

ООО «Терапевт 92»

«Терапевтический архив» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Выходит 12 раз в год. Основан в 1923 году.

«Terapevtičeskij arhiv» (Therapeutic Archive) is a monthly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 1923.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), PubMed/Medline, Index Medicus, Scopus/EMBASE, Web of Science (Science Citation Index Expanded), Web of Knowledge (Current Contents Connect, BIOSIS Previews), Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Терапевтический архив» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Издательство Медиа Сфера

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
Отдел рекламы: (495) 482-0604
reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
zakaz@mediasphera.ru

E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Адрес редакции

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-0047, (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: terarkhiv@mediasphera.ru
Зав. редакцией В.М. Кочеткова

Адрес для корреспонденции

127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

Оригинал-макет изготовлен издательством Медиа Сфера



Индексы в каталоге Агентства «Роспечать»
71472 — для индивидуальных подписчиков
71473 — для предприятий и организаций

Формат 60×90 1/8. Тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 16,5. Заказ XXX
Отпечатано в ООО «ТИПОГРАФИЯ КС-ПРИНТ»

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

Том 86

4.2014

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН «Терапевтический архив»
награжден медалью С.П. Боткина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **Е.И. ЧАЗОВ**, акад. РАН и РАМН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, д.м.н., проф.

А.П. ГОЛИКОВ, акад. РАМН, д.м.н., проф.

И.В. МАЕВ, член-корр. РАМН, д.м.н., проф.

Н.А. МУХИН, акад. РАН и РАМН, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАМН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.И. ПОКРОВСКИЙ, акад. РАМН, д.м.н., проф.

В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАМН, д.м.н., проф.

В.В. ФОМИН, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

И.Е. ЧАЗОВА, член-корр. РАМН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАМН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, член-корр. РАМН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск), А.И. ВОРОБЬЕВ (Москва),
В.А. ГАЛКИН (Москва), Е.Е. ГОГИН (Москва), В.П. ЗАЙЦЕВ
(Москва), А.Б. ЗБОРОВСКИЙ (Волгоград), Р.С. КАРПОВ (Томск),
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), Ф.И. КОМАРОВ (Москва), В.В. ЛЕБЕДЕВ
(Краснодар), В.В. МАЛЕЕВ (Москва), А.И. МАРТЫНОВ (Москва),
Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск), А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск),
Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ
(Москва), Г.Б. ФЕДОСЕЕВ (Санкт-Петербург),
В.В. ЧЕРНИН (Тверь), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Мухин Н.А., Свистунов А.А., Фомин В.В.

Прогресс клинической диагностики и непрерывное медицинское образование

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Серов В.А., Шутлов А.М., Серова Д.В., Шмелькова Е.Ю., Шевченко С.В.

Прогностическое значение выявления эпизодов артериальной гипотонии у больных с хронической сердечной недостаточностью

Шмидт Е.А., Бернс С.А., Осокина А.В., Клименкова А.В., Чувичкина О.В.

Шкала прогнозирования неблагоприятных исходов у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся неотложному чрескожному коронарному вмешательству

Шевченко А.В., Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Покушалов Е.А.

Анализ комбинаций генотипов в полиморфных точках промоторных участков генов трех матричных металлопротеиназ (ММР) и гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда

Мензоров М.В., Шутлов А.М., Макеева Е.Р., Серов В.А., Михайлова Е.В., Парфенова Е.А.

Сложности диагностики острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В.

Применение мeldonium в комплексном лечении больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде

Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Мухин Н.А.

Значение морфогенетических белков FGF-23 и Klotho как предикторов прогноза хронической болезни почек

Таратина О.В., Краснова Т.Н., Самоходская Л.М., Лопаткина Т.Н., Ткачук В.А., Мухин Н.А.

Полиморфизм генов дисфункции эндотелия и скорость прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С

Чихачева Е.А., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Добрица В.П., Радченко В.Г.

Тактика коррекции нарушений микробиоценозов кишечника в комплексной терапии больных циррозом печени

Лазарева Е.Н., Малеев В.В., Галимзянов Х.М., Карань Л.С., Бабаева М.А., Неталиева С.Ж., Хок М.М.

Роль тромбоцитов в патогенезе коксиеллеза

Сычев Д.А., Иващенко Д.В., Русин И.В.

Влияние использования фармакогенетического тестирования на риск развития кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции при применении варфарина: первый метаанализ отечественных проспективных исследований

EDITORIAL

4 *Mukhin N.A., Svistunov A.A., Fomin V.V.*

Clinical diagnosis progress and continuing medical education

ORIGINAL ARTICLES

8 *Serov V.A., Shutov A.M., Serova D.V., Shmelkova E. Yu., Shevchenko S.V.*

Prognostic value of detection of arterial hypotensive episodes in patients with chronic heart failure

13 *Shmidt E.A., Berns S.A., Osokina A.V., Klimenkova A.V., Chuvichkina O.V.*

A poor outcome prediction scale in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention

19 *Shevchenko A.V., Konenkov V.I., Prokofyev V.F., Pokushalov E.A.*

Analysis of genotypes combinations at the polymorphic points of the promoter regions of the genes of three matrix metalloproteinases and the gene of vascular endothelial growth factor in patients with prior acute myocardial infarction

25 *Menzorov M.V., Shutov A.M., Makeeva E.R., Serov V.A., Mikhailova E.V., Parfenova E.A.*

Problems in the diagnosis of acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

30 *Statsenko M.E., Shilina N.N., Turkina S.V.*

Use of meldonium in the combination treatment of patients with heart failure in the early post-infarction period

36 *Milovanova L. Yu., Milovanov Yu.S., Kozlovskaya L.V., Mukhin N.A.*

Significance of the morphogenetic proteins FGF-23 and Klotho as predictors of prognosis of chronic kidney disease

45 *Taratina O.V., Krasnova T.N., Samokhodskaya L.M., Lopatkina T.N., Tkachuk V.A., Mukhin N.A.*

Endothelial dysfunction gene polymorphism and the rate of liver fibrosis in chronic hepatitis C

52 *Chikhacheva E.A., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Dobritsa V.P., Radchenko V.G.*

Tactics for the correction of enteric microbiocenotic abnormalities in the combination therapy of patients with chronic liver diseases

58 *Lazareva E.N., Maleev V.V., Galimzyanov Kh.M., Karan L.S., Babaeva M.A., Netalieva S.Zh., Khok M.M.*

Role of platelets in the pathogenesis of Coxiella infection

64 *Sychev D.A., Ivashchenko D.V., Rusin I.V.*

Impact of pharmacogenetic testing on the risk of bleedings and excessive hypocoagulation episodes in the use of warfarin: The first meta-analysis of Russian prospective studies

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Нелипа Е.А., Саламатина Л.В., Урванцева И.А., Карнышева С.И., Райковская Л.Р.

