

5. Acetylator phenotype and serum levels of sulfapyridine in patients with inflammatory bowel disease / M. E. Sharp [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 21. — P. 243–250.
6. Schroder, H. Acetylator phenotype and adverse effects of sulfasalazine in healthy subjects / H. Schroder, D.A.P. Evans // *Gut.* — 1972. — № 13. — P. 278–284.
7. Side-effect profile of 200 patients with inflammatory arthritis treated with sulfasalazine / M. Farr [et al.] // *Drugs.* — 1986. — Vol. 32. — P. 49–52.
8. Red cell abnormalities associated with sulfasalazine maintenance therapy for ulcerative colitis / R. E. Pounder [et al.] // *Gut.* — 1975. — Vol. 16. — P. 181–185.
9. Witt, R. L. Induction of kinetochore positive and negative micronuclei in mouse bone marrow cells by salicylazosulfapyridine and sulfapyridine / K. L. Witt, R. Gudi, J. P. Bishop // *Mutat. Res.* — 1992. — Vol. 283, № 1. — P. 53–57.
10. In vitro induction of chromosome damage by sulphasalazine in human lymphocytes / J. M. Mackay [et al.] // *Mutation Research / Genet. Toxicol.* — 1989. — Vol. 222, № 1. — P. 27–36.
11. Основанный на доказательствах Европейский консенсус по диагностике и лечению язвенного колита / Нац. Группа по воспалительным заболеваниям кишечника Респ. Беларусь; редкол.: Ю. Х. Мараховский [и др.]. — Минск, 2008. — 216 с.
12. Mechanistic studies on genotoxicity and carcinogenicity of salicylazosulfapyridine an anti-inflammatory medicine / M. J. Iatropoulos [et al.] // *Exp. Toxicol. Pathol.* — 1997. — Vol. 49, № 1/2. — P. 15–28.
13. The metabolism of salicylazosulphapyridine in ulcerative colitis. I. The relationship between metabolites and the response to treatment in inpatients / K. M. Das [et al.] // *Gut.* — 1973. — Vol. 14. — P. 631–636.

Поступила 10.12.2010

УДК: 616.348-002.44:575.113(476)

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА NAT2 У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ ЮГО-ВОСТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Т. В. Сатырова

Гомельский государственный медицинский университет

Цель работы: исследовать полиморфизм гена NAT2 у здоровых добровольцев и пациентов с язвенным колитом (ЯК), сравнить соответствие между фено- и генотипом и изучить наличие ассоциации между генотипом ацетилирования и предрасположенностью к развитию ЯК.

Материалы и методы: у 30 здоровых добровольцев Гомельского региона и 46 пациентов с ЯК с помощью метода ПЦР-ПДРФ (PCR-RFLP) произведено определение генотипа NAT2 по 5 однонуклеотидным заменам (T341C, G590A, G857A, C282T, C481T).

Результаты: сопоставление фено- и генотипа ацетилирования в группе здоровых добровольцев показало, что мутантные аллели имели место при любой активности N-ацетилтрансферазы ($p = 0,08$), однако присутствие 4 однонуклеотидных замен чаще встречалось при медленном фенотипе ацетилирования ($p = 0,0007$). Сравнение генотипов здоровых добровольцев и пациентов с ЯК показало отсутствие ассоциации полиморфизма гена NAT2 с предрасположенностью к развитию этого заболевания ($p > 0,05$).

Вывод: полиморфизм гена NAT2 по 5 изученным однонуклеотидным заменам не является маркером ЯК, но может использоваться для изучения взаимосвязи с другими заболеваниями.

Ключевые слова: NAT2, фенотип, генотип, полиморфизм, язвенный колит.

POLYMORPHISM OF GENE NAT2 AT PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS AND HEALTHY VOLUNTEERS OF SOUTHEAST POPULATION OF CAUCASIANS OF BELARUS

T. V. Satyrova

Gomel State Medical University

Research objective: to investigate polymorphism of gene NAT2 at healthy volunteers and patients with ulcerative colitis (UC), to compare conformity between pheno- and genotype and to study association presence between a acetylator genotype and predisposition to development the UC.

