очередь относится к диклофенаку, который отрицательно влияет на секрецию ТТГ и тироксина [8].

Выводы

1. Лечение по схемам НПВП и НПВП + ФП имеет выраженный терапевтический эффект, что приводит к уменьшению боли в суставах, периартикулярной боли, времени стартовой скованности, субъективной оценки боли по шкале ВАШ. Использование комплекса терапии с включением ФП позволяет усилить положительный эффект НПВП.

2. При ОА выявляются нарушения функции щитовидной железы, характерные для субклинического гипотиреоза, – уменьшение содержания в крови Т3 и увеличение ТТГ. Лечение НПВП ведет к нормализации уровня Т3 и достоверному уменьшению выработки ТТГ, а включение в комплекс терапии ФП способствует нормализации содержания Т3 и ТТГ.

3. Комплексное лечение с применением ФП с препаратом траумель С по клиническому эффекту и корригирующему влиянию на содержание тиреоидных гормонов обладает преимуществом перед назначением НПВП без ФП.

Сведения об авторах статьи:

Ахунов Анвар Ангамович - заведующий Межрегиональным консультативно-диагностическим центром ГУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова МЗ РБ. E-mail: ahaa.52@mail.ru.

Лепилина Лариса Александровна – профессор, зав. каф. традиционной медицины ИПО ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава». E-mail: Lepilina2008@gmail.com.

Тырнова Татьяна Павловна - доцент кафедры традиционной медицины ИПО ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава». E-mail: rtpmed@mail.ru.

Габитова Лилия Рамильевна - ассистент кафедры традиционной медицины ИПО ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава». E-mail: Gabitova-Lilia@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агасаров, Л.Г. Фармакопунктура (фармакопунктурная рефлексотерапия). – М.: Арнебия, 2002. – 207 с.
2. Болдин, А.В. Фармакопунктура в восстановительной коррекции функционального состояния при вертеброгенных нейрососудистых синдромах: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2005. – 23 с.
3. Лепилина, Л.А. Гормональные нарушения у больных деформирующим остеоартрозом / Л.А. Лепилина, Ф.Х. Камилов, О.И. Алопина // Проблемы клинической медицины. – Уфа, 1996. – С. 40-46.
4. Насонов, Е.Л. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека / Е.Л. Насонов, Е.С. Цветкова // Тер. архив. - 1998. – № 5. – С. 8-14.
5. Полякова, А.Г. Рефлексотерапия и рефлексодиагностика в комплексном лечении остеоартропатий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Новгород, 1999. – 20 с.
6. Сапарбаева, М.М., Б.Г. Исаева. Состояние костной ткани и щитовидной железы у больных остеоартрозом в районе зобной эндемии // Научно-практическая ревматология: тез. докл. IV съезда ревматологов России. – Казань, 2005. – С. 111.
7. Серебряков, В.Г. Аутоиммунная патология щитовидной железы при ревматоидном артрите и системной красной волчанке / В.Г. Серебряков // Ревматология. - 1991. – № 1. – С. 30-33.
8. Fowler P.D. Diclofenac sodium and thyroid function tests / P.D. Fowler, P.R. Crook, T.E. Hothersall // Rheumatol Rehabil. – 1982. - Vol. 21(1). - P. 42-47.
9. Lack of association between thyroid status and chondrocalcinosis or osteoarthritis: the Framingham Osteoarthritis Study / C.E. Chaisson, T.E. McAlindon, D.T. Felson et al. / J. Rheumatol. – 1996. - Vol. 23 (4). - P. 711-715.
10. Low-T3 Syndrome and chronic inflammatory rheumatism / F. Herrman, K. Hambasch, D. Sorger et al. // Z. Gesamte. Inn. Med. – 1989. – Vol. 44. - № 14. – P. 513-518.
11. Peptide hormones and histamine in plasma and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthrosis / J. Rovensky, R. Imrich, Z. Radikova et al. // Endocr. Regul. – 2005. - Vol. 39(1). - P. 1-6.
12. Thyroid disease associated with rheumatoid arthritis is not adequately screened with a sensitive chemiluminescence thyrotrophin assay / I. Ilias, G. Mastorakos, M. Mavrikakis, et al. // Acta. Med. Austriaca. – 1999. -Vol. 26(1). - P. 26-28.

