

3. Mizejewski G.J. Alpha-fetoprotein binding proteins: implications for transmembrane passage and subcellular localization. *Life Sci.* 1994; 1: 1—9.
4. Shirshov S.V. Proteins Feto-placental complex in the regulation of immune responses. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 1993; 2: 230-46. (in Russian)
5. Thompson C.B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science.* 1995; 267: 1456—62.
6. Chereshev V.A., Rodionov S.Yu., Cherkasov V.A et al. *Alpha-fetoprotein [Alfa-fetoprotein]*. Ekaterinburg: UrO RAN; 2004. (in Russian)
7. Arkhipkin A.A., Kochetov A.G., Lyang O.V. et al. Serum levels of fetal proteins on pathogenetic variants of ischemic stroke. In: *Materials of scientifically-practical conference "Cerebral circulation: diagnostics, prophylaxis, treatment"*. Samara; 2012: 45—7. (in Russian)
8. Kochetov A.G., Arkhipkin A.A., Lyang O.V., Novozhenova Yu.V. Assessment of the importance of fetal proteins in the forecast of development of pneumonia in patients with cardioembolic option for ischemic stroke. In: *Materials of the conference "Opportunities of modern cardiology in the framework of modernization"*. Moscow; 2013: 25. (in Russian)
9. Kochetov A.G., Lyang O.V., Arkhipkin A.A. et al. A comparative study of composition fetal proteins complications of ischemic stroke. In: *Materials of the Russian scientific-practical conference "Cerebral circulation: diagnostics, prophylaxis, treatment"*. Irkutsk; 2011: 87—8. (in Russian)
10. Skvortsova V.I., ed. *Thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke : a methodological guide.* Moscow; 2010. (in Russian)
11. Hacke W. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2008; 13: 1317—29.
12. Katayev A., Balciza C., Seccombe D.W. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results. Is there a better way? *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 133: 180—6.
13. Rodionov S.Yu., Chereshev V.A., Cherkasov V.A. et al. Alpha-fetoprotein in the complex treatment of patients with occlusive vascular disease. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2004; 3: 42—6. (in Russian)
14. Taranenko L.A., Malyutina N.N., Rodionov S.Yu. The use of the drug Profetal in complex therapy of support of certain tumor diseases. *Permskiy meditsinskiy zhurnal.* 2007; 1—2: 121—6. (in Russian)
15. Chereshev V.A., Lebedinskaya O.V., Rodionov S.Yu. et al. Immunomodulatory effects of the drug "Profetal" on mononuclear leukocytes of peripheral blood and generated from them dendritic cells. *Immunologiya.* 2006; 3: 132—40. (in Russian)

Поступила 21.02.14
Received 21.02.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.36-002.2-022-092:612.017.11-008.9-074

Булатова И.А.¹, Щёктова А.П.¹, Кривцов А.В.², Щёкотов В.В.¹, Ненашева О.Ю.¹

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА, АКТИВНОСТИ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *GPX4* (718C/T) ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

¹ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, 614090, Пермь, Россия; ²ФБУН Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения Роспотребнадзора, Пермь, Россия

*Цель исследования — оценить концентрацию малонового диальдегида (МДА), активность глутатионпероксидазы (ГПО) в сыворотке крови в их взаимосвязи с биохимическими тестами функционального состояния печени, данными фиброэластографии и полиморфизмом гена *GPX4* (718C/T) у больных хроническим гепатитом С (ХГС).*

Обследовано 100 больных ХГС, группу контроля составили 80 здоровых доноров. Полиморфизм гена ГПО исследовали методом ПЦР (ЗАО "Синтол", Москва) на амплификаторе CFX-96 Bio-Rad Laboratories, Inc. (США).

