

В.С. Березенко¹, О.М. Ткалик¹, З.І. Россоха²

Особливості функціонального стану печінки у дітей із запальними захворюваннями кишечника залежно від поліморфних варіантів генів системи детоксикації

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна
²ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):134-139; doi 10.15574/PP.2017.70.134

Мета — вивчити особливості функціонального стану печінки у дітей із запальними захворюваннями кишечника залежно від поліморфних варіантів генів системи детоксикації (CYP2D6*4, GSTM1, GSTT1, MDR1).

Пацієнти та методи. Обстежено 44 дитини із запальними захворюваннями кишечника віком від 3 до 18 років. Функціональний стан печінки оцінено за основними біохімічними показниками крові, що характеризують цитолітичний, холестатичний та імунозапальний синдроми. Визначення делеційного поліморфізму GSTM1, GSTT1 здійснено методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції, а поліморфних варіантів гена CYP2D6*4(G1934A) та MDR1 (C3435T) — методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів.

Результати. Між групами дітей з виразковим колітом та хворобою Крона вірогідних відмінностей за поліморфними варіантами досліджуваних генів не встановлено. Не виявлено залежності між порушенням функціонального стану печінки та варіантами поліморфізму генів першої та другої фази детоксикації. У дітей з ТТ-генотипом гена MDR1 вірогідно частіше мають місце порушення функціонального стану печінки у вигляді цитолітичного та імунозапального синдромів.

Ключові слова: діти, запальні захворювання кишечника, функціональний стан печінки, гени детоксикації.

Peculiarities of the functional state of liver in children with inflammatory bowel diseases depending on variants of detoxification system gene polymorphism

V.S. Berezenko¹, E.N. Tkaliik¹, Z.I. Rossokha²¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine²SI «Reference-centre for molecular diagnostic of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Objective. To conduct research of the functional liver state features in children afflicted with inflammatory bowel diseases depending on detoxification system gene polymorphism (CYP2D6*4, GSTM1, GSTT1, MDR1).

Materials and methods. The study involved 44 children aged from 3 to 18, suffering from inflammatory bowel diseases. Functional liver state was estimated based on the main blood biochemical values, which characterize cytolytic, cholestatic and immunoinflammatory syndromes. The deletion polymorphism of GSTM1, GSTT1 genes was studied using the polymerase chain reaction, whereas the polymorphic variants of the CYP2D6*4(G1934A) and MDR1 (C3435T) genes were detected by means of the polymerase chain reaction with the subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism.

Results. No reliable difference in frequency of polymorphic variants of studied genes was established in children with UC and CD. No correlation between functional liver state disorder and variants of first and second phase of detoxification genes polymorphism was found. Functional liver state disorder in form of cytolytic and immunoinflammatory syndromes was featured prominently in children with TT-genotype of the MDR1 gene.

Keywords: children, inflammatory bowel diseases, functional liver state, detoxification genes.

Особенности функционального состояния печени у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от полиморфных вариантов генов системы детоксикации

В.С. Березенко¹, Е.Н. Ткалик¹, З.И. Россоха²¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев²ГУ «Референс-центр молекулярной диагностики МОЗ Украины», г. Киев

Цель — изучить особенности функционального состояния печени у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от вариантов полиморфизма генов системы детоксикации (CYP2D6*4, GSTM1, GSTT1, MDR1).

Пациенты и методы. Обследовано 44 ребенка с воспалительными заболеваниями кишечника в возрасте от 3 до 18 лет. Функциональное состояние печени оценивалось по основным биохимическим показателям крови, которые характеризуют цитолитический, холестатический и иммуновоспалительный синдромы. Изучение делеционного полиморфизма GSTM1, GSTT1 осуществлено методом мультиплексной полимеразной цепной реакции, а полиморфных вариантов генов CYP2D6*4(G1934A) и MDR1 (C3435T) — методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

Результаты. Между группами детей с ЯК и БК достоверных отличий по частоте полиморфных вариантов исследуемых генов не выявлено. Не установлено зависимости между нарушением функционального состояния печени и вариантами полиморфизма генов первой и второй фазы детоксикации. У детей с ТТ-генотипом гена MDR1 достоверно чаще имело место нарушение функционального состояния печени в виде синдрома цитолиза и иммуновоспалительного синдрома.

