

УДК 616.36-002.14:578.891]-08-07:616.36-008.1-074

ЗНАЧЕНИЕ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА И ГЛУТАТИОНТРАНСФЕРАЗЫ В ОЦЕНКЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И МОНИТОРИНГЕ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

¹Булатова И.А., ¹Щёктова А.П., ²Кривцов А.В., ¹Улитина П.В.,³Ларионова Г.Г., ¹Падучева С.В.¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера»

Минздрава России, Пермь, e-mail: psmalf@ru;

²ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, Пермь;³ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница», Пермь

Цель исследования. Исследовать концентрацию малонового диальдегида (МДА) и активность глутатионтрансферазы (ГЛТ) в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С (ХГС), их взаимосвязи с тестами цитолиза, фиброза, регенерации гепатоцитов, полиморфизмом гена ГЛТ и оценить динамику тестов после противовирусной терапии. Материал и методы. Обследовано 96 больных ХГС и 80 здоровых доноров. В сыворотке крови исследовали уровень МДА и ГЛТ фотометрически концентрацию гиалуроновой кислоты (ГК) и альфа-фетопroteина (АФП) методом ИФА, полиморфизм гена *GSTP1 (ile105Val)* методом ПЦР. У 35 больных оценена динамика тестов после комбинированной противовирусной терапии. Результаты. У пациентов с ХГС на фоне цитолиза гепатоцитов концентрация МДА была повышена в 3,6 раза, а активность ГЛТ в 2 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Уровень ГК и АФП более чем в 2 раза превышали показатели здоровых ($p = 0,002$ и $p < 0,001$). Между группами здоровых лиц и больных ХГС не было установлено статистически значимого отличия частот генотипов и аллелей гена *GSTP1 (ile105Val)*. Выявлены достоверные взаимосвязи между активностью ГЛТ, концентрацией МДА, уровнем аланиновой трансаминазы, ГК, АФП. Эффективность противовирусной терапии составила 94%, при этом активность ГЛТ после курса лечения утратила отличия от группы контроля, а концентрация МДА значительно снизилась ($p < 0,001$). Заключение. Повышение концентрации МДА и активности ГЛТ ассоциированы с тяжестью поражения печени у больных ХГС, так как взаимосвязаны с лабораторными маркерами цитолиза, фиброза и регенерации гепатоцитов. При эффективной противовирусной терапии происходит значительное уменьшение интенсивности перекисного окисления липидов и нормализация активности ГЛТ.

Ключевые слова: малоновый диальдегид, глутатионтрансфераза, гиалуроновая кислота, альфа-фетопrotein, полиморфизм гена *GSTP1*, хронический гепатит С, противовирусная терапия

THE SIGNIFICANCE OF MALONDIALDE AND GLUTATHIONE TRANSFERASE IN THE ASSESSMENT OF THE LIVER LESION AND THERAPY MONITORING IN CHRONIC HEPATITIS C

¹Bulatova I.A., ¹Schekotova A.P., ²Kryvtsov A.V., ¹Ulitina P.V.,³Larionova G.G., ¹Paducheva S.V.¹SBEI HPE «Perm State Medical Academy named after ac. E.A. Wagner»,

Health Ministry of Russia, , e-mail: psmalf@ru;

²FBSI «Federal Research Center of Preventive Technologies of Public Health Risk Control» of Rospotrebnadzor, Perm;³SHI «Regional Clinical Infectious Hospital», Perm

