



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

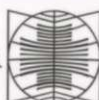
НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

ТОМ 87

№2. 2015

МЕДИА



СФЕРА

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 Core Collection (Science Citation Index Expanded), Web of Science (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. 12. Заказ 5631
Отпечатано в ООО «ТИПОГРАФИЯ КС-ПРИНТ»

ISSN 0040-3660 (Print)

ISSN 2309-5342 (Online)

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

Том 87

2.2015

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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

Вопросы гастроэнтерологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

С.А. БОЙЦОВ, д.м.н., проф.

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

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

Н.А. МУХИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

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

М.В. ШЕСТАКОВА, член-корр. РАН, 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)

Издательство **МЕДИА СФЕРА** Москва • **MEDIA SPHERA** Publishing GROUP Moscow

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В.

Фармакотерапия синдрома раздраженного кишечника с позиций доказательной медицины

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Болезни пищевода, желудка
и двенадцатиперстной кишки*

Цуканов В.В., Амелчугова О.С., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Тонких Ю.Л.

Показатели апоптоза в слизистой оболочке желудка у пациентов с атрофическим гастритом среди коренных и пришлых жителей Эвенкии

Осадчий В.А., Буканова Т.Ю.

Клинические и патогенетические особенности воспалительно-атрофических изменений в гастродуоденальной зоне у больных с различной тяжестью хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с ишемической болезнью сердца

Болезни кишечника

Фадеева Н.А., Ручкина И.Н., Парфенов А.И., Щербakov П.Л.
Избыточный рост микрофлоры тонкой кишки как причина лактазной недостаточности

Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И., Гудкова Р.Б., Хомерики С.Г.

Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией

Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Скалинская М.И., Лялюкова Е.А.

Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника

Халиф И.Л., Нанаева Б.А., Головенко А.О., Головенко О.В.
Отдаленные результаты консервативного лечения больных с тяжелым обострением язвенного колита

Князев О.В., Парфенов А.И., Конопляников А.Г., Ручкина И.Н., Чурикова А.А., Быкова С.В., Албулова Е.А., Болдырева О.Н., Фадеева Н.А., Лищинская А.А.

Безопасность терапии воспалительных заболеваний кишечника с применением мезенхимальных стромальных клеток: результаты 5-летнего наблюдения

Бутов М.А., Шурпо Е.М., Кузнецов П.С., Джуржевич М.Д.
Нормативные показатели периферической электрогастроэнтероколографии

Болезни печени и желчных путей

Булатова И.А., Третьякова Ю.И., Щекотов В.В., Щекотова А.П., Улитина П.В., Кривоцов А.В., Ненасьева О.Ю.
Полиморфизм rs1001179 гена каталазы и оксидантный стресс у больных хроническим гепатитом С и язвенным колитом

Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Тронина Д.В., Сучкова Е.В., Ляпина М.В., Хохлачева Н.А.

Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения

EDITORIAL

4 *Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyi Yu.A., Cheremushkina N.V.*

Pharmacotherapy for irritable bowel syndrome in the context of evidence-based medicine

ORIGINAL ARTICLES

*Diseases of the esophagus,
stomach and duodenum*

11 *Tsukanov V.V., Amelchugova O.S., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Butorin N.N., Tonkikh Yu.L.*

Indicators of apoptosis in the gastric mucosa in patients with atrophic gastritis among the indigenous and nonindigenous dwellers of Evenkia

15 *Osadchiy V.A., Bukanova T.Yu.*

Clinical and pathogenetic features of inflammatory and atrophic changes in the gastroduodenal zone in patients with varying severity of chronic heart failure associated with coronary artery disease

Bowel Diseases

20 *Fadeeva N.A., Ruchkina I.N., Parfenov A.I., Shcherbakov P.L.*
Small intestinal bacterial overgrowth as a cause of lactase deficiency

24 *Parfenov A.I., Akhmadullina O.V., Sabelnikova E.A., Belostotsky N.I., Gudkova R.B., Khomeriki S.G.*

Carbohydrase activities may serve as a marker for small intestinal mucosal recovery in patients with celiac disease

30 *Osipenko M.F., Livzan M.A., Skalinskaya M.I., Lyalyukova E.A.*

Fecal calprotectin concentration in the differential diagnosis of bowel diseases

34 *Khalif I.L., Nanaeva B.A., Golovenko A.O., Golovenko O.V.*
Long-term results of medical treatment in patients with a severe attack of ulcerative colitis

