоне 462 молекулы цитохрома P-450 (Ile462Val) [25, 34] синтезируется фермент, активность которого почти в 2 раза выше, чем в исходном белке, что ведёт к увеличению доли токсических метаболитов I фазы детоксикации [21]. Для оценки II фазы исследован полиморфизм гена GSTM-1, ко-

Таблица 3

Распределение частот вариантов полиморфного локуса **Pe 462Val** гена **CYP1A1** у больных циррозом печени по сравнению с группой контроля

Причина заболевания	Генотип				χ^2	p
	Pe/Pe		Pe/Val			
	Абс.	%	Абс.	%		
Вирус гепатита В, n=19	15	78,9	4	21,1	5,01	0,03
Вирус гепатита В + С, n=5	5	100	—	—	0,001	1
Вирусный гепатита В + токсическое воздействие, n=14	11	78,6	3	21,4	3,86	0,05
Контроль, n=101	97	96,04	4	3,96		

Таблица 4

Распределение частот вариантов полиморфного локуса гена **GSTM1** больных циррозом печени

Причина заболевания	Генотип				χ^2	p
	0/0 (del)		«+» (N)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Вирус гепатита В, n=19	12	63,2	7	36,8	4,93	0,03
Вирус гепатита В + С, n=5	2	40	3	60	0,001	1,5
Вирусный гепатита В + токсическое воздействие, n=14	7	50	7	50	0,82	0,57
Контроль, n=147	50	34,01	97	65,99		

торый отвечает за реакцию конъюгации промежуточных метаболитов с восстановленным глутатионом. При делеции гена **GSTM1** синтеза соответствующего белкового продукта не происходит [41].

Для оценки генов обмена железа проведён анализ мутаций **C282Y**, **H63D**, **S65C** в гене гемохроматоза (**HFE**) и **Y250X** в гене рецептора трансферрина (**TfR2**) у больных ЦП различной этиологии. Мутации в гене **HFE** — причина развития первичного гемохроматоза I-го типа. **TfR2** — трансмембранный белок, необходимый для поступления железа в клетку. Мутация **Y250X** в гене **TfR2**, локализованном в области **7q22**, приводит к развитию гемохроматоза 3-го типа [17]. У носителей гомозиготного генотипа **250X/250X** развивается накопление железа в раннем возрасте [35].

В работах **R.V. Burim** и соавт. (2004) показано увеличение частоты генотипа **Val/Val** (15,4%) при ЦП алкогольной природы по сравнению с ЦП другой этиологии [16].

В нашем исследовании при изучении полиморфизма гена **CYP1A1** (табл. 3) у больных ЦП, вызванным вирусом **ВГВ**, установлено, что мутация **Pe462Val** встречалась в 5 раз чаще у больных ЦП вирусной (**ВГВ**) природы, чем в контроле (21,1 против 3,96%; $\chi^2=5,01$; $p=0,03$; **OR**=6,47; **ДИ**=1,19–35,66). Кроме того, данная мутация статистически значимо чаще присутствовала у пациентов с 200

ЦП смешанной природы: вирусной (**ВГВ**) + токсической (21,4%; $\chi^2=3,86$; $p=0,05$; **OR**=6,61; **ДИ**=1,00–42,48). Мутация **Pe/Val** не выявлялась при ЦП на фоне **ВГС**, **ВГВ + С**, а также при вирусной (**ВГС**) + токсической и вирусной (**ВГВ + С**) + токсической этиологии.

Таким образом, полученные данные позволяют считать генотип **Pe462Val** гена **CYP1A1** цитохрома **P450** фактором риска развития ЦП на фоне **ВГВ**.

Известно, что делеция гена глутатион-S-трансферазы вызывает полную потерю функций фермента, что ведёт к нарушению защиты клеток от канцерогенов, индуцирующих повреждения ДНК. Данную мутацию обнаруживают у 40–45% представителей европейской популяций. Увеличение частоты мутации до 67,7% среди больных хроническим **ВГВ** и до 47,4% у пациентов с хроническим **ВГС** выявлено в исследовании **E. Abdel-Moneim** и соавт. (2008) [11].

Изученный нами полиморфизм гена **GSTM1** представлен двумя аллелями: нормальным (**N**) и мутантным (делеционным, **del**), приводящим к потере функций фермента [13] (табл. 4).

Как следует из представленных результатов, при ЦП вирусной этиологии (**ВГВ**) доля гомозигот по делеции была статистически значимо больше, чем в контроле: $\chi^2=4,93$; $p=0,03$; **OR**=3,33; **ДИ**=1,13–10,05.