Aim of the study was to investigate the concentration of malondialdehyde (MDA) and activity of glutathione transferase (GLT) in the serum of patients with chronic hepatitis C (CHC), their relationship with tests of cytolysis, fibrosis, regeneration of hepatocytes, GLT gene polymorphism and to estimate the dynamics of the tests after antiviral therapy. Material and methods. 96 patients with CHC and 80 healthy donors were examined. Serum levels of MDA and GLT were estimated by photometry, the concentration of hyaluronic acid (HA) and alpha-fetoprotein (AFP) were evaluated with ELISA, gene polymorphism of *GSTP1 (ile105Val)* was investigated via PCR. These tests were evaluated in 35 patients in dynamics after combined antiviral therapy. Results. MDA concentration was increased 3.6-fold, and the activity of GLT was increased 2-fold in patients with CHC on the background of hepatocyte cytolysis in comparison with the control group ($p < 0,001$ and $p < 0,001$, respectively). Level HA and AFP was more than 2 times higher than those of healthy patients ($p = 0,002$ and $p < 0,001$). Statistically significant differences between the frequencies of genotypes and alleles of the gene *GSTP1 (ile105Val)* was not found between groups of healthy subjects and patients with CHC. Significant correlation between the activity of GLT, the MDA concentration, the level of alanine transaminase, HA and AFP were revealed. Efficiency of antiviral therapy was 94%, wherein the activity of GLT after treatment lost differences from the control group, and the concentration of MDA decreased considerably ($p < 0,001$). Conclusion. Increasing concentration of MDA and GLT activity were associated with the severity of liver lesion in patients with CHC, as they are connected with laboratory markers of cytolysis, fibrosis and regeneration of hepatocytes. Significant decrease in the intensity of lipid peroxidation and normalization of GLT occurred after an effective antiviral therapy.

Keywords: malondialdehyde, glutathione, hyaluronic acid, alpha-fetoprotein, gene polymorphism *GSTP1*, chronic hepatitis C, antiviral therapy

При хронических вирусных гепатитах в развитие воспалительного процесса в печени вносит вклад активация механизмов перекисного окисления липидов (ПОЛ), негативными последствиями которого может быть стимуляция фиброгенеза и прогрессирование патологического процесса в инфицированной печени [2, 11]. Ряд исследователей при хроническом гепатите С (ХГС) и циррозах печени отмечают повышение концентрации малонового диальдегида (МДА) как интегративного показателя интенсивности ПОЛ, зависящие от степени тяжести патологического процесса и более выраженные при циррозах печени независимо от этиологии [2, 5, 7, 10]. Антиоксидантная система (АОС) определяет устойчивость гепатоцитов к действию свободных радикалов и лимитируют эффекты окислительного стресса [4]. В отношении активности ферментов АОС в литературе встречаются достаточно противоречивые сведения. Очевидно, это объясняется многокомпонентностью её структуры, многообразием применяемых методических подходов к оценке этой системы, в том числе определением активности ферментов в эритроцитах, сыворотке, плазме крови или в биоптатах печени, а также гетерогенностью обследованных по степени поражения печени. Некоторые авторы считают, что активность ферментов в эритроцитах отражает процессы, происходящие в гепатоцитах. В литературе встречаются данные о повышении активности ферментов глутатиона в эритроцитах при токсических и вирусных гепатитах [3]. Другие авторы при заболеваниях печени находили нормальной общую антиоксидантную активность в сыворотке крови [9]. В некоторых исследованиях при ХГС отмечено снижение уровня глутатиона, другие исследователи выявили повышение активности ферментов системы глутатиона в биоптатах печени при гепатите и циррозе [10]. Опубликованы данные о наличии корреляций глутатионтрансферазы (ГЛТ) при ХГС с аланиновой трансаминазой (АЛТ) и рекомендовано использовать определение этого фермента для мониторинга повреждения печени, а показатели ПОЛ и АОС оценивать в качестве дополнительных неинвазивных маркеров активности ХГС [2].

Известно, что на прогрессирование поражения печени при ХГС оказывает влияние генетическая предрасположенность пациентов к развитию цирроза печени [8]. В этом отношении интерес представляет изучение генов ферментов семейства глутатионтрансфераз осуществляющих конъюгацию сульфгидрильной группы глутатиона с ксенобиотиками или их метаболитами.