39 *Knyazev O.V., Parfenov A.I., Konoplyannikov A.G., Ruchkina I.N., Churikova A.A., Bykova S.V., Albulova E.A., Boldyreva O.N., Fadeeva N.A., Lishchinskaya A.A.*

Safety of mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory bowel diseases: Results of a 5-year follow-up

45 *Butov M.A., Shurpo E.M., Kuznetsov P.S., Dzhurzhovich M.D.*
Normative values for peripheral electrical gastroenterocolonography

Diseases of the Liver and Biliary Tract

49 *Bulatova I.A., Tretyakova Yu.I., Shchekotov V.V., Shchekotova A.P., Ulitina P.V., Krivosov A.V., Nenasheva O.Yu.*
Catalase gene rs1001179 polymorphism and oxidative stress in patients with chronic hepatitis C and ulcerative colitis

54 *Vakhrushev Ya.M., Gorbunov A.Yu., Tronina D.V., Suchkova E.V., Lyapina M.V., Khokhlacheva N.A.*

Cholelithiasis as a possible manifestation of systemic digestive diseases

Полиморфизм rs1001179 гена каталазы и оксидантный стресс у больных хроническим гепатитом С и язвенным колитом

И.А. БУЛАТОВА, Ю.И. ТРЕТЬЯКОВА, В.В. ШЁКОТОВ, А.П. ШЁКОТОВА, П.В. УЛИТИНА, А.В. КРИВЦОВ, О.Ю. НЕНАШЕВА

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения» Роспотребнадзора, Пермь, Россия

Catalase gene rs1001179 polymorphism and oxidative stress in patients with chronic hepatitis C and ulcerative colitis

I.A. BULATOVA, Yu.I. TRETYAKOVA, V.V. SHCHEKOTOV, A.P. SHCHEKOTOVA, P.V. ULITINA, A.V. KRIVTSOV, O.Yu. NENASHEVA

¹Acad. E.A. Wagner Perm State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia; ²Federal Research Center for Medical Prevention Technologies of Human Health Risk Management, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Perm, Russia

Резюме

Цель исследования. Изучить полиморфизм rs1001179 гена каталазы (CAT) и оценить уровень ферментов каталазы и глутатионпероксидазы (ГП) в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С (ХГС) и язвенным колитом (ЯК) в Пермском крае.

Материалы и методы. Обследовали 90 пациентов с ХГС в фазе реактивации и 50 больных ЯК в фазе обострения. У всех больных определяли уровень каталазы и ГП в сыворотке крови и выявляли полиморфные варианты маркера rs1001179 гена CAT в ДНК, выделенной из цельной крови.

Результаты. Уровень каталазы и ГП в группах пациентов с ХГС и ЯК оказался достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц. Кроме того, в обеих группах выявлена прямая корреляция активности ферментов между собой. Распространенность генотипов и аллелей у больных ХГС и ЯК в целом практически не отличалась от таковых в контрольной группе. Во всех группах преобладал генотип G/G. У больных ХГС минорный аллель А демонстрировал достоверную обратную корреляцию с ферментом каталазой ($r=-0,16$; $p=0,02$) и ГП ($r=-0,13$; $p=0,047$).

Заключение. Снижение в сыворотке крови уровня каталазы и ГП свидетельствует о наличии оксидантного стресса у больных ХГС и ЯК. Наличие у больных ХГС достоверной корреляции патологического аллеля А маркера rs1001179 с процессами синтеза антиоксидантных ферментов позволяет сделать предположение о возможном влиянии полиморфизма гена CAT у гомозигот А/А на механизмы регуляции антиоксидантной системы в печени.

Ключевые слова: хронический гепатит, язвенный колит, антиоксидантная система, каталаза, глутатионпероксидаза, полиморфизм гена каталазы.

Aim. To study the rs1001179 polymorphism of the catalase (CAT) gene and to estimate the serum levels of the enzymes catalase and glutathione peroxidase (GP) in patients with chronic hepatitis C (CHC) and in those with ulcerative colitis (UC) in the Perm Territory.

Subjects and methods. Ninety patients with reactivation-phase CHC and 50 patients with exacerbation-phase UC were examined. The serum levels of catalase and GP were determined and the polymorphic variants of the marker of CAT gene rs1001179 in the DNA isolated from whole blood were found in all the patients.

