

## ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ SOD2 (C47T, RS4880) И CAT (G262A, RS1001179) В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

**ГИНЯТУЛЛИН РИНАТ РАФИКОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-3381-3468, врач-инфекционист ГАУЗ «Рыбно-Слободская центральная районная больница» Минздрава Республики Татарстан, Рыбно-Слободский район, пгт Рыбная Слобода, ул. Сосновая, д. 6. e-mail: big2garin@gmail.com

**КРАВЧЕНКО ИРИНА ЭДУАРДОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-4408-7542, докт. мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49. e-mail: kravchencoie@mail.ru

**ГАЛЕЕВА НЕЛЛИ ВАСИЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-5080-6529, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: Nelli\_04@mail.ru

**ГИРФАНУТДИНОВА ЭНЖЕ РУСТЕМОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-9201-1000, ординатор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: severusts80@gmail.com

**Реферат. Введение.** Важным звеном патогенеза хронического гепатита С является нарушение баланса в оксидантной и антиоксидантной системах. Известно, что мутации в генах антиоксидантных ферментов могут приводить к изменению антиоксидантного потенциала. **Цель.** Определить корреляции полиморфных вариантов генов ферментов супероксиддисмутазы SOD2 (C47T, rs4880) и каталазы CAT (G262A, rs1001179) с активностью антиоксидантной системы и особенностями течения хронического гепатита С. **Материалы и методы.** Проведено исследование однонуклеотидных полиморфных вариантов генов антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы SOD2 (C47T) и каталазы CAT (G262A) у 100 пациентов хроническим гепатитом С (основная группа) и 64 здоровых лиц (контрольная группа). Исследование проведено путем анализа геномной ДНК из эпителия внутренней поверхности щеки с использованием диагностических реагентов «SNP-Скрин». В группе больных хроническим гепатитом С определены уровни ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, аланинаминотрансферазы и степень фиброза печени. Изучены корреляционные взаимосвязи между исследуемыми показателями. **Результаты и их обсуждение.** Распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов каталазы CAT (G262A) и супероксиддисмутазы SOD2 (C47T) в группе здоровых лиц и группе больных хроническим гепатитом С ( $p > 0,05$ ) не имело значимых различий ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует об отсутствии влияния изучаемых вариантов генов на риск инфицирования вирусом гепатита С. В тоже время выявлены статистически значимые взаимосвязи полиморфизмов генов SOD2 (C47T) и CAT (G262A) с развитием хронического гепатита С. У пациентов, имеющих аллель G (генотипы GG и GA) CAT (G262A), регистрировался значимо низкий уровень фермента каталазы, высокий уровень аланинаминотрансферазы и высокая степень фиброза F3-F4 (коэффициент корреляции =  $-0,88^*$ ,  $p < 0,01$ ). У пациентов с генотипом CC SOD2 (C47T) установлена сильная корреляционная связь с активностью супероксиддисмутазы в сыворотке крови, выраженностью синдрома цитолиза (повышение аланинаминотрансферазы) и степенью фиброза печени (коэффициент корреляции =  $+0,70$ ;  $p < 0,01$ ). **Заключение.** При инфицировании организма вирусом гепатита С полиморфные варианты генов ферментов антиоксидантной системы SOD2 (C47T) и CAT (G262A) являются факторами риска прогрессирования хронического гепатита С, влияя на активность ферментов каталазы и супероксиддисмутазы, развитие синдрома цитолиза, определяя возможность формирования фиброза печени. **Ключевые слова:** хронический гепатит С, антиоксидантная система, генетический полиморфизм, каталаза, супероксиддисмутазы, фиброз печени.

**Для ссылки:** Гинятуллин Р.Р., Кравченко И.Э., Галеева Н.В., Гирфанутдинова Э.Р. Полиморфизмы генов ферментов антиоксидантной системы SOD2 (C47T, rs4880) и CAT (G262A, rs1001179) в патогенезе хронического гепатита С // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16(1). – С.20-27.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(1).20-27.

## POLYMORPHISMS OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM ENZYMES SOD2 (C47T, RS4880) AND CAT (G262A, RS1001179) IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC HEPATITIS C

**GINYATULLIN RINAT R.**, ORCID ID: 0000-0002-3381-3468, Infectious disease doctor, Rybno-Slobodskaya Central Regional Hospital, Russia, Rybnaya Sloboda district, set. Rybnay Sloboda, 6 Sosnovaya St, tel. +7 (843) 61-22-162 E-mail: big2garin@gmail.com

**KRAVCHENKO IRINA E.**, ORCID ID: 0000-0003-4408-7542, D. Med. Sci., professor of the Department of Infectious Diseases Kazan State Medical University, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7 (843) 268-80-72 e-mail: kravchencoie@mail.ru

**GALEEVA NELLI V.**, ORCID ID: 0000-0001-5080-6529, C. Med Sci, assistant professor of the Department of Infectious Diseases Kazan State Medical University, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7 (843) 268-80-72, e-mail: nelli\_04@mail.ru

**GIRFANUTDINOVA ENZHE R.**, ORCID ID: 0000-0002-9201-1000, Resident of the of the Department of Infectious Diseases Kazan State Medical University, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7 (843) 268-80-72. E-mail: severusts80@gmail.com

