

А.Б. Кривошеев^{1*}, В.Н. Максимов^{1,2}, А.Д. Куимов¹,
В.Ю. Ивасько¹, О.Н. Коваль², Д.Б. Даниленко¹,
М.А. Кондратова¹, М.И. Воевода²

УДК 616.36-003.826-008.6(045)

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии

² ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН, лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, г. Новосибирск

АЛЛЕЛИ 282Y И H63D ГЕНА HFE И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К СИНДРОМУ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ И НАРУШЕНИЮ ПОРФИРИНОВОГО ОБМЕНА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Резюме

Выполнено тестирование на носительство мутаций C282Y и H63D в гене HFE у 57 больных неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП). Нарушения в обмене порфиринов зарегистрированы у 39 (68,4%), мутации C282Y и H63D обнаружены у 16 (28,1%) обследованных, из них у 12 человек с различными вариантами дисметаболизма порфиринов и признаками синдрома хронической перегрузки железом. У 41 (71,9%) больного без изучаемых мутаций нарушения метаболизма порфиринов выявлены у 27 (65,8%). Признаки синдрома хронической перегрузки железом у них отсутствовали. Обнаружение мутаций C282Y и H63D в гене HFE в сочетании с расстройствами порфиринового обмена на фоне синдрома хронической перегрузки железом, вероятно, позволит рассматривать таких больных как кандидатов на включение в группу повышенного риска формирования фиброза печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, мутации C282Y и H63D гена HFE, синдром хронической перегрузки железом, обмен порфиринов.

Abstract

Testing for carriers of mutations C282Y and H63D HFE gene in 57 patients with nonalcoholic fatty liver disease was completed. Abnormalities in the metabolism of porphyrins were detected in 39 (68.4%) patients, mutations C282Y and H63D were detected in 16 (28.1%) patients, of whom 12 patients with metabolic disorders of porphyrins and symptoms of the syndrome of chronic iron overload. In 41 (71.9%) patients without the mutations found disorders metabolism of porphyrins were in 27 (65.8%) patients. They had no symptoms of the syndrome of chronic iron overload. Detection of C282Y and H63D mutations in the gene HFE in conjunction with disorders of porphyrin metabolism in association with the syndrome of chronic iron overload, but the probability will consider these patients as candidates for inclusion in the higher risk of formation of liver fibrosis.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, mutations C282Y and H63D gene HFE, a syndrome of chronic iron overload, porphyrin metabolism.

В настоящее время активно проводятся генетические исследования, целью которых является идентификация генов-кандидатов, ассоциирующихся с увеличением риска развития хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) [7, 10, 13, 20, 23]. Кроме того, проводятся исследования ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с течением и прогрессированием ХДЗП. Поскольку еще велика доля генов с неустановленной функцией, выполняются полногеномные исследования для идентификации однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ХДЗП, а также установлено около 2,5 млн полиморфизмов отдель-

ных нуклеотидов, при изучении которых возможно выявление генов, позволяющих предположить не только развитие определенной патологии, но и ее вероятное течение и прогрессирование [9, 16].

Специфические нарушения порфиринового обмена при манифестной поздней кожной порфирии в связи с многообразными клиническими проявлениями привлекают внимание специалистов различных медицинских профилей. Имеются сообщения, что до 73% больных поздней кожной порфирией являются гетеро- или гомозиготными носителями мута-

* Контакты. E-mail: krivosheev-ab@narod.ru. Телефон: (383) 226-66-14

ций в гене идиопатического гемохроматоза (HFE), в том числе 42% — мутации С282У и 31% — мутации Н63D [15, 19]. Повышенная частота этих мутаций при поздней кожной порфирии рассматривается как один из факторов, предрасполагающих к развитию гиперсидеринемии и оценивается как одно из совокупных условий, провоцирующих манифестацию болезни [14, 16]. Вместе с тем известны и неспецифические нарушения метаболизма порфиринов в виде повышения содержания предшественников порфиринов — δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена, а также вторичной копропорфирурии, которые регистрируются при ХДЗП, в том числе и при НЖБП [3, 4]. Обнаружено негативное влияние неспецифических нарушений порфиринового обмена на течение и прогноз ХДЗП [2].