Results. In the CHC and UC groups, the levels of catalase and GP were found to be lower than that in apparently healthy individuals. Furthermore, both groups showed a direct correlation between the activities of the enzymes. In the patients with CHC and in those with UC, the spread of genotypes and alleles generally failed to virtually differ from that in the control group. The G/G genotype was prevalent in all the groups. In the patients with CHC, the minor A allele demonstrated a significant inverse correlation with the enzyme catalase ($r=-0.16$; $p=0.02$) and GP ($r=-0.13$; $p=0.047$).

Conclusion. The lower serum levels of catalase and GP are indicative of oxidative stress in the patients with CHC or UC. In the patients with CHC, the significant correlation of the pathological rs1001179 A allele marker with the processes of synthesis of antioxidant enzymes may suggest that CAT gene polymorphism in the A/A homozygotes might affect the regulation mechanism involved in the antioxidant system in the liver.

Key words: chronic hepatitis, ulcerative colitis, antioxidant system, catalase, glutathione peroxidase, catalase gene polymorphism.

АОЗ — антиоксидантная защита
АОС — антиоксидантная система
АОФ — антиоксидантные ферменты
ОС — оксидантный стресс
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПЦР — полимеразная цепная реакция
СДМ — супероксиддисмутаза

СР — свободные радикалы
СРО — свободнорадикальное окисление
ХГС — хронический гепатит С
ЯК — язвенный колит
HCV — вирус гепатита С
 r — коэффициент корреляции Спирмена

Система антиоксидантной защиты (АОЗ) — одна из наиболее древних и многофакторных биологических систем, главный компонент которой представляет собой сеть ферментов, контролирующих процессы свободнорадикального окисления (СРО). Основными биологическими субстратами ферментов антиоксидантной системы (АОС) являются активные формы кислорода, которые регулируют важнейшие биологические процессы в клетках, механизмы апоптоза, модуляцию иммунного ответа, воспалительные процессы и экспрессию генов [1]. Защита клеток от свободных радикалов (СР) представляет собой многоуровневую систему биооксидантов. Так называемая первичная защита ослабляет реакции инициации СРО, уменьшая концентрацию СР. К АОЗ первой линии, так называемым ловушкам СР, относятся супероксиддисмутаза (СДМ), дисмутирующие супероксидный радикал, каталаза, удаляющая перекись водорода и глутатион, который участвует в детоксикации перекисей [2]. Каталаза является синергистом СДМ, препятствует накоплению продуктов реакции дисмутации и разлагает перекись водорода на молекулы кислорода и воды [3].

Дисбаланс между про- и антиоксидантными реакциями приводит к накоплению продуктов СРО, активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), повреждению клеточных мембран и формированию оксидантного стресса (ОС). Известно более 100 нозологий, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит активации СРО и накоплению в тканях токсичных СР [1, 4]. Активация свободнорадикальных процессов и ПОЛ — существенный фактор, влияющий на развитие эндогенной интоксикации, независимо от ее этиологии [5]. Исследование роли свободнорадикальных процессов при воспалительных заболеваниях органов брюшной полости, сопровождающихся синдромом эндогенной интоксикации, таких как хронические вирусные заболевания печени и воспалительные заболевания кишечника, представляет большой интерес в условиях современной клиники.

Вирус гепатита С (HCV) вызывает иммуноопосредованное повреждение печени, оказывает прямое гепатотоксическое действие, а также провоцирует ОС, усиливая тем самым процессы ПОЛ [6, 7]. Негативными последствиями усиленной перекисидации липидов и активации процессов СРО могут быть усиление фиброгенеза и прогрессирование патологического процесса в инфицированной печени [8]. Данные о состоянии АОС у больных хроническим гепатитом С (ХГС) противоречивы. Очевид-

но, это объясняется многокомпонентной структурой, а также многообразием применяемых методик оценки. Отмечено снижение уровней глутатиона и СДМ в сыворотке крови на фоне повышения уровня малонового диальдегида [9]. Однако М. Irshad и соавт. [10] находили при этом нормальные показатели общей антиоксидантной способности сыворотки, возможно, вследствие адаптивного повышения концентрации других антиоксидантов [11].