**Abstract. Introduction.** An important component in the pathogenesis of chronic hepatitis C is the imbalance in oxidant and antioxidant systems. It is known that mutations in genes of antioxidant enzymes can lead to changes in antioxidant potential. **Aim.** To determine correlations of polymorphic variants of SOD2 (C47T, rs4880), CAT (G262A, rs1001179)

superoxide dismutase and catalase genes with antioxidant system activity and features of clinical course of chronic hepatitis C. **Material and Methods.** The study of single nucleotide variants of genes of antioxidant enzymes of superoxide dismutase SOD2 (C47T) and catalase CAT (G262A) was undertaken in 90 patients with chronic hepatitis C and 64 healthy controls. Genomic deoxyribonucleic acid from the epithelium of the inner surface of the cheek using 'SNP-screen' diagnostic reagents was analysed. The levels of superoxide dismutase, catalase, alanine aminotransferase enzymes and degree of liver fibrosis were determined in the group of chronic hepatitis C patients. Correlations between investigated indexes were studied. **Results and discussion.** The distribution of alleles and genotypes of single nucleotide variants of catalase CAT (G262A) and superoxide dismutase SOD2 (C47T) genes among healthy subjects and chronic hepatitis C patients ( $p>0,05$ ) had no significant difference ( $p>0,05$ ), which testified to absence of influence of the studied gene variants on the risk of hepatitis C virus infection. We revealed statistically significant correlation of single-nucleotide variants of SOD2 (C47T) and CAT (G262A) genes with the development of chronic hepatitis C. Patients having G allele (genotypes GG and GA) of CAT (G262A) single nucleotide variants had low level of catalase enzyme, high level of alanine aminotransferase and high degree of F3-F4 fibrosis (correlation coefficient =  $-0,88^*$ ,  $p<0,01$ ). In patients with CC genotype SOD2 (C47T) a strong correlation with serum superoxide dismutase activity, severity of cytolysis syndrome (increased alanine aminotransferase) and degree of liver fibrosis (correlation coefficient =  $+0,70$ ;  $p<0,01$ ) was established. **Conclusion.** In infection with hepatitis C virus polymorphic variants of SOD2 (C47T) and CAT (G262A) antioxidant system enzyme genes are the risk factors of hepatitis C progression, influencing catalase and superoxide dismutase enzyme activity, cytolysis syndrome development, determining liver fibrosis formation.

**Key words:** chronic hepatitis C, antioxidant system, genetic polymorphism, catalase, superoxide dismutase, liver fibrosis.

**For reference.** Ginyatullin RR, Kravchenko IE, Galeeva NV, Girfanutdinova ER. Polymorphisms of the antioxidant system enzymes SOD2 (C47T, rs4880) and CAT (G262A, rs1001179) in the pathogenesis of chronic hepatitis C. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(1): 20-27. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(1).20-27.

**Введение.** Хронический вирусный гепатит С (ХГС) относится к важным медико-социальным проблемам системы здравоохранения во всех странах мира, что определяется неуклонным увеличением его распространенности и неблагоприятными исходами, такими как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, приводящими к повышению смертности населения. Ввиду многофакторности развития ХГС многие механизмы, влияющие на тяжесть и характер течения заболевания в полной мере до настоящего времени не раскрыты [1, 2, 3].

Одним из ведущих механизмов патогенеза ХГС является нарушение баланса в оксидантной и антиоксидантной системах [4, 5, 6]. Установлено, что по мере прогрессирования заболевания от хронического гепатита к циррозу печени усиливаются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне снижения активности антиоксидантной системы (АОС) [7].

Известно, что активность АОС генетически детерминирована, и уровень антиоксидантных ферментов в организме регулируют соответствующие гены. Мутации в генах антиоксидантных ферментов могут влиять на активность, стабильность и другие свойства ферментов, приводя к изменению антиоксидантного потенциала, а также определять индивидуальную чувствительность организма к повреждающему действию прооксидантов внешней среды [8, 9].

Основными ферментами разрушения активных форм кислорода являются супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза (CAT), уровень которых в организме определяется экспрессией генов [10, 11, 12, 13]. SOD представляет собой группу металлоферментов, катализирующих реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов, CAT – осуществляет гетеролитическое расщепление O–O-связи в перекиси водорода. Установлено, что мутации в генах ферментов АОС приводят к изменению антиоксидантного потенциала, а однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов SOD и CAT увеличивают риски развития различных болезней, в том числе и инфекционного генеза [8, 9, 14, 15, 16, 17]. До настоящего времени не решена проблема прогнозирования течения хронического ге-

патита С, что явилось основанием для изучения роли полиморфизмов генов антиоксидантной системы в патогенезе данного заболевания.

**Цель.** Определить корреляции полиморфных вариантов генов ферментов супероксиддисмутазы SOD2 (C47T, rs4880) и каталазы CAT (G262A, rs1001179) с активностью антиоксидантной системы и особенностями течения хронического гепатита С.

**Материалы и методы.** Проведено исследование полиморфных вариантов генов ферментов АОС супероксиддисмутазы SOD2 (rs4880, C47T) и каталазы CAT (rs1001179, G262A) в 2-х группах пациентов. В первую (основную) группу вошли 100 больных с установленным диагнозом ХГС в возрасте от 25 до 66 лет ( $41,42\pm 9,45$  года), женщины составили 43%, а мужчин 57%,  $p>0,05$ . Средний возраст мужчин  $43\pm 1,17$  года, женщин  $40\pm 1,5$  лет,  $p>0,05$ . Этиологический диагноз устанавливался согласно СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» на основании определения в сыворотке крови серологических маркеров вируса гепатита С (HCV) и рибонуклеиновой кислоты (РНК) HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [18].