Ключевые слова: дети, воспалительные заболевания кишечника, функциональное состояние печени, гены детоксикации.

Вступ

Печінка є основним органом, у якому відбуваються процеси біотрансформації ксенобіотиків та ендотоксинів. Тому вивчення впливу різних поліморфних варіантів генів системи детоксикації та їх асоціацій на функціональний стан печінки є надзвичайно актуальним.

У низці досліджень показано роль ферментів сімейства цитохромів Р-450 у розвитку гепатитів різної етіології: вірусного, аутоімунного, неалкогольного стеатогепатиту та викликаного впливом ксенобіотиків — медикаментозного. Активовані ферменти сімейства цитохромів Р-450 стимулюють розвиток окислювального стресу [12], що посилює синтез у печінці прозапальних цитокінів, активацію макрофагальної системи та початок фіброгенезу [14]. Відомо, що ферменти CYP2D6 розташовані в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів та пов'язані з метаболізмом арахідонової кислоти [13], яка є не тільки попередником синтезу простагландину H₂, але й бере участь у синтезі колагену С купферівськими клітинами печінки. Зокрема було встановлено зв'язок між генотипом CYP2D6 (1846G/A) та швидким розвитком цирозу печінки [12,17].

Окрім того, з підвищеним ризиком ураження печінки може бути асоційований делеційний варіант гена *глутатіон-S-трансферази* T1 (GSTT1) та *глутатіон-S-трансферази* M1 (GSTM1), що беруть участь у другому етапі біотрансформації ксенобіотиків [1,3]. Доповідалося, що делеція гена GSTM1 є фактором ризику розвитку алкогольного ураження печінки та підшлункової залози [15]. У ряді досліджень вивчалася роль поліморфних варіантів GSTM1 та GSTT1 у розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з HBV-інфекцією, однак результати цих досліджень є досить суперечливими [7–9,11].

MDR1 — ген, відповідальний за синтез мембранного білка транспортера PGP (Р-глікопротеїна), що інтенсивно експресується в кишкових епітеліальних клітинах та відіграє роль у локальному захисті від бактерій та ксенобіотиків, а також у метаболічних перетвореннях багатьох хімічних речовин та лікарських препаратів (імуносупресанти, хіміотерапевтичні та противірусні препарати) [10]. У дослідженні М. Тітусін та співавт. встановлено, що гомозиготний TT-генотип гена MDR1 був асоційованим з поганою відповіддю на противірусну терапію HCV-інфекції [4]. Низкою досліджень

було підтверджено, що наявність поліморфного алеля Т сприяла зниженій експресії Р-глікопротеїну та підвищеному ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми [6,17,18].

Недостатньо вивченим залишається вплив поліморфних варіантів генів системи детоксикації на функціональний стан печінки у дітей із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК), що і визначило напрямок нашого дослідження.

Мета роботи: вивчити особливості функціонального стану печінки у дітей із ЗЗК залежно від варіантів поліморфізму генів системи детоксикації (CYP2D6*4, GSTM1, GSTT1, MDR1).

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 44 дитини із ЗЗК віком від 3 до 18 років. Серед обстежених хворих 68,2% (n=30) мали виразковий коліт (ВК), а 32,8% (n=14) — хворобу Крона (ХК). Дівчаток було 45,5% (n=20), хлопчиків — 55,5% (n=24). Середній вік хворих дітей з ВК склав 10,5 (8–15) років, з ХК — 11,5 (7–15) років. Діти перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні захворювань печінки та органів травлення ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» у 2014–2016 роках. Батьки дітей надали інформовану згоду на участь у дослідженні, на проведення дослідження було отримано дозвіл етичного комітету.

Усім дітям було проведено стандартне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження для встановлення діагнозу, відповідно до наказу МОЗ України №59 від 29.01.2013 та Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis (2012), Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease (2014) [6,14].

Функціональний стан печінки оцінювався за основними біохімічними синдромами ураження печінки: цитолізу (значення АЛАТ, АСАТ; підвищеними вважались показники АЛАТ \geq 40 Од/л, АСАТ \geq 41 Од/л), холестази (білірубін, ГГТ, лужна фосфатаза). Для оцінки імунозапального синдрому у дітей досліджували показники γ -глобулінів, тимолової проби, загального білка.