Заболеемость язвенным колитом (ЯК) в последние годы имеет тенденцию к неуклонному росту во всех странах [12, 13]. Важная роль в патогенезе ЯК принадлежит ОС с накоплением СР кислорода, обладающих прямым токсическим действием. От полноценности функционирования антиоксидантных ферментов (АОФ) зависит степень повреждающего действия активных форм кислорода на кишечную стенку, образующихся в результате ОС [14]. Установлено, что при воспалительных заболеваниях кишечника снижается активность АОФ, а это приводит к значительному увеличению продуктов ПОЛ [15].

В последнее десятилетие в мире активно ведутся исследования роли генов ферментов АОС в формировании предрасположенности к мультифакторным заболеваниям человека [1]. Менее изученным патогенетическим звеном при воспалительной патологии в целом остается ассоциация полиморфных локусов генов-кандидатов с риском развития заболеваний пищеварительной системы [16].

Следовательно, изучение системы АОЗ и ее генетических особенностей у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов пищеварительного тракта, в том числе ХГС и ЯК, представляется актуальной задачей гастроэнтерологии.

Цель исследования: изучить полиморфизм rs1001179 гена каталазы (*CAT*) и оценить уровень ферментов каталазы и ГП при ХГС и ЯК на территории Пермского края.

Материалы и методы

Обследовали 90 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в фазе реактивации в возрасте от 18 до 70 лет (в среднем $38,3 \pm 10,4$ года) — 43 женщины и 47 мужчин (48 и 52% соответственно). Диагноз ХГС устанавливали на основании комплекса данных клинико-лабораторного и инструментального обследования. Этиологическую верификацию диагноза проводили с помощью качественного и количественного определения в крови у пациентов РНК HCV с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также серологических маркеров HCV. Степень фиброза печени оценивали при помощи фиброэластограммы на аппарате Fibroskan 502, («Echosens», Франция).

Кроме того, обследовали 50 больных ЯК в фазе обострения среднетяжелого и тяжелого течения в возрасте от 20 до 61 года (в среднем $35,38 \pm 11,06$ года) — 26 женщин и 24 мужчины (52 и 48% соответственно). Диагноз ЯК установлен на основании данных клинических и лабораторно-инструментальных исследований, включающих ирригографию, ректороманоскопию, колонофиброскопию с биопсией и патолого-гистологическим исследованием.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись острые и хронические заболевания любой этиологии (другие заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринной, мочеполовой, сердечно-сосудистой системы); ревматические бо-

Контактная информация:

Третьякова Юлия Игоревна — к.м.н., ассистент каф. факультетской терапии №2 ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера; 614000 Пермь, ул. Максима Горького, 49-17; тел.: +7(912)486-4888; e-mail: tretiakovay@gmail.com

Сведения об авторах:

Булатова Ирина Анатольевна — к.м.н., доц. каф. клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера

Щекотов Владимир Валерьевич — д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии №2 ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера

Щекотова Алевтина Павловна — д.м.н., доц., зав. каф. клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера

Улитина Полина Владимировна — клин. ординатор каф. клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера

Кривцов Александр Владимирович — врач ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения

Ненашева Ольга Юрьевна — доц. каф. клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера

Таблица 1. Концентрация каталазы и ГП в сыворотке крови больных ХГС, ЯК и практически здоровых лиц

Показатель	Контрольная группа (n=50)	Больные ХГС (n=90)	Больные ЯК (n=50)
Каталаза, мкат/л	26,59±6,75 (15–43,2)	10,34±5,04 (1,3–21,1)	9,72±4,02 (4–18,9)
ГП, мкмоль/л	24,91±6,62 (16,5–46,1)	8,88±4,95 (1,8–20,5)	12,49±6,17 (4,3–33,4)

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$ (min–max). $p < 0,0001$ — для различий в группах контроля и ХГС, а также в группах контроля и ЯК.

Таблица 2. Корреляции концентрации каталазы и ГП в группах пациентов с ЯК и ХГС

Группа пациентов	r	p
ЯК	0,46	0,01
ХГС	0,18	0,04

Таблица 3. Распространенность генотипов и аллелей полиморфизма rs1001179 гена CAT

Группа	Генотип, %			Аллель, %	
	A/A	G/A	G/G	G	A
ХГС (n=90)	5	31	64	80	20
ЯК (n=50)	—	28	72	86	14
Контроль (n=50)	7	33	60	73	27

лезни; онкологические заболевания; сочетанная патология печени; вирусные заболевания другой этиологии.