Materials and research methods: at 30 healthy volunteers of the Gomel region and 46 patients with the UC by means of method PCR-RFLP definition of genotype NAT2 on 5 mononucleotide changes (T341C, G590A, G857A, C282T, C481T) is made.

Results of research: comparison acetylator pheno- and genotype in group of healthy volunteers has shown, that mutant alleles took place at any activity N-acetyltransferase ($p = 0,08$), however presence 4 mononucleotide changes met at a slow acetylator phenotype is more often ($p = 0,0007$). Comparison of genotypes of healthy volunteers and patients with the UC has shown absence of association of polymorphism of gene NAT2 with predisposition to development of this disease ($p > 0,05$).

Conclusion: polymorphism of gene NAT2 on 5 studied mononucleotide changes is not a marker the UC, but can be used for studying of interrelation with other diseases.

Key words: NAT2, phenotype, genotype, polymorphism, ulcerative colitis.

Введение

В последние годы в молекулярно-эпидемиологических исследованиях многофактор-

ных заболеваний широко используется подход, основанный на исследовании ассоциаций полиморфных вариантов генов, продукты кото-

рых потенциально вовлечены в развитие и регуляцию тех или иных звеньев патогенеза заболеваний, так называемый подход кандидатных генов [1]. В связи с этим перспективным объектом исследования представляются ферменты биотрансформации ксенобиотиков, которые ответственны за процессы токсификации и детоксификации чужеродных соединений [2]. Многие лекарственные средства (изониазид, сульфаниламиды, гидралазин, новокаинамид, амрилон, кофеин, нитразепам и др.), широко распространенные загрязнители окружающей среды (бензидин, аминофлюорен, 4-аминобифенил, β -нафтиламин, ароматические амины и др.), канцерогенные вещества, содержащиеся в пище и табачном дыме, а также некоторые эндогенные соединения (серотонин, гистамин, дофамин) метаболизируются в печени с участием изоферментов ариламин-N-ацетилтрансфераз: NAT1 и NAT2 [3].

Цель работы

Исследовать полиморфизм гена NAT2 у здоровых добровольцев и пациентов с ЯК, сравнить соответствие между фенотипом и изучить наличие ассоциации между генотипом ацетилирования и предрасположенностью к развитию ЯК.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 30 здоровых добровольцев Гомельского региона и 46 пациентов с ЯК. Среди здоровых добровольцев было 13 (43,33 %) мужчин и 17 (56,67 %) женщин в возрасте от 22 до 55 лет ($M = 40,50$, 95 % ДИ: 35,00–46,00), среди больных ЯК — 22 (48 %) мужчины и 24 (52 %) женщины, возраст которых варьировал от 18 до 77 лет ($M = 39,00$, 95 % ДИ: 32,12–46,00). Диагноз ЯК во всех случаях имел морфологическое подтверждение. Все 3Д не имели клинических симптомов заболевания желудочно-кишечного тракта, не подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам и не принимали лекарственных средств в течение не менее трех месяцев

до включения в исследование. Все обследованные индивиды являлись европеоидами и не состояли в родстве.

Методика и результаты определения фенотипа ацетилирования представлены в наших предыдущих работах. Быстрый фенотип ацетилирования имел место у 9 (30,0 %) волонтеров и 13 (28,26 %) больных ЯК, медленный фенотип — у 33 (71,74 %) пациентов с ЯК и 21 (70,0 %) волонтера [4, 5].

Определение генотипа NAT2 произведено с помощью метода ПЦР-ПДРФ (PCR-RFLP) полиморфизма длины рестриционных фрагментов ампликонов. Генотипический полиморфизм N-ацетилирования изучен по 5 описанным в литературе однонуклеотидным заменам (single nucleotide polymorphism, SNP) [6, 7].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica», 6.0. Соответствие распределения количественных признаков закону нормального распределения оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Значения показателей представлены как медиана (Me) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Для анализа различия частот значения качественного признака в одной или в двух и более независимых выборках использовались двусторонний тест точного критерия Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса. Оценка взаимосвязи количественных и (или) качественных признаков производилась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу (τ). Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты определения частоты встречаемости полиморфных вариантов гена NAT2 у здоровых добровольцев г. Гомеля и Гомельской области и данные по европеоидным популяциям различного этнического и географического происхождения представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Частоты встречаемости полиморфных вариантов гена NAT2 у европеоидов г. Гомеля и Гомельской области в сравнении с литературными данными