З метою виключення захворювань печінки іншої етіології у дітей визначали анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBc, ПЛР DNAHBV, анти-HCV IgG та ПЛР RNA HCV, рівень церулоплазміну в сироватці крові, антинуклеарні антитіла, антитіла LKM1, SMA.

Для проведення молекулярно-генетичного дослідження здійснювали забір периферичної крові у стерильні моновети на 2,7 мл з антикоагулянтном EDTA. Із зразків периферичної крові проводили виділення геномної ДНК із використанням набору ДНК-сорб-В. Поліморфні варіанти генів CYP2D6*4 (G1934A), MDR1 (C3435T) визначали з використанням полімеразної ланцюгової реакції та аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів в агарозному гелі. Дослідження поліморфних варіантів генів GSTM1, GSTT1 проводили методом мультиплексної полімеразної реакції з подальшою візуалізацією в агарозному гелі [2].

Отримані дані статистично обробляли з використанням пакету програм Statistica 6.1 та SPSS 13,0. Загальностатистичний аналіз включав обчислення медіани Me(UQ-LQ). Для номінальних змінних розраховували взаємозв'язок за допомогою критерію Пірсона та критерію Фішера (двобічний), відмінності вважались статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Характеристика розповсюдження поліморфних варіантів генів системи детоксикації у дітей і ЗЗК наведена у таблиці 1. При дослідженні поліморфізму генів I фази детоксикації CYP2D6*4 (G1934A) було встановлено, що більшість дітей із ЗЗК мали функціональну алель у гомозиготному стані (GG-генотип) – 61,4% (n=27) ($\chi^2=4,55$; $p=0,03$). GA-генотип виявлено у 36,4% дітей (n=16), AA-генотип – у 2,2% (n=1). Ми не встановили відмінностей у частоті розповсюдження досліджуваних варіантів поліморфізму гена CYP2D6*4 між групами дітей з ВК та ХК. Нефункціональну алель у гомозиготному стані (AA-генотип) було виявлено у одного пацієнта з ВК (3,3%).

При дослідженні поліморфних варіантів генів II фази детоксикації встановлено, що більшість дітей із ЗЗК мали алельний варіант поліморфізму гена GSTT1 – 72,7% (n=32). Делеційний варіант гена GSTT1 мали 12 обстежених дітей із ЗЗК, що становить 27,3% ($\chi^2=18,18$; $p < 0,001$). Алельний варіант гена GSTT1 у хворих дітей зустрічався майже з однаковою частотою, при ВК – 73,3% (n=22) та при ХК – 71,4% (n=10) ($p > 0,05$). Делеційний варіант досліджуваного гена також зустрічався майже з однаковою частотою ($p > 0,05$) у дітей з ХК – 28,6% (n=4) та з ВК – 26,7% (n=8).

За нашими даними, більшість дітей із ЗЗК мали делеційний варіант гена GSTM1 – 61,4%

(n=27). Алельний варіант поліморфізму гена GSTM1 мали 38,6% (n=17) дітей ($\chi^2=4,54$; $p < 0,005$). Встановлено, що частота делеційного варіанта гена GSTM1 є дещо вищою у дітей із ХК (71,7%), ніж у дітей з ВК (56,7%), але без вірогідної різниці ($\chi^2=1,1$; $p=0,34$).

Частота розповсюдження поліморфних варіантів гена MDR1 (C3435T) була наступною: 3435TT-генотип мали 10 (22,7%) дітей із ЗЗК. Частота розповсюдження 3435TT-генотипу у обстежених нами пацієнтів дещо відрізнялося за рахунок її збільшення у дітей з ВК (26,6%, n=8) порівняно з дітьми з ХК (14,3%, n=2), але встановлена відмінність не була вірогідною ($p > 0,05$), що, можливо, пов'язано з малою чисельністю досліджуваних груп. 3435CT-генотип було виявлено у більшості (52,3%, n=23) дітей із ЗЗК. 3435CT-генотип гена MDR1 зустрічався майже з однаковою частотою ($p > 0,05$) у дітей із ВК (50%, n=15) і з ХК (57,1%, n=8). 3435CC-генотип гена MDR1 було визначено у 25% (n=11) дітей із ЗЗК та з майже однаковою частотою у дітей з ХК та ВК – 23,3% та 28,6% відповідно ($p > 0,05$).