Данная реакция играет ведущую роль в защите клеток от свободных радикалов. Выявлена ассоциация полиморфных вариантов с генотипом *GG* и *AG* гена ГЛТ (*GSTP1*) (*ile105Val*) и летальным исходом в течение 4 лет у больных циррозом печени, которая в 2,5 раза была выше, чем у больных с генотипом *AA* [6].

В настоящее время «золотым стандартом» противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) является пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином. Комбинированная противовирусная терапия обеспечивает устойчивый вирусологический ответ в среднем у 50–60% больных хроническим гепатитом С, актуальной остается задача повышения эффективности лечения [1]. В этой связи представляется целесообразным изучение взаимосвязи интенсивности ПОЛ, активности фермента ГЛТ, а также влияние полиморфизма гена ГЛТ на прогрессирование поражения печени при ХГС.

Цель исследования – изучить концентрацию МДА и активность ГЛТ в сыворотке крови больных ХГС, их взаимосвязи с тестами цитолиза, фиброза, регенерации гепатоцитов и полиморфизмом гена *GSTP1* (*ile105Val*) и исследовать динамику тестов после комбинированной противовирусной терапии.

Материалы и методы исследования

Обследовано 96 пациентов с ХГС в фазе реактивации. Средний возраст больных составил $38,3 \pm 10,4$ года, из них 46 мужчин и 50 женщин. Сопоставимая по полу и возрасту контрольная группа включала 80 практически здоровых лиц (доноров), не имеющих заболеваний печени. Исследование активности АЛТ в сыворотке крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect-4000» (США). Концентрацию МДА в сыворотке крови определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой фотометрически методом А. Кона и В. Ливерсейджа в модификации Ю.В. Владимирова и А.В. Арчакова (1972) при длине волны 540 нм у всех пациентов. Активность фермента ГЛТ в сыворотке крови исследовали фотометрически при длине волны 340 нм у 50 больных по методу Habigetal V.H. (1974). Концентрацию гиалуроновой кислоты (ГК) – прямого маркера фиброза печени в сыворотке крови изучали с помощью набора BCM Diagnostics (США) методом ИФА на анализаторе «Stat-Fax» (США) у 96 больных. В качестве теста регенерации гепатоцитов оценивали уровень альфа-фетопротеина (АФП) иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора «AFP» (Siemens) на анализаторе «Immolute-1000» (Германия) у 50 больных. В группе контроля уровень АЛТ исследовали у 80 практически здоровых лиц, концентрацию МДА, ГК, АФП и активность ГЛТ определяли у 20 человек. Полиморфные варианты маркера *ile105Val* гена *GSTP1* изучали методом аллель-специфической ПЦР (ЗАО «Синтол», г. Москва) на амплификаторе Real-time «CFX-96» Bio-Rad Laboratories,

Inc. (США). Для определения генотипов указанного гена у всех пациентов с ХГС и 80 здоровых доноров проводилось выделение ДНК из цельной венозной крови, предварительно стабилизированной ЭДТА.

Исследование показателей АЛТ, МДА, ГЛП и АФП после проведенного курса комбинированной противовирусной терапии проводилось 35 больным ХГС, из которых 10 человек получали противовирусный препарат пегинтрон, 13 пациентов – альтевир, а 12 больных – лайфферон по стандартной схеме. В качестве комбинирующего препарата все пациенты с ХГС получали рибавирин.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft). Проверку распределения результатов с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде среднего арифметического (M) $\pm$ одно стандартное отклонение (SD), минимума (min) и максимума (max). Так как распределение показателей отклонялось от нормального, для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для описания соотношения частот генотипов и аллелей генов использовали равновесие Харди-Вайнберга. Исследуемые группы находились в равновесном (устойчивом) состоянии по частотам генотипов изученного гена ($p > 0,05$).