*У больных ХГС выявлено достоверное повышение концентрации МДА в 3,2 раза и снижение активности ГПО в 2,8 раза по сравнению с группой контроля. Значимых различий в частотах генотипов и аллелей гена *GPX4* (718C/T) у больных ХГС и здоровых не выявлено. МДА продемонстрировал прямые достоверные взаимосвязи с функциональными печеночными тестами — активностью АЛТ, АСТ и γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТП), активность ГПО имела обратные достоверные корреляции с АЛТ, АСТ, γ -ГТП ($p = 0,01$, $p = 0,007$, $p = 0,032$) и с показателем эластичности печени по данным фиброэластографии ($r = -0,285$, $p = 0,041$). Минорный аллель Т гена *GPX4* (718C/T) достоверно коррелировал с АЛТ, АСТ и МДА. Также обнаружена обратная взаимосвязь аллеля Т гена *GPX4* (718C/T) с активностью ГПО ($r = -0,196$, $p = 0,041$), что указывает на отрицательное влияние мутации в гене ГПО на функциональную активность этого фермента. При ХГС активация перекисного окисления липидов и депрессия активности ГПО взаимосвязаны с тяжестью цитолиза, холестаза, выраженностью фиброза печени и полиморфизмом гена *GPX4* (718C/T). Следовательно, полиморфизм гена ГПО предрасполагает к более тяжелому поражению печени и прогрессированию ХГС.*

Ключевые слова: малоновый диальдегид; глутатионпероксидаза; ген *GPX4* (718C/T); цитолиз; фиброз печени; хронический гепатит С.

I.A. Bulatova¹, A.P. Schekotova¹, A.V. Krivtsov², V.V. Schekotov¹, O.Yu. Nenasheva¹

THE RELATIONSHIP BETWEEN CONTENT OF MALONIC ALDEHYDE, ACTIVITY OF GLUTATHIONE PEROXIDASE AND POLYMORPHISM OF GENE *GPX4* (718C/T) UNDER CHRONIC HEPATITIS C

*The study was carried out to evaluate concentration of malonic dialdehyde and activity of glutathione peroxidase in blood serum in their relationship with biochemical tests of functional conditions of liver, data of fibroelastography and polymorphism of gene *GPX4* (718C/T) in patients with chronic hepatitis C.*

Для корреспонденции:

Щёктова Алевтина Павловна, науч. сотр. Адрес: 614066, Пермь, ул. Петропавловская, 141/67. E-mail: al_schekotova@mail.ru

The sampling consisted of 100 patients with chronic hepatitis C. The control group included 80 healthy donors. The polymorphism of gene of glutathione peroxidase was analyzed with CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) amplifier using technique of polymerase chain reaction ("Sintol", Moscow).

In patients with chronic hepatitis C a reliable increasing of concentration of malonic dialdehyde up to 3.2 times and decreasing of glutathione peroxidase up to 2.8 times was detected as compared with control group. The significant differences in rates of genotypes and alleles of gene *GPX4* (718C/T) in patients with chronic hepatitis C and healthy persons were not detected. The malonic dialdehyde demonstrated direct reliable relationships with functional hepatic tests by activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and γ -glutamyl transferase. The activity of glutathione peroxidase had reverse reliable correlations with alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and γ -glutamyl transferase ($p=0.001$, $p=0.007$, $p=0.032$) and with indicator of elasticity of liver according data of fibroelastography ($r=-0.285$, $p=0.041$) The minor allele T of gene *GPX4* (718C/T) reliably correlated with alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and malonic dialdehyde. The reverse relationship between allele T of gene *GPX4* (718C/T) and activity of glutathione peroxidase ($r=-0.196$, $p=0.041$) was established. This occurrence indicates at negative effect of mutation in gene of glutathione peroxidase on functional activity of this enzyme.

Under chronic hepatitis C, the activation of peroxidation of lipids and depression of activity of glutathione peroxidase are interrelated with severity of cytolysis, cholestasis, expression of hepatic fibrosis and polymorphism of gene *GPX4* (718C/T). Therefore, polymorphism of gene of glutathione peroxidase predisposes to more severe affection of liver and progression of chronic hepatitis C.