Случай диагностики асимметричной верхушечной гипертрофической кардиомиопатии левого желудочка с внутрижелудочковой обструкцией

Бродский А.В., Наджафова К.Н., Ковалев Ю.Р., Шлоидо Е.А., Овчинникова В.А., Митрофанова Л.Б.

Клинический случай диагностики некомпактного миокарда левого желудочка у больного инфекционным миокардитом

Розина Т.П., Игнатова Т.М., Соловьева О.В.

Болезнь Вильсона—Коновалова у 3 сестер: радикальное изменение прогноза при своевременной диагностике

ЛЕКЦИИ

Чебуркин А.А.

Зуд: дифференциальная диагностика и терапия

ОБЗОРЫ

Олейников В.Э., Матросова И.Б., Гусаковская Л.И., Сергачка Н.В.

Роль определения аортального давления и ригидности аорты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Самойленко В.В., Шевченко О.П.

Эволюция представлений об оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде

Ткачева О.Н., Акашева Д.У.

Дабигатран в профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: сложные клинические ситуации в реальной практике

Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т.
Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы

Ушкалова Е.А.

Современные представления о роли пробиотиков в профилактике и лечении различных заболеваний: фокус на Линекс

Синякова Л.А.

Антибактериальная терапия острого цистита в эру растущей резистентности возбудителей

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Календарь юбилейных дат истории терапии 2014 г.

CLINICAL NOTES

72 *Nelipa E.A., Salamatina L.V., Urvantseva I.A., Karnysheva S.I., Raikovskaya L.R.*

A case of diagnosis of asymmetric apical hypertrophic cardiomyopathy of the left ventricle with intraventricular obstruction

75 *Brodsky A.V., Nadzhafova K.N., Kovalev Yu.R., Shloido E.A., Ovchinnikova V.A., Mitrofanova L.B.*

A clinical case of diagnosis of left ventricular noncompaction cardiomyopathy in a patient with infectious myocarditis

80 *Rozina T.P., Ignatova T.M., Solovyeva O.V.*

Wilson-Konovalov disease in 3 sisters: A radical change in prognosis if timely diagnosed

LECTURES

85 *Cheburkin A.A.*

Itching: Differential diagnosis and therapy

REVIEWS

91 *Oleinikov V.E., Matrosova I.B., Gusakovskaya L.I., Sergatskaya N.V.*

Role of the determination of aortic pressure and aortic rigidity in patients with cardiovascular diseases

96 *Samoilenko V.V., Shevchenko O.P.*

Evolution of ideas on the assessment of cardiovascular risks in the perioperative period

103 *Tkacheva O.N., Akasheva D.U.*

Dabigatran in the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: Complex clinical situations and real clinical practice

108 *Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T.*
Alcoholic liver disease: State-of-the-art

117 *Ushkalova E.A.*

Current views on the role of probiotics in the prevention and treatment of different diseases: Focus on Linex

125 *Sinyakova L.A.*

Antibacterial therapy for acute cystitis in the age of growing pathogen resistance

ANNIVERSARY

130 The 2014 Therapy Anniversary Calendar

Полиморфизм генов дисфункции эндотелия и скорость прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С

О.В. ТАРАТИНА¹, Т.Н. КРАСНОВА^{1,2}, Л.М. САМОХОДСКАЯ¹, Т.Н. ЛОПАТКИНА², В.А. ТКАЧУК¹, Н.А. МУХИН^{1,2}

¹Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; ²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Endothelial dysfunction gene polymorphisms and the rate of liver fibrosis in chronic hepatitis C

O.V. TARATINA¹, T.N. KRASNOVA^{1,2}, L.M. SAMOKHODSKAYA¹, T.N. LOPATKINA², V.A. TKACHUK¹, N.A. MUKHIN^{1,2}

¹Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Резюме

Цель исследования. Оценить взаимосвязь полиморфизма генов *CYBA*, *NOS3* и *MTHFR* и скорости прогрессирования фиброза при хроническом гепатите С (ХГС).

Материалы и методы. Обследовали 109 больных ХГС с установленной стадией фиброза и циррозом печени в его исходе. У всех пациентов определена длительность заболевания и отсутствовали дополнительные факторы поражения печени. Группу с быстро прогрессирующим фиброзом составили 55 больных с расчетной скоростью прогрессирования фиброза 0,130 ед. фиброза/год и выше, а 54 пациента с темпом прогрессирования менее 0,130 ед. фиброза/год отнесены в группу с «медленным фиброзом». Группой сравнения служили 299 здоровых доноров крови. Полиморфизм исследуемых генов определяли методом оценки длины рестриктивных фрагментов продуктов полимеразной цепной реакции.

Результаты. У больных ХГС с быстрым прогрессированием фиброза достоверно чаще встречался мутантный генотип ТТ гена *CYBA* по сравнению с группой с медленно прогрессирующим фиброзом (отношение шансов для ТТ=9,09 при 95% доверительном интервале от 1,09 до 74,83; $p=0,0161$). Не выявлено достоверных различий по распределению аллелей и генотипов генов *NOS3* и *MTHFR* между группами больных ХГС с медленно- и с быстро прогрессирующим фиброзом.

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать генотип ТТ гена *CYBA* по локусу C242T как профиброгенный и считать его одним из маркеров неблагоприятного течения ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, генетический полиморфизм, эндотелиальная дисфункция, NADPH-оксидаза, эндотелиальная NO-синтаза, метилентетрагидрофолатредуктаза, прогрессирование фиброза.