Различия в двух популяциях рассчитывались по отношению шансов (OR) с использованием подхода «случай-контроль» для различных моделей наследования: аддитивной, общей, мультипликативной, доминантной и рецессивной и считались достоверными при $p < 0,05$. Количественная оценка линейной связи между двумя независимыми величинами определялась с использованием коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r). Значимость различий между выборками и взаимосвязей показателей считалось достоверной при значении для $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов с ХГС в фазе реактивации было выявлено достоверное по сравнению с контрольной группой повышение активности АЛТ в сыворотке крови (табл. 1). На фоне хронического воспалительного процесса в печени определено повышенное содержание МДА в сыворотке крови, что отражает активацию процессов ПОЛ. Среднее значение концентрации МДА в крови почти в 3,6 раза превышало уровень этого теста в группе контроля ($p < 0,001$).

Таблица 1
Исследуемые показатели у больных ХГС и в контрольной группе $M \pm SD$; [Min-Max]

Показатель, единица измерения	Группа контроля	Пациенты с ХГС до лечения	p
АЛТ, Е/л	$15 \pm 7,45$; [5,0–40,0]	$76,41 \pm 54,22$; [15,0–261,0]	$< 0,001$
МДА, мкмоль/л	$2,18 \pm 1,04$; [1–4,4]	$7,8 \pm 3,6$; [1,6–16]	$< 0,001$
ГЛТ, мкмоль/мин/л	$10,89 \pm 1,81$; [8,1–13,2]	$20,97 \pm 5,28$; [11–36]	$< 0,001$
ГК, нг/мл	$24,12 \pm 20,18$; [0–63,3]	$68,15 \pm 82,9$; [11,0–551,0]	0,002
АФП, МЕ/мл	$1,28 \pm 0,53$; [0,5–2,64]	$3,39 \pm 4,02$; [1,04–27,4]	$< 0,001$

Примечание. p – значимость различий показателей в исследуемых группах.

Активность ГЛТ у больных ХГС была повышена в среднем в 2 раза по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,001$). При этом соотношение средних величин ГЛП/МДА в контрольной группе составило 5,0, а в основной группе – 2,7. Можно предположить, что на фоне повышения интенсивности ПОЛ при ХГС возникает относительный дефицит активности такого значимого антиоксидантного фермента как ГЛП. Содержание ГК в крови у больных ХГС было повышено, при этом средняя величина в 2,8 раз превышала уровень показателя в группе практически здоровых лиц ($p = 0,002$), что отражает активацию фиброза при хроническом воспалении в печени. Концентрация АФП, маркера регенерации гепатоцитов, у пациентов с ХГС была в 2,6 раз выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

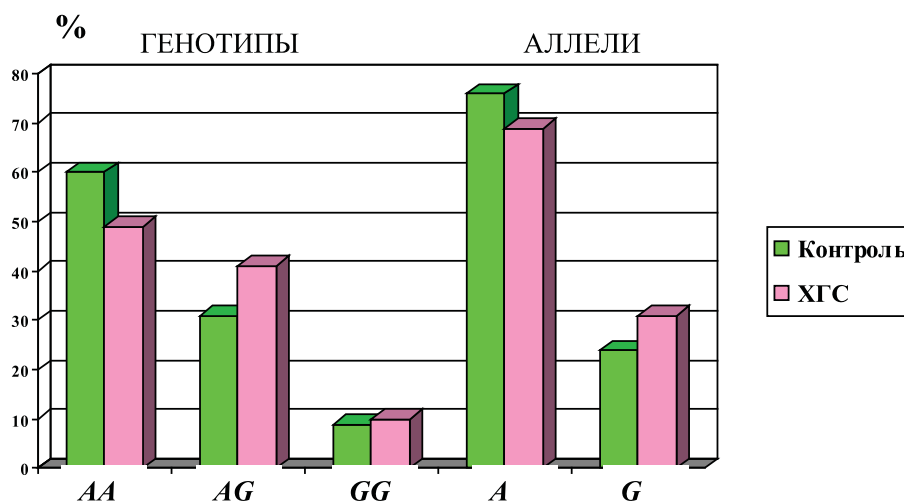
При анализе однонуклеотидной замены (SNP) в гене *GSTP1 (ile105Val)* распро-

страненность гомозигот по аллелю *A* (*AA*) в группе здоровых и больных гепатитом составила соответственно 60 % и 49 %, но различия были не достоверны ($\chi^2 = 2,147$ $p = 0,34$) по общей и по другим моделям наследования (рисунок).