Key words: malonic dialdehyde; glutathione peroxidase; gene *GPX4* (718C/T); cytolysis; hepatic fibrosis; chronic hepatitis C.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является одним из важных механизмов повреждения мембран гепатоцитов при вирусных заболеваниях печени. Негативными последствиями активации ПОЛ могут быть стимуляция фиброгенеза и прогрессирование патологического процесса в инфицированной печени [1, 2]. Влияние продуктов свободнорадикального окисления на мембраны клеток зависит от функции антиоксидантной системы (АОС). Данные о состоянии АОС у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) противоречивы. Очевидно, это объясняется многообразием применяемых методических подходов к оценке этой системы, многокомпонентностью ее структуры, а также гетерогенностью обследованных больных по тяжести поражения печени. М. Irshad и соавт. находили нормальной общую антиоксидантную активность сыворотки крови при заболеваниях печени [3]. В некоторых исследованиях при ХГС отмечено снижение уровня глутатиона и активности супероксиддисмутазы на фоне повышения концентрации малонового диальдегида (МДА) как интегративного показателя интенсивности ПОЛ [4]. При исследовании биоптатов печени, полученных от больных циррозом печени и печеночно-клеточным раком, выявлено повышение уровня МДА и снижение активности глутатионпероксидазы (ГПО) [5]. Другие исследователи выявили повышение активности ферментов системы глутатиона в биоптатах печени при гепатите и циррозе [6]. У больных ХГС на фоне противовирусной терапии отмечены снижение исходно повышенного уровня МДА в сыворотке крови и нормализация сниженных до лечения активности супероксиддисмутазы и ГПО в эритроцитах, что свидетельствует об уменьшении индуцированного вирусом окислительного стресса [7]. Н.И. Гейвандова и соавт. предлагают оценивать сывороточные показатели ПОЛ и АОС в качестве дополнительных неинвазивных маркеров активности ХГС [1].

На течение инфекционного процесса и прогрессирование поражения печени при ХГС оказывает влияние генетическая предрасположенность пациентов к развитию цирроза печени [8]. В ряде исследований выяснено, что вирус гепатита С ингибирует экспрессию гена ГПО, что приводит к снижению активности фермента, при этом гепатоциты становятся более восприимчивыми к окислительному стрессу. Возможно, это связано с перекрытием рамок считывания гена вируса, гомологичного гену ГПО, и гена ГПО в клетках хозяина. Интерферон- α , уменьшая репликацию вируса, способствует восстановлению экспрессии фермента ГПО почти до нормального уровня. В то же время активация эндогенного гена, кодирующего ГПО, вызывает снижение репликации вируса гепатита С [9, 10]. В связи с этим представляется целесообразным изучение взаимосвязи процессов ПОЛ и системы антиоксидантной защиты, а также влияние полиморфизма

гена ГПО — одного из значимых ферментов АОС на тяжесть и прогрессирование поражения печени при ХГС.

Цель исследования — оценить концентрацию МДА, активность ГПО в сыворотке крови в их взаимосвязи с тестами функционального состояния печени, данными фиброэластиграфии и полиморфизмом гена *GPX4* (718C/T) у больных ХГС.

Материалы и методы. Обследовано 100 пациентов (48 мужчин и 52 женщины) с ХГС в фазе реактивации. Средний возраст больных составил $38,3 \pm 10,4$ года. В сопоставимой по полу контрольной группе было 80 практически здоровых доноров (средний возраст $36,3 \pm 7,9$ года), не имеющих заболеваний печени.

Биохимические показатели в сыворотке крови исследовали на автоматическом 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. Активность ГПО в сыворотке крови, окисляющей восстановленный глутатион, определяли по скорости уменьшения содержания НАДФН в инкубационной пробе на фотометре при длине волны 340 нм по методике J.R. Prohaska (1986). Для выявления полиморфных вариантов гена ГПО — *GPX4* (718C/T) использовали аллельспецифическую ПЦР с детекцией продуктов в режиме реального времени. Дизайн праймеров и зондов осуществляли сотрудники ЗАО "Синтол" (Москва). Термоциклирование проводили на детектирующем амплификаторе CFX-96 Bio-Rad Laboratories, Inc. (США). Для определения генотипов указанного гена у всех пациентов с ХГС и 80 здоровых доноров выделяли ДНК из цельной венозной крови, предварительно стабилизированной ЭДТА. Стадию фиброза печени у 84 больных оценивали методом фиброэластиграфии, проведенной на приборе Fibroscan-502 Echosens (Франция).