Aim. To assess the association of the *CYBA*, *NOS3*, and *MTHFR* gene polymorphisms and a rate of fibrosis progression in chronic hepatitis C (CHC).

Subjects and methods. One hundred and nine CHC patients with the verified stage of liver fibrosis and cirrhosis at its onset were examined. The disease duration was determined in all the patients and additional risk factors of liver lesion were absent. A group of rapidly progressive fibrosis comprised 55 patients with a calculated fibrosis progression rate of 0.130 fibrosis units/year or higher and 54 patients with a progression rate of less than 0.130 fibrosis units/year were assigned to a slow fibrosis group. A comparison group consisted of 299 healthy blood donors. The polymorphism of the genes under study was determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis.

Results. The mutant TT genotype of the *CYBA* gene was significantly more common in the CHC patients with rapidly progressive fibrosis than in those with slowly progressive fibrosis (odds ratio for TT 9.09 at 95% confidence interval, 1.09 to 74.83; $p=0.0161$). No significant differences were found in the distribution of the alleles and genotypes of the *NOS3* and *MTHFR* genes between the groups of patients with slowly and rapidly progressive fibrosis.

Conclusion. The findings make it possible to regard the TT genotype of the *CYBA* gene from the C242T locus as profibrogenic and as one of the markers of the poor course of CHC.

Key words: chronic hepatitis C, genetic polymorphism, endothelial dysfunction, NADPH oxidase, endothelial NO synthase, methylenetetrahydrofolate reductase, fibrosis progression.

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ГГЦ — гипергомоцистеинемия
ГЦ — гомоцистеин
ДИ — доверительный интервал
ДЭ — дисфункция эндотелия
ОШ — отношение шансов
РФК — реактивные формы кислорода

ФП — фиброз печени
ХГС — хронический гепатит С
ЦП — цирроз печени
eNOS — эндотелиальная NO-синтаза
HBV — вирус гепатита В
HCV — вирус гепатита С
MTHFR — 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза

Естественное течение хронического гепатита С (ХГС) — скорость прогрессирования фиброза печени (ФП), развитие осложнений и системных проявлений — индивидуально и варьирует в широких пределах. Такие факторы

организма-хозяина, как употребление алкоголя, ожирение, нарушение обмена железа, метаболический синдром, мужской пол, раса (не европейская), возраст старше 40 лет к моменту инфицирования, иммуносупрессия, а также

сочетанная инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или вирусом гепатита В (HBV), определяют более агрессивное течение заболевания [1—7]. Однако до сих пор нет однозначных клинических маркеров или тестов, обладающих высокой прогностической ценностью для конкретного больного [5]. В настоящее время внимание исследователей в большей степени привлечено к факторам риска развития фиброза при ХГС, чем к фенотипам болезни (клинической характеристике, лабораторным показателям, особенностям течения, прогнозу). Особый интерес представляет поиск генетических факторов прогноза быстрого прогрессирования ФП при ХГС, включая точечные мутации полиморфных генов-кандидатов, при наличии которых прежде всего необходимо своевременное активное и упорное лечение. Достигнуты успехи при изучении генетических факторов прогноза ответа на лечение. Так, показано, что анализ полиморфизма генов интерлейкина-28В и белка IR10 позволяет прогнозировать, какой группе больных ХГС показана стандартная терапия с высокой степенью эффективности, а какие больные являются кандидатами на терапию с включением препаратов прямого противовирусного действия, позволяющих повысить вероятность успеха лечения до 60—80% при 1-м генотипе вируса гепатита С (HCV) [8—15]. В случае многофакторного заболевания, которым является ХГС, прогностическая ценность выявления отдельного полиморфного локуса относительна, поэтому требуется комплексный анализ комбинированного воздействия генетических факторов на течение заболевания [16]. До настоящего времени таких работ опубликовано крайне мало, результаты их нередко противоречивы.

Проведенные в последние годы исследования показали, что ФП индуцируется некрозом и апоптозом гепатоцитов, персистирующим воспалением, окислительным стрессом в ткани печени, а также «общими» механизмами фиброгенеза и ремоделирования ткани — дисфункцией эндотелия (ДЭ) и активацией тканевой ренин-ангиотензиновой системы [17—27].

Показано, что при циррозе печени (ЦП) у экспериментальных животных возникает ДЭ внутрипеченочного микроциркуляторного русла, включая снижение продукции и биодоступности оксида азота NO, а также увеличение окислительного стресса в печени [28, 29]. Отмечено, что в цирротической печени активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) снижена, при этом уменьшается содержание функционально активной (фосфорилированной) формы фермента [28, 30, 31]. Снижение уровня NO и

повышение содержания вазоконстрикторов, а также увеличение продукции реактивных форм кислорода (РФК) показано и у больных ХГС [32—34].

Одним из потенциальных источников окислительно-го стресса в поврежденной печени являются NADPH-оксидазы — клеточные мембранно-связанные мультимолекулярные ферментные комплексы, локализующиеся на плазматической мембране и в некоторых органеллах и состоящие из нескольких мембранно-связанных и цитозольных ферментов [22]. С уменьшением активности NADPH-оксидаз снижается уровень генерации РФК [35] и возрастает устойчивость к развитию ФП [21]. Практически все NADPH-оксидазы содержат субъединицу p22-phox, которую кодирует ген *CYBA*, состоящий из 7-kb генного сегмента длинного плеча хромосомы 16q24. Полиморфизм C242T гена *CYBA*, локализованный в 4-м экзоне, ведет к замене гистидина тирозином в позиции 72 белкового продукта — потенциальном гемсвязывающем центре, изменению оксидазной активности NADH-оксидазы и продукции РФК [36].

