

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

внеклеточное. Соединения железа в клетке, отличающиеся различным строением, обладают характерной только для них функциональной активностью и биологической ролью для организма.

Известно, что гепатоциты участвуют в создании депо железа, причем в нормальной печени большая часть железа обнаружена в гепатоцитах в виде белка ферритина. Биологическая роль ферритина в организме на настоящий момент изучена недостаточно. Точно установлено, что концентрация сывороточного ферритина отражает состояние запасного фонда железа в организме человека. Он запасает в клетках растворимое железо, которое при необходимости может быть легко задействовано для синтеза различных веществ. В то же время ферритин защищает организм от токсического действия ионов металлов. Помимо железа ферритин способен связывать и другие ионы, некоторые из которых токсичны.

Механизм регуляции биосинтеза ферритина интенсивно исследуется. Известно, что главным фактором, влияющим на метаболизм ферритина, является количество железа в организме. Когда существует необходимость в железе, синтезируется больше трансферрина, что позволяет клеткам захватывать больше железа, и когда клетки насыщены железом, синтезируется больше ферритина для защиты от токсического действия.

Гемосидерин является вторым запасным соединением железа в клетке и содержит значительно больше железа, чем ферритин. В отличие от ферритина, он не растворим в воде.

Во внеклеточных жидкостях железо находится в связанном состоянии — в виде железо-белковых комплексов. Уровень железа в плазме крови зависит от ряда факторов: взаимоотношения процессов разрушения и образования эритроцитов, состояния запасного фонда железа в желудочно-кишечном тракте. Однако наиболее важной причиной, определяющей уровень плазменного железа, является взаимодействие процессов синтеза и распада эритроцитов.

Железосвязывающий белок трансферрин синтезируется преимущественно в паренхиматозных клетках печени. Функции трансферрина в организме представляют значительный интерес. Он не только переносит железо в различные ткани и органы, но и «узнает» синтезирующие гемоглобин ретикулоциты и, возможно, другие нуждающиеся в железе клетки. Трансферрин отдает им железо только в том случае, если клетки имеют специфические рецепторы, связывающие железо. Таким образом, этот железосвязывающий белок функционирует как транспортное средство для железа, обмен которого в организме человека зависит как от общего поступления железа в плазму крови, так и от его количества, захваченного

различными тканями соответственно количеству в них специфических рецепторов для железа. Кроме того, трансферрин обладает защитной функцией — предохраняет ткани организма от токсического действия железа.

При среднем поступлении с пищей 10–20 мг железа в сутки у здорового человека не более 1–2 мг абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Вначале происходит захват железа щеточной каймой клеток слизистой оболочки кишечника. Данный этап обеспечивает достаточную концентрацию железа на поверхности слизистой оболочки клеток для последующей его абсорбции. Затем железо поступает в цитоплазму и латеральное межклеточное пространство. Последний этап — перенос железа в кровеносные сосуды собственной оболочки, где оно захватывается белком крови трансферрином. Интенсивность захвата железа из клеток слизистой оболочки кишечника в кровь зависит от соотношения содержания в плазме свободного моножелезистого или дижелезистого (насыщенного) трансферрина. Свободные молекулы последнего обладают максимальной способностью связывать железо. Комплекс «трансферрин-железо» поступает, главным образом, в костный мозг, небольшая часть его — в запасной фонд, преимущественно, в печень, и еще меньшее количество связанного трансферрином железа ассимилируется тканями для образования миоглобина, некоторых ферментов тканевого дыхания, нестойких комплексов железа с аминокислотами и белками. Костный мозг, печень и тонкая кишка являются тремя основными органами обмена железа, каждый из которых обладает системой тканевых рецепторов, специфичных для трансферрина [1].

Таким образом, обмен железа в организме является четко регулируемым процессом. В тех случаях, когда железо поступает и накапливается в организме в чрезмерном количестве, развивается гемохроматоз.

Гемохроматоз

В настоящее время термин «гемохроматоз» подразумевает ряд различных заболеваний, для которых характерно развитие синдрома перегрузки железом.