УДК 616.36-004:575.113
© Г.Т. Гусманова, Д.Х. Калимуллина, Р.И. Хусаинова, Э.К. Хуснутдинова, 2011

Г.Т. Гусманова[1], Д.Х. Калимуллина[1], Р.И. Хусаинова[2], Э.К. Хуснутдинова[2]

КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ

[1]ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа
[2]Учреждения российской академии наук Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, г. Уфа

Проведен анализ мутаций делеционного полиморфизма гена GSTM1, кодирующего ферментативный антиоксидант семейства глютатион S-трансфераз и полиморфизма гена CYP1A1, приводящих к замене аминокислоты изолейцин на валин (Ile462Val) в 462-м положении цитохрома Р-450 CYP1A1 у больных циррозами печени различной этиологии с целью выявления возможных ассоциаций с повышенным риском возникновения и тяжести течения заболевания. При циррозе печени выявлено статистически значимое увеличение доли больных с генотипом Ile/Val полиморфизма Ile452Val гена цитохрома Р450 CYP1A1, установлено в общей группе больных циррозом печени ($\chi2$=4,49; p=0,03), вирусной В природы ($\chi2$=5,01; p=0,03), смешанной вирусной В + алкогольной природы ($\chi2$=3,86; p=0,05). Частота гомозигот по делеции гена GSTM1 статистически значимо выше, чем в контроле, в общей группе больных циррозом печени ($\chi2$=12,43; p=0,001), при

циррозе печени вирусной этиологии ($\chi2$=4,61; p=0,03), вирусной В природы ($\chi2$=4,93; p=0,03), алкогольной природы ($\chi2$=6,06;p=0,02) и токсическим фактором в сочетании с вирусным поражением ($\chi2$=6,52; p=0,01).

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

G.T. Gusmanova, D.Kh. Kalimullina, R.I. Khusainova, E.K. Khusnutdinova

CLINICAL ASSOCIATIONS OF POLYMORPHIC VARIANTS OF XENOBYOTIC DETOXICATION GENES IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

We analyzed deletion polymorphism of GSTM1 gene, encoding fermentative antioxidant of glutathione S-transferases family and polymorphism of CYP1A1 gene, leading to isoleucine/valine substitution (Ile462Val) in 462 position of P450 CYP1A1 cytochrome in patients with liver cirrhosis of different etiology, for the detection purpose of probable associations with an increased risk of disease development and its severity. In liver cirrhosis, there was revealed a statistically significant increase in the patient number with Ile/Val genotype of Ile452Val polymorphism of P450 CYP1A1 cytochrome gene found in all patients with liver cirrhosis ($\chi2$=4.49; p=0.03), patients with HBV etiology ($\chi2$=5.01; p=0.03), mixed (HBV and alcohol) etiology ($\chi2$=3.86; p=0.05). Homozygous deletion frequency of gene GSTM1 was statistically significantly higher compared to the control group, for all patients with hepatic cirrhosis ($\chi2$=12.43; p=0.001), for patients with viral etiology ($\chi2$=4.61; p=0.03), patients with HBV etiology ($\chi2$=4.93; p=0.03), alcoholic etiology ($\chi2$=6.06;p=0.02) and mixed etiology (toxic and viral factors) ($\chi2$=6.52; p=0.01).

Key words: liver cirrhosis, GSTM1 gene, CYP1A1, mutations, polymorphism.

Цирроз печени (ЦП) - диффузный воспалительный процесс в печени, характеризующийся нарушением ее архитектоники в результате фиброза и образования узлов регенерации [12, 11]. Заболевание по своей социально-экономической и медицинской значимости занимает одно из ведущих мест в патологии человека, характеризуясь глобальным распространением, неуклонной тенденцией к росту заболеваемости, переходом в гепатоцеллюлярную карциному, высоким уровнем в структуре смертности в мире [5, 2, 6, 9, 3].

ЦП – полиэтиологичное заболевание, универсальный финал многих воспалительных заболеваний печени. По мнению большинства специалистов, наиболее частые причины заболевания – это злоупотребление алкоголем, вирусы гепатитов, холестаз, аутоиммунные процессы, нарушения обменных процессов [11, 8, 23, 2]. Необходимо подчеркнуть, что при заболеваниях желудочно-кишечного тракта также очень важны генетические факторы [7, 14, 18].

Исследования по генетическому полиморфизму генов детоксикации ксенобиотиков при циррозе печени малочисленны и носят противоречивый характер [4]. Печень является основным органом, в котором происходят процессы выделения и обезвреживания токсических продуктов обмена, поэтому изучение мутаций генов метаболизма представляет при этом заболевании большой интерес.