Загалом частота розповсюдження поліморфних варіантів досліджуваних нами генів не відрізнялася в групах порівняння, а в попередній роботі [2] нами було з'ясовано, що визначена нами частота генотипів у обстежених пацієнтів не відрізняються від популяційних, тому вони не є імовірним чинником розвитку захворювання, а можуть впливати на перебіг захворювання, обумовлюючи схильність до порушень клітинних метаболічних механізмів

Таблиця 1

Частота розповсюдження поліморфних варіантів генів системи детоксикації у дітей із запальними захворюваннями кишечника (абс., %)

Варіант поліморфізму генів	Запальні захворювання кишечника, разом (n=44)	Виразковий коліт (n=30)	Хвороба Крона (n=14)
• CYP2D6			
– 1934GG	27 (61,4)	19 (63,4)	8 (57,1)
– 1934GA	16 (36,4)	10 (33,3)	6 (42,9)
– 1934AA	1 (2,2)	1 (3,3)	—
• GSTT1			
– allele	32 (72,7)	22 (73,3)	10 (71,4)
– deletion	12 (27,3)	8 (26,7)	4 (28,6)
• GSTM1			
– allele	17 (38,6)	13 (43,3)	4 (28,6)
– deletion	27 (61,4)	17 (56,7)	10 (71,7)
• MDR1			
– 3435CC	11 (25)	7 (23,3)	4 (28,6)
– 3435CT	23 (52,3)	15 (50)	8 (57,1)
– 3435TT	10 (22,7)	8 (26,6)	2 (14,3)

Таблиця 2

Показники функціонального стану печінки у дітей із запальними захворюваннями кишечника при поліморфних варіантах гена CYP2D6*4 (G1934A) Me(UQ-LQ), абс. (%)

Показник	1934GG-генотип (n=27)	1934GA-генотип (n=16)	1934AA-генотип (n=1)
Загальний білірубін >20 мкмоль/л	10,3 (8,6-14,6) 3 (11)	9,85 (8,3-12,2) —	7,3 —
АлАТ ≥40 Од/л	36 (23-54) 13 (48)	32,5 (24,5-90,5) 6 (37,5)	188 1 (100)
АсАТ ≥41 Од/л	40 (27-50) 14 (52)	37,5 (31-64,5) 7 (43,7)	125 1 (100)
ГГТ >42 Од/л	23 (12-38,2) 6 (22)	17 (14-57,5) 4 (25)	288 1 (100)
ЛФ >390 U/L	213 (120-287) 6 (22)	210 (157,5-403,5) 4 (25)	157 1 (100)
Тимолова проба >4,0 Од	3,9 (2-6,5) 13 (48)	2,85 (1,75-3,6) 4 (25)	9 1 (100)
Загальний білок >80 г/л	72,5 (65,9-78,6) 5 (18,5)	71,85 (68,3-80,8) 5 (31,2)	84,5 1 (100)
γ-глобуліни >20%	21,2 (18,4-26,2) 17 (63)*	17,8 (16,5-18,85) 2 (12,5)	23 1 (100)

Примітка: * – $p < 0,05$ між GG- та GA-генотипом.

перетворення та виведення чужорідних шкідливих сполук і ліків.

Функціональний стан печінки у дітей із ЗЗК має певні особливості, які полягають у періодичному або постійному підвищенні показників цитолізу, холестазу та імунозапального синдрому, тому його оцінка з урахуванням генетичного поліморфізму може бути важливою для визна-

чення провідних патогенетичних механізмів у формуванні порушень.