Многие вазоактивные вещества, которые локально продуцируются в поврежденной печени, влияют на развитие в ней фиброза [18, 21, 25, 34]. При выраженном ФП влияние вазоконстрикторов преобладает по сравнению с вазодилататорами (развивается ДЭ), что способствует депонированию коллагена [37]. Оксид азота (наиболее значимый вазодилататор) продуцируется всеми непаренхиматозными клетками и ингибирует ФП *in vitro* и *in vivo*, обеспечивает защиту как от перекисного окисления липидов, так и накопления коллагена. Распространенный ФП ассоциируется с ДЭ и снижением продукции NO [26, 28, 34]. Ген эндотелиальной NO-синтазы (*NOS3*) локализован в хромосоме 7q35—36, и его полиморфизм G894T приводит к замене глутамата аспаратом в молекуле фермента (Glu298Asp) и, вероятно, конформационным изменениям в кодируемом белке. Показано снижение каталитической активности eNOS у носителей мутантной аллели T (Asp298, генотипы TT и GT) и повышение у них по сравнению с гомозиготами по аллелю G прессорного ответа на введение фенилэпинефрина и низкими концентрациями в плазме NO, что может свидетельствовать о влиянии этого полиморфизма на развитие ДЭ [33, 38, 39].

Одним из факторов, способствующих развитию ДЭ, является гипергомоцистеинемия (ГГЦ) [16, 40]. Избыток гомоцистеина (ГЦ) приводит к повреждению эндотелия, инициирует перекисное окисление липидов, вследствие чего снижается экспрессия eNOS и синтез NO. Кроме того, ГГЦ нарушает внутриклеточный метаболизм липидов, что ведет к развитию стеатоза печени [41, 42]. Показана возможность возникновения ГГЦ и связанных с ней патологических состояний в результате нарушения функции ферментов, участвующих в фолатном обмене, в том числе ключевого фермента фолатного цикла 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Замена нуклеотида цитозина тиминном в положении 677 гена *MTHFR* (полиморфизм C677T) приводит к замене аминокислотного остатка

Сведения об авторах:

Краснова Татьяна Николаевна — к.м.н., доц. каф. внутренних болезней ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова, в.н.с. отд. нефрологии НИЦ ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Самоходская Лариса Михайловна — к.м.н., доц., в.н.с. лаб. генных и клеточных технологий

Лопаткина Татьяна Николаевна — к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии

Ткачук Всеволод Арсеньевич — д.б.н., проф., акад. РАН и РАМН, зав. лабораторией генных и клеточных технологий, зав. каф. биохимии и молекулярной медицины

Мухин Николай Алексеевич — д.м.н., проф., акад. РАН и РАМН, зав. каф. внутренних болезней ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, дир. Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Таресва ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Контактная информация:

Таратина Олеся Валериевна — м.н.с., НИЛ фармакологии сердечно-сосудистой системы; тел.: +7(926)245-6659; e-mail: taratina@front.ru

аланина остатком валина в сайте связывания фермента с его кофактором, и диссоциация фермента с кофактором происходит слишком быстро для осуществления полноценной каталитической функции [43]. У лиц, гомозиготных по данной мутации (генотип 677ТТ), отмечаются термоллабильность и снижение активности фермента примерно до 70% от среднего значения, у гетерозигот — до 35%. Наличие генотипа ТТ ведет к повышению уровня ГЦ примерно в 2 раза по сравнению с таковым у носителей генотипа СС [38, 44, 45].

Информативность исследований по изучению ассоциаций однонуклеотидных замен в полиморфных генах при многофакторных заболеваниях, которым является ХГС, повышается при проведении в многочисленных группах с изучением нескольких генов, ответственных за какое-либо одно важное звено патогенеза.

Цель настоящего исследования — оценить взаимосвязь полиморфизма генов *CYBA*, *NOS3* и *MTHFR* и скорости прогрессирования фиброза при ХГС.

Материалы и методы

Работа основана на материалах комплексного клинико-лабораторного обследования 109 больных ХГС и ЦП в его исходе, наблюдавшихся в гепатологическом отделении Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с января 2002 по январь 2012 г., представителей европеоидной расы. Критериями включения были наличие маркеров HCV, подписанное информированное согласие на участие в исследовании, установленные стадия фиброза и длительность заболевания. Критерием исключения было наличие дополнительных факторов поражения печени (злоупотребление алкоголем, сочетанная инфекция, вызванная HВV, вирусом гепатита дельта и ВИЧ, болезнь Вильсона—Коновалова, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, наследственный гемохроматоз). В качестве группы сравнения (для определения частоты полиморфизма изучаемых генов в популяции) в исследовании участвовали 299 здоровых доноров крови, мужчин и женщин европеоидной расы.

Диагноз основывался на данных вирусологического, клинико-лабораторного, инструментального (ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости) и иммунологического исследований. Для определения стадии ФП выполняли гистологическое исследование препаратов ткани печени, полученных при чрескожной биопсии по методике Менгини (89 больных), при этом оценивали индекс гистологической активности по R. Knodell и соавт. [46] и стадию фиброза по шкале METAVIR; у 8 больных выполняли эластометрию печени с помощью аппарата Фиброскан («Echosens», Франция); в 2 случаях данные эластометрии были подтверждены результатами фиброактитеста («BioPredictive», Франция). Еще у 12 больных с клинико-лабораторными и инструментальными признаками ЦП (спленомегалия, волнистость контуров печени, расширение вен портальной системы) биопсию не проводили, стадия фиброза у них расценена как F4 (ЦП). Темп прогрессирования фиброза рассчитывали по формуле, предложенной Т. Роупард и соавт. [6], для оценки темпа прогрессирования фиброза по единственной биопсии печени:

Скорость прогрессирования фиброза [ед. фиброза/г]=F/T, где F — стадия ФП по шкале METAVIR (ед. фиброза); T — длительность заболевания (годы).

Длительность заболевания определяли как период от желтушной формы острого вирусного гепатита С или наиболее раннего из равнозначных факторов риска (первая внутривенная инъекция наркотика, первая трансфузия цельной крови или ее компонентов, полостная операция) до определения стадии ФП. При указании в анамнезе на наличие у больного нескольких фак-

торов риска инфицирования отсчет вели от воздействия, которое предполагает максимальный объем инфицирующего материала.

Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови с помощью коммерческих наборов ДНК-сорб-Б производства ЦНИИЭ.