В течении гемохроматоза выделяют три стадии: без перегрузки железом, наличие перегрузки железом и клиническая манифестация болезни. Последняя стадия обычно возникает при общем количестве железа в организме более 20 граммов. В связи с этим клинические признаки болезни обычно проявляются достаточно поздно. Скорость прогрессирования процесса существенно зависит от многих факторов: пол, нарушения питания, злоупотребление алкоголем и др. [2]. Например, менструации и беременности имеют своеобразный профилактиче-

ский эффект, приводящий к отсутствию симптоматики у девочек и молодых женщин. Вследствие этого у мужчин в репродуктивном возрасте повышение уровня железа возникает в 3 раза чаще, чем у женщин.

Выделяют первичный и вторичный гемохроматоз.

Первичный (наследственный) гемохроматоз — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся нарушениями метаболизма железа [3]. Они заключаются в аномалии регуляции захвата железа клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что приводит к его неконтролируемой абсорбции и отложению в печени, коже, сердце, суставах, гипофизе с последующим повреждением клеток и разрастанием соединительной ткани. Как наследственное нарушение метаболизма железа, первичный гемохроматоз был впервые идентифицирован G. H. Sheldon в 1922 г.

В настоящее время известно 5 мутаций, детерминирующих возникновение появления этого заболевания. Наиболее распространенный вариант — гемохроматоз I типа (наследственный HFE-ассоциированный гемохроматоз) [4]. Ген, ответственный за данный вариант заболевания, был идентифицирован в 1996 г. Данный ген детерминирует синтез HFE-белка, представляющий собой гликопротеин, сходный по структуре с белками главного комплекса гистосовместимости I класса.

Механизм нарушений метаболизма железа при дефекте данного белка изучен недостаточно. Предполагается, что если функция HFE отсутствует, исчезает чувствительность клеток к железу. При обманчивом ощущении низкого количества железа в организме энтероциты начинают избыточно поглощать его из просвета кишечника.

Большинство больных наследственным гемохроматозом имели в двух копиях одного и того же гена HFE дефект: замещение нуклеотида Г в позиции 845 на А, вызывающее замену аминокислоты цистеина в позиции 282 на тирозин в белке HFE (изменение, именуемое C282Y). Потерянный цистеин должен образовывать со вторым цистеином дисульфидную связь, посредством которой, в свою очередь, образовывается белковая петля альфа3. В мутантном белке петля не образуется, а значит, и отсутствует способность HFE к ассоциации с бета2-микроглобулином. Последний можно рассматривать в качестве сопровождающего или стабилизирующего фактора. Без этого фактора HFE не может достичь своей нормальной локализации на мембране и быстро разрушается.

Другие варианты мутаций — H63D, в которой нуклеотид Г в 187 позиции гена HFE замещает Ц, вызывая замену аминокислоты гистидина в 63 позиции в белке HFE на аспаргат,

и S65C (замена аденина на тимидин в 193 положении, 65 аминокислота — цистеин вместо серина). Данные мутации встречаются гораздо реже у больных с клиникой гемохроматоза.

Ювенильный гемохроматоз возникает в результате мутации гена HAMP, ответственного за образование белка гепсидина, синтезирующегося в печени. Гепсидин ингибирует всасывание железа в желудочно-кишечном тракте, тормозит мобилизацию этого микроэлемента из депо в печени. Данный вариант гемохроматоза встречается редко и манифестирует в возрасте 10–30 лет.

Генетическая основа гемохроматоза III типа (наследственный HFE-неассоциированный гемохроматоз) — мутации гена HJV, кодирующего синтез рецептора трансферрина-2 (TfR2). Клинические проявления у пациентов с гемохроматозами 2 и 3 типов идентичны. Было установлено, что рецептор трансферрина-2 является модулятором продукции гепсидина в ответ на избыток железа в организме. Поэтому у большинства гомозиготных пациентов с мутациями гена, кодирующего синтез рецептора трансферрина-2, уровни гепсидина крайне низкие.

Гемохроматоз IV типа или аутосомно-доминантный гемохроматоз возникает при наличии мутации A77D (превращение аланина в аспарагиновую кислоту) в гене SLC40A1, кодирующем синтез транспортного белка ферропортина. Отличительными клиническими чертами заболевания являются: раннее накопление железа в ретикулоэндотелиоцитах и значительное повышение уровня сывороточного ферритина еще до повышения коэффициента насыщения трансферрина железом.