Анализ комбинаций генотипов вы-

Таблица 5

Комбинации генов детоксикации ксенобиотиков CYP1A1 и GSTM1 у больных циррозом печени

Форма заболевания	Генотипы: CYP1A1/GSTM1															
	Pe-Pe/(+)				Pe-Pe/(0)				Pe-Val/(-)				Pe-Val/(0)			
	Абс.	%	χ^2	p	Абс.	%	χ^2	p	Абс.	%	χ^2	p	Абс.	%	χ^2	p
Вирусный гепатит В, n=19	3	15,79	7,04	0,01	12	63,16	1,63	0,2	4	21,05	8,67	0,004	—	—	—	—
Вирусный гепатит В + С, n=5	3	60	0,001	1	2	40	0,001	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Вирусный гепатит В + токсическое воздействие, n=14	6	42,86	0,13	0,73	5	35,71	0,1	0,76	1	7,14	0,06	0,81	2	14,29	2,53	0,11
Контроль, n=102	53	51,96			45	44,12			2	1,96			2	1,96		

Таблица 6

Комбинации генов гемохроматоза у больных циррозом печени

Этиология цирроза	HFE															
	C282Y				H63D				S65C							
	Абс.	%	χ^2	p	Абс.	%	χ^2	p	Абс.	%	χ^2	p	Абс.	%		
Вирусный В, n=19	19	100	0	0,015	0,91	16	84,21	3	15,79	0,03	0,87	19	100	0	0,001	1,001
Вирусный В + С, n=5	5	100	0	0,001	1,001	5	100	0	0	0,01	0,92	5	100	0	0,001	1,001
Вирусный В + токсический, n=14	14	100	0	0,001	1,001	12	85,71	2	14,29	0,001	1,001	12	85,71	2	14,29	0,002
Контроль	232	96,7	8	3,3		212	88,3	28	11,7			239	99,6	1	0,4	

явил статистически значимое увеличение доли больных с генотипом *Pe-Val/(+)* среди больных ЦП на фоне ВГВ (21,05%; $\chi^2=8,67$; $p=0,004$; $OR=0,08$; ДИ=0,009–0,54) по сравнению с группой контроля. Пациенты с генотипом *Pe-Pe/(+)* встречались статистически значимо реже: $\chi^2=7,04$; $p=0,01$; $OR=0,17$; ДИ=0,04–0,69. Необходимо подчеркнуть, что двойная мутация – генотип *Pe-Val/(0)* – не выявлена ни у одного пациента при вирусной (ВГВ и ВГВ + С) и вирусной (ВГВ) + токсической этиологии (табл. 5).

Избыток железа оказывает токсическое влияние практически на все клетки и ткани организма. В последнее время исследователи во всём мире получают новые данные, подтверждающие, что даже малые количества железа в печени могут быть фактором риска увеличения тяжести или прогрессирования «негемохроматозных» заболеваний печени. Так, небольшие количества железа могут аккумулироваться вследствие гетерозиготных мутаций в гене *HFE* [26]. Также возможно, что мутации в гене *HFE* влияют на развитие и прогрессирование заболеваний печени независимо от накопления железа. Это можно объяснить тем, что продукт гена *HFE* является белком главного комплекса гистосовместимости I типа, а его мутация может нарушать иммунный ответ [26]. По данным литературы, мутация *C282Y* гена гемохроматоза (*HFE*) у больных хроническим ВГС связана с повышением концентрации сывороточного железа и служит прогностическим фактором плохого ответа на противовирусную терапию [42].

Полученные нами результаты исследования *C282Y*, *H63D* и *S65C* мутаций в гене *HFE* у больных ЦП вирусной (ВГВ) этиологии представлены в табл. 6.

Необходимо подчеркнуть, что ни у одного из пациентов исследуемой группы не была выявлена мутация *C282Y* гена *HFE*, тогда как в контроле данная мутация встречалась с частотой 3,3%. В целом статистически значимых различий по частоте мутаций в полиморфизмах *C282Y*, *H63D* у больных ВГВ и ВГВ + С не выявлено. Генотип *S65C/N* полиморфизма *S65C* гена *HFE* у больных с ЦП смешанного (ВГВ + токсическое воздействие) генеза был выявлен статистически значимо чаще, чем в контроле (соответственно 14,29 и 0,4%; $\chi^2=11,54$; $p=0,0015$; $OR=0,03$; ДИ=1,79–222,6). Учитывая, что при алкогольном ЦП данная мутация также встречалась статистически значимо чаще (6,67%; $\chi^2=4,65$; $p=0,031$; $OR=0,06$;

ДИ=0,025–0,861), можно предположить, что данная мутация приводит к усилению токсического влияния алкоголя на печень, риск наиболее выражен при наличии дополнительного фактора – инфицирования вирусом ВГВ.