При статистической обработке полученных результатов использовали программу Statistica 6.0 (StatSoft). Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде среднего арифметического (M) \pm одно стандартное отклонение (SD), минимума (min) и максимума (max). Проверку распределения результатов проводили по критерию Колмогорова—Смирнова. 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 с исполь-

Таблица 1

Биохимические показатели функционального состояния печени, МДА и ГПО у больных ХГС (M ± SD; (min—max))

| Показатель | Контрольная группа | ХГС | p |
|-------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------|
| АЛТ, Е/л | 17,03 ± 7,51 (5,0—40,0) | 76,41 ± 54,23 (15,0—261,0) | < 0,001 |
| АСТ, Е/л | 22,43 ± 7,16 (10,0—41,0) | 48,61 ± 32,26 (14,0—195,0) | < 0,001 |
| γ-ГТП, Е/л | 17,94 ± 9,35 (7,0—45,0) | 46,32 ± 48,83 (9,0—317,0) | 0,002 |
| МДА, мкмоль/л | 2,18 ± 1,04 (1,0—4,4) | 7,03 ± 3,27 (1,6—14,1) | < 0,001 |
| ГПО, мкмоль/л/мин | 24,91 ± 6,62 (16,5—46,1) | 8,89 ± 3,95 (1,8—20,5) | < 0,001 |

зованием 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 (r) по Spearman, Kendall tau, gamma. Значимость различий между выборками и взаимосвязей показателей считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. С учетом биохимических показателей крови у пациентов с ХГС выявлены нарушения функциональных печеночных проб, в том числе синдром цитолиза, который характеризовался повышением в сыворотке крови активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой трансаминаз (АСТ), мезенхимально-воспалительный синдром (увеличение тимоловой пробы). Наиболее чувствительный маркер холестаза — уровень γ-глутамилтранспептидазы (γ-ГТП) был также достоверно повышен в основной группе ($p = 0,002$). У отдельных больных отмечено повышение активности щелочной фосфатазы и прямого билирубина, но при этом средние показатели у пациентов с ХГС в фазе реактивации заболевания не отличались от таковых в группе контроля.

При ХГС выявлено повышенное содержание МДА в сыворотке крови, что отражает активацию процессов ПОЛ на фоне хронического воспалительного процесса в печени, при этом среднее значение концентрации МДА в крови почти в 3,2 раза превышало уровень этого теста в группе контроля ($p < 0,001$) (табл. 1). Активность ГПО была снижена у больных в среднем в 2,8 раза ($p < 0,001$), а соотношение ГПО/МДА снизилось с 17,8 до 1,2 по сравнению с таковым у практически здоровых.

Таким образом, повышение концентрации МДА и сниженная активность ГПО у больных ХГС свидетельствуют о дисбалансе ПОЛ и АОС, что снижает устойчивость гепатоцитов к оксидантному стрессу и может утяжелять поражение печени.

Средний показатель эластичности печени в группе больных ХГС составил $9,97 \pm 6,80$ (3,5—63,9) кПа. При этом стадия фиброза F0 была выявлена у 45 человек, F1 — у 14, F2 — у 12, F4 — у 8.

В настоящем исследовании мы проанализировали однонуклеотидную замену (SNP) в гене *GPX4* (718C/T) у 180 человек (80 доноров без хронических заболеваний печени и 100 пациентов с ХГС), проживающих на территории Пермского края. Распространенность гомозигот по аллелю С (СС) в группе здоровых и больных гепатитом достоверно не различалась ($\chi^2 = 0,07$; $p = 0,96$) и составила соответственно 39 и 38%. Встречаемость патологических гомозигот (ТТ) в группе здоровых и больных ХГС была одинаковой — 13% ($\chi^2 = 0,00$; $p = 0,98$), при этом преобладали гетерозиготы СТ, которые составили 48 и 49% соответственно ($\chi^2 = 0,06$; $p = 0,81$). Не выявлено различия также и в соотношении частот аллелей изучаемого маркера в исследуемых группах. Встречаемость

минорного аллеля Т составила 37% как при ХГС, так и в группе контроля ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,92$). Таким образом, в ходе исследования не установлено статистически значимых различий в соотношении частот генотипов и аллелей гена *GPX4* (718C/T) между группами здоровых и больных ХГС.

При корреляционном анализе уровень МДА продемонстрировал прямые достоверные взаимосвязи с функциональными печеночными тестами: АЛТ, АСТ и γ-ГТП, что указывает на ассоциацию синдромов цитолиза и холестаза с активацией ПОЛ при ХГС (табл. 2). Активность ГПО имела обратные достоверные корреляции с АЛТ, АСТ и γ-ГТП.