Характеристика функціонального стану печінки дітей із ЗЗК, залежно від варіанту поліморфізму гена CYP2D6*4 (G1934A) першої фази детоксикації наведена в таблиці 2. Вірогідної різниці за показниками цитолізу та холестазу між досліджуваними групами дітей не виявлено. За нашими даними, у дітей з 1934GG-генотипом достовірно частіше діагностовано підвищений рівень γ-глобулінів – 63% (n=17), ніж у групі дітей з 1934GA-генотипом – 12,5% (n=2) ($\chi^2=10,37$; $p=0,01$). При порівнянні показників функціонального стану печінки у дітей з 1934GG-генотипом та 1934GA-генотипом достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$). Однак слід зазначити, що дитина з 1934AA-генотипом гена CYP2D6*4 мала найбільші порушення функціонального стану печінки, які характеризувались синдромами цитолізу, холестазу та імунозапальним.

Характеристика функціонального стану печінки дітей із ЗЗК залежно від варіанту поліморфізму генів другої фази детоксикації (GSTT1, GSTM1) наведена в таблиці 3. Вірогідної різниці за показниками цитолізу та холестазу між досліджуваними групами дітей не виявлено. Однак хворі з алельним варіантом гена GSTT1 дещо частіше мали підвищені показники печінкових проб порівняно з групою дітей із делеційним поліморфізмом ($p > 0,05$).

Таблиця 3

Показники функціонального стану печінки у дітей із запальними захворюваннями кишечника залежно від поліморфних варіантів генів GSTT1 та GSTM1 Me(UQ-LQ), абс.(%)

Показник	GSTT1		GSTM1	
	allele (n=32)	deletion (n=12)	allele (n=17)	deletion (n=27)
Загальний білірубін >20 мкмоль/л	10,35 (8,5-13,55) 3 (9,4)	10,1 (7,8-12,1) —	11,2 (8,4-13,7) 1 (5,8)	9,8 (8,4-12,4) 2 (7,4)
АлАТ ≥40 Од/л	38,5 (23-73) 16 (50)	27,3 (24-72) 4 (33,4)	29 (23-68) 7 (41)	39 (23-78) 13 (48)
АсАТ ≥41 Од/л	42,5 (31-54,5) 17 (53)	35,5 (28,65-59,5) 5 (41,7)	37 (31-62) 7 (41)	40 (31-57) 14 (52)
ГГТ >42 U/L	19,25 (12-44,35) 7 (21,8)	18,35 (16,5-79,1) 4 (33,4)	25 (13-78,1) 5 (29)	17 (14-37) 6 (22)
ЛФ >390,0 U/L	216,5 (128,5-359,5) 8 (25)	192 (153,5-329) 3 (25)	283 (209-568) 5 (29)	179 (119-245) 6 (22)
Тимолова проба >4,0 Од	3,9 (2-6) 14 (43,7)	3,3 (2,05-4,75) 4 (33,4)	3,9 (2-5,6) 7 (41)	3,6 (2-9) 10 (37)
Загальний білок >80 г/л	72,5 (67,7-79,55) 8 (25)	70,45 (66,8-78,5) 3 (25)	69 (65,9-78,1) 4 (23)	73,8 (69,6-80,3) 7 (26)
γ-глобуліни >20%	18,7 (17,05-22,95) 15 (46,8)	19,24 (18-24,7) 5 (41,7)	18,7 (17-22) 7 (41)	19 (17,6-26,2) 13 (48)

Таблиця 4

Показники функціонального стану печінки у дітей із запальними захворюваннями кишечника залежно від поліморфних варіантів гена MDR1(C3435T) Me(UQ-LQ), абс. (%)

Показник	3435TT-генотип (n=10)	3435CT-генотип (n=23)	3435CC-генотип (n=11)
Загальний білірубін >20 мкмоль/л	9,4 (8,6-11,8) 1 (10)	10,3 (8,7-14,6) 1 (4,3)	8,4 (7,4-13) 1 (9)
АлАТ ≥40 Од/л	56,5 (42-156) 8 (80)*	29 (23-49) 8 (35)	26,6 (23-78) 4 (36)
АсАТ ≥41 Од/л	52 (38-126) 7 (70)	37 (31-50) 9 (39)	34 (25,6-50) 4 (36)
ГГТ, Од/л > норми	30,5 (16-252) 4 (40)	17,7 (15-50,7) 5 (21,7)	16 (12-36) 2 (18)
ЛФ >390,0 U/L	232,5 (92-568) 4 (40)	180 (149-478) 6 (26)	236 (119-258) 1 (9)
Тимолова проба >4,0 Од	4,75 (2,7-6,9) 5 (50)	3,3 (1,7-5,6) 8 (35)	3,6 (2,7-8) 4 (36)
Загальний білок >80 г/л	76,55 (69,6-78,9) 2 (20)	169,3 (63,3-80,3) 6 (26)	73,8 (69,9-0,2) 3 (27,3)
γ-глобуліни >20%	21,6 (19-26,2) 7 (70)*	18,4 (17-22,8) 6 (26)	19,49 (17,23-26,3) 5 (45)

Примітка: * – $p < 0,05$ між TT-, CT- і TT-генотипом.