Встречаемость патологических гомозигот (*GG*) в группе контроля и у больных ХГС составила по 9 % и 10 % соответственно ($\chi^2 = 0,00$; $p = 0,98$). Частота выявления гетерозиготы *AG* значимо не отличалась и составила 31 % у здоровых и 41 % при ХГС ($\chi^2 = 2,14$; $p = 0,14$). Не было достоверного различия также и в соотношении частот аллелей изучаемого маркера в группах сравнения: встречаемость минорного аллеля *G* составила 24 % в группе контроля, 31 % в основной группе ($\chi^2 = 1,75$; $p = 0,19$). Хотя следует отметить некоторое, хотя и не достоверное, преобладание у больных ХГС гетерозигот *AG* и частоты встречаемости

патологического минорного аллеля *G*. Таким образом, в ходе исследования не было установлено статистически значимого отличия частот генотипов и аллелей гена *GSTP1* (*ile105Val*) между группами здоровых лиц и больных ХГС. Но, учитывая тенденцию к преобладанию среди обследованных паци-

ентов с ХГС носителей патологического аллеля *G* и литературные данные об ассоциации полиморфных вариантов этого гена с высокой летальностью больных циррозом печени в исходе вирусного гепатита, следует учитывать такой генетический фактор при прогнозировании течения вирусного гепатита [6].



Распространенность генотипов и аллелей полиморфизма *ile105Val* гена *GSTP1* у больных ХГС и в группе контроля

При корреляционном анализе концентрации МДА и активность ГЛП продемонстрировали прямые достоверные взаимосвязи с АЛТ и между собой, что указывает на ассоциацию цитолиза гепатоцитов с активацией процессов пероксидации липидов и компенсаторным увеличением функции антиоксидантной системы при ХГС (табл. 2).

Таблица 2

Взаимосвязи ГЛТ с МДА, АЛТ, маркерами фиброза и регенерации печени при ХГС

Показатели	<i>r</i>	<i>p</i>
МДА и АЛТ	0,33	0,02
МДА и ГЛТ	0,41	0,01
ГЛТ и АЛТ	0,45	0,01
ГЛТ и ГК	0,43	0,013
ГЛТ и АФП	0,54	0,02

Примечание. *r* – взаимосвязь показателей; *p* – значимость корреляции.

Следовательно, повышение активности ГЛТ на фоне интенсификации ПОЛ усиливается по мере нарастания тяжести поражения печени, оцениваемого по выраженности биохимического показателя цитолиза. Удалось также выявить прямые достоверные корреляции активности ГЛТ с маркером фиброза – ГК и уровнем АФП. То есть,

при ХГС на фоне оксидантного стресса происходит стимуляция развития соединительной ткани и повышенной регенерации гепатоцитов, что вносит вклад в нарушение архитектоники печени и в целом в прогрессирование заболевания от гепатита к циррозу. При этом активность ГЛТ является более информативным тестом для оценки тяжести и прогрессирования поражения печени при ХГС по сравнению с МДА.