Длительность инфицирования HCV составила от 2 лет до 31 года ( $13,7\pm 0,65$  лет). Оценка степени фиброза печени (ФП) проведена на ультразвуковом аппарате «FibroScan» (Франция) у 100% пациентов и показала наличие стадии фиброза F0-1 – у 50 (50%) больных, F2 – у 10 (10%), F3 – 13 (13%), F4 – 27 (27%). В группу контроля вошли 64 здоровых лиц (женщин 50% и мужчин 50%) в возрасте от 25 до 66 лет ( $41,96\pm 1,35$  лет), у которых отсутствовали маркеры вирусных гепатитов и не установлено других заболеваний гепатобилиарной системы. Исследуемые группы сопоставимы по возрасту и полу,  $p>0,05$ . Проводимые исследования прошли одобрение через этический комитет ФГБОУ ВО Казанского ГМУ МЗ РФ. Участники исследования дали информированное согласие на проведение исследования. Выборка сформирована из смешанной популяции Республики Татарстан. Исследования проводили на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВПО Казанский ГМУ МЗ РФ.

Геномная дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) выделялась из эпителия внутренней поверхности щеки путем забора материала с помощью зонда. В извлеченной ДНК определяли однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов ферментов супероксиддисмутазы SOD2 (C47T, rs4880) и каталазы CAT (G262A, rs1001179). Определение ОНП проводили с использованием аллель-специфической ПЦР «SNP-Скрин» компании «Синтол» с детекцией продуктов в режиме Real Time на амплификаторе «CFX-96» Bio-Rad Laboratories, Inc. (США).

Определение активности фермента супероксиддисмутазы проводили по методике Е.Е. Дубининой и соавт., основанной на оценке степени торможения восстановления нитросинего тетразолия SOD плазмы крови в присутствии никотинамидадениндинуклеотида восстановленного (НАД. Н) [19]. Определение каталазы в цельной крови проводилось методом Королюка М.А. и соавт., основанном на фотометрической регистрации комплексных соединений молибдата аммония с неразложившейся перекисью водорода [20]. В рамках биохимического анализа крови определяли уровень фермента аланинаминотрансферазы (ALT), вырабатываемого гепатоцитами, и являющегося специфическим маркером воспалительного процесса ткани печени.

Статистическая значимость различий распределения генотипов в исследуемых группах осуществлялась с помощью определения отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ). Использованы параметрические методы оценки результатов: вычисление средней арифметической (M) и средней ошибки (m). Для оценки значимости корреляционных связей применяли параметрический коэффициент корреляции (КК) Пирсона. Вычисления выполнялись с использованием программного обеспечения IBM SPSS 22 и онлайн ресурса SNPstat. Все нижеследующие выводы и положения базируются на результатах статистического анализа с подтверждением надежности  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Для определения связей однонуклеотидных полиморфизмов генов ферментов АОС и развития ХГС выполнен анализ распределения частот аллелей и генотипов генов ферментов SOD2 (C47T, rs4880) и CAT (G262A, rs1001179) у 100 больных ХГС и 64 здоровых лиц. У больных хроническим гепатитом С определены уровни ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, аланинаминотрансферазы в сыворотке крови, степень фиброза печени и исследованы корреляционные взаимосвязи с вариантами генов ферментов АОС.

Сравнительный анализ по ОНП SOD2 (C47T) между основной группой (больные ХГС) и контрольной группой (здоровые лица) не выявил статистически значимые различия в распределении аллелей и генотипов,  $p > 0,05$  (табл. 1). Также не установлено достоверных различий в распределении аллелей и генотипов по ОНП CAT (G262A) между исследуемыми группами ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, не установлено влияние ОНП генов ферментов АОС SOD2 (C47T) и CAT (G262A) на риск инфицирования вирусом гепатита С.

Проведен сравнительный анализ активности ферментов супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (CAT) и аланинаминотрансферазы (ALT) в группах больных ХГС и здоровых лиц (рис. 1).

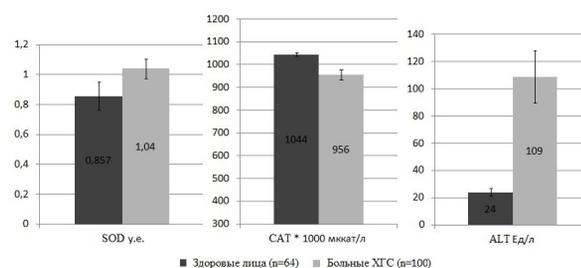


Рис. 1. Анализ активности ферментов аланинаминотрансферазы, каталазы и супероксиддисмутазы в группах здоровых лиц и больных ХГС. Среднее значение и стандартная ошибка среднего ( $M \pm 2m$ ) уровня SOD (у.е.), CAT (\*103 мккат/л) и ALT (Ед/л).

Fig 1. Analysis of the activity of enzymes alanine aminotransferase, catalase and superoxide dismutase in groups of healthy individuals and patients with CHC. Mean value and standard error of the mean ( $M \pm 2m$ ) levels of SOD (c.u.), CAT (\*103  $\mu\text{kat/l}$ ) and ALT (U/l).

Уровень SOD у пациентов с ХГС ( $1,04 \pm 0,03$  у.е.) был значимо выше показателя в группе здоровых лиц ( $0,85 \pm 0,04$  у.е.,  $p < 0,001$ ). В тоже время уровень CAT ( $956,3 \pm 10,8 * 103$  мккат/л,  $p < 0,01$ ) в основной группе был ниже, чем в контрольной группе ( $1044,45 \pm 4,15 * 103$  мккат/л,  $p < 0,001$ ).

Установлен высокий уровень фермента ALT у пациентов основной группы ( $108,9 \pm 9,78$  Ед/л) по сравнению с группой контроля ( $23,6 \pm 1,47$  Ед/л),  $p < 0,001$ . Выявлена прямая корреляционная связь активности ALT с уровнем супероксиддисмутазы ( $КК = 0,45$ ,  $p < 0,0001$ ) и обратная – с уровнем каталазы ( $КК = -0,77$ ,  $p < 0,0001$ ).