Эти результаты совпадают с данными литературы об активации ПОЛ и сниженной функции АОС при поражениях печени [7]. Нами уточнено, что снижение активности ГПО, этого значимого фермента АОС, усугубляется по мере нарастания тяжести поражения печени, оцениваемого по выраженности синдромов цитолиза и холестаза. Удалось также выявить обратную корреляцию активности ГПО со степенью фиброза по результатам фиброэластографии, при этом снижение активности фермента взаимосвязано с увеличением показателя эластичности печени ($r = -0,285$, $p = 0,041$). Это означает, что при ХГС имеется взаимосвязь снижения уровня антиоксидантной защиты и прогрессирования развития соединительной ткани в печени.

Минорный аллель Т гена *GPX4* (718C/T) продемонстрировал достоверные корреляции с активностью АЛТ, АСТ и МДА, что свидетельствует о взаимосвязи этого аллеля с выраженностью синдрома цитолиза и активацией ПОЛ при ХГС. Значимой оказалась и обратная взаимосвязь аллеля Т гена *GPX4* (718C/T) с активностью ГПО ($r = -0,196$, $p = 0,041$), что говорит об отрицательном влиянии мутации в гене ГПО на функциональную активность этого фермента. При этом не имеет значения, одна или две копии минорного аллеля имеются у пациента — в любом случае перестройка промоторной области гена ведет к снижению активности ГПО. Это проявляется снижением функции АОС на фоне активации ПОЛ у больных ХГС. Негативным последствием усиления перекисидации липидов может быть активация фиброгенеза в печени, что подтверждается взаимосвязью ГПО со степенью фиброза и ведет в целом к прогрессированию патологического процесса у больных ХГС [11].

Таким образом, полиморфизм гена *GPX4* (718C/T) ассоциирован с выраженностью синдрома цитолиза, активацией ПОЛ, угнетением антиоксидантной защиты и опосредованно связан с прогрессированием фиброза в печени. При этом неблагоприятные аллельные варианты гена могут выступать как факторы наследственного риска развития снижения активности АОС на фоне оксидантного стресса и маркировать

Таблица 2

Взаимосвязи функциональных печеночных тестов, МДА, ГПО и минорного аллеля Т гена *GPX4* (718C/T) при ХГС

| Показатель | r | p |
|--------------------------------------|--------|----------|
| МДА и АЛТ | 0,295 | 0,012* |
| МДА и АСТ | 0,282 | 0,014* |
| МДА и γ-ГТП | 0,277 | 0,032* |
| ГПО и АЛТ | -0,294 | 0,01* |
| ГПО и АСТ | -0,299 | 0,007* |
| ГПО и γ-ГТП | -0,242 | 0,032* |
| ГПО и показатель эластичности печени | -0,285 | 0,041* |
| Аллель Т гена <i>GPX4</i> и АЛТ | 0,231 | 0,029*** |
| Аллель Т гена <i>GPX4</i> и АСТ | 0,231 | 0,029* |
| Аллель Т гена <i>GPX4</i> и МДА | 0,143 | 0,049** |
| Аллель Т гена <i>GPX4</i> и ГПО | -0,196 | 0,041*** |

Примечание. r — взаимосвязь показателей; * — значимость корреляции по Spearman, ** — Kendall tau, *** — gamma.

более тяжелое поражение печени при ХГС. Следовательно, ген *GPX4* (*718C/T*) можно считать кандидатным геном или геном предрасположенности к более тяжелому поражению печени и прогрессирующему течению заболевания на фоне хронической инфекции вирусом гепатита С.

Выводы. 1. У больных ХГС активация ПОЛ и депрессия АОС, ассоциированные с выраженностью биохимических синдромов цитолиза и холестаза, отражают тяжесть поражения печени.

2. При ХГС снижение активности ГПО способствует развитию фиброза печени, что свидетельствует о прогрессировании заболевания на фоне уменьшения антиоксидантной активности в сыворотке крови.