Этиология неонатального гемохроматоза неизвестна. Для данной патологии характерна быстро развивающаяся печеночная недостаточность у новорожденных, приводящая к летальному исходу вскоре после рождения.

Причины вторичного гемохроматоза достаточно разнообразны. Нередко данную патологию может вызвать длительное неконтролируемое лечение препаратами железа. Посттрансфузионный вторичный гемохроматоз развивается у больных после неоднократных массивных гемотрансфузий по поводу хронических анемий.

Достаточно экзотической причиной вторичного гемохроматоза является длительное и избыточное поступление в организм железа с алкогольными напитками, изготавливаемыми в специальных железных сосудах, характерное для африканского племени банту. Последний ранее назывался гемосидероз Банту.

Метаболический вторичный гемохроматоз развивается при нарушениях обмена железа у больных циррозом печени после операции портокавального шунтирования, при хронических вирусных гепатитах В и С, при неалко-

гольном стеатогепатите, при закупорке протока поджелудочной железы, кожной порфирии, при злокачественных новообразованиях. Также способствует накоплению железа злоупотребление алкоголем [5, 6].

Эпидемиология наследственного гемохроматоза

Согласно литературным данным, мутация гена HFE является одним из наиболее распространенных генетических нарушений. Вскоре после открытия гена HFE начались масштабные исследования по распространенности его мутаций. Так, частота встречаемости гомозиготных мутаций гена HFE среди европейцев составляет 0,3 %, гетерозиготных — 8–10 % [7, 8].

Проводилось изучение мутаций C282Y и H63D в гене HFE у 594 индивидов, представителей семи коренных этносов Средней Азии. В изученных популяциях мутация C282Y обнаружена у уйгуров с частотой 0,009, у казахов и таджиков она составила 0,012, отсутствует у узбеков, киргизов, курдов и туркмен. Мутация H63D обнаружена во всех популяциях с частотами от 0,024 (у таджиков) до 0,139 (у туркмен). По частотам этих мутаций изученные этносы занимают промежуточное положение между европейскими и восточноазиатскими популяциями, что соответствует их географическому положению [9].

В популяции Северной Индии частота носительства аллеля H63D составила 12 %, гомозиготности H63D — 1 %, ни у одного из 336 обследованных не выявлено аллеля C282Y [10].

Л. Н. Сивицкая с соавт. при анализе распространенности мутаций гена гемохроматоза в Беларуси выяснила, что существует градиент увеличения частоты встречаемости мутаций с севера на юг Беларуси. Доля носителей генотипов риска в популяции составила 4,5 %. В целом по стране мутации C282Y и H63D распространены с частотой 3,7 и 15,7 % соответственно [11].

Таким образом, мутации гена HFE являются одним из наиболее распространенных генетических нарушений. Если бы большая часть мутаций приводила к фенотипическим проявлениям, наследственный гемохроматоз был бы весьма частой патологией. Однако в подавляющем большинстве случаев манифестации заболевания не происходит. Так, согласно литературным данным, около 90 % всех пациентов с фенотипически манифестировавшим наследственным гемохроматозом имеют гомозиготную мутацию C282Y, а менее 10 % больных — носители компанд гетерозиготы (C282Y/H63D). И с другой стороны, более чем у 90 % гомозигот по C282Y развивается выраженная перегрузка железом. Но у лиц с гетерозиготными мутациями риск развития клинического гемохроматоза составляет менее 1 % [12]. Следовательно, наличие гетерозиготного мутантного аллеля,

встречающегося наиболее часто, является фактором не столько этиологическим, сколько предрасполагающим к развитию синдрома перегрузки железом. В настоящее время не известны причины, по которым у одних пациентов мутации реализуются, а у других — нет. Вероятно, для развития метаболических нарушений необходимы дополнительные условия [13]. Одним из таких возможных факторов может быть патология печени как органа, наиболее активно участвующего в метаболизме железа.