Материал и методы

Методом случайного отбора в исследование было включено 100 больных циррозом печени в возрасте от 15 до 76 лет, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении Республиканской клинической больницы им. Г. Г. Куватова, 41% обследованных составили мужчины и 59% женщины. Оценка степени компенсации заболевания производилась согласно классификации Child-Pugh [16]. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Диагноз устанавливался на основе углубленного клинико-лабораторного обследования, включающего клинические, инструментальные, лабораторные и функциональные методы: биохимическое исследование сыворотки крови (альбумин, билирубин, креатинин, аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, гаммаглютамилтранспептидаза), иммунологические исследования (антинуклеарные антитела, антитела к микросомам печени и почек, антитела к растворимому печеночному антигену, антимитохондриальные антитела), маркеры вирусных гепатитов в сыворотке крови, ультразвуковое допплеровское сканирование органов брюшной полости и сосудов печени и селезенки с оценкой печеночного кровотока, эзофагогастродуоденоскопия, компьютерная и магнитно-резонансная томография, биопсия печени с иммуногистохимическим исследованием на вирусы гепатитов В и С.

Таблица 1

Характеристика больных по этиологии и Child-Pugh

Этиология цирроза	Всего	Класс по Child-Pugh		
		A	B	C
Вирусный В	19	1	10	8
« С	8	-	3	5
« В+С	6	-	1	5
Токсический	32	1	3	28
Вирусный В+токсический	14	-	4	10
« С+токсический	1	-	-	1
« В+С+токсический	1	-	-	1
Первичный билиарный	14	-	3	11
Аутоиммунный гепатит	3	-	1	2
Болезнь Бадда-Киари	2	-	1	1
Итого …	100	2	25	73

Для выявления клинико-генетических ассоциаций полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков были выбраны гены цитохромоксидазы Р-450 CYP1A1 (первая фаза детоксикации ксенобиотиков) и глутатион S-трансферазы М1 (вторая фаза). Цитохром CYP1A1 - один из наиболее известных представителей семейства цитохромов Р-450,

кодируется геном CYP1A1. Он метаболизирует обширный спектр углеводородов, в том числе известный канцероген бензпирен. Ген CYP1A1 локализован на хромосоме 15 (15q22-24). CYP1A1 экспрессируется, главным образом, в легких и печени. Точковая мутация в 7 экзоне гена CYP1A1 (транзиция A-G) является генным полиморфизмом и приводит к замене аминокислоты изолейцина (Ile) на валин (Val) в 462-м кодоне молекулы цитохрома P-450 (Ile462Val) [22, 26]. В результате такой замены продуцируется фермент, активность которого почти в два раза выше, чем в исходном белке, что ведет к увеличению доли токсических метаболитов фазы I детоксикации [17]. В соответствии с наличием или отсутствием сайтов рестрикции различают нормальные (Ile) и мутантные (Val) аллели. Главная функция ферментов фазы II заключается в детоксикации и нейтрализации гидрофильных и токсичных продуктов фазы I. Для оценки фазы II исследован полиморфизм гена GSTM-1, который отвечает за реакцию конъюгации промежуточных метаболитов с восстановленным глутатионом. Глутатион-S-трансферазы (GST) защищает организм от широкого круга химикатов, включая пестициды, лекарственные препараты и т.д., многие из которых являются потенциальными канцерогенами [15]. У человека подкласс mu (ген GSTM1) локализован на хромосоме 1 в области 1p13.3, при наличии делеции гена GSTM1 синтеза соответствующего белкового продукта не происходит [28].

Материалом для молекулярно-генетического исследования служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Контрольную группу составили 147 здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту и национальности с основной группой.

Для молекулярно-генетического анализа полиморфизма гена CYP1A1 последовательности праймеров взяты из работ Oyama T. (1995). Нормальные аллели имели один сайт рестрикции для HincII, и на электрофорезе выявлялись фрагменты размером 139 пн и 48 пн (генотип Ile462Ile). При наличии мутации в гетерозиготном состоянии идентифицировались аллели размером 139 пн, 120 пн, 48 пн, 19 пн (генотип Ile462Val), такая замена приводит к увеличению концентрации промежуточных токсических метаболитов фазы 1. При анализе полиморфизма гена GSTM использовались праймеры по Harries L. et al. (1997). При отсутствии делеции формировался фрагмент размером 271 пн, при наличии делеции данный фрагмент отсутствовал. В качестве внутреннего контроля использовали амплификацию фрагмента гена CYP1A1.