Целью настоящей работы стало изучение частоты генотипов и аллелей С282У и Н63D гена HFE, которые могут быть ассоциированы с синдромом хронической перегрузки железом и нарушением порфиринового обмена при НЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 57 больных (46 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 26 до 69 лет (средний возраст 47,4 ± 1,7 года) с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения и нарушениями углеводного обмена, у которых диагноз НЖБП был подтвержден в ходе комплексного обследования. У всех больных наблюдалась сочетанная патология внутренних органов. До верификации НЖБП 30 больных наблюдались у терапевта по поводу артериальной гипертензии, у 9 пациентов отмечены различные варианты ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения, аритмический вариант, постинфарктный кардиосклероз), по поводу сахарного диабета 2 типа наблюдались и лечились у эндокринолога 34 больных, еще у 5 пациентов при обследовании выявлены ранние нарушения углеводного обмена (прандиальная гипергликемия и нарушенная толерантность к глюкозе). Хронической обструктивной болезнью легких страдали 8 человек, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки — 6, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью — 6, эрозивным гастродуоденитом — 4 и желчнокаменной болезнью — 4. Больным проводилось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. На автоанализаторе Cobas Emiga (Швейцария) определяли активность аминотрансфераз, содержание общего холестерина и триглицеридов, показатели обмена железа: содержание железа сыворотки крови, общую железосвязывающую способность сыворотки, а затем рассчитывали насыщение трансферрина железом. Исключали вирусную гепатотропную инфекцию. Методом иммуноферментного анализа на анализаторе Cobas Cor II (Швейцария), используя диагно-

стикумы ЗАО «Вектор Бест» (г. Новосибирск), проводили исследования на маркеры вируса гепатита В (поверхностный антиген — HBsAg) и С (суммарные анти-НСV). Экскрецию уропорфирина и копропорфирина, а также δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена с мочой определяли методом хроматографии и спектрофотометрии с помощью тест-набора Biosystems (Испания), рассчитывали общую экскрецию порфиринов и коэффициент соотношения фракций порфиринов копропорфирин/уропорфирин. Данный раздел работы проводили на базе лабораторного отделения Новосибирского областного клинического диагностического центра (зав. лаб. д.м.н. С.А. Песков). Частоты аллелей С282У и Н63D определяли в ходе молекулярно-генетического анализа ДНК при помощи полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Состояние органов пищеварения и брюшной полости оценивали в ходе проведения гастроскопии, которую осуществляли при помощи фиброгастро-дуоденоскопа фирмы Olimpus GIF-Q20 (Япония). Ультрасонография органов брюшной полости проводилась на аппарате Esaote Megas CVX (Италия); в ходе данного исследования верифицировали эхоскопические признаки жировой дистрофии печени: неоднородная структура и усиление эхоплотности печени, что является признаком накопления в ней жира, наблюдалось у всех больных, гепатомегалия — у 17 человек.

В исследование не включали больных с признаками хронической алкогольной интоксикации. Наличие или отсутствие ее симптомов определяли с помощью модифицированного теста Сетка Lego, опросника CAGE (Congress on Alcohol and Health, 1994), анкеты ПАС (Постинтоксикационный алкогольный синдром), теста для выявления скрытой алкогольной зависимости [6]. Дополнительно оценивали привычку к употреблению алкоголя, используя рекомендации А.М. Калининой и соавт. [4]: употребляющие алкоголь редко (несколько раз в год), употребляющие алкоголь умеренно (не более 2–3 раз в месяц), часто (не реже 1–2 раз в неделю) и систематически (не менее 3–4 раз в неделю или ежедневно). Результаты клинических и лабораторных исследований обрабатывали при помощи комплекса программ по расчету статистических показателей и сравнивали с результатами обследования в контрольной группе, которую составили 40 практических здоровых лиц. Различия между средними величинами изучаемых биохимических признаков в абсолютном исчислении считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты унифицированных биохимических исследований в целом по группе больных свиде-

тельствовали о закономерном для НЖБП нарушении липидного обмена: гиперхолестеринемия ($5,9 \pm 0,2$ ммоль/л, норма $4,6 \pm 0,2$ ммоль/л; $p < 0,001$) и гипертриглицеридемия ($3,5 \pm 0,6$ ммоль/л, норма $1,1 \pm 0,1$ ммоль/л; $p < 0,001$). Повышенная активность аминотрансфераз наблюдалась только у 8 (14%) больных (аланиновая аминотрансфераза от 0,74 до 1,11 ммоль/л, в среднем $0,89 \pm 0,05$ ммоль/л, норма $0,41 \pm 0,05$ ммоль/л; $p < 0,001$ и аспарагиновая аминотрансфераза от 0,58 до 0,94 ммоль/л, в среднем $0,64 \pm 0,07$ ммоль/л, норма $0,32 \pm 0,05$ ммоль/л; $p < 0,001$). У 49 (86%) пациентов активность аланиновой аминотрансферазы ($0,35 \pm 0,04$ ммоль/л) и аспарагиновой аминотрансферазы ($0,31 \pm 0,03$) не превышала контрольных значений.