При дослідженні функціонального стану печінки у дітей із ЗЗК залежно від варіанту гена GSTM1 вірогідних відмінностей не встановлено ($p > 0,05$).

Характеристика функціонального стану печінки дітей із ЗЗК залежно від поліморфного варіанту гена третьої фази детоксикації MDR1(C3435T) наведена у таблиці 4. Встановлено, що діти з гомозиготним варіантом поліморфізму гена MDR1(C3435T) – 3435TT-генотип – достовірно частіше мали синдром цитолізу та імунозапальний синдром. Так, підвищення рівня АЛТ спостерігалось у 80% (n=8) дітей із 3435TT-генотипом, у 35% (n=8) з 3435CT-генотипом і у 36% (n=4) з 3435TT-генотипом ($\chi^2=5,71$; $p=0,02$). Підвищений рівень γ-глобулінів у дітей з 3435TT-генотипом виявлено у 70% (n=7), а з 3435CT-генотипом – у 26% (n=6) обстежених ($\chi^2=5,63$; $p=0,01$). За іншими показниками вірогідних відмінностей у показниках залежно від поліморфного варіанту гена MDR1(C3435T) не встановлено.

Досліджені нами поліморфні варіанти генів не можуть бути розглянуті як маркери ризику розвитку ЗЗК у дітей, але поліморфні варіанти гена MDR1(C3435T) визначають особливості змін біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки. За наявно-

сті 3435TT-генотипу за геном MDR1 у дітей достовірно частіше був підвищеним рівень γ-глобулінів. Окрім того, 3435TT-генотип за геном MDR1 мав достовірний вплив на зростання рівня АлАТ у дітей із ЗЗК. Отже, вказаний поліморфний варіант гена причетний до поглиблення цитолітичних та імунозапальних процесів у печінці при ЗЗК, а при подальшому перебігу та відсутності додаткових лікувальних заходів може слугувати основою для формування морфологічних змін. З нашої точки зору, дітям із ЗЗК для прогнозування порушення функціонального стану печінки доцільно проводити молекулярно-генетичне дослідження гена MDR1.

Висновки

1. Між групами дітей з ВК та ХК вірогідних відмінностей за поліморфними варіантами досліджуваних генів не встановлено.

2. Не виявлено залежності між порушенням функціонального стану печінки та варіантами поліморфізму генів першої та другої фази детоксикації.