Полиморфизм генов *MTHFR*, *CYBA* и *NOS3* определяли методом оценки длины рестриктных фрагментов продуктов полимеразной цепной реакции на термоциклере Master Cycler Gradient («Eppendorf», Германия) с помощью описанной в литературе структуры праймеров и соответствующих эндонуклеаз. Визуализацию результатов осуществляли путем электрофореза в 2% агарозном геле с бромистым этидием при 150 В и 290 мА. Размер фрагментов определяли с помощью стандарта размеров длин фрагментов ДНК фирмы «Life Technologies».

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных статистических программ Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США) и Microsoft Office Excel 2007. Количественные значения с нормальным распределением представлены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), для их анализа использовали двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента. Анализ качественных признаков проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера, в таблицах сопряженности 2×3 применяли критерий χ^2 Пирсона. Кроме того, использовали отношение шансов (ОШ) и их 95% доверительный интервал (ДИ) [47]. Достоверными считали различия при $p < 0,05$; $0,05 \leq p < 0,10$ рассматривали как тенденцию к различию.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных больных было 30 (27,5%) мужчин и 79 (72,5%) женщин в возрасте от 18 лет до 81 года ($49,9 \pm 1,3$ года), из которых у 59 (54,1%) диагностирован ХГС на различных стадиях фиброза: у 37 (33,9%) пациентов выявлена стадия фиброза F1 по METAVIR, у 15 (13,8%) — F2, у 7 (6,4%) — F3, еще у 50 (45,9%) — ЦП в его исходе (F4). Высокая доля пациентов с F3- и F4-стадиями фиброза, а также отсутствие больных со стадией фиброза F0 объясняются особенностями рассматриваемой выборки — пациенты с клинически выраженным течением заболевания, нуждавшиеся стационарном лечении в гепатологическом отделении, а также целенаправленным отбором больных с ЦП для получения сопоставимых по численности групп. Преобладание женщин обусловлено жесткими критериями исключения (мужчины чаще не включались в исследование из-за злоупотребления алкоголем или наличия сочетанной инфекции ВИЧ или HВV или вируса гепатита дельта). Инфицирование, как правило, происходило в молодом возрасте — от 1 года до 54 лет (в среднем $25,8 \pm 1,2$ года), предполагаемая длительность заболевания составила в среднем $20,5 \pm 1,0$ года. В 55 (50,5%) случаях расчетная скорость прогрессирования фиброза составила 0,130 ед. фиброза/год и выше (в среднем $0,284 \pm 0,039$ ед. фиброза/год); эти больные составили группу с быстро прогрессирующим фиброзом. У 54 (49,5%) больных темп прогрессирования не достигал 0,130 ед. фиброза/год (в среднем $0,072 \pm 0,004$ ед. фиброза/год); эти больные отнесены в группу с «медленным» фиброзом (см. таблицу). Распределение генотипов и аллелей в обеих группах пациентов и в группе сравнения находилось в соответствии с распределением Харди—Вайнберга, что свидетельствует о репрезентативности выборки и корректности определения вариантных маркеров исследованных генов.

У больных ХГС с быстрым прогрессированием фиброза достоверно чаще встречался мутантный генотип ТТ

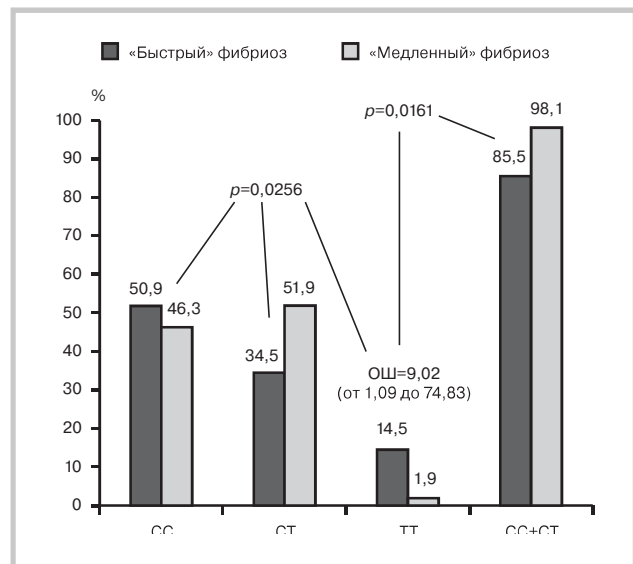
Сравнительные демографические, клинические и лабораторные характеристики групп больных с различной скоростью прогрессирования ФП

Признак	«Быстрый» фиброз (n=55)	«Медленный» фиброз (n=54)	p
Средний темп прогрессирования фиброза, ед. фиброза/год	0,28±0,04	0,07±0,03	0,000001
Пол:			
мужчины, абс. число (%)	18 (32,7)	12 (22,2)	0,2844
женщины, абс. число (%)	37 (67,3)	42 (77,8)	
Возраст, годы	52,8±1,7	47,0±2,0	0,0318
Больные моложе 40 лет, абс. число (%)	8 (14,5)	17 (31,5)	0,0422
Женщины моложе 50 лет/все больные, %	14,5	38,9	0,0049
Больные с ЦП, абс. число (%)	40 (72,7)	10 (18,5)	<0,00001
Длительность заболевания, годы	17,1±1,1	24,0±1,4	0,0003
Максимальная активность цитолиза, норма	4,3±1,6	2,9±1,8	0,0300
Генотип вируса, абс. число (%)			
1-й	29 (70,7)	36 (78,3)	0,4659
не 1-й	12 (29,3)	10 (21,7)	
Возраст на момент инфицирования, годы	30,9±1,5	20,7±1,5	0,000009

гена *CYBA* ($p=0,0256$; см. рисунок) по сравнению с группой с медленно прогрессирующим фиброзом. При объединении в одну подгруппу пациентов с генотипами СС и СТ достоверность различий возрастала (ОШ для ТТ=9,09 при 95% ДИ от 1,09 до 74,83; $p=0,0161$; см. рисунок).

Распределение генотипов гена *CYBA* у больных с «медленным» фиброзом значимо ($p=0,0332$) отличалось и от группы сравнения: в группе с «медленным фиброзом» реже встречался генотип ТТ; статистическая значимость различий также повышалась при объединении носителей генотипов СС и СТ в одну подгруппу ($p=0,0091$). Мы не выявили статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов генов *NOS3* и *MTHFR* между группами больных ХГС с медленно и быстро прогрессирующим фиброзом. Различия вариантных маркеров по локусам G894T *NOS3* и C677T *MTHFR* между каждой из групп больных и группой сравнения также статистически не значимы.