В целом по группе обследованных у 18 (31,6%) больных изучавшиеся показатели порфиринового обмена отклонений от нормы не имели (таблица). У 39 (68,4%) пациентов обнаруженные нарушения не сопровождалось характерными для печеночных порфирий симптомами фотосенсибилизации кожи и выявлялись только специальными биохимическими исследованиями. Данные расстройства не были единообразными и складывались из различных комбинаций. У всех пациентов с нарушенным обменом порфиринов обнаружена повышенная экскреция δ -аминолевулиновой кислоты от 427,3 до 1670,0 нмоль/сут (в среднем $534,2 \pm 34,9$ нмоль/сут; $p < 0,001$) и порфобилиногена от 29,9 до 119,3 нмоль/сут (в среднем $53,7 \pm 8,2$ нмоль/сут; $p < 0,001$). Причем только у 15 (38,5%) больных наблюдалось изолированное повышение предшественников порфиринов при нормальном содержании других показателей (таблица). У 13 (33,3 %) человек

при нормальной общей экскреции порфиринов с мочой (от 53,2 до 154 нмоль/сут) отмечалось заметное повышение экскреции фракции уропорфирина (от 48,6 до 94,2 нмоль/сут), что приводило к изменению нормального соотношения фракций порфиринов. В результате коэффициент соотношения копропорфирин/уропорфирин становился менее 1 (таблица). У 8 (20,5%) больных зарегистрировано трехкратное повышение экскреции фракции копропорфирина (383,2 нмоль/сут, норма до 133 нмоль/сут), что соответствовало биохимическому синдрому вторичной копропорфирурии. Еще у 3 (7,7%) больных отмечено дальнейшее прогрессирование расстройств порфиринового обмена в виде трехкратного повышения экскреции фракции уропорфирина (до 148,6 нмоль/сут, норма до 45 нмоль/сут) и формирования биохимического синдрома хронической латентной печеночной порфирии, для которого было характерно многократное повышение всех изучавшихся показателей порфиринового обмена (таблица). Обращало на себя внимание, что при стабильно высоком уровне δ -аминолевулиновой кислоты наблюдалось прогрессивное увеличение экскреции порфобилиногена, которое сопровождалось нарастанием тяжести дисметаболизма порфиринов (таблица).

Проведена оценка частоты генотипов и аллелей мутаций С282У и Н63D гена HFE с показателями обмена порфиринов у больных НЖБП. Мутации С282У и Н63D в гене HFE обнаружены у 16 (28,1%) больных. У большинства из них (12 человек, 75%) имелись различные варианты порфиринового дисметаболизма (изолированная высокая экскреция δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена у 7, повышенная экскреция уропорфирина — у 4

Экскреция порфиринов с мочой у обследованных больных ($M \pm m$)

Варианты нарушений порфиринового обмена	Показатели порфиринового обмена					
	УП, нмоль/сут	КП, нмоль/сут	ОС, нмоль/сут	КП/УП	АЛК, нмоль/сут	ПБГ, нмоль/сут
Контрольная группа (n = 40)	$2,3 \pm 2,8$	$54,1 \pm 5,1$	$68,0 \pm 4,7$	$3,8 \pm 1,8$	$221,3 \pm 38,1$	$17,6 \pm 4,4$
Нормальный обмен порфиринов (n = 18)	$10,1 \pm 2,9$	$53,7 \pm 7,1$	$63,8 \pm 9,2$	$2,3 \pm 0,6$	$247,6 \pm 19,0$	$18,3 \pm 3,1$
Изолированное повышение АЛК и ПБГ (n = 15)	$18,6 \pm 4,4$	$58,1 \pm 6,8$	$76,7 \pm 10,5$	$2,4 \pm 0,5$	$594,6 \pm 56,9^*$	$32,2 \pm 2,5^*$
Повышение экскреции УП (n = 13)	$49,3 \pm 5,8^*$	$29,4 \pm 4,3^*$	$79,3 \pm 9,0$	$0,62 \pm 0,05^*$	$509,2 \pm 21,4^*$	$35,4 \pm 4,3^*$
Биохимический синдром вторичной копропорфирурии (n = 8)	$10,3 \pm 3,8$	$168,6 \pm 29,6^*$	$178,9 \pm 13,3^*$	$16,4 \pm 1,5^*$	$500,8 \pm 38,7^*$	$57,1 \pm 11,4^*$
Биохимический синдром хронической латентной печеночной порфирии (n = 3)	$114,1 \pm 8,7^*$	$204,7 \pm 25,2^*$	$318,8 \pm 61,8^*$	$1,8 \pm 0,1$	$520,1 \pm 55,8^*$	$89,9 \pm 14,6^*$