Результаты и обсуждение

Система цитохрома очень важна при изучении алкогользависимых заболеваний человека [20]. Активация ферментов семейства цитохромов P-450 стимулирует развитие окислительного стресса, что приводит к усилению синтеза в печени провоспалительных цитокинов с последующим развитием фиброза [1, 10, 19].

При изучении полиморфизма гена CYP1A1 (рис.) установлено, что частота гомозигот по нормальному аллелю (генотип Ile462Ile) у больных циррозом печени составила 86,60%, в контроле - 96,03%. Гетерозиготные носители мутации гена CYP1A1 с генотипом Ile462Val встречались статистически значимо чаще - 13 случаев из 97 (13,4%), что превышает аналогичный показатель в контрольной группе более чем в 3 раза - 4 случая из 101 (3,97%; $\chi 2=4,49$; p=3,38;OR=0,27; ДИ (1,07-10,738)).

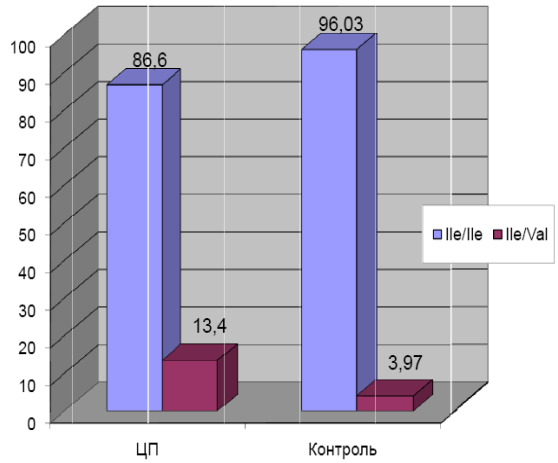

Рис. Частота генотипов полиморфного локуса Ile 462Val гена CYP1A1 у больных циррозом печени

При изучении распределения частот генотипов гена CYP1A1 у больных циррозом печени с учетом этиологических факторов установлено, что среди пациентов с циррозом вирусной природы генотип Ile462Val встречался в 3 раза чаще -12,5%, чем в контроле - 3,96% (табл.2). Однако различия оказались статистически незначимы. Вероятнее всего, это связано с малочисленностью групп, поэтому необходимы дальнейшие исследования.

Мутация Ile462Val встречалась в 5 раз чаще у пациентов вирусной В природы (21,1%; $\chi 2=5,01$; p=0,03;OR=6,47; ДИ 1,19-35,66). Кроме того, данная мутация статистически значимо чаще была обнаружена у паци-

ентов с циррозом смешанной вирусной В + алкогольной природы (21,4%; $\chi2$=3,86; p=0,05; OR=6,61; ДИ 1,00-42,48). Мутация Ile/Val не выявлялась при гепатите вирусной С, вирусной В+С этиологии, а также вирусной С+токсической и вирусной В+С+токсической этиологии.

Таблица 2

Распределение частот генотипов полиморфного локуса Ile 462Val гена CYP1A1 у больных с циррозом печени

Причина заболевания	Генотип				$\chi2$	P
	Ile/Ile		Ile/Val			
	абс.	%	абс.	%		
Вирусы, n =32	28	87,5	4	12,5	1,81	0,18
Вирус В, n = 19	15	78,9	4	21,1	5,01	0,03
Вирус С, n = 8	8	100,0	-	-	0,001	1,00
Вирус В+С, n = 5	5	100,0	-	-	0,001	1,00
Токсический фактор, n=30	26	86,7	4	13,3	2,1	0,15
Вирусный В+токсический, n=14	11	78,6	3	21,4	3,86	0,05
Вирусный С+токсический, n=1	1	100,0	-	-	0,001	1,00
Вирусный В+С+токсический, n=1	1	100,0	-	-	0,001	1,00
Первичный билиарный, n=14	14	100,0	-	-	0,001	1,00
Аутоиммунный гепатит, n=3	1	33,3	2	66,7	11,11	0,002
Болезнь Бадда-Киари, n=2	2	100,0	-	-	0,001	1,00
Контроль, n=101	97	96,04	4	3,96		

Результаты анализа основных биохимических показателей у пациентов с алкогольным циррозом печени с различными генотипами по полиморфизму Ile462Val гена CYP1A1 представлены в табл. 3.