Определены корреляционные взаимосвязи ОНП SOD2 (C47T) и CAT (G262A) с активностью ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, аланинаминотрансферазы и степенью ФП у больных с ХГС (табл. 2).

Исследование ОНП SOD2 (C47T) показало, что гетерозиготный вариант СТ SOD2 (C47T) имели 56 (56%) пациентов с ХГС, дикий тип СС SOD2 (C47T) - 18 (18%), мутантный тип ТТ - 26 (26%) пациентов.

В группе пациентов с гетерозиготным вариантом СТ SOD2 (C47T) установлена прямая средняя корреляционная связь между уровнем SOD ( $1,05 \pm 0,04$  у.е.) и ALT ( $113,66 \pm 14,83$  Ед/л),  $КК = 0,34$ ;  $p = 0,014^*$  и слабая прямая корреляция между SOD и уровнем фиброза ( $9,92 \pm 1,13$  кПа),  $КК = 0,06$ ;  $p = 0,63$ .

В группе пациентов, имеющих дикий тип СС SOD2 (C47T), выявлена прямая сильная корреляционная связь между уровнем SOD ( $1,09 \pm 0,06$  у.е.) и ALT ( $111,26 \pm 20,53$  Ед/л),  $КК = 0,74$ ;  $p = 0,0014^*$ , а также прямая сильная корреляция между SOD и ФП ( $12,6 \pm 2,82$  кПа),  $КК = 0,7$ ;  $p = 0,003^*$ .

У пациентов с мутантным типом ТТ SOD2 (C47T, rs4880) определена прямая сильная корреляционная связь между уровнем SOD ( $0,97 \pm 0,06$  у.е.) и ALT ( $97,62 \pm 14,2$  Ед/л),  $КК = 0,74$ ;  $p = 0,017^*$  и средняя прямая кор-

Анализ частот аллелей и генотипов ОНП SOD2 (C47T) и CAT (G262A)  
у больных ХГС и здоровых лиц

Analysis of allele and genotype frequencies of SOD2 (C47T) and CAT (G262A)  
SNPs in HCV patients and healthy individuals

Показатели	Генотип/ Аллель	Здоровые (n= 64/40 %)	Больные ХГС (n= 100/60 %)	ОШ (95% ДИ)	P
SOD2 (rs4880, C47T)					
Генотипы	ТТ	15 (23,4%)	26 (26%)	1.00	0,35
	СТ	31 (48,4%)	56 (56%)	0.99 (0.42-2.31)	
	СС	18 (28,1%)	18 (18%)	0.54 (0.20-1.47)	
Аллель - Т	ТТ	15 (23,4%)	26 (26%)	1.00	0,64
	СТ+СС	49 (76,6%)	74 (74%)	0.82 (0.37-1.85)	
Аллель - С	СТ+ТТ	46 (71,9%)	82 (82%)	1.8 (0.25-1.22)	0,15
	СС	18 (28,1%)	18 (18%)	1.00	
CAT (rs1001179, G262A)					
Генотипы	GG	25 (39,6%)	37 (37%)	1.00	0,99
	GA	23 (48,4%)	51 (51%)	1.03 (0.49-2.18)	
	AA	8 (12%)	12 (12%)	1.06 (0.34-3.26)	
Аллель - А	GG	25 (39,6%)	37 (37%)	1.00	0,92
	AA+GA	39 (60,4%)	63 (63%)	1.04 (0.51-2.12)	
Аллель - G	GG+GA	56 (88%)	88 (88%)	1.00	0,95
	AA	8 (12%)	12 (12%)	1.04 (0.36-2.96)	

Примечание: ОШ (отношение шансов), ДИ (доверительный интервал), p - значения достоверности: \*-p<0,05; \*\*-p<0,01; \*\*\*-p<0,001.

Note: OR (odds ratio), CI (confidence interval), p - significance values: \*-p<0,05; \*\*- p<0,01; \*\*\*- p<0,001.

реляция между SOD и фиброзом печени (12,1±2,24 кПа), КК=0,38; p=0,06.

Исследование взаимосвязей на уровне аллелей показало, что у больных ХГС с аллелью Т (генотипы ТТ+СТ SOD2 (C47T)) имеется прямая средняя корреляционная связь между уровнем SOD и ALT (КК=0,40; p=0,0003\*) и слабая прямая корреляционная связь между уровнем SOD и степенью ФП (КК=0,17; p=0,13). У пациентов с аллелью С (генотипы СС+СТ SOD2 (C47T, rs4880)) также установлена средняя корреляция между SOD и ALT (КК=0,40; p=0,0006\*) и слабая прямая корреляция между SOD и степенью фиброза (КК=0,21; p=0,077).

Результаты исследования показали статистически значимые взаимосвязи ОНП SOD2 (C47T, rs4880) с развитием ХГС. Наиболее высокий риск прогрессирования ХГС определен у 18% пациентов, имеющих дикий генотип СС, при котором установлены сильные прямые корреляционные связи уровня фермента SOD с активностью ALT и степенью ФП. У 26% пациентов, имеющих мутантный генотип ТТ, установлена прямая сильная корреляция между уровнем SOD и активностью ALT. В тоже время не установлено статистически значимых взаимосвязей генотипов и аллелей ОНП SOD2 (C47T) со степенью ФП (p>0,05).

Исследование ОНП CAT (G262A) в группе больных ХГС показало преобладание гетерозиготного варианта GA - у 51 (51%) пациентов, наличие дикого генотипа GG - у 37 (37%), мутантного AA - у 12 (12%) пациентов. В группе пациентов, имеющих гетерозиготный вариант GA CAT (G262A), установлена сильная от-

рицательная корреляционная связь между уровнем CAT (965,89±16,15\*103 мккат/л) и ALT (99,39±10,47 Ед/л), КК= -0,70; p=0,0001\*, а также средняя отрицательная корреляция между уровнем CAT и степенью ФП (11,8±1,7 кПа), КК= -0,34; p=0,02\*.