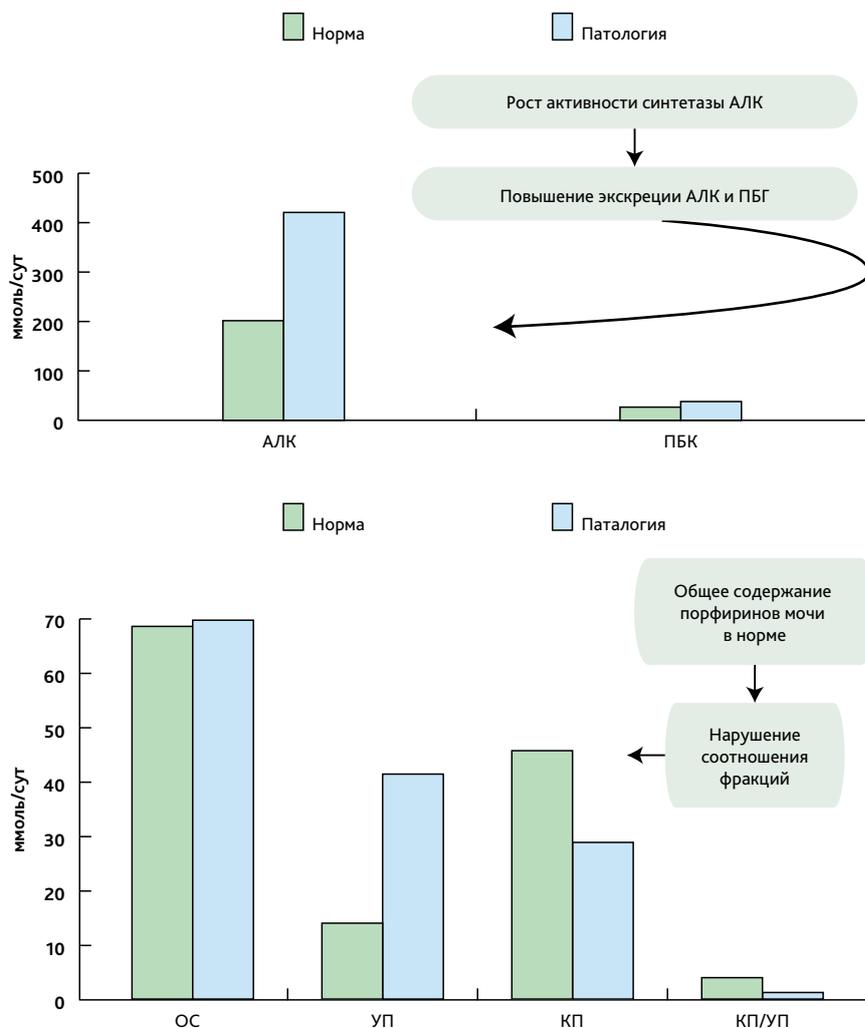
Примечание. * — различия статистически достоверны ($p < 0,001-0,05$) в сравнении с контролем.

АЛК — δ -аминолевулиновая кислота, КП — копропорфирин, КП/УП — коэффициент соотношения фракций порфиринов, ОС — общее содержание порфиринов, ПБГ — порфобилиноген, УП — уропорфирин.

и вторичная копропорфирурия — у 1 человека), а также наблюдалась тенденция к формированию синдрома хронической перегрузки железом. При умеренно повышенном уровне железа сыворотки крови ($18,9 \pm 1,6$ мкмоль/л, норма $16,1 \pm 1,0$; $p > 0,5$) отмечено заметное насыщение трансферрина железом ($57,1 \pm 5,7\%$, норма $21,2 \pm 1,9\%$; $p < 0,001$).