Гемохроматоз и патология печени

Возможная взаимосвязь между наличием генетических предикторов и развитием хронических заболеваний печени сейчас активно исследуется учеными различных стран. Так, в литературных источниках описаны различные исследования, посвященные распространенности и клиническому значению мутаций гена HFE среди пациентов с хроническими диффузными болезнями печени. Итальянские ученые, обследовав 143 пациента с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС), обнаружили синдром перегрузки железом примерно у каждого пятого больного, однако частота мутаций гена HFE у них была не выше популяционной. На основании этого был сделан вывод о преимущественной роли патологии печени и нарушений метаболизма в развитии данного синдрома [14].

A. Erhardt с соавт. при генотипическом обследовании 401 больного ХГС и 295 здоровых лиц не выявили различий встречаемости мутаций гена в основной и контрольной группах. Тем не менее данные исследования позволили расценить наличие мутаций как независимый фактор фиброза печени, способствующий прогрессированию процесса и развитию цирроза печени, поэтому учеными был сделан вывод о необходимости генотипирования гена HFE у больных ХГС [15].

Аналогичные данные были получены С. Nezode и соавт., установившими, что встречаемость C282Y и H63D среди больных ХГС не превышает частоту в популяции, но при этом у большинства больных (чаще у мужчин) наличие мутации сопровождается избыточным отложением железа в печени и значимо более выраженной степенью фиброза [16].

Австралийские ученые проводили оценку влияния различных генетических мутаций, в том числе мутации в гене HFE C282Y и H63D, на скорость прогрессирования ХГС. В исследовании приняли участие 326 больных ХГС и 24 пациента, перенесшие трансплантацию печени по поводу цирроза печени вирусной этиологии. Результаты исследования показали, что у пациентов с быстрым прогрессированием фиброза печени частота мутаций гена HFE была очень высока и составила 64,2 %, а у лиц с медленным прогрессированием болезни — 35,8 % [17].

В то же время, согласно данным, полученным в Российской Федерации новосибирскими учеными, у больных хроническим гепатитом С при наличии синдрома перегрузки железом по сравнению с его отсутствием наблюдалась достоверно более высокая частота обнаружения мутантных генотипов HFE гена: 67 % против 35 %, в т. ч. C282Y — 21 % против 7 %, H63D — 54 % против 25 %, C282Y/H63D — 29 % против 16 %. Кроме того, компаунд гетерозиготное носительство мутантных генотипов C282Y/H63D гена HFE у больных хроническими гепатитами было ассоциировано с клинической картиной гемохроматоза [18].

В исследовании Л. С. Богуш при генотипировании больных ХДЗП с признаками синдрома перегрузки железом частота гетерозиготной мутации C282Y составила 7,6 %, H63D — 30,7 %, на основании чего автором был сделан вывод о значимом вкладе генетических поломок в формировании избытка железа в организме [19].

Л. М. Самоходская и соавт. изучали влияние полиморфизма генов цитокинов и гемохроматоза (C282Y, H63D) на темпы прогрессирования фиброза у больных ХГС. Было выяснено, что некоторые аллели, в числе которых аллель H63D гена HFE, ассоциированы с быстрым прогрессированием фиброза у пациентов с ХГС [20].

В нашем исследовании было проведено генотипическое обследование 90 больных хроническими гепатитами различной этиологии, проживающих в Гомельской области. Среди обследованных нами пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени был выявлен 61 случай (67,8 %) гомозигот генов HFE по аллелю дикого типа (норма). Различные мутации гена HFE в целом были выявлены у 29 (32,2 %) пациентов. Из них 22 (24,4 %) больных являлись гетерозиготами по аллелю H63D, 3 (3,3 %) пациента — гетерозиготы C282Y. Компаундные гетерозиготы C282Y/H63D определены в трех случаях (3,3 %). В одном случае (1,1 %) выявлена гомозигота по мутантному аллелю C282Y, причем следует отметить, что у данного пациента при проведении обследования были выявлены выраженные лабораторные признаки синдрома перегрузки железом, поражения печени и поджелудочной железы. В целом частота встречаемости мутаций у больных хроническими диффузными поражениями печени была выше популяционной.