Контрольная группа включала 50 практически здоровых лиц, не имеющих заболеваний пищеварительной системы, сопоставимых по полу и возрасту с больными ХГС и ЯК.

Уровень каталазы в сыворотке крови определяли по оценке способности к преобразованию данным ферментом субстрата (пероксида водорода), образующего окрашенный комплекс с солями молибдата аммония (М.А. Корольюк, 1988). Активность ГП определяли на фотометре по скорости окисления НАДФН в инкубационной пробе при длине волны 340 нм (Т.П. Вавилова и др., 2010). Для выявления полиморфных вариантов маркера rs1001179 гена CAT использовали аллель-специфическую ПЦР (ЗАО «Синтол», Москва) на амплификаторе Real-time CFX-96 («Bio-Rad Laboratories Inc.», США). Для определения генотипов указанного гена у пациентов с ХГС и ЯК, а также здоровых доноров выделяли ДНК из цельной венозной крови, предварительно стабилизированной ЭДТА.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 6.0. Для описания полученных количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) \pm стандартное отклонение (SD). Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами определяли с использованием ранговых коэффициентов корреляций Спирмена (r). Различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования выявлено, что уровень каталазы в группах пациентов с ХГС и ЯК достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц ($p < 0,0001$ для обоих сравнений). Отмечен также достоверно более низкий уровень ГП в обеих группах больных по сравнению с группой контроля (табл. 1).

В ходе корреляционного анализа выявлена достоверная прямая взаимосвязь активности АОФ между собой в группах пациентов с ХГС и ЯК (табл. 2).

Полученные нами данные о снижении уровня каталазы и ГП в сыворотке крови больных ХГС и ЯК, а также о

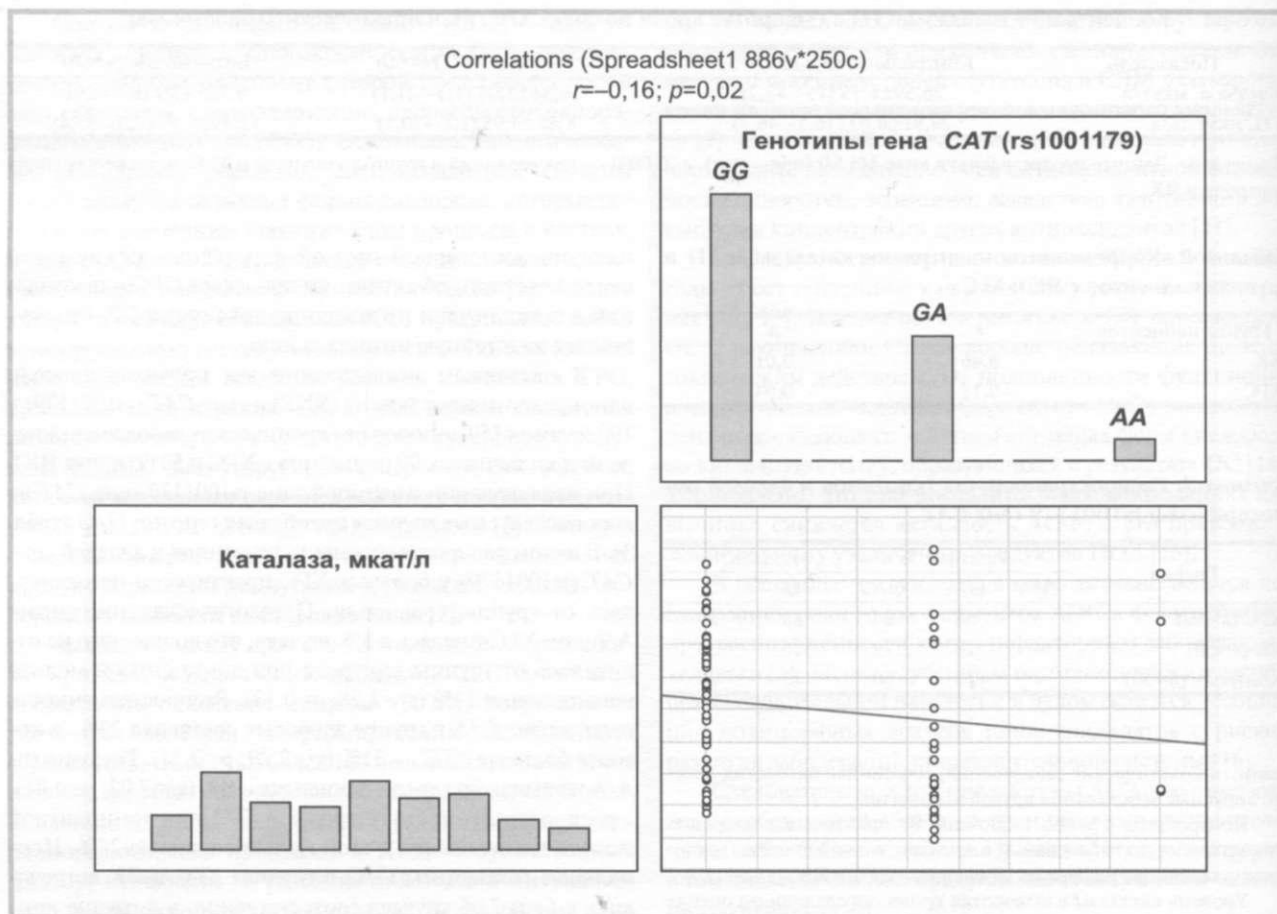
наличии достоверной прямой корреляции между ними свидетельствуют об активации процессов СРО и накоплении в ткани печени и кишечника токсичных СР, что усугубляет эндогенную интоксикацию.