У пациентов с диким типом GG CAT (G262A) выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между уровнем CAT (933,85±17,6\*103 мккат/л) и ALT (123,18±21,14 Ед/л), КК= -0,88; p=0,0001\*, и слабая отрицательная корреляция между CAT и степенью ФП (11,31±1,21 кПа), КК= -0,29; p=0,09.

Пациенты с мутантным генотипом AA CAT (G262A, rs1001179) имели среднюю отрицательную корреляцию между уровнем CAT (983,51±18,95 \*103 мккат/л) и ALT (106,54±22,5 Ед/л), КК= -0,66; p=0,02, и слабую отрицательную связь между уровнем CAT и ФП (6,34±0,52 кПа), КК= -0,013; p=0,96.

Исследование взаимосвязей на уровне аллелей показало, что у больных ХГС с аллелью G (генотипы GG+GA CAT (G262A)) имеется сильная отрицательная корреляционная связь между уровнем CAT и выраженностью синдрома цитолиза по данным ALT (КК= -0,78; p=0,0001\*) и отрицательная средняя корреляция между уровнем CAT и степенью фиброза печени (КК=0,34; p=0,019\*).

У пациентов, имеющих аллель А (AA+GA), между уровнем ферментов CAT и ALT имеется сильная отрицательная корреляционная связь (КК= -0,7; p=0,0001\*) и средняя отрицательная корреляция между уровнем CAT и уровнем ФП (КК= -0,36; p=0,019\*).

Анализ взаимосвязей ОНП SOD2 (C47T) и CAT (G262A) с активностью ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, аланинаминотрансферазы и степенью фиброза печени у больных хроническим гепатитом С

Quantitative assessment of the role of different levels of cholesterol and TG and their joint manifestation in the formation of mono- and polymorbidity of CVD, AH and T2DM

Генотипы и аллели		SOD (y.e.) CAT (мккат/л)	ALT (Ед/л)	Фиброз печени (кПа)	КК (1 - 2)	КК (1 - 3)
		1	2	3		
ОНП SOD2 (C47T)						
Генотип	ТТ n=26 (26%)	0,97±0,06	97,62±14,28	12,1±2,24	+0,74*	+0,38
	СТ n=56 (56%)	1,05±0,04	113,66±14,83	9,92±1,13	+0,34*	+0,06
	СС n=18 (18%)	1,09±0,06	111,26±20,53	12,6±2,82	+0,74**	+0,7**
Аллель-С	СС n=18 (18%)	1,09±0,06	111,26±20,53	12,6±2,82	+0,74**	+0,7**
	СТ+ТТ n=82 (82%)	1,02±0,03	108,53±11,04	10,63±1,05	0,4	0,17
Аллель-Т	СТ+СС 74 (74%)	1,064±0,03	113,12±12,3	10,53±1,08	0,4	0,21
	ТТ n=26 (26%)	0,97±0,06	97,62±14,28	12,1±2,24	+0,74**	+0,38
ОНП CAT (G262A)						
Генотип	GG n=37 (37%)	933,85±17,6	123,18±21,14	11,31±1,21	-0,88***	-0,29
	GA n=51 (51%)	965,89±16,15	99,39±10,47	11,80±1,70	-0,7**	-0,34
	AA n=12 (12%)	983,51±18,95	106,54±22,5	6,34±0,52	-0,66	-0,013
Аллель-А	GG n=37 (37%)	933,85±17,6	123,18±21,14	11,31±1,21	-0,88***	-0,29
	AA+GA n=63 (63%)	969,29±13,51	100,77±9,42	10,75±1,40	-0,7**	-0,36
Аллель-С	GG+GA n=88 (88%)	952,51±12,0	109,32±10,73	11,6±1,1	-0,78**	-0,34
	AA n=12 (12%)	983,51±18,95	106,54±22,5	6,34±0,52	-0,66*	-0,013

Примечание. Степень фиброза (кПа): F0<5,8; F1- 5,9-7,2; F2 – 7,2-9,5; F3- 9,5-12,5; F4>12,5. КК – коэффициент корреляции Пирсона. Степень корреляционной связи: слабая - 0±0,29; средняя - 0,3±0,69; сильная - 0,7±1. p - значения достоверности: \*-p<0,05; \*\*- p<0,01; \*\*\*- p<0,001.

Note. Fibrosis degree (kPa): F0<5.8; F1- 5.9-7.2; F2 - 7.2-9.5; F3- 9.5-12.5; F4>12.5. CC is Pearson's correlation coefficient. Correlation degree: weak - 0±0,29; average - 0,3±0,69; strong - 0,7±1. p - significance values: \*-p<0,05; \*\*- p<0,01; \*\*\*- p<0,001.

Проведенный анализ выявил статистически значимые взаимосвязи ОНП CAT (G262A, rs1001179) с развитием ХГС. Высокий риск развития ХГС установлен у 88% пациентов, имеющих аллель G (гетерозиготный генотип GA и дикий GG), при котором установлена сильная обратная корреляция уровня CAT с активностью ALT и средняя обратная корреляция со степенью фиброза печени.

В группе обследуемых больных ХГС значения степени фиброза печени составили 3 - 48,8 кПа (в среднем 10,88±0,98 кПа). При этом у пациентов с генотипом AA ОНП CAT (rs1001179, G262A) среднее значение степени фиброза 6,2±0,5 кПа соответствовало F1 (ОШ = -1.42, 95% ДИ = (-2.28 - -0,55, p<0,001), (табл. 3).