3. В проведенном исследовании не было выявлено значимых различий в частотах генотипов и аллелей гена *GPX4* (*718C/T*) у больных ХГС и здоровых жителей Пермского края, что свидетельствует о равновероятном заболевании вирусным гепатитом С носителей любых аллелей этого гена.

4. Мутация в гене *GPX4* (*718C/T*) вызывает снижение активности ГПО, при этом минорный аллель Т ассоциирован с большей выраженностью синдрома цитолиза и активацией ПОЛ, что предрасполагает к более тяжелому поражению печени и прогрессированию фиброза при ХГС.

ЛИТЕРАТУРА

- 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, колопроктологии*. 2012; 18 (6): 38—42.
- Parola M., Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J. Hepatol.* 2001; 35: 297—306.
- 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—84.
- Kaya S., Sьtzь R., 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; 40 (1—2): 55—61.
- Czeczot H., Ścibior D., Skrzycki M., Podsiad M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Acta Biochimica Polonica*. 2006; 53 (1): 237—41.
- Матюшин Б.Н., Логинов А.С., Ткачев В.Д. Активность глутатионовых ферментов в биоптате печени при хронических повреждениях гепатоцитов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1998; 4: 8—16.
- Levent G., Ali A., Ahmet A., Polat E.C., Aytaç Ç., Ayşe E., Ahmet S. Oxidative stress and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis C patients before and after pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin therapy. *J. Transl. Med.* 2006; 4:25. <http://www.translational-medicine.com/content/4/1/25>.
- Hartmann D., Srivastava U., Thaler M. et al. Telomerase gene mutations are associated with cirrhosis formation. *Hepatology*. 2011; 53 (5): 1608—17.
- Morbitzer M., Herget T. Expression of gastrointestinal glutathione peroxidase is inversely correlated to the presence of hepatitis C virus subgenomic RNA in human liver cells. *C. J. Biol. Chem.* 2005; 280 (10): 8831—41.
- Zhang W., Cox A.G., Taylor E.W.Ph.D. Hepatitis C virus encodes a selenium-dependent glutathione peroxidase gene. *Medizinische Klinik*. 1999; 94 (3, Suppl.): 2—6.
- Webster D.P., Klenerman P., Collier J., Jeffery K. The development of new treatments for hepatitis C. *Lancet Infect. Dis.* 2010; 1: 123—5.

REFERENCES

- Gejvandova N.I., Jagoda A.V., Gudzovskaja D.A., Kostornaja I.V. Serum phospholipids, lipid peroxidation and antioxidant protection as additional non-invasive markers of activity of chronic hepatitis C. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012; 18 (6): 38—42. (in Russian)
- Parola M., Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J. Hepatol.* 2001; 35: 297—306.
- 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—84.
- Kaya S., Sьtzь R., 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; 40 (1—2): 55—61.
- Czeczot H., Ścibior D., Skrzycki M., Podsiad M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Acta Biochimica Polonica*. 2006; 53 (1): 237—41.
- Matyushin B.N., Loginov A.S., Tkachev V.D. Activity glutathione enzymes in liver biopsy in chronic hepatocyte injury. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1998; 4: 8—16. (in Russian)
- Levent G., Ali A., Ahmet A., Polat E.C., Aytaç Ç., Ayşe E., Ahmet S. Oxidative stress and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis C patients before and after pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin therapy. *J. Transl. Med.* 2006; 4:25. <http://www.translational-medicine.com/content/4/1/25>.
- Hartmann D., Srivastava U., Thaler M. et al. Telomerase gene mutations are associated with cirrhosis formation. *Hepatology*. 2011; 53 (5): 1608—17.
- Morbitzer M., Herget T. Expression of gastrointestinal glutathione peroxidase is inversely correlated to the presence of hepatitis C virus subgenomic RNA in human liver cells. *C. J. Biol. Chem.* 2005; 280 (10): 8831—41.
- Zhang W., Cox A.G., Taylor E.W.Ph.D. Hepatitis C virus encodes a selenium-dependent glutathione peroxidase gene. *Medizinische Klinik*. 1999; 94 (3, Suppl.): 2—6.
- Webster D.P., Klenerman P., Collier J., Jeffery K. The development of new treatments for hepatitis C. *Lancet Infect. Dis.* 2010; 1: 123—5.

Поступила 21.02.14

Received 21.02.14