Аллель	Частоты аллелей	
	результаты исследования	данные литературы*
857A	0,033	0,017–0,114
481T	0,417	0,375–0,485
282T	0,300	0,265–0,310
341C	0,417	0,262–0,442
590A	0,267	0,268–0,333

* Данные представлены в National Center for Biotechnology Information, Genn Bank, USA (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snpref.cgi?rs=1801280>)

Полученные результаты по частоте встречаемости полиморфных вариантов гена NAT2 по каждой из 5 SNP для Юго-Восточной попу-

ляции европеоидов Республики Беларусь согласуются с данными, приведенными по этим показателям в Национальном центре по био-

технологической информации США (National Center for Biotechnology Information, Genn Bank, USA) для европеоидных популяций, относящихся к различным этносам и проживающих в различных географических зонах Северной Америки [8].

Результаты определения частоты генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 среди европеоидов г. Гомеля и Гомельской области и данные по европеоидным популяциям различного этнического и географического происхождения представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 у европеоидов г. Гомеля и Гомельской области в сравнении с литературными данными

Генотип	Результаты исследования, частота	Данные литературы, частота
G857A		
GG	0,933	0,958–0,967
GA	0,067	0,033–0,042
C481T		
CC	0,333	0,206–0,417
CT	0,500	0,417–0,618
TT	0,167	0,153–0,176
C282T		
CC	0,500	0,500–0,559
CT	0,400	0,353–0,376
TT	0,100	0,088–0,121
T341C		
TT	0,333	0,300–0,476
TC	0,500	0,517–0,524
CC	0,167	0,183
G590A		
GG	0,533	0,458–0,533
GA	0,400	0,350–0,417
AA	0,067	0,117–0,125

Полученные результаты по распределению каждого генотипа изучаемых полиморфных вариантов гена NAT2 для Юго-Восточной популяции европеоидов Республики Беларусь согласуются с данными, приведенными по этим показателям в Национальном центре по биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information, Genn Bank, USA) для европеоидных популяций, относящихся к различным этносам и проживающих в различных географических зонах Северной Америки [8].

При изучении соответствия фенотипа ацетилирования с помощью ранговой корреляции по методу Кендалла доказана прямая обратная умеренная ассоциация количества мутантных аллелей гена NAT2 со скоростью ацетилирования ($\tau = -0,633$, $p < 0,0001$). Вероятность медленного фенотипа ацетилирования возрастала по мере увеличения количества SNP ($\tau = -0,657$, $p < 0,0001$).

Среди всех обследованных здоровых добровольцев мутантные аллели отсутствовали у 2 (6,67 %) человек, по 2 SNP имели место у 13 (43,33 %) индивидов и по 4 мутантных аллеля обнаружены у 15 (50,0 %) человек. Из них в группе быстрых ацетиляторов SNP отсутствовали у 2 (22,22 %) индивидов, по 2 мутантных

аллеля выявлены у 7 (77,78 %) человек. В группе медленных ацетиляторов по 2 SNP обнаружены у 6 (28,57 %) индивидов, по 4 мутантных аллеля выявлены у 15 (71,43 %) человек. При сравнении быстрых и медленных ацетиляторов с использованием двустороннего точного критерия Фишера установлено, что группы имели между собой значимые статистические различия по частоте 2 и 4 SNP ($p = 0,02$ и $p = 0,0007$ соответственно), а тенденция к увеличению частоты их отсутствия у медленных ацетиляторов статистической значимости не достигла ($p = 0,08$). Следовательно, мутантные аллели имели место при любой активности N-ацетилтрансферазы. Однако присутствие 4 SNP указывало на наличие медленного фенотипа ацетилирования. Полученные данные согласуются с результатами исследования других авторов. Например, в исследовании С. И. Макаровой с соавторами, начиная с трех SNP, не было выявлено ни одного индивида с фенотипом быстрого ацетилятора. Точность прогноза при этом, по мнению исследователей, повышалась при определении замены в 481 положении [9].