В настоящем исследовании мы проанализировали однонуклеотидную замену (SNP) в гене CAT (rs1001179) у 190 человек (50 доноров без хронических заболеваний печени и кишечника, 90 пациентов с ХГС и 50 больных ЯК). При исследовании полиморфизма rs1001179 гена CAT во всех исследуемых группах преобладал генотип G/G (табл. 3). В целом распространенность генотипов и аллелей гена CAT (rs1001179) у больных ХГС практически не отличалась от группы сравнения. Патологическая гомозигота A/A при ХГС имела в 5% случаев, что достоверно не отличалось от группы контроля при доминантной модели наследования 13% ($\chi^2=2,28$; $p=0,13$). Распространенность гетерозигот G/A в группе здоровых составила 27%, в когорте больных ХГС — 31% ($\chi^2=2,29$; $p=0,32$). Гомозиготы A/A не выявлены среди пациентов с ЯК ($\chi^2=7,02$; $p=0,01$), а распространенность гетерозигот G/A при доминантной модели наследования в этой группе составила 28%. Нормальные гомозиготы G/G в группах ХГС и ЯК встречались в 64 и 72% случаев соответственно, а в группе контроля — в 60%. Преобладающим в обеих когортах больных являлся мажорный аллель G, частота выявления которого в группе с ХГС составила 80%, в группе больных ЯК — 86%, а в группе здоровых — 73%. Как видно из табл. 3, не обнаружено достоверных различий по частоте выявления патологического минорного аллеля A изучаемого маркера в группах больных ХГС и здоровых, которая составила при мультипликативной модели наследования соответственно 20 и 27% ($\chi^2=1,08$; $p=0,3$). В группе больных ЯК частота минорного аллеля A оказалась значительно ниже и составила при мультипликативной модели наследования 14% ($\chi^2=3,95$; $p=0,05$).

Выявленные нами особенности генетического полиморфизма гена CAT (rs1001179) у пациентов с ХГС и ЯК не позволяют рассматривать минорный аллель A как аллель риска развития данных нозологических форм. Во всех исследуемых группах преобладал генотип G/G. У больных ХГС и в контрольной группе выявлена одинаковая частота патологического аллеля A, а в популяции больных ЯК этот минорный аллель найден в меньшем числе случаев.

У больных ХГС минорный аллель A демонстрировал достоверную обратную корреляцию с ферментом каталазой ($r=-0,16$; $p=0,02$) (см. рисунок). Кроме того, в группе больных ХГС выявлена обратная взаимосвязь минорного аллеля A гена CAT (rs1001179) с ферментом ГП ($r=-0,13$; $p=0,047$).

Таким образом, выявленные у больных ХГС корреляции патологического аллеля A с процессами синтеза ферментов каталазы и ГП позволяют сделать предположение о возможном влиянии полиморфизма rs1001179 гена CAT на механизмы регуляции АОС в печени. Перестройка



Взаимосвязь минорного аллеля А гена *CAT* (rs1001179) и фермента каталазы в группе с ХГС.