Таблица 3

Основные биохимические показатели у больных циррозом печени в зависимости от генотипа по полиморфизму Ile 462Val гена CYP1A1

Показатели	Генотипы	
	Ile/Ile; n =84	Ile/Val; n=13
	M±m	M±m
Общий белок, г/л	67,21±17,58	67,33±15,28
Альбумин, %	39,52±12,12	40,77±12,8
Глобулины α1, %	3,49±2,52	3,81±1,1
α2, %	8,44±4,99	8,71±3,88
β, %	13,09±5,51	15,12±2,62
γ, %	32,17±21,93	31,43±10,01
Мочевина, ммоль/л	5,2±2,41	4,8±5,03
Креатинин, ммоль/л	0,08±0,04	0,07±0,06
Билирубин общий, мкмоль/л	104,51±56,38	232,8±154,92
Билирубин прямой, мкмоль/л	48,48±39,88	148,0±122,22
АЛТ	41,44±20,81	23,66±14,47
АСТ	72,99±78,09	63,66±20.43
Щелочная фосфатаза, ЕД./л	646,85±1870,77	337,33±544,54
ГГТ, ЕД./л	345,89±164,34	134,33±96,41
Тимоловая проба, ед.	10,19±8,12	8,56±5,01

При сравнении средних значений биохимических показателей у больных с различными генотипами по полиморфизму Ile462Val гена цитохрома Р450 CYP1A1 статистически значимых различий не выявлено. Однако установлено, что у пациентов с генотипом Ile/Val чаще наблюдалось увеличение общей и прямой фракций билирубина (у 10 из 13 пациентов), чем в при генотипе Ile/Ile (у 22 из 84); $\chi2$=10,91; p=0,002; OR=9,39; ДИ 2,10-47,93. Также статистически значимо чаще выявлено превышение нормы по ГГТ: при генотипе Ile/Val у 11 из 13 пациентов, при генотипе Ile/Ile - у 28 из 84; $\chi2$=10,28; p=0,002; OR=11,0; ДИ 2,07-77,58. Увеличение уровня щелочной фосфатазы больше нормальных колебаний установлено у 9 пациентов из 13 при генотипе Ile/Val и у 11 из 84 при генотипе Ile/Ile ($\chi2$=18,38; p=0,0005; OR=14,93; ДИ 3,38-71,46). Таким образом, можно утверждать, что при циррозе печени у пациентов с мутантным генотипом Ile/Val полиморфизма Ile462Val гена цитохрома Р450 CYP1A1 нарушения детоксикационной функции печени происходят статистически значимо чаще, чем при нормальном варианте Ile/Ile.

Необходимо подчеркнуть, что ни у одной из 14 пациенток с первичным билиарным циррозом не был выявлен генотип Ile462Val, что указывает на особый характер возникновения патологии у данной группы пациенток и требует проведения исследований с большим количеством больных.

Одним из генов, отвечающих за активность ферментов фазы II (фазы детоксикации и нейтрализации токсичных продуктов фазы I), является ген GSTM1, который отвечает за реакцию конъюгации промежуточных метаболитов с восстановленным глутатионом. В египетской популяции больных гепатоцеллюлярной карциномой нулевой генотип GSTM1 был обнаружен в 67,7% случаев среди пациентов с ХГВ и в 47,4% с ХГС (среди больных циррозом без гепатоцеллюлярной карциномы -38%) [13]. Указано, что делеция гена GSTM1 может быть фактором риска алкогольного поражения поджелудочной железы [21].

В нашем исследовании частота гомозигот по делеции гена GSTM1 у больных циррозом печени оказалась статистически значимо выше, чем в контрольной группе (у больных - 57,73%, в контрольной группе - 34,01%; $\chi2$=12,43; p=0,001) (табл.4). Анализ средних значений биохимических показателей пациентов с циррозом печени в зависимости от генотипа по гену GSTM1 статистически значимых различий не выявил.

Нами также проведено изучение частоты делеции гена GSTM1 в зависимости от этиологии цирроза печени. Исследовалась частота гомозигот по делеции фермента у больных циррозом печени с вирусным, токсическим, смешанным (вирусный+токсический) поражением и при первичном билиарном циррозе печени (табл.5).