Таким образом, одновременная оценка нескольких SNP в гене NAT2 повышает точность прогноза фенотипа ацетилирования, но даже

одновременная оценка 5 SNP не позволяет однозначно предсказать фенотип ацетилятора. По мнению большинства исследователей, такое несоответствие между гено- и фенотипом обосновано смещением генотипа быстрого ацелирования в область фенотипа медленного ацелирования. Например, в работе И. В. Голденковой-Павловой с соавторами полная конкордантность между фено- и генотипом ацелирования у волонтеров Московской популяции установлена только в 85 % случаев. Исследователи показали, что в ряде случаев быстрый генотип ацелирования по фенотипированию имел количественные данные, соответствовавшие медленному фенотипу [7]. В. А. Вавилин с соавторами в группе пациентов с туберкулезом легких по той же причине зафиксировал 26 % отклонений реальных фенотипов ацелирования от ожидаемых на основе генетических оценок [10]. Основной причиной установленных несоответствий в изучаемых популяционных выборках, по мнению исследователей, могут явиться другие, еще неизученные аллели с иным сочетанием мутаций, которые способны повлиять на согласованность результатов гено- и фенотипирования [7, 11]. Следовательно, определение ацелиаторного статуса путем фенотипирования позволяло за однократное измерение суммировать все существующие полиморфизмы и количественно установить активность ацетилтрансферазы у конкретного индивида. В связи

с этим определение ацелиаторного фенотипа было эффективнее для количественной оценки скорости ацелирования и уточнения риска токсичности или ожидаемого терапевтического эффекта от применения лекарственных средств, метаболизирующихся путем ацелирования. В свою очередь, генотипирование позволяло точно выявлять аллели и генотипы, а также их распределение в популяционных выборках. Это создало возможность проводить популяционные исследования полиморфизма гена NAT2 без фенотипирования, в том числе и с целью обнаружения ассоциаций между генотипом ацелирования и предрасположенностью отдельного индивида к развитию заболеваний.

При изучении ассоциации полиморфных вариантов гена NAT2 с развитием ЯК установлено, что распределение частот генотипов T341C, G590A, G857A, C282T отвечало равновесию Харди-Вайнберга. По полиморфизму C481T обнаружено нарушение равновесия Харди-Вайнберга. Индекс фиксации Райта соответствовал 16 %, что указывало на слабую степень корреляции этого полиморфного варианта с развитием ЯК. Однако эта зависимость в данном исследовании статистической значимости не достигла ($p = 0,1$).

Результаты анализа распределения частот полиморфных вариантов гена NAT2 у пациентов с ЯК и здоровых добровольцев представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Частоты встречаемости полиморфных вариантов гена NAT2 у пациентов с ЯК и здоровых добровольцев

Аллель	Частоты аллелей		
	пациенты с ЯК	здоровые добровольцы	χ^2 ; p
G857A			
A	0,022	0,033	0,194; 0,66
G	0,978	0,967	0,194; 0,66
C481T			
T	0,370	0,417	0,029; 0,865
C	0,630	0,583	0,029; 0,865
C282T			
T	0,315	0,300	0,013; 0,908
C	0,685	0,700	0,013; 0,908
T341C			
C	0,391	0,417	0,00; 0,989
T	0,609	0,583	0,00; 0,989
G590A			
A	0,294	0,267	0,00; 0,996
G	0,706	0,733	0,00; 0,996

* В данном случае при сравнении относительных частот в двух несвязанных выборках использован критерий χ^2 с поправкой Йетса.