В группе больных (41 человек, 71,9%) с нормальными гомозиготными генотипами в С282С и Н63Н нарушения метаболизма порфиринов выявлены у 27 (65,8%) больных и характеризовались аналогичными вариантами расстройств (изолированная высокая экскреция δ-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена — у 8, повышение экскреции уропорфирина — у 9, вторичная копропорфирурия — у 7 человек). Дополнительно у 3 больных был обнаружен биохимический синдром хронической латентной печеночной порфирии. Нарушения порфиринового обмена в данной группе больных не имели ни количественных, ни качественных различий в сравнении с группой больных, у которых имелись замены С282У и Н63D гена HFE. Признаков синдрома хронической перегрузки железом у больных с нормальными гомозиготными генотипами С282У и Н63D не обнаружено (железо сыворотки крови $17,7 \pm 2,3$ мкмоль/л, насыщение трансферрина железом $21,6 \pm 2,4\%$).

Результаты проведенных нами клинических исследований позволили зарегистрировать нарушения порфиринового обмена у 39 (68,4%) больных НЖБП. Выявленные расстройства у всех пациентов характеризовались повышением предшественников порфиринов, а именно стабильно высоким содержанием δ-аминолевулиновой кислоты и прогрессивно нарастающим уровнем порфобилиногена. В норме многоэтапный метаболизм порфиринов контролируется сложной системой ферментов. Повышение активности фермента синтетазы аминокислоты ведет к увеличению синтеза одного из метаболитов — δ-аминолевулиновой кислоты [21, 22]. Как следствие активизируется фермент синтетазы порфобилиногена, что приводит к повышенному образованию другого метаболита — порфобилиногена. Порфобилиноген и δ-аминолевулиновая кислота



Формирование нарушений порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени

Примечание. АЛК — аминокислоты, ПБК — порфобилиноген, УП — уропорфирин, КП — копропорфирин, ОС — общее содержание порфиринов, КП/УП — соотношение фракций порфиринов.

считаются предшественниками порфиринов, а количество δ-аминолевулиновой кислоты, подвергшейся конденсации с образованием порфобилиногена, определяет количество конечного порфирина, т.к. эта реакция является необратимой [5]. По принципу обратной связи происходит снижение активности декарбоксилазы уропорфириногена и индуцируется накопление избыточных количеств порфиринов, что нами было зарегистрировано в виде изолированного повышения экскреции фракции уропорфирина, изменением соотношения фракций порфиринов с последующим формированием биохимических синдромов вторичной копропорфирурии и хронической латентной печеночной порфирии (рисунок). Сравнительный анализ обнаруженных нарушений порфиринового обмена у больных с выявленными мутациями С282У и Н63D в гене HFE и без такового не позволил обнаружить принципиальных различий как в количественных, так и в качественных характеристиках. Вместе с тем у больных с имеющимися мутациями С282У и Н63D в гене HFE обнаружены признаки синдрома хронической перегрузки желе-

зом. Причинно высокое содержание железа в сыворотке крови и тканях печени связывают с гетеро- и гомозиготным носительством мутаций С282У и Н63D гена гемохроматоза HFE [14, 16].

Выводы

Таким образом, метаболизм порфиринов может оцениваться весьма чувствительным («индикатором»), реагирующим многообразными отклонениями от нормы под действием широкого спектра метаболических расстройств, возникающих при НЖБП. Это позволяет выделить ряд закономерностей. Во-первых, формирование нарушений порфиринового обмена часто ассоциируются с нарушением обмена железа. В. Васон и соавт. [8] одними из первых сообщили о нарушении метаболизма железа при НЖБП, обнаруженном в 58% случаев. При этом гистологических признаков идиопатического наследственного гемохроматоза ни у одного из этих пациентов выявлено не было. По нашим данным, нарушения в обмене железа обнаружены у 12 (30,7%) больных, у которых имелись признаки дисметаболизма порфиринов и мутации С282У и Н63D в гене HFE. Избыток железа сам по себе не вызывает манифестации порфирий, но возникающее нарушение обмена железа является, по-видимому, одним из ключевых факторов, инициирующих формирование дисметаболизма порфиринов. Экспериментальные данные подтверждают модулирование этим металлом активности ключевых ферментов синтеза гема. Активность декарбоксилазы уропорфириногена может не изменяться под действием железа, но при этом через систему цитохрома Р-450 индуцируются синтетазы аминокислоты и порфириногена, что усиливает гиперпродукцию порфиринов и способствует формированию хронической печеночной порфирии [11, 12]. Во-вторых, расстройства в обмене железа часто ассоциируются с инсулинорезистентностью и нарушениями липидного обмена [17, 18], что также способствует возникновению НЖБП и согласуется с нашими данными [4]. В-третьих, обнаружение мутаций С282У и Н63D в гене HFE в сочетании с расстройствами порфиринового обмена на фоне синдрома хронической перегрузки железом, вероятно, позволит рассматривать таких больных как кандидатов на включение в группу повышенного риска формирования фиброза печени. Но это еще нужно подтвердить в дополнительных исследованиях.