После проведенного курса комбинированной противовирусной терапии элиминация вируса по результатам ПЦР достигнута у 94% больных ХГС. При этом отмечено снижение уровня АЛТ в 3,8 раз ($p < 0,001$), концентрации МДА в 2,5 раз ($p < 0,001$) и активности ГЛТ в 2,4 раза ($p < 0,001$) (табл. 3). Следует отметить, что среднее значение ГЛТ после лечения у больных ХГС достоверно не отличалось от этого параметра в группе контроля ($p = 0,1$), что свидетельствует о полной нормализации активности этого фермента. Уровень МДА в исследуемой группе больных после противовирусной терапии значительно снизился, при этом отличие между средними показателями со здоровыми составило 42%, а до лечения у пациентов с ХГС было повышение в 3,6 раз. Тем не менее концентрация МДА все же полностью не нормализовалась по сравнению с группой контроля ($p = 0,01$). Средняя

концентрация АФП после лечения также значительно снизилась, уменьшился и разброс показателей, хотя и не достоверно ($p = 0,05$). Возможно, сохранение выра-

ботки АФП у больных выше показателей в контрольной группе связано с продолжающейся регенерацией печени на фоне элиминации вируса.

Таблица 3

Исследуемые показатели у больных ХГС после противовирусной терапии

Показатель, единица измерения	M $\pm$ SD; [Min- Max]	p
АЛТ, Е/л	26,82 $\pm$ 22,75; [4,9–133,0]	< 0,001
МДА, мкмоль/л	3,1 $\pm$ 1,15; [1,2–4,8]	< 0,001
ГЛТ, мкмоль/мин/л	8,72 $\pm$ 3,22; [4,5–15,7]	< 0,001
АФП, МЕ/мл	2,19 $\pm$ 1,27; [0,7–9,32]	0,05

Примечание. p – значимость различий показателя до и после лечения.

Таким образом, комбинированная противовирусная терапия у больных ХГС, помимо уменьшения выраженности цитолиза гепатоцитов, приводит к значительному снижению интенсивности ПОЛ и нормализации активности антиоксидантного фермента ГЛТ на фоне элиминации вируса.

Выводы

1. У больных ХГС в фазе реактивации выявлено повышение концентрации МДА и активности ГЛТ в сыворотке крови, что отражает активацию процессов перекисидации липидов и механизмов антиоксидантной защиты на фоне хронического воспалительного процесса в печени.

2. На фоне ХГС в фазе реактивации заболевания повышена концентрация ГК и АФП, что свидетельствует о стимуляции фиброза и процессов регенерации в печени.

3. Активность ГЛТ и концентрация МДА ассоциированы с тяжестью поражения печени по выраженности биохимического маркера цитолиза гепатоцитов – АЛТ.

4. У больных ХГС выявлена взаимосвязь активности ГЛТ с маркерами фиброза и регенерации печени, что свидетельствует о роли фермента в прогрессировании заболевания.

5. В ходе исследования не было установлено статистически значимого отличия частоты встречаемости генотипов и аллелей гена *GSTP1 (ile105Val)* между группами здоровых лиц и больных ХГС.

6. Эффективная комбинированная противовирусная терапия у больных ХГС приводит к значительному уменьшению оксидантного стресса, что сопровождается снижением выработки МДА и нормализацией активности ГЛП.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Перспективы в лечении хронического гепатита С // Клиническая гепатология. – 2010. – № 3. – С. 3–9.

2. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Гудзовская Д.А., Косторная И.В. Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – № 6 (18). – С. 38–42.

3. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Малов И.В., Леонова З.А., Данилов Ю.А. Сдвиги концентрации глутатиона и активности ферментов его метаболизма в крови при вирусных гепатитах // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – № 6 (2). – С. 173–176.

4. Мансурова Ф.Х., Мухомова Х.Ш., Олимова С.О. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных с хроническим гепатитом С // Клиническая медицина. – 2005. – № 5. – С. 39–42.

5. Плахтий Л.Я., Нагоев Б.С., Отараева Б.И., Тадеева А.К. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных хроническим вирусным гепатитом С // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 9. – С. 141–143.

6. Рачковский М.И., Гончарова И.А., Белобородова Э.И. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов *GSTP1* и *GSTM1* с выживаемостью больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 2. – С. 45–49.

7. Сковцов В.В. Перекисидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии // Гепатология. – 2003. – № 3. – С. 7–13.