промоторной области гена ведет к снижению продукции АОФ, активации процессов СРО и накоплению в ткани печени токсичных СР.

Заключение

Полученные нами данные о снижении уровня каталазы и ГП в сыворотке крови больных ХГС и ЯК, а также наличие достоверной прямой корреляции между ними свидетельствуют о нарушении АОЗ у больных данной категории. В целом выявленные нами особенности генетического полиморфизма rs1001179 гена *CAT* у пациентов с ХГС и ЯК не позволяют нам рассматривать минорный аллель А как аллель риска развития данных но-

зологических форм. Но наличие у больных ХГС достоверной корреляции патологического аллеля А с процессами синтеза фермента каталазы и ГП позволяет сделать предположение о том, что полиморфизм rs1001179 гена *CAT* влияет на механизмы регуляции АОЗ в печени. Выявленные генетические особенности подтверждают предрасположенность к нарушению синтеза каталазы у больных ХГС и могут использоваться в качестве теста, прогнозирующего возможное развитие ОС у пациентов данной категории. Отсутствие взаимосвязи полиморфизма rs1001179 гена *CAT* и уровня АОФ у больных ЯК может быть обусловлено небольшой выборкой пациентов, что создает предпосылки для проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Солодилова М.А. Вовлеченность полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в формирование предрасположенности к мультифакторным заболеваниям человека: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2009; 30.
2. Коробова М.В. Лабораторные методы оценки влияния экзогенной супероксиддисмутазы на параметры окислительного стресса в опытах *in vitro* и при острых и хронических заболеваниях человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб 2005; 91.

3. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.А. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб: Фолиант 2000; 104.
4. Grenek L., Acar A., Aydin A. et al. Oxidative stress and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis C patients before and after pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin therapy. J Translat Med 2006; 4: 25.
5. Новочадов В.А., Писарев В.Б. Эндотоксикоз: моделирование и органопатология. Волгоград: ВОЛГМУ 2004; 240.
6. Катикова О.Ю., Ших Е.В. Особенности витаминного статуса у больных с заболеваниями печени различной этиологии. Возможности витаминотерапии РЖГК 2009; 19 (3): 21—31.
7. Галимова С.Ф., Надинская М.Ю., Маевская М.В. и др. Новые данные о диагностике и течении фиброза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол и колопроктол 2001; 4: 22—28.
8. Parola M., Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. J Hepatol 2001; 35: 97—306.
9. Kaya S. The relationship between viral load and malondialdehyde and antioxidant enzymes in patients with hepatitis C virus infection. Mikrobiyol Bul 2006; 40 (1): 55—61.
10. Irshad M., Chaudhuri P.S., Joshi Y.K. Superoxide dismutase and total anti-oxidant levels in various forms of liver diseases. Hepatol Res 2002; 23 (3): 178—184.
11. 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. Рос журн гастроэнтерол гепатол и колопроктол 2008; 6: 38—42.
12. Златкина А.Р. Современная терапевтическая тактика воспалительных заболеваний кишечника Consilium medicum (Приложение «Гастроэнтерология») 2004; 1: 28—31.
13. Рахимова О.Ю., Юрков М.Ю., Митрофанова И.П., Пайзуллаева З.К. Воспалительные заболевания кишечника. В кн.: Руководство по гастроэнтерологии. Под ред. Ф.И. Комарова и С.И. Рапопорта. М 2010: 379—408.
14. Пайзуллаева З.К., Александров В.Б. Нейроэндокринные изменения при воспалительных заболеваниях и раке толстой кишки. Клини мед 2010; 4: 56—60.
15. Максиль В.Г., Гилева Н.В. Активность антиоксидантных ферментов и вазоактивные факторы плазмы крови и биоптата кишечника при заболеваниях желудочно-кишечного фактора. Матер. 67-й Всерос. итоговой студ. Науч. конф. им. Н. И. Пирогова (Томск, 21—23 апреля 2008 г.). Под ред. В. В. Новицкого, Л. М. Огородовой. Томск: Сибирский государственный медицинский университет 2008; 383—385.
16. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзуллина Р.А. и др. Генетическая диагностика: полиморфизм геном цитокинов. Практик мед 2010; 6: 41—43.

Поступила 16.01.2014