Более выраженная степень ФП (11,3±1,17, p=0,0047), соответствующая F3-4, установлена у па-

циентов с генотипами GG и GA (ОШ = -0.67, 95% ДИ = (-1.25 - -0.08, p<0,001).

Таким образом, исследование генетических особенностей антиоксидантной системы у больных ХГС и статистическая оценка частот генотипов исследуемых ДНК-локусов ОНП генов SOD2 (rs4880, C47T) и CAT (rs1001179, G262A) позволили выявить взаимосвязи с развитием и особенностями течения заболевания.

Распределение аллелей и генотипов ОНП CAT (G262A) и ОНП SOD2 (C47T) в контрольной и основной группах не имело значимых различий (p>0,05), что свидетельствует об отсутствии влияния изучаемых генетических полиморфизмов на риск инфицирования вирусом гепатита С. Однако выявлена вовлеченность полиморфизма гена CAT (G262A, rs1001179) антиоксидантной системы в развитие хронического гепатита С: определены значимые взаимосвязи ОНП

**Корреляционные взаимосвязи генотипов и аллелей ОНП CAT (G262A) и SOD2 (C47T) и степени фиброза печени при хроническом гепатите С**

**Correlations of genotypes and alleles of SNP CAT (G262A) and SOD2 (C47T) and the degree of liver fibrosis in chronic hepatitis C**

Генотипы и аллели		Кол-во пациентов n=100	Степень фиброза (кПа)	ОШ (95% ДИ)	P
		1	2	3	
ОНП SOD2 (C47T)					
Генотип	ТТ	26	12,1 ± 0,97	0.00	0,85
	СТ	56	9,9 ± 1,05	0.13 (-0.52 - -0.77)	
	СС	18	12,6 ± 1,09	0.24 (-0.60 - -1.08)	
Аллель-Т	ТТ	26	12,1 ± 0,97	0.00	0,62
	СТ+СС	74	10,62 ± 1,14	0.15 (-0.46 - -0.77)	
Аллель-С	СТ+ТТ	82	10,6 ± 1,02 0	0.00	0,67
		18	12,6 ± 1,09	0.16 (-0.56 - -0.87)	
ОНП CAT (G262A)					
Генотип	GG	37	11,3 ± 1,17	0.00	0,0047**
	GA	51	11,1 ± 1,74	-0.67 (-1.25 - -0.08)	
	AA	12	6,2 ± 0,5	-1.42 (-2.28 - -0.55)	
Аллель-А	GG	37	11,3 ± 1,17	0.00	0,31
	AA+GA	63	10,62 ± 1,14	-0.82 (-1.39 - -0.26)	
Аллель-Г	GG+GA	88	11,6 ± 1,10	0.00	0,015*
	AA	12	6,2 ± 0,5	-1.04 (-1.86 - -0.22)	

*Примечание.* Степень фиброза (кПа): F0<5,8; F1- 5,9-7,2; F2 – 7,2-9,5; F3- 9,5-12,5; F4>12,5. ОШ (отношение шансов), ДИ (доверительный интервал); p - значения достоверности: \*-p<0,05; \*\*- p<0,01;\*\*\*- p<0,001.

*Note.* Fibrosis degree (kPa): F0<5.8; F1- 5.9-7.2; F2 - 7.2-9.5; F3- 9.5-12.5; F4>12.5. OR (odds ratio), CI (confidence interval); p - significance values: \*-p<0,05; \*\*- p<0,01;\*\*\*- p<0,001.

CAT (G262A) аллель G (генотипы GG, GA) с низким уровнем фермента каталазы, выраженностью синдрома цитолиза по данным ALT и высокой степенью фиброза печени F3-F4 (KK= -0,88\*, p<0,01).

В тоже время у 12% пациентов, имеющих аллель А (генотип AA) ОНП CAT (G262A), выявлена средняя отрицательная корреляция между уровнем каталазы и ALT и регистрировалась, преимущественно, низкая степень ФП (F1-F2). Следовательно, пациенты с аллелем G и генотипом GG, GA ОНП CAT (G262A) имеют значимо более высокий риск прогрессирования фиброза печени по сравнению с пациентами с генотипом AA, что согласуется с результатами исследований, в которых выявлены статистически значимые различия встречаемости доминантного генотипа GG и аллеля G гена CAT (G262A) между группами с медленным и быстрым темпом прогрессирования ХГС [21].

Полученные результаты также согласуются с исследованиями Булатовой И.А. [7], Goth L [22] и Forsberg L. [23], в которых показаны, что аллельные варианты в генах, кодирующих каталазу, могут приводить к снижению ее ферментативной активности, нарушению детоксикации АФК, усилению окислительного стресса, вызывающего повреждение клеток.

Результаты исследования ОНП генов SOD2 (C47T) антиоксидантной системы показали наиболее высокий риск развития ХГС у 18% пациентов, имеющих дикий генотип CC, при котором установлены сильные прямые корреляционные связи с высоким уровнем

фермента SOD, выраженностью синдрома цитолиза (повышение ALT) и степенью фиброза печени (KK= +0,70; p<0,01). У 26% пациентов, имеющих мутантный генотип ТТ, определена сильная прямая корреляция только между уровнями SOD и ALT.

Аналогичные результаты представлены в исследовании Семеновой Н.А и др., показывающем, что наличие аллеля Val полиморфизма Ala16Val гена SOD2 усиливает предрасположенность к заболеванию ХГС [21].