Ключевую роль в развитии синусоидальной ДЭ отводят внутрипеченочному окислительному стрессу, при котором гиперпродукция РФК ассоциируется со снижением образования и биодоступности NO [30]. Эта связь реализована через фермент NADPH-оксидазу, состоящую из нескольких субъединиц. Субъединица p22-phox, кодируемая геном *CYBA*, необходима для ферментативной активности NADPH-оксидазы, а генетически обусловленное изменение активности или экспрессии этого белка может влиять на течение многих заболеваний, связанных с окислительным стрессом. В доступной нам литературе мы не встретили работ, посвященных роли полиморфизма С242Т гена *CYBA* на течение и прогноз хронических заболеваний печени. Функциональное и клиническое значение полиморфизма С242Т гена *CYBA* при различных заболеваниях противоречиво. В работе Т. Guzik и соавт. [48] показано снижение базальной и стимулированной активности фермента у больных атеросклерозом с носительством аллеля 242Т. С этими данными согласовывались исследования, показавшие протективную роль аллеля Т в отношении развития инфаркта миокарда и кардиоэмболического инсульта (независимо от других факторов риска развития атеросклероза) [49, 50]. Напротив, в круп-



Распределение генотипов гена *CYBA* по локусу С242Т у пациентов с различной скоростью развития ФП при ХГС.

ном проспективном исследовании LCAS выявлена строгая ассоциация носительства аллеля Т с прогрессированием ишемической болезни сердца и сужением диаметра коронарных артерий [51]. М. Perianayagam и соавт. [52] обнаружили, что у носителей аллеля Т имелась выраженная тенденция к более длительной госпитализации, большей частоте диализа и внутрибольничной смерти по сравнению с носителями генотипа СС. А. Hodgkinson и соавт. [53] обнаружили неблагоприятное влияние носительства аллеля 242Т на развитие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа, в то время как S. Matsunaga-Irie и соавт. [54] показали, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа носительство аллеля 242Т снижало риск развития диабетической нефропатии. Метаанализ 6 работ, посвященных связи этого полиморфизма с развитием ишемических сосудисто-мозговых заболеваний, выявил повышение риска развития ишемического

инсульта в бассейне крупных мозговых артерий у носителей генотипа 242ТТ [55]. Наконец, в работе М. Могено и соавт. [56] у носителей аллеля Т и генотипа СС с нормальным артериальным давлением активность NADPH-оксидазы не различалась. В нашей работе распределение генотипа СС и аллеля Т среди больных с хронической HCV-инфекцией и в группе сравнения соответствуют данным, полученным для европейской популяции, а распределение генотипов согласуется с законом Харди—Вайнберга [48, 51].

Механизм, лежащий в основе выявленной ассоциации носительства генотипа ТТ с быстрым прогрессированием фиброза у больных ХГС, неясен и может объясняться влиянием на апоптоз или экспрессию генов под влиянием РФК либо сцеплением данного полиморфизма с еще не выявленным фактором. Однако маловероятно, что снижение ферментативной активности NADPH-оксидазы ускоряло развитие ФП. Как бы то ни было, генотип ТТ гена *CYBA* по локусу С242Т можно считать маркером неблагоприятного течения ХГС.

Синусоидальная ДЭ характеризуется снижением биодоступности NO в паренхиме печени. На животных моделях при индуцированном ФП по сравнению с контрольной группой отмечали снижение активности eNOS и повышение связывания фермента с кавеолином [57]. Носительство аллеля 894Т гена *NOS3* ассоциировано с нарушением работы фермента и, как следствие, со снижением концентрации NO в плазме, а также коррелирует с более частым развитием коронаростазма и инфаркта миокарда [58]. Отмечены значительные различия по частоте мутантного генотипа 894ТТ (298Asp/Asp) в различных этнических группах: для популяций Азии по сравнению с европейцами характерна более низкая частота гомозигот ТТ (0,48% против 10,73%) [59]. В исследовании Y. Cheng и соавт. [60] частота аллеля 894Т и генотипа GT была намного выше в группе больных ЦП с портальной гипертензией в исходе хронического гепатита В по сравнению с контрольной группой. Авторы сделали вывод о наличии связи полиморфизма G894Т с развитием портальной гипертензии [60]. В недавно опубликованной работе чешских авторов распределение генотипов функционально значимых вариантов eNOS (E298D, 4a/b, T786C) у пациентов с ЦП не отличалось от таковых в контрольной группе [61]. Греческие исследователи обнаружили, что носительство аллеля Т полиморфизма G894Т гена *NOS3* значимо чаще встречалось в группе больных первичным билиарным циррозом, чем в контрольной группе здоровых доноров [62].

Мы не встретили в доступной нам литературе работ по исследованию ассоциаций данного полиморфизма с течением и прогнозом ХГС. По результатам нашего исследования, частота генотипа ТТ составила 7,3% в группе больных с «быстрым» фиброзом и 13% в группе с медлен-

но прогрессирующим течением, в группе сравнения — 8,7%, что характерно для европейской популяции. Распределение аллелей и генотипов статистически значимо не различалось ни в группах больных ХГС с быстрым и медленным прогрессированием фиброза, ни по сравнению с группой здоровых доноров. Эти данные свидетельствуют об отсутствии прямой связи полиморфизма G894Т гена *NOS3* со скоростью развития фиброза у больных ХГС в российской популяции. Изменения же уровня NO в печени могут объясняться посттранскрипционными механизмами регуляции его синтеза.