А

Список литературы

1. Калинина А.М., Павлова Л.И., Корольков А.Е. и др. Изучение привычки употребления алкоголя в популяции мужчин 40-59 лет и ее прогностическая значимость в отношении смертности // Тер. архив. 1988. № 10. С. 106–110.
2. Кривошеев А.Б. Метаболизм порфиринов при циррозах печени // Эксперимент. клин. гастроэнтерол. 2006. № 4. С. 80–84.
3. Кривошеев Б.Н., Куимов А.Д., Кривошеев А.Б. Латентные и манифестные нарушения порфиринового обмена. Новосибирск: СО РАМН, 2005.
4. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Морозов Д.В. и др. Состояние порфиринового обмена при неалкогольном стеатогепатите // Тер. архив. 2008. № 11. С. 64–68.
5. Кузнецова Н.П., Панков Б.С., Чубарова А.С. и др. Порфирии. М.: Медицина, 1981.
6. Огурцов П.П., Нужный В.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля // Клин. фармакология и терапия. 2001. № 1. С. 34–39.
7. Русакова О.С., Гармаш И.В., Гушин А.Е. и др. Алкогольный цирроз печени и генетический полиморфизм алкогольдегидрогеназы (АДГ2) и ангиотензиногена (Т174М, М235Т) // Клин. фармакология и терапия. 2006. № 5. С. 31–33.
8. Bacon V., Farahvash M., Janney C., Neuschwander-Tetri B. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity // Gastroenterol. 1994. № 107. P. 1103–1109.
9. Banks R. Proteomics: new perspectives // Lancet. 2000. № 356. P. 1749.
10. Bataller R., North K., Brenner D. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal // Hepatology. 2003. № 37. P. 493–503.
11. Bonkovsky H.L. Iron and the liver // Am. J. Med. Sci. 1991. № 301. P. 32–43.
12. Bonkovsky H.L. Mechanism of iron potentiation of hepatic uroporphyrin: studies in cultured chick embryo liver cells // Hepatology. 1989. № 10. P. 354–364.
13. Bonkovsky H.L., Jawaid Q., Tortorelli K. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutation of the HFE gene in nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. 2000. № 33. P. 1024–1026.
14. Bonkovsky H.L., Poh-Fitzpatrick M., Pimstone N. et al. Porphyria cutanea tarda, Hepatitis C, and HFE gene mutation in North America // Hepatology. 1998. № 27. P. 1661–1669.
15. Brady J.J., Jackson H.A., Roberts A.G. et al. Co-inheritance of mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase and hemochromatosis genes accelerates the onset of porphyria cutanea tarda // J. Invest. Dermatol. 2000. № 115. P. 868–874.
16. Bulaj Z.J., Phillips J.D., Ajioka R.S. et al. Hemochromatosis genes and other factor contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda // Blood. № 95. P. 1565–1571.
17. Fargion S., Mattioli M., Fracanzani A.L. et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenterol. 2001. № 96. P. 2448–2455.
18. Mendler M.H., Turlin B., Moirand R. et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload // Gastroenterology. 1999. № 117. P. 1155–1163.
19. Poblete-Gutierrez P., Wiederholt T., Merk H.F., Frank J. The porphyrias: clinical presentation, diagnosis and treatment // Eur. J. Dermatol. 2006. № 16. P. 230–240.
20. Powell E., Edwards-Smith C., Hay J. et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C // Hepatology. 2000. № 31. P. 828–833.
21. Sassa S. Diagnosis and therapy of acute intermittent porphyria // Blood Reviews. 1996. № 10. P. 53–58.
22. Sassa S., Kappas A. Molecular aspects of the inherited porphyrias // J. Intern. Med. 2000. № 247. P. 169–178.
23. Stickel F., Osterreicher C. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease // Alcohol & Alcoholism. 2006. № 41. P. 209–222.