Известно, что гепатотропные вирусы оказывают прямое токсическое действие на гепатоциты, вызывают иммуноопосредованное повреждение ткани печени и провоцируют оксидативный стресс, тем самым усиливая процессы ПОЛ, которые, по мнению некоторых авторов, могут усиливать фиброгенез печени [24, 25, 26]. Результатом действия ОНП генов ферментов каталазы и супероксиддисмутазы является снижение активности АОС и, как следствие, повышенная окислительная активность сыворотки крови [7, 27, 28]. По данным Кривцова А.В. и Улитиной П.В., уровень активности каталазы в сыворотке крови имеет обратную коррелятивную связь с наличием полиморфного варианта гена каталазы CAT. Определение кандидатных генов у пациентов с ХГС дает возможность предсказать изменение активности ферментов АОС и ферментов, характеризующих токсическое поражение печени, а следовательно, прогнозировать течение ХГС у этих больных [29].

Таким образом, генетическую основу в патогенезе ХГС могут составлять сложные взаимодействия между ОНП генов CAT (G262A) и SOD2 (C47T), определяющие активность антиоксидантных процессов и, соответственно, активность свободно радикальных процессов, что является одним из ведущих механизмов развития заболевания.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии влияния исследуемых ОНП генов ферментов антиоксидантной системы SOD2 (rs4880, C47T) и CAT (rs1001179, G262A) на риск инфицирования вирусом гепатита С. При инфицировании организма вирусом гепатита С полиморфные варианты генов ферментов антиоксидантной системы SOD2 (C47T) и CAT (G262A) являются факторами риска прогрессирования хронического гепатита С, влияя на активность ферментов каталазы и супероксиддисмутазы, развитие синдрома цитолиза, определяя возможность формирования фиброза печени.

Соответственно, определение полиморфизмов генов антиоксидантной системы CAT (rs1001179, G262A) и SOD2 (C47T, rs4880) у пациентов с хроническим гепатитом С может использоваться для прогнозирования течения заболевания и определения тактики лечения.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А. и др. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра // *Терапевтический архив*. - 2015. - №87 (11). - С.5-10. [Chulanov VP, Pimenov NN, Mamonova NA, et al. Chronicheskii gepatit C kak problema zdravookhraneniya Rossii segodnya i zavtra [Chronic hepatitis C as problem of health care of Russia today and tomorrow]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 2015; 87 (11): 5–10. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201587115-10
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of agespecific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57 (4): 1333-1342. DOI: 10.1002/hep.26141
3. World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1> (WHO, 2017)
4. Aripkhodjaeva GZ. The State of the Antioxidant System in Chronic Hepatitis C. *International Journal of BioMedicine*. 2014; 4(2): 79-81
5. Fujinaga H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, et al. Hepatocarcinogenesis in hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species. *Oncology*. 2011; 81 Suppl 1: 11-17. DOI: 10.1159/000333253
6. Choi J, James JH. Mechanisms of liver injury III Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2006 May; 290 (5): 847-851. DOI: 10.1152/ajpgi.00522.2005
7. Булатова И.А., Третьякова Ю.И., Щёколов В.В., и др. Полиморфизм гена каталазы (rs1001179) и оксидативный стресс у больных хроническим гепатитом С и язвенным колитом // *Терапевтический архив*. - 2015. - № 87 (2). - С.49-53. [Bulatova IA, Tretyakova YI, Shchekotov VV, et al. Polimorfizm gena katalazy (rs1001179) i oksidativnyy stress u bol'nykh khronicheskim gepatitom C i yazvennym kolitom [Catalase gene rs1001179 polymorphism and oxidative stress in patients with chronic hepatitis C and ulcerative colitis]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 2015; 87 (2), 49–53. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201587249-53
8. Forsberg L, Lyrenäs L, Faire U, Morgenstern R. A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. *Free Radical Biology and Medicine*. 2001 Mar 1; 30 (5):500-505. DOI: 10.1016/S0891-5849(00)00487-1
9. Kang D, Lee KM, Park SK et al. Functional Variant of Manganese Superoxide Dismutase (SOD2 V16A) Polymorphism Is Associated with Prostate Cancer Risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2007; 16 (8): 1581–1586. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-07-0160
10. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*. 2018; May; 54 (4): 287–293. DOI: 10.1016/j.ajme.2017.09.001
11. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015; Jun 5;97: 55-74. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040
12. Aguilar TAF, Navarro BCH, Pérez JAM. Endogenous Antioxidants: a Review of their Role in Oxidative Stress. A Master Regulator of Oxidative Stress – The Transcription Factor Nrf2. 2016; 210. DOI: 10.5772/65715
13. Anderson WF, Akin DE. Structural and chemical properties of grass lignocelluloses related to conversion for biofuels. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*. 2008; May; 35 (5): 355-366. DOI: 10.1007/s10295-007-0291-8
14. Garcia YM, Barwinska-Sendra A, Tarrant E, et al. A Superoxide Dismutase Capable of Functioning with Iron or Manganese Promotes the Resistance of *Staphylococcus aureus* to Calprotectin and Nutritional Immunity. *PLOS Pathogens*. 2017; 13 (1): e1006125. DOI:10.1371/journal.ppat.1006125
15. Giridharan VV, Simoes LR, Dagostin VS, et al. Temporal changes of oxidative stress markers in *Escherichia coli* K1-induced experimental meningitis in a neonatal rat model. *Neuroscience Letters*. 2017; 653: 288–295. DOI:10.1016/j.neulet.2017.06.002