Избыток ГЦ вызывает оксидативное повреждение эндотелия и способствует развитию ДЭ. Метилентетрагидрофолатредуктаза — один из ключевых ферментов метаболизма ГЦ. Полиморфизм С677Т гена *MTHFR* опосредует образование менее активного варианта фермента и недостаточной утилизации ГЦ из кровотока. В работе L. Adinolfi и соавт. [41] показано, что у больных ХГС уровень ГЦ и полиморфизм С677Т гена *MTHFR* ассоциируются с высокой частотой и выраженностью стеатоза и ФП (риск развития F3—F4 стадий фиброза был в 6 раз выше у носителей генотипа СТ и в 20 раз выше у носителей генотипа ТТ). В более позднем исследовании итальянских авторов, проведенном в небольшой группе пациентов с рецидивом ХГС после перенесенной трансплантации печени, носительство генотипа ТТ гена *MTHFR* в сочетании с возрастом донора печеночного трансплантата старше 45 лет ассоциировалось с более высоким риском быстрого прогрессирования фиброза, но не с развитием стеатоза донорской печени [63]. В нашем исследовании распределение аллелей и генотипов полиморфизма С677Т гена *MTHFR* в группах больных ХГС с быстрым и медленным прогрессированием ФП не различались ни между собой, ни с группой сравнения (частота аллеля 677Т составила 27,3, 25% и 27,5% соответственно). При этом распределение генотипов соответствовало равновесию Харди—Вайнберга. Эти данные расходятся с результатами исследований [41, 63], но согласуются с наблюдениями испанских авторов [64], по мнению которых, стеатоз печени, развившийся у большинства больных ХГС (и у 100% инфицированных HCV 3-го генотипа), ассоциировался с ГГЦ, но не с полиморфизмом С677Т гена *MTHFR*, а распределение генотипов у больных ХГС по локусу С677Т не отличалось от такового в контрольной группе.

Заключение

Выполненные в последние 10 лет исследования показали, что в прогрессировании ХГС, помимо хронического воспаления, играют роль ДЭ и окислительный стресс. Полученные результаты позволяют рассматривать генотип ТТ гена *CYBA* по локусу С242Т как профиброгенный и считать его одним из маркеров неблагоприятного течения ХГС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А., Игнатова Т.М., Абдурахманов Д.Т. и др. Современные возможности персонализированной терапии хронического гепатита С (Клинический разбор в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тарсева). *Клин мед* 2012; 9: 75—78.
2. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. РЖГК 2013; 2: 41—70.
3. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М: ГЭОТАР-Медиа; 2011.

4. *Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В., Постникова О.А. и др.* Морфогенез хронического гепатита С и инфекционно-вирусного цирроза печени. *Клин персп гастр, гепатол* 2012; 2: 13–21.
5. *Asselah T., Bieche I., Paradis V. et al.* Genetics, genomics, and proteomics: implications for the diagnosis and the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2007; 27 (1): 13–27.
6. *Poynard T., Bedossa P., Opolon P.* Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349 (9055): 825–832.
7. *Фадеев Г.Д., Кравченко Н.А., Ярмыш Н.В.* Факторы прогрессирования фиброза печени. *Сучасна гастроентерологія* 2007; 1: 74–80.
8. *Harrison S.A., Abdurakhmanov D., Shiffman M.L. et al.* Intensified peginterferon alpha-2a dosing increases sustained virologic response rates in heavy, high viral load hepatitis C genotype 1 patients with high low-density lipoprotein. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47 (3): 271–279.
9. *Colombo M., Fernandez I., Abdurakhmanov D. et al.* Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut* 2013 Nov 7. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305667. [Epub ahead of print].
10. *Иванова Т.М.* Телапревир в лечении больных хроническим гепатитом С: вопросы безопасности. *РЖГГК* 2012; 4: 47–57.
11. *Ланшин А.В., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. и др.* Влияние генетических полиморфизмов гена IL28B на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном-α. *РЖГГК* 2013; 1: 23–29.
12. *Clark P.J., Thompson A.J., McHutchison J.G.* IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (1): 38–45.
13. *Fattovich G., Covolo L., Bibert S. et al.* IL28B polymorphisms, IP-10 and viral load predict virological response to therapy in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33 (10): 1162–1172.
14. *Тихонова Н.Ю.* Фармакогеномика и фармакогенетика HCV-инфекции. *Гепатологический форум: приложение к журналу Клин фармакол и тер* 2011; 3: 22–32.
15. *Тихонова Н.Ю., Бурнеиш Э.З.* Новые возможности прогнозирования ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С. *Фарматека* 2012; 2: 32–35.
16. *Самоходская Л.М., Балацкий А.В., Садекова О.Н. и др.* Молекулярно-генетический анализ предрасположенности человека к мультифакторным заболеваниям. М: Издательство Московского университета, 2011.
17. *Battaller R., Brenner D.A.* Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115 (2): 209–218.
18. *Battaller R., Sancho-Bru P., Gines P. et al.* Liver fibrogenesis: a new role for the renin-angiotensin system. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7 (9–10): 1346–1355.
19. *Battaller R., Schwabe R.F., Choi Y.H. et al.* NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112 (9): 1383–1394.
20. *Battaglia S., Angus P., Chin-Dusting J.P.* Role of the endothelium on vasoactive agents in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 (7): 1189–1193.
21. *Brenner D.A.* Molecular pathogenesis of liver fibrosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009; 120: 361–368.
22. *De Minicis S., Seki E., Oesterreicher C. et al.* Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase mediates fibrotic and inflammatory effects of leptin on hepatic stellate cells. *Hepatology* 2008; 48 (6): 2016–2026.
23. *de Mochel N.S., Seronello S., Wang S.H. et al.* Hepatocyte NAD(P)H oxidases as an endogenous source of reactive oxygen species during hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010; 52 (1): 47–59.
24. *Friedman S.L.* Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134 (6): 1655–1669.
25. *Friedman S.L.* Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nature reviews. Gastroenterol Hepatol* 2010; 7 (8): 425–436.
26. *Rockey D.C., Chung J.J.* Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998; 114 (2): 344–351.
27. *Seki E., Brenner D.A.* Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology* 2008; 48 (1): 322–335.
28. *Gupta T.K., Toruner M., Chung M.K. et al.* Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998; 28 (4): 926–931.
29. *Hernandez-Guerra M., de Ganzo Z.A., Gonzalez-Mendez Y. et al.* Chronic intermittent hypoxia aggravates intrahepatic endothelial dysfunction in cirrhotic rats. *Hepatology* 2013; 57 (4): 1564–1574.
30. *Hu L.S., George J., Wang J.H.* Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (11): 1707–1717.
31. *Shah V., Toruner M., Haddad F. et al.* Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999; 117 (5): 1222–1228.
32. *Boudreau H.E., Emerson S.U., Korzeniowska A. et al.* Hepatitis C virus (HCV) proteins induce NADPH oxidase 4 expression in a transforming growth factor beta-dependent manner: a new contributor to HCV-induced oxidative stress. *J Virol* 2009; 83 (24): 12934–12946.
33. *Jain S.K., Pemberton P.W., Smith A. et al.* Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature of late stage disease. *J Hepatol* 2002; 36 (6): 805–811.
34. *Булатова И.А., Щекотов В.В., Щекотова А.П.* Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С. *РЖГГК* 2009; 3: 42–46.
35. *Zampino R., Marrone A., Durante Mangoni E. et al.* Anti-envelope 1 and 2 immune response in chronic hepatitis C patients: effects of hepatitis B virus co-infection and interferon treatment. *J Med Virol* 2004; 73 (1): 33–37.
36. *Adinolfi L.E., Durante Mangoni E., Andreana A.* Interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C may activate celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (2): 607–608.
37. *Iwakiri Y., Groszmann R.J.* The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006; 43 (2 Suppl 1): S121–131.
38. *Jacques P.F., Bostom A.G., Williams R.R. et al.* Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996; 93 (1): 7–9.
39. *Philip I., Plantefeve G., Vuillaumier-Barrot S. et al.* G894T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with an enhanced vascular responsiveness to phenylephrine. *Circulation* 1999; 99 (24): 3096–3098.
40. *Луницкая З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.И. и др.* Эндотелий. Функция и дисфункция. Бишкек: КРСУ; 2008.
41. *Adinolfi L.E., Ingrosso D., Cesaro G. et al.* Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2005; 41 (5): 995–1003.

42. Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Лукин М.А. и др. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. ВММТ 2007; 1: 85—89.
43. Frosst P., Blom H.J., Milos R. et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10 (1): 111—113.
44. Fodinger M., Mannhalter C., Wolf G. et al. Mutation (677 C to T) in the methylenetetrahydrofolate reductase gene aggravates hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52 (2): 517—523.
45. Giusti B., Gori A.M., Marcucci R. et al. Role of C677T and A1298C MTHFR, A2756G MTR and -786 C/T eNOS gene polymorphisms in atrial fibrillation susceptibility. *PLoS One* 2007; 2 (6): e495.
46. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1 (5): 431—435.
47. Fabris C., Toniutto P., Bitetto D. et al. Low fibrosis progression of recurrent hepatitis C in apolipoprotein E epsilon4 carriers: relationship with the blood lipid profile. *Liver Int* 2005; 25 (6): 1128—1135.
48. Guzik T.J., West N.E., Black E. et al. Functional effect of the C242T polymorphism in the NAD(P)H oxidase p22phox gene on vascular superoxide production in atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102 (15): 1744—1747.
49. Inoue N., Kawashima S., Kanazawa K. et al. Polymorphism of the NADH/NADPH oxidase p22 phox gene in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97 (2): 135—137.
50. Kuroda J., Kitazono T., Ago T. et al. NAD(P)H oxidase p22phox C242T polymorphism and ischemic stroke in Japan: the Fukuoka Stroke Registry and the Hisayama study. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2007; 14 (10): 1091—1097.
51. Cahilly C., Ballantyne C.M., Lim D.S. et al. A variant of p22(phox), involved in generation of reactive oxygen species in the vessel wall, is associated with progression of coronary atherosclerosis. *Circul Res* 2000; 86 (4): 391—395.
52. Perianayagam M.C., Liangos O., Kolyada A.Y. et al. NADPH oxidase p22phox and catalase gene variants are associated with biomarkers of oxidative stress and adverse outcomes in acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2007; 18 (1): 255—263.
53. Hodgkinson A.D., Millward B.A., Demaine A.G. Association of the p22phox component of NAD(P)H oxidase with susceptibility to diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2003; 26 (11): 3111—3115.
54. Matsunaga-Irie S., Maruyama T., Yamamoto Y. et al. Relation between development of nephropathy and the p22phox C242T and receptor for advanced glycation end product G1704T gene polymorphisms in type 2 diabetic patients. *Diabetes care* 2004; 27 (2): 303—307.
55. Li B.H., Zhang L.L., Zhang B.B. et al. Association between NADPH oxidase p22(phox) C242T polymorphism and ischemic cerebrovascular disease: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8 (2): e56478.
56. Moreno M.U., San Jose G., Fortuno A. et al. The C242T CYBA polymorphism of NADPH oxidase is associated with essential hypertension. *J Hypertens* 2006; 24 (7): 1299—1306.
57. Diesen D.L., Kuo P.C. Nitric oxide and redox regulation in the liver: part II. Redox biology in pathologic hepatocytes and implications for intervention. *J Surg Res* 2011; 167 (1): 96—112.
58. Casas J.P., Cavalleri G.L., Bautista L.E. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2006; 164 (10): 921—935.
59. Кравченко Н.А., Ярмыш Н.В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии. *Цитол и генет* 2008; 4: 69—81.
60. Cheng Y.Q., Lin J.S., Wang W.Q. et al. [A study of the association of iNOS and eNOS gene polymorphism with portal hypertension in liver cirrhosis]. *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese J Hepatol* 2005; 13 (5): 366—369.
61. Petryl J., Dvorak K., Jachymova M. et al. Functional variants of eNOS and iNOS genes have no relationship to the portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48 (5): 592—601.
62. Mantaka A., Goulielmos G.N., Koulentaki M. et al. Polymorphisms of genes related to endothelial cells are associated with primary biliary cirrhosis patients of Cretan origin. *Hum Immunol* 2012; 73 (8): 829—835.
63. Toniutto P., Fabris C., Falletti E. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and liver fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C. *Liver Int* 2008; 28 (2): 257—263.
64. Fernandez-Miranda C., Manzano M.L., Fernandez I. et al. [Association of hyperhomocysteinemia with liver steatosis in patients with chronic hepatitis C]. *Med Clin (Barc)* 2011; 136 (2): 45—49.

Поступила 18.12.2013