8. Hartmann D., Srivastava U., Thaler M. et al. Telomerase gene mutations are associated with cirrhosis formation // Hepatology – 2011. – Vol. 53 (5). – P. 1608–1617.

9. Irshad M., Chaudhuri P.S., Joshi Y.K. Superoxide dismutase and total anti-oxidant levels in various forms of liver diseases // Hepatol. Res. – 2002. – Vol. 23(3). – P. 178–184.

10. Kaya S., Sesli Cetin E. et al. The relationship between viral load and malondialdehyde and antioxidant enzymes in patients with hepatitis C virus infection // Mikrobiyol. Bul. – 2006. – Vol. 40 (1–2). – P. 55–61.

11. Parola M., Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis // J. Hepatol. – 2001. – Vol. 35. – P.297–306.

References

1. Abdurakhmanov D.T. Perspektivy v lechenii khronicheskogo gepatita C. Klinicheskaya gepatologiya, 2010, no. 3, pp. 3–9.

2. Gejvandova N.I., Jagoda A.V., Gudzovskaja D.A., Kostornaja I.V. Syvorotochnye fosfolipidy, pokazateli perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoj zashhity kak dopolnitel'nye neinvazivnye markery aktivnosti khronicheskogo virusnogo gep-

atita C. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii i kolo-proktologii, 2008, no. 6 (18), pp. 38–42.

3. Kolesnichenko L.S., Kulinskij V.I., Malov I.V., Leonova 3.A., Danilov Ju.A. Sdvigi koncentracii glutationa i aktivnosti fermentov ego metabolizma v krovi pri virusnyh gepatitah. Bju-ll. VSNC SO RAMN, 2002, no. 6 (2), pp. 173–176.

4. Mansurova F.H., Mutihova H.Sh., Olimova S.O. Pereki-snoe okislenie lipidov i antioksidantnaja zashhita u bol'nyh s hronicheskim gepatitom C. Klinicheskaja mnedicina, 2005, no. 5, pp. 39–42.

5. Plahitij L.Ja., Nagoev B.S., Otaraeva B.I., Tadeeva A.K., Chovrebov. Perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantnaja zashhita u bol'nyh hronicheskim virusnym gepatitom C. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya, 2010, no. 9, pp. 141–143.

6. Rachkovskij M.I., Goncharova I.A., Beloborodova Je.I. Analiz asociacii polimorfnyh variantov genov GSTP1 i GSTM1 s vyzhivaemost'ju bol'nyh cirrozom pecheni virusnoj i alkogol'noj jetiologii. Bjulleten' sibirskoj mediciny, 2009, no. 2, pp. 45–49.

7. Skvorcov V.V. Peroksidacija lipidov i antioksidantnaja sistema v gepatologii. Gepatologija, 2003, no. 3, pp. 7–13.

8. Hartmann D., Srivastava U., Thaler M. et al. Telomerase gene mutations are associated with cirrhosis formation. Hepatol-ogy, 2001, Vol. 53(5), pp. 1608–1617.

9. Irshad M., Chaudhuri P.S., Joshi Y.K. Superoxide dis-mutase and total anti-oxidant levels in various forms of liver diseases. Hepatol. Res, 2002, Vol. 23(3), pp. 178–184.

10. Kaya S., Sesli Cetin E. et al. The relationship between viral load and malondialdehyde and antioxidant enzymes in pa-tients with hepatitis C virus infection. Mikrobiol. Bul, 2006, Vol. 40 (1–2), pp. 55–61.

11. Parola M., Robino G. Oxidative stress-related mol-ecules and liver fibrosis. J. Hepatol., 2001, Vol. 35, pp. 297–306.

Рецензенты:

Устинова О.Ю., д.м.н., профессор, за-меститель директора по лечебной рабо-те, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Юшкова Т.А., д.м.н., профессор кафед-ры фармакологии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая акаде-мия», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.