Результаты анализа распределения генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 у

пациентов с ЯК и здоровых добровольцев представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Распределение генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 у пациентов с ЯК и здоровых добровольцев

Генотип	ЯК		Здоровые добровольцы		χ^2 , p
	количество	частота	количество	частота	
G857A					
GG	44	0,957	28	0,933	0,005; 0,946
GA	2	0,043	2	0,067	0,005; 0,946
C481T					
CC	20	0,435	10	0,333	0,421; 0,516
CT	18	0,391	15	0,500	0,491; 0,484
TT	8	0,174	5	0,167	0,054; 0,816
C282T					
CC	21	0,456	15	0,500	0,20; 0,888
CT	21	0,456	12	0,400	0,06; 0,807
TT	4	0,088	3	0,100	0,052; 0,82
T341C					
TT	17	0,370	10	0,333	0,007; 0,933
TC	22	0,478	15	0,500	0,002; 0,962
CC	7	0,152	5	0,167	0,021; 0,884
G590A					
GG	23	0,500	16	0,533	0,002; 0,963
GA	19	0,413	12	0,400	0,016; 0,90
AA	4	0,087	2	0,067	0,014; 0,905

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии ассоциации изученных генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 с предрасположенностью к развитию ЯК. В этом они согласуются с результатами единственного исследования, проведенного Н. Machida и соавторами, которые на примере 90 пациентов с ЯК не выявили статистической взаимосвязи между этой патологией и гаплотипами гена NAT2 [12].

Заключение

Впервые в Республике Беларусь проведено генотипирование по полиморфизму N-ацетилирования и изучена возможность влияния генотипа ацетилирования на предрасположенность развития ЯК. Установлено отсутствие ассоциации изученных полиморфных вариантов гена NAT2 с развитием ЯК. Доказано, что одновременная оценка 5 SNP не позволяет однозначно предсказать фенотип ацетилятора. Следовательно, в настоящий момент генотипирование позволяет точно выявлять аллели и генотипы, их распределение в популяционных выборках, но не позволяет в отличие от фенотипирования за однократное измерение суммировать все существующие полиморфизмы и количественно установить активность ацетилтрансферазы у конкретного индивида. Это создает возможность использовать генотипирование для популяционных исследований полиморфизма гена NAT2 без фенотипирования, в том числе и с целью обнаружения ассоциаций между генотипом ацетилирования и предрасположенностью отдельного индивида к развитию заболеваний. В то же время определение ацетиляторного фенотипа

эффективнее для количественной оценки скорости ацетилирования и уточнения риска токсичности или ожидаемого терапевтического эффекта от применения лекарственных средств, метаболизирующихся путем ацетилирования.

Выводы

1. Мутантные аллели имели место при любой активности N-ацетилтрансферазы ($p = 0,08$). Однако присутствие 4 SNP чаще встречалось при медленном фенотипе ацетилирования ($p = 0,0007$).
2. Не доказана ассоциация полиморфных вариантов G857A (GG, $p = 0,645$; GA, $p = 0,645$), C481T (CC, $p = 0,473$; CT, $p = 0,478$; TT, $p = 1,00$), C282T (CC, $p = 0,815$; CT, $p = 0,645$; TT, $p = 1,00$), T341C (TT, $p = 0,482$; TC, $p = 1,00$; CC, $p = 1,00$) и G590A (GG, $p = 0,818$; GA, $p = 1,00$; AA, $p = 1,00$) гена NAT2 с развитием ЯК.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анализ ассоциаций полиморфизма гена NAT2 с риском возникновения рака легкого / М. В. Никишина [и др.] // Булл. эксп. биол. мед. — 2007. — Т. 143, № 1. — С. 89–92.
2. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В. Г. Кукес [и др.]; под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. — 2-е изд., испр. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 640 с.
3. Gardiner, S. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice / S. Gardiner, E. Begg // Pharmacol. Rev. — 2006. — Vol. 58. — P. 521–590.
4. Вариабельность фенотипа N-ацетилтрансферазы у жителей г. Гомеля и Гомельской области / Т. В. Сатырова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 1(23). — С. 73–77.
5. Сатырова, Т. В. Фенотипический полиморфизм фермента N-ацетилтрансферазы 2 у больных ЯК / Т. В. Сатырова, Е. И. Михайлова // Медицинская панорама. — 2010. — № 3 (111). — С. 35–37.
6. High-Throughput genomic and proteomic analysis using microarray technology / J. X. Huang [et al.] // Clin. Chemistry. — 2001. — Vol. 47. — P. 1912–1916.
7. Сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у челове-

ка / И. В. Голденкова-Павлова [и др.] // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 8. — С. 1143–1150.