Выводы

Таким образом, можно предполагать, что синдром перегрузки железом в большинстве случаев является полиэтиологическим заболеванием. Клинической манифестации гемохроматоза при наличии мутаций в гене HFE способствуют вирусный гепатит С, злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, стеатогепатит, мужской пол, а также длительный бесконтрольный прием препа-

ратов железа. Гетерозиготные мутации у больных хроническими диффузными заболеваниями печени являются фактором высокого риска развития гемохроматоза и прогрессирования патологического процесса. Следовательно, всем пациентам с хроническими гепатитами и гепатомегалией рекомендовано обследование на наличие мутаций в гене гемохроматоза с целью оценки дополнительного риска формирования цирроза печени.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sandstrom, B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability / B. Sandstrom // Br J Nutr. — 2001. — Vol. 85. — P. 5181–5196.
2. Биохимические показатели обмена железа у больных наследственным HLA-ассоциированным гемохроматозом / С.П. Щербинина [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2006. — Т. 51, № 4. — С. 34–40.
3. Радченко, В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / В. Г. Радченко. — СПб.: Диалект; М.: БИНОМ, 2005. — 864 с.
4. Press, R. D. Hereditary Hemochromatosis / R. D. Press // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. — 1999. — Vol. 123, № 11. — P. 1053–1059.
5. Fletcher, L. M. Hemochromatosis and alcoholic liver disease / L. M. Fletcher, L. M. Powell // Alcohol. — 2003. — Vol. 30. — P. 131–136.
6. Harrison-Findik, D. D. Role of alcohol in the regulation of iron metabolism / D. D. Harrison-Findik // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, № 37. — P. 4925–4930.
7. Genetic and clinical description of hemochromatosis probands and heterozygotes: evidence that multiple genes linked to the major histocompatibility complex are responsible for hemochromatosis / J. C. Barton [et al.] // Blood Cells Mol. Dis. — 1997. — Vol. 23. — P. 135–145.
8. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population / P. C. Adams [et al.] // New Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 1769–1778.
9. Анализ мутаций C282Y и H63D в гене гемохроматоза (HFE) в популяциях Средней Азии / Р. И. Хусаинова [и др.] // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 3. — С. 421–426.
10. Frequency of primary iron overload and HFE gene mutations (C282Y, H63D and S65C) in chronic liver disease patients in north India / B. K. Dhillon [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, № 21. — P. 2956–2959.
11. Сивецкая, Л. Н. Наследственный гемохроматоз: частота мутаций C282Y и H63D гена HFE в белорусской популяции / Л. Н. Сивецкая, Е. И. Кушнеревич // Вести НАН Б. — 2007. — № 5. — С. 14–19.
12. Piperno, A. Classification and diagnosis of iron overload / A. Piperno // Haematologica. — 1998. — Vol. 83. — P. 447–455.
13. Iron overload and cofactors with special reference to alcohol, hepatitis C virus infection and steatosis/ Y. Kohgo [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, № 35. — P. 4699–4706.
14. Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus (HCV) in the pathogenesis of altered iron regulation in HCV chronic hepatitis / L. Valenti [et al.] // Haematologica. — 2007. — Vol. 92. — P. 1037–1042.
15. HFE mutations and chronic hepatitis C: H63D and C282Y heterozygosity are independent risk factors for liver fibrosis and cirrhosis / A. Erhardt [et al.] // J. Hepatology. — 2002. — Vol. 38. — P. 335–342.
16. Liver iron accumulation in patients with chronic active hepatitis C: prevalence and role of hemochromatosis gene mutations and relationship with hepatic histological lesions / C. Hezode [et al.] // J. Hepatology. — 1999. — Vol. 31. — P. 979–984.
17. A combination of genetic polymorphisms increases the risk of progressive disease in chronic hepatitis C / M. M. Richardson [et al.] // J. Med. Genet. — 2005. — Vol. 42. — P. 45–49.
18. Клинико-генетическое исследование синдрома перегрузки железом при хронических диффузных заболеваниях печени / Е. А. Кулагина [и др.] // Бюллетень сибирского отделения российской академии медицинских наук. — 2009. — № 3. — С. 36–41.
19. Богуш, Л. С. Алгоритм диагностики нарушений обмена железа у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / Л. С. Богуш // Проблемы здоровья и экологии. — 2008. — № 3. — С. 142–148.
20. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С / Л. М. Самоходская [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — № 2. — С. 50–56.

Поступила 08.12.2010