Таблица 4

Распределение частот генотипов полиморфного локуса гена GSTM1 у больных циррозом печени

Генотипы	Больные ЦП, n=97		Контрольная группа, n=147	
	абс.	%	абс.	%
0/0	56	57,73	50	34,01
“+”	41	42,27	97	65,99
$\chi 2$	12,43			
P	0,001; OR=2,65 (ДИ 1,51-4,66)			

Как следует из представленных результатов, при циррозе печени вирусной этиологии доля гомозигот по делеции была статистически значимо большей (56,3%), чем в контроле (34,01%; $\chi 2$=4,61; p=0,03; OR=2,50 (ДИ 1,07-5,83)). Такое распределение обеспечивается за счет циррозов вирусной В природы: $\chi 2$=4,93; p=0,03; OR=3,33 (ДИ 1,13-10,05). Аналогичная картина установлена при циррозе печени алкогольной природы (60% – в группе больных, в контроле – 34,01%; $\chi 2$=6,06;p=0,02; OR=2,91 (ДИ 1,22-7,05)) и при циррозе, вызванном употреблением алкоголя в сочетании с вирусным поражением (у больных – 56,5%, $\chi 2$=6,52; p=0,01; OR=2,52 (ДИ 1,22-5,24)). При первичном билиарном циррозе установлена тенденция к увеличению доли пациенток с делецией - 8 больных из 14 (57,14%; $\chi 2$=2,05;p=0,15).

Поскольку выявление генетических маркеров при мультифакториальной патологии предполагает анализ одновременно большого числа генов, вовлеченных в определенные этапы патогенеза, представлялось целесообразным провести изучение характера распределения сочетаний генотипов по вышеописанным генам системы детоксикации ксенобиотиков у больных циррозом печени (табл. 6).

Таблица 5

Распределение частот генотипов полиморфного локуса гена GSTM1 больных циррозом печени

Причина заболевания	Генотип				$\chi 2$;	p
	0/0		“+”			
	абс.	%	абс.	%		
Вирусы, n =32	18	56,3	14	43,7	4,61	0,03
Вирус В, n = 19	12	63,2	7	36,8	4,93	0,03
Вирус С, n = 8	4	50,0	4	50,0	0,3	0,59
Вирус В+С, n = 5	2	40,0	3	60,0	0,001	1,50
Токсический фактор, n=30	18	60,0	12	40,0	6,06	0,02
Вирусный В+токсический, n=14	7	50,0	7	50,0	0,82	0,57
Вирусный С+токсич., n=1	-	-	1	100,0	-	-
Вирусный В+С+токсич., n=1	1	100,0	-	-	-	-
Первичный билиарный, n=14	8	57,14	6	42,86	2,05	0,15
Цирроз в исходе аутоиммунного гепатита, n=3	2	66,6	1	33,4		
Болезнь Бадда Киари, n=2	2	100,0	-	-		
Контроль, n=147	50	34,01	97	65,99		

Таблица 6

Комбинации генотипов по генам детоксикации ксенобиотиков CYP1A1 и GSTM1 у больных циррозом печени

Форма заболевания	Комбинации генотипов: CYP1A1/ GSTM1															
	Ile-Ile/(+)				Ile-Ile/(0)				Ile-Val/(+)				Ile-Val/(0)			
	абс.	%	$\chi 2$	p	абс.	%	$\chi 2$	p	абс.	%	$\chi 2$	p	абс.	%	$\chi 2$	p
Цирроз печени, n =97	32	32,99	6,56	0,01	52	53,61	1,43	0,51	9	9,28	3,80	0,051	4	4,12	0,23	0,63
Вирусного генеза, n=32	10	31,25	3,41	0,07	18	56,25	0,99	0,32	4	12,5	4,10	0,04	-	-	-	-
Вирус В, n = 19	3	15,79	7,04	0,01	12	63,16	1,63	0,20	4	21,05	8,67	0,004	-	-	-	-
Вирус С, n = 8	4	50,0	0,001	1,00	4	50,0	0,001	1,00	-	-	-		-	-	-	-
Вирус В+С, n = 5	3	60,0	0,001	1,00	2	40,0	0,001	1,00	-	-	-		-	-	-	-
Токсического генеза, n=30	9	30	3,65	0,056	17	56,67	1,01	0,32	3	10	2,20	0,14	1	3,33	0,001	1,00
Вирусный + токсический, n=16	7	43,75	0,12	0,73	6	37,5	0,05	0,82	1	6,25	0,03	0,87	2	12,5	2,03	0,16
Вирусный В +токсический, n=14	6	42,86	0,13	0,73	5	35,71	0,10	0,76	1	7,14	0,06	0,81	2	14,29	2,53	0,11
Вирусный С +токсический, n=1	1	100,0	0,001	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Вирусный В+С+ токсический, n=1	-	-	-	-	1	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Первичный билиарный цирроз, n=14	6	42,86	0,13	0,73	8	57,14	0,40	0,53	-	-	-	-	-	-	-	-
Контроль, n=102	53	51,96			45	44,12			2	1,96			2	1,96		

Анализ комбинаций генотипов показал, что при циррозе печени статистически значимо реже встречалась комбинация генотипов Ile-Ile/(+): $\chi 2$=6,56; p=0,01; OR=0,46; ДИ 0,25-0,84. Этот генотип был характерен для меньшей части больных циррозом вирусной В этиологии: $\chi 2$=7,04; p=0,01; OR=0,17; ДИ 0,04-0,69.