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные позволяют считать, что генотип *Pe462Val* гена *CYP1A1* цитохрома P450 и делеция гена глутатион-S-трансферазы M1 – факторы риска развития ЦП на фоне ВГВ.

2. Выявлено статистически значимое увеличение доли больных с генотипом *Pe-Val/(+)* среди пациентов с ЦП, развившимся вследствие ВГВ, по сравнению с группой контроля, в то же время генотип *Pe-Pe/(+)* встречался статистически значимо реже.

3. Установлена ассоциация генотипа *S65C/N* полиморфизма *S65C* гена *HFE* с ЦП смешанного (ВГВ + токсическое воздействие) генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. – К.: БилицИнформ, 1999. – 208 с.
2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. и др. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину). – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.
3. Виноградова С.В. Роль полиморфизма генов цитокинов в развитии заболеваний печени // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – №5. – С. 15–18.
4. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Мавская М.И. и др. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – №1. – С. 4–15.
5. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Грязин А.Е. Механизмы устойчивости вируса гепатита С к противовирусным препаратам // Молекул. мед. – 2004. – №2. – С. 18–23.
6. Кулагина Е.А. Фенотипические проявления генотипа *HFE* у больных хроническим гепатитом С с синдромом перегрузки железом // Бюлл. СО РАМН. – 2006. – №4. – С. 154–159.
7. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. – М.: Фолиант, 2006. – 192 с.
8. Полунина Т.Е., Маев И.В. Синдром перегрузки железом: современное состояние проблемы // Фарматека. – 2008. – №13. – С. 54–61.
9. Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №3. – С. 88–95.
10. Хазанов А.И. Итоги длительного изучения (1946–2005) этиологии циррозов печени у стационарных больных // Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – №2. – С. 11–18.
11. Abdel-Moneim E., Younis F.A., Allam N. et al. Gene

deletion of glutathione S-transferase M1 and T1 and risk factors of hepatocellular carcinoma in Egyptian patients // *Egypt. J. Immunol.* — 2008. — Vol. 15. — P. 125-134.

12. *Arber N., Moshkowitz M., Konikol T.F. et al.* Elevated serum iron predicts poor response to interferon treatment in patients with chronic HCV infection // *Dig. Dis. Sci.* — 2001. — Vol. 40. — P. 2431-2433.

13. *Astrup H.* Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolising enzymes as susceptibility factors in toxic response // *Mutat. Res.* — 2000. — Vol. 464. — P. 65-76.

14. *Bacon B.R., Briton R.S.* The pathology of hepatic iron overload: a free radical-mediated process? // *Hepatology.* — 2001. — Vol. 11. — P. 127.

15. *Bonkowsky H.L., Banner B.F., Rothman A.L.* Iron and chronic viral hepatitis // *Hepatology.* — 1997. — Vol. 25. — P. 759-768.

16. *Burim R.V., Canalle R., Martinelli A.L., Takahashi C.S.* Polymorphisms in glutathione S-transferases GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and cytochromes P450 CYP2E1 and CYP1A1 and susceptibility to cirrhosis or pancreatitis in alcoholics // *Mutagenesis.* — 2004. — Vol. 19. — P. 291-298.

17. *Camaschella C., Roetto A., Cali A. et al.* The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22 // *Rev. in Clin. and Exper. Hematol.* — 2000. — Vol. 4. — P. 302-321.

18. *Chen C.J., Yang H.I., Su J. et al.* Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level // *JAMA.* — 2006. — Vol. 295. — P. 65-73.

19. *Chen G., Lin W., Shen F. et al.* Past HBV viral load as a predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 1797-1803.

20. *Child C., Turcotte J.* Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension* / Edited by C. Child. — Philadelphia: Saunders, 1964. — P. 50-64.

21. *Crofts N., Ballard J., Chetwynd J. et al.* Involving the communities: AIDS in Australia and New Zealand // *AIDS.* — 1994. — Vol. 8. — P. 45-53.

22. *Dhillon B.K., Das R., Garewal G. et al.* Frequency of primary iron overload and HFE gene mutations (C282Y, H63D and S65C) in chronic liver disease patients in north India // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 2956-2959.

23. *Frodsham A.J., Hill A.V.S.* Genetics of infectious disease // *Hum. Mol. Genet.* — 2004. — Vol. 13. — *Rev. Issue 2.* — P. 187-194.