16. Mittra B, Laranjeira-Silva MF, Miguel DC, et al. The iron-dependent mitochondrial superoxide dismutase SODA promotes *Leishmania* virulence. *The Journal of Biological Chemistry*. 2017; 292 (29): 12324–12333. DOI:10.1074/jbc.M116.772624
17. Emene ChP, Kravchenko IE, Zamergrad MV, Rizvanov AA. The Group A Streptococcus (GAS) and Oxidative Stress Interaction. *BioNanoScience*. 2017; 7 (1): 233-236. DOI: 10.1007/s12668-016-0327-5
18. Постановление главного санитарного врача Российской Федерации Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» от 22.10.2013 N 58. [Postanovleniye glavnogo sanitarnogo vracha Rossiyskoy Federatsii Ob utverzhenii sanitarno-epidemiologicheskikh pravil SP 3.1.3112-13 «Profilaktika virusnogo gepatita C» ot 22.10.2013 N 58 [Resolution chief sanitary doctor of the Russian Federation On approval of the sanitary - epidemiological rules SP 3.1.3112-13 «Prevention of viral hepatitis C» from October 22, 2013 No. 58]. (in Russ.).
19. Дубинина Е.Е., Ефимова Л.Ф. Сафронова Л.Н., Геранимус А.Л. Сравнительный анализ активности супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов и цельной крови у новорожденных детей при хронической гипоксии // Лабораторное дело. - 1993. - № 8. - С.16–19. [Dubinina EE, Efimova LF, Safronova LN, Geranimus AL. Sravnitel'nyy analiz aktivnosti superoksiddismutazy i katalazy eritrotsitov i tsel'noy krovi u novorozhdennykh detey pri khronicheskoy gipoksii [Comparative analysis of the activity of superoxide dismutase and catalase of erythrocytes and whole blood in newborns with chronic hypoxia] *Laboratornoe delo* [Laboratory business]. 1993; 8: 16–19. (in Russ.).]
20. Безручко Н. В., Рубцов Г. К., Ганяева Н. Б., и др. Каталаза биологических сред организма человека и ее клинико-биохимическое значение в оценке эндотоксикоза // Вестник ТГПУ. - 2012. - № 7 (122). - С.94-98. [Besruchko NV, Rubtsov GK, Ganaeva NB, et al. Katalaza biologicheskikh sred organizma cheloveka i yeye kliniko-biokhimicheskoye znacheniye v otsenke endotoksikoza [Catalase of biological environments of the human body and its clinical biochemical value in endotoxemic estimation]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. [Bulletin of Tomsk State Pedagogical University]. 2012; 7 (122): 94-98. (in Russ.).]
21. Семёнова Н.А., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., и др. Функциональная значимость полиморфизма генов ApoE и SOD2 в формировании хронической HCV-инфекции // Бюллетень сибирской медицины. - 2009. - № 8 (3). - С.64-68. [Semyonova NA, Ryazantseva NV, Novitsky VV, et al. Funktsional'naya znachimost' polimorfizma genov ApoE i SOD2 v formirovaniy khronicheskoy HCV-infektsii [Functional significance of polymorphism of ApoE and SOD2 genes in formation of chronic HCV infection]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2009; 8(3): 64–68. (in Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2009-3-64-68
22. Goth L, Rass P, Pay A. Catalase enzyme mutations and their association with diseases. *Mol Diagn*. 2004; 8:141–149. DOI: 10.1007/BF03260057
23. Forsberg L, de Faire U, Morgenstern R. Oxidative stress, human genetic variation, and disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2001; 389:84–93. DOI: 10.1006 / abbi.2001.2295
24. Гейвандова Н. И., Ягода А. В., Гудзовская Д. А., Косторная И. В. Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2008. - № 6 (18). - С.38-42. [Geyvandova NI, Yagoda AV, Gudzovskaya DA, Kostornaya IV. Syvorotochnyye fosfolipidy, pokazateli perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy zashchity kak dopolnitel'nyye neinivazivnyye markery aktivnosti khronicheskogo virusnogo gepatita C [Serum phospholipids, indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection as additional non-invasive markers of the activity of chronic viral hepatitis C]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology]. 2008; 6 (18): 38-42. (in Russ.).]
25. Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2001;35: 297-306. DOI: 10.1016/s0168-8278(01)00142-8
26. Галеева Н.В., Валеева И.Х., Фазылова Ю.В. Взаимосвязь числа и агрегационной способности тромбоцитов с процессом перекисного окисления липидов у больных хроническим гепатитом С // Практическая медицина. - 2022. - № 20 (1). - С.37-43. [Galeeva NV, Valeeva IKh, Fazylova YuV. Vzaimosvyaz' chisla i agregatsionnoy sposobnosti trombotsitov s protsessom perekisnogo okisleniya lipidov u bol'nykh khronicheskim gepatitom C [Correlation between the number and aggregation capacity of platelets and the process of lipid peroxidation in patients with chronic hepatitis C]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine]. 2022; 20 (1): 37-43. (in Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-37-43
27. Emene ChP, Kravchenko IE, Aibatova GI, Rizvanov AA. Analysis of Serum Cytokines and Single-Nucleotide Polymorphisms of SOD1, SOD2, and CAT in Erysipelas Patients. *Journal of Immunology Research*. 2017(3): 1-14. DOI: 10.1155/2017/2157247
28. Beaman BL, Black CM, Doughty F, Beaman L. Role of superoxide dismutase and catalase as determinants of pathogenicity of *Nocardia asteroides*: importance in resistance to microbicidal activities of human polymorphonuclear neutrophils. *Infection and Immunity*. 1985; 47(1): 135–141.
29. Кривцов А. В., Улитина П. В. Гены антиоксидантной системы CAT, GSTP1, GPX4 у больных хроническим вирусным гепатитом С // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2018. - № 156 (8). - С.73–77. [Krivtsov AV, Ulitina PV Geny antioksidantnoy sistemy CAT, GSTP1, GPX4 u bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C [Genes of the antioxidant system of CAT, GSTP1, GPX4 at patients with chronic viral hepatitis C]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2018; 156 (8): 73–77. (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-73-77