Комбинация генотипов Ile-Ile/(0) чаще встречалась среди больных с циррозом печени (53,61%), в том числе вирусной этиологии (56,26%; в контроле 44,12%), однако различия не носили статистически значимого характера.

При циррозах печени выявлена тенденция к увеличению доли больных с генотипом Ile-Val/(+) (9,28%; $\chi 2$=3,80; p=0,051). Но статистически значимые различия были характерны только в группе больных циррозом вирусного генеза (12,5%; $\chi 2$=4,10; p=0,04) за счет пациентов с вирусным В циррозом (21,05%; $\chi 2$=8,67; p=0,004).

Статистически значимых различий в распределении генотипа Ile-Val/(0) среди больных циррозом печени и в группе контроля не выявлено.

Выводы

При циррозе печени статистически значимое увеличение доли больных с генотипом Ile/Val полиморфизма Ile452Val гена цитохрома P450 CYP1A1 установлено в общей группе больных циррозом печени ($\chi 2$=4,49; p=0,03), вирусной В природы ($\chi 2$=5,01; p=0,03), смешанной вирусной В + алкоголь-

ной природы ($\chi2$=3,86; p=0,05). У пациентов с мутантным генотипом Ile/Val нарушения детоксикационной функции печени происходят статистически значимо чаще, чем при нормальном варианте Ile/Ile. У больных с генотипом Ile/Ile статистически значимо ниже уровень протромбинового индекса и тромбинового времени.

Частота гомозигот по делеции гена GSTM1 статистически значимо выше , чем в контроле, в общей группе больных циррозом печени ($\chi2$=12,43; p=0,001; OR=2,65 (ДИ 1,51-4,66), при циррозе печени вирусной этиологии ($\chi2$=4,61; p=0,03; OR=3,33 (ДИ 1,13-10,05)), вирусной В природы($\chi2$=4,93; p=0,03), алкогольной природы ($\chi2$=6,06;p=0,02) и токсическим фактором в сочетании с вирусным поражением ($\chi2$=6,52; p=0,01).

Пациенты с комбинацией генотипов, характеризующейся мутацией в положении Ile462Val гена цитохрома P450 CYP1A1 и отсутствием делеции по гену GSTM1, имеют повышенный риск развития цирроза печени вирусной В этиологии ($\chi2$=8,67; p=0,004; OR=13,33 ДИ 2,24-79,22), а наличие комбинации Ile-Ile/(+) носит протективный характер ($\chi2$=6,56; p=0,01; OR=0,46) для циррозов печени и, в частности, для больных циррозом вирусной В этиологии ($\chi2$=7,04; p=0,01; OR=0,17).

Сведения об авторах статьи:

Гусманова Гульназ Тавзиховна, ГОУ ВПО «БГМУ Росздрава», Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, врач-гастроэнтеролог, г. Уфа, ул. Достоевского, 132, e-mail: ggtmail@mail.ru;

Калимуллина Дилара Хатимовна, ГОУ ВПО «БГМУ Росздрава», Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, кафедра терапии ИПО БГМУ, проф., д.м.н., г. Уфа, ул. Достоевского, 132, e-mail: dilaramd@gmail.com;

Хусаинова Рита Игоревна, Учреждения российской академии наук Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, с.н.с., к.б.н., г. Уфа, e-mail: ritakh@mail.ru;