24. *Gordillo-Bastidas E., Panduro A., Gordillo-Bastidas D. et al.* Polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes in indigenous Mexican population: unusual high frequency of CYP2E1*c2 allele // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2010. — Vol. 34. — P. 142-149.

25. *Hayashi S., Watanabe J., Kawajiri K.* High susceptibility to lung cancer analyzed in terms of combined genotypes of P450 1A1 and mu-class glutathione S-transferase genes // *Jpn. J. Cancer Res.* — 1992. — Vol. 8. — P. 866-870.

26. *Bonkowsky H.L., Nicole T., McNeal K. et al.* Iron and HFE or TfR1 mutations as comorbid factors for development and progression of chronic hepatitis C // *J. of Clin. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 36. — P. 193-195.

27. *Iizuka N., Oka M., Yamada-Okabe H. et al.* Comparison of gene expression profiles between hepatitis B virus- and hepatitis C virus-infected hepatocellular carcinoma by oligonucleotide microarray data on the basis of a supervised learning method // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62. — P. 3939-3944.

28. *Joeje U.H., Yang H.I., Su J. et al.* Predicting cirrhosis risk based on level of circulating hepatitis B viral load // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 678-686.

29. *King J.K., Yeh S.H., Lin M.W. et al.* Genetic polymorphisms in interferon pathway and response to interferon treatment in hepatitis B patients: A pilot study // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 36. — P. 1416-1424.

30. *Kirchner G., Kirovski G., Hebestreit A. et al.* Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany // *J. Chromatogr. A.* — 2010. — Vol. 1217. — P. 3282-3288.

31. *Lawrie W., Powell M.D.* Hemochromatosis: the paradigm for population screening for genetic diseases // *World Gastroenterol. News.* — 2001. — Vol. 6. — P. 2-3.

32. *Martinelli A.L., Franco R.F., Villanova M. et al.* Are hemochromatosis mutations related to the severity of liver disease in hepatitis C virus infection? // *Acta Haematol.* — 2000. — Vol. 102. — P. 152-156.

33. *Mathew C.C.* The isolation of high molecular weight eucaryotic DNA // In: Walker J.M.N.J. eds. *Methods in Molecular Biology.* — Clifton: Human Press, 1984. — Vol. 2. — P. 31-34.

34. *Oyama T., Mitsudomi T., Kawamoto T. et al.* Detection of CYP1A1 gene polymorphism using designed RFLP and distributions of CYP1A1 genotypes in Japanese // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* — 1995. — Vol. 67. — P. 253-256.

35. *Piperno A., Vergani A., Malosio I. et al.* Hepatic iron overload in patients with chronic viral hepatitis: role of HFE gene mutations // *Hepatology.* — 1998. — Vol. 28. — P. 1105-1109.

36. *Powell E.E., Edwards-Smith C.J., Hay J.L. et al.* Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 31. — P. 828-833.

37. *Promrat K., McDermott D.H., Gonzalez C.M. et al.* Associations of chemokine system polymorphisms with clinical outcomes and treatment responses of chronic hepatitis C // *Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 124. — P. 352-360.

38. *Qu L.S., Shen X.Z.* Association between C282Y and H63D mutations of the HFE gene with hepatocellular carcinoma in European populations: a meta-analysis // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* — 2010. — Vol. 2. — P. 18.

39. *Reynolds W.F., Patel K., Pianko S. et al.* A genotypic association implicates myeloperoxidase in the progression of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C virus infection // *Genes Immun.* — 2002. — Vol. 3. — P. 345-349.

40. *Sanyal A., Mullen K., Bass N.* The treatment of hepatic encephalopathy in the cirrhotic patient // *Gastroenterol. Hepatol. (NY).* — 2010. — Vol. 6. — P. 1-12.

41. *Seidegard J., Vorachek W., Pero R., Pearson W.* Hereditary differences in the expression of the human glutathione S-transferase activity on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1988. — Vol. 85. — P. 7293-7297.

42. *Sikorska K., Stalke P., Izycka-Swieszewska E. et al.* The role of iron overload and HFE gene mutations in the era of pegylated interferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C // *Med. Sci. Monit.* — 2010. — Vol. 16. — P. 137-143.

43. *Simon T., Becquemont L., Mary-Krause M. et al.* Combined glutathione-S-transferase M1 and T1 genetic polymorphism and tacrine hepatotoxicity // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 67. — P. 432-437.

44. *Van Thiel D.H., Friedlander L., Molloy P.J. et al.* Retreatment of hepatitis C interferon non-responders with larger doses of interferon with and without phlebotomy // *Hepatogastroenterology.* — 2000. — Vol. 43. — P. 1557-1561.