3. Встановлено, що у дітей з TT-генотипом гена MDR1 вірогідно частіше мають місце порушення функціонального стану печінки у вигляді синдромів цитолізу та імунозапального.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гусманова Г.Т. Клинические ассоциации полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков при циррозах печени / Г.Т. Гусманова, Д.Х. Калимуллина, Р.И. Хусаинова // Медицинский вестн. Башкортостана. — 2011. — №3. — С.71—76.
2. Оцінка розповсюдження поліморфізму генів системи детоксикації у дітей з запальними захворюваннями кишківника. / В.С. Березенко, О.М. Ткалик, З.І. Россоха [та ін.] // Перинатологія і педіатрія. — 2016. — №3(67). — С.118—122.
3. Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков, его роль в биотрансформации лекарственных препаратов / А.Г. Мусин, А.В. Хазиева, А.Э. Нигматуллина [и соавт.] // Медицинский вестн. Башкиростана. — 2014. — №9. — С.211—216.
4. Association Between ABCB1 (MDR1) Gene Polymorphism and Unresponsiveness Combined Therapy in Chronic Hepatitis C virus / Meryem Timucin, Hakan Alagozlu, Semra Ozdemir [et al.] // Hepat Mon. — 2013. — №13(4). — P.7522. doi:10.5812/hepatmon.7522
5. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease / Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L. [et al.] // J. Crohns Colitis. — 2014. — №8(10). — P.1179—207. doi: 10.1016
6. Evaluation of the C3435T polymorphism in the MDR1 gene in patients with hepatocellular carcinoma. / Baldissera V.D., de Mattos A.A., Coral G.P. [et al.] // Hepatol. — 2012. — №11(6). — P.899—906.
7. Effects of GSTT1 GSTM1 and GSTP1 gene polymorphism on the course of hepatitis B virus infection. / Kandemir O., Tamer L., Tasdelen B. [et al.] // Hepatogastroenterology. — 2008. — №55. — P.1729—1733.
8. Glutathione S transferase M1 and T1 genetic polymorphisms are not related to the risk of hepatocellular carcinoma: a study in the Spanish population / Ladero J.M., Martiez C., Garci-Marti E. [et al.] // Eur. J. Cancer. 2006. — №42. — P.73—77.
9. GST polymorphisms are associated with hepatocellular carcinoma risk in Chinese population / Yu L., Wang C.Y., Xi B. [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2011. — №17. — P.3248—3256.
10. Kimura Yasuhiko Genetic polymorphisms influencing xenobiotic metabolism and transport in patients with primary biliary cirrhosis / Kimura Yasuhiko, Carlo Selmi, Patrick S. C. Leung // Hepatology. — 2005. — №1. — P.55—63.
11. Mohammadzadeh GS. Polymorphisms of glutathione S transferase M1 T1 and P1 in patients with HBV related liver cirrhosis chronic hepatitis and normal carriers. / Mohammadzadeh GS, Yaghmaei B, Allameh A. [et al.] // Clin. Biochem. — 2006. — №39. — P.46—49.
12. Nebert D.W. Clinical importance of the cytochromes P450 / D.W. Nebert, D.W. Russell // Lancet. — 2002. — №360(9340). — P.1155—62.
13. Nieto N. Ethanol and Arachidonic Acid Increase $\alpha 2(I)$ Collagen Expression in Rat Hepatic Stellate Cells Overexpressing Cytochrome P450 2E1 / Natalia Nieto, Patricia Greenwel, Scott L. Friedman // The Journal of Biological Chemistry. — 2000. — P.20136—20145. doi: 10.1074/jbc.M001422200
14. Parola M. Oxidative stress—related molecules and liver fibrosis / M. Parola, G. Robino // J. Hepatol. — 2011. — №35. — P.297—306.
15. Polymorphisms in glutathione S-transferases GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and cytochromes P4502E1 and CYP1A1 and susceptibility to cirrhosis or pancreatitis in alcoholics / Burim R.V., Canalle R., Martignelli Ade L. [et al.] // Mutagenesis. — 2004. — №19. — P.291—298.
16. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Defenitions and diagnosis (2012) / Alex Dignass, James O. Lindsay [et al.] // Journal of Crohns and Colitis. — 2012. — 09. 002.
17. Severely Impaired and Dysregulated Cytochrome P450 Expression and Activities in Hepatocellular Carcinoma: Implications for Personalized Treatment in Patients / Tongmeng Yan, Linlin Lu, Cong Xie [et al.] // Mol. Cancer Ther. — 2015. — №14(12). — P. 2874—2886.
18. Wang Z.C. Genetic polymorphisms of the multidrug resistance 1 gene MDR1 and the risk of hepatocellular carcinoma / Z.C. Wang, L.Z. Liu, X.Y. Liu // Tumour Biol. — 2015. — №36(9). — P.7007—15. doi: 10.1007/s13277—015—3407—1.

Сведения об авторах:

Березенко Валентина Сергеевна — д.мед.н., руководитель центра детской гепатологии, ученый секретарь ГУ «ИПАГ НАМН Украины».
Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8, тел. (044) 489-07-55.

Ткалик Елена Николаевна — мл.н.с. центра детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».
Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8.

Россоха Зоя Ивановна — к.мед.н., директор ГУ «Референс-центр молекулярной диагностики МЗ Украины».
Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел. (044) 205-48-13.

Статья поступила в редакцию 2.03.2017 г.