8. National Center for Biotechnology Information. GenBank, NIH genetic sequence database [Electronic resource] / United States National Library of Medicine (NLM), a branch of the National Institutes of Health. — Bethesda, Maryland, 1988. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snpref.cgi?rs=1801280>. — Date of access: 19.11.2010.

9. Макарова, С. И. Соответствие генотипа и фенотипа ацетилирования / С. И. Макарова, В. А. Вавилин, А. В. Кудряшов // Фармакогенетика. — 2006. — № 6. — С. 37–39.

10. Полиморфизм NAT2, фармакокинетика изониазида и гепатотоксические реакции у больных туберкулезом легких / В. А. Вавилин [и др.] // Материалы Междунар. конф., Новосибирск, 2–8 сентября 2007. — Новосибирск: Новосибирский НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, 2007. — С. 18.

11. Single-nucleotide polymorphisms can cause different structural folds of mRNA / L. X. Shen [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 7871–7876.

12. Crohn's disease in Japanese is associated with a SNP-haplotype of N-acetyltransferase 2 gene / H. Machida [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, № 31. — P. 4833–4837.

Поступила 24.11.2010

УДК 616-003.829.1:575.224.2]:616.36

МУТАЦИИ ГЕНА HFE КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕМОХРОМАТОЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

И. В. Пальцев, А. Л. Калинин

Гомельский государственный медицинский университет

В обзоре представлена информация о значении мутаций в гене гемохроматоза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Гетерозиготные мутации C282Y и H63D являются факторами риска развития синдрома перегрузки железом у больных с патологией печени. Клинической манифестации гемохроматоза способствуют вирусный гепатит С, алкоголь, избыточная масса тела, стеатогепатит, мужской пол, прием препаратов железа.

Ключевые слова: обмен железа, гемохроматоз, мутации, хронические диффузные заболевания печени.

MUTATIONS OF GENE HFE AS A RISK FACTOR OF HEMOCHROMATOSIS DEVELOPMENT AT PATIENT WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

I. V. Paltsev, A. L. Kalinin

Gomel State Medical University

The information about value of mutations in gene of hemochromatosis at patient with chronic diffuse liver diseases is presented in review. Heterozygous mutations C282Y and H63D are risk factors of development of iron overload syndrome at patients with the liver pathology.

Virus hepatitis C, alcohol, obesity, steatohepatitis, male, iron drugs taking promote clinical manifestation of hemochromatosis.

Key words: iron metabolism, hemochromatosis, mutations, chronic diffuse liver diseases.

Введение

Патология гепатобилиарной системы занимает существенное место среди причин инвалидности и смертности населения. Широкая распространенность хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) и большие экономические потери, которые они влекут за собой, делает данную проблему весьма актуальной. На настоящий момент установлено, что основными этиологическими факторами развития хронических болезней печени являются вирусные инфекции и алкоголь. Однако в последнее время всё большее значение придается метаболическим нарушениям. В частности, доказанным является факт развития патологии печени у пациентов с нарушениями обмена железа. Данные нарушения нередко возникают на фоне наследственных мутаций в гене гемохроматоза.

Цель работы

Изучить распространенность и влияние мутаций в гене гемохроматоза на течение хро-

нических диффузных заболеваний печени по данным литературы и на основании собственных исследований.

Обмен железа в организме

Для нормального роста и выполнения биологических функций человеку необходим целый ряд неорганических элементов. В настоящее время наиболее изученным микроэлементом является железо. Роль этого микроэлемента трудно переоценить. Для него характерна исключительная многогранность функций, незаменимость другими металлами в сложных биохимических процессах, активное участие в клеточном дыхании. Ценными свойствами железа являются способность легко окисляться и восстанавливаться, образовывать сложные соединения со значительно отличающимися биохимическими свойствами, непосредственно участвовать в реакциях электронного транспорта.

Железо, находящееся в организме человека, можно разбить на 2 больших пула: клеточное и