Хуснутдинова Эльза Камилевна, Учреждения российской академии наук Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, зав. отд. геномики, проф., д.б.н., г. Уфа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, В.С. [и др.] Геном человека и гены "предрасположенности" / В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Э. Иващенко [и др.] // Введение в предиктивную медицину. – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. – М. ООО "Издат. дом "МВести", 2002. – 416 с.
3. Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия /под ред. М. Фукса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 240 с.
4. Гончарова, И.А. [и др.] Патогенетика цирроза печени: полиморфизм генов глютатион-S-трансфераз / И.А. Гончарова, М.И. Рачковский, Е.В Белобородова [и др.] //Молекулярная биология. – 2010.- Т.44, №3.- С. 431-438.
5. Григорьев, П.Я. Клиническая гастроэнтерология / П.Я.Григорьев, А.В. Яковенко.–М.: Медицинское информационное агентство, 2004.- 704 с.
6. Ивашкин, В.Т. [и др.] Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы / В.Т. Ивашкин, М.А. Морозова, М.И. Маевская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2009.- №1.- С. 4-15.
7. Игнатова, Т.М. Роль генетических факторов в развитии и прогрессировании хронических заболеваний печени / Т.М. Игнатова, С.М. Абдуллаев // Клиническая гепатология – 2007.-№3. – С. 3-9.
8. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.М. Волжанин, Д.А. Гусев. – М. Изд-во: Фолиант, 2006. - 192 с.
9. Подымова, С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1998.- 704 с.
10. Фадеенко, Г.Д. [и др.] Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. –№3. –С. 88–95.
11. Хазанов, А.И. Итоги длительного изучения (1946–2005) этиологии циррозов печени у стационарных больных / А.И. Хазанов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2006.- № 2.- С. 11-18.
12. Яковенко, А.В. [и др.] Цирроз печени. Вопросы терапии / А.В. Яковенко, Э.П. Яковенко // Consilium Medicum. – 2006.- Т.8, №7.- С. 13-16.
13. Abd El-Moneim E. Gene deletion of glutathione S-transferase M1 and T1 and risk factors of hepatocellular carcinoma in Egyptian patients / E.Abd El-Moneim ,Younis FA, Allam N et al. // Egypt J Immunol.- 2008. - Vol. 15.-№ 2.- P. 125-34.
14. Bataller R. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal / R. Bataller , K. North , D. Brenner // Hepatology.- 2003.-Vol.37.-№3.-P.493-503.
15. Bogni A. Substrate specific metabolism by polymorphic cytochrome P450 2D6 alleles / A. Bogni, M. Monshouwer, A. Moscone et al. // Toxicol. In Vitro. -2005.-Vol. 19.- №5.-P. 621–629.
16. Child C. Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension / C. Child, J. Turcotte // Edited by C. Child. Philadelphia: Saunders.- 1964.-P. 50-64.
17. Crofts N. Involving the communities: AIDS in Australia and New Zealand / N. Crofts, J. Ballard, J. Chetwynd et al. // AIDS.- 1994.- Vol. 8.- №2.- P. 45-53.
18. Falleti E. Vitamin D receptor gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis / E. Falleti, D. Bitetto, C. Fabris et al. // World J Gastroenterol. - 2010.-Vol. 16.-№24.-P. 3016-24.
19. Gordillo-Bastidas E. Polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes in indigenous Mexican population: unusual high frequency of CYP2E1*c2 allele / E. Gordillo-Bastidas, A. Panduro, D. Gordillo-Bastidas et al. // Alcohol Clin Exp Res.- 2010.-Vol. 34.-№1.- P. 142-9.
20. Ha H. Metabolism of theophylline by cDNA-expressed human cytochromes P-450 / H. Ha, J. Chen, A. Freiburghaus et al. // Br J Clin Pharmacol.-1995.-Vol. 39.-№3.-P. 321–326.
21. Maruyama K. Association analyses of genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, NQO1, NAT2, LPL, PRSS1, PSTI, and CFTR with chronic alcoholic pancreatitis in Japan / K. Maruyama, S. Harada, A. Yokoyama et al. // Alcohol Clin Exp Res.- 2010.-Vol. 34.-№1.-P. 34-8.
22. Oyama T. Detection of CYP1A1 gene polymorphism using designed RFLP and distributions of CYP1A1 genotypes in Japanese / T. Oyama, T. Mitsudomi, T. Kawamoto et al. // Int. Arch. Occup. Environ Health.- 1995.- Vol. 67.- № 4.- P. 253–256.
23. Sanyal A. The treatment of hepatic encephalopathy in the cirrhotic patient / A. Sanyal, K. Mullen, N. Bass // Gastroenterol Hepatol (NY). -2010.-Vol. 6.-№8.-P. 1-12.
24. Zhong S. Chromosomal assignment and linkage analysis of the human glutathione S-transferase mu-gene (GSTM1) using intron specific polymerase chain reaction / S. Zhong, C. Wolf, N. Spurr // Hum. Genet.-1992.- Vol. 90.- P. 435-439.