

# Роль полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков, TNF- $\alpha$ и IL-4 в развитии механической желтухи

А.А. Натальский, С.В. Тарасенко, А.А. Никифоров,  
О.В. Зайцев, О.Д. Песков

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет  
им. И.П. Павлова» Минздрава РФ, кафедра госпитальной хирургии,  
г. Рязань, Российская Федерация

## Genetic polymorphism of xenobiotic biotransformation genes, TNF- $\alpha$ and IL-4 in obstructive jaundice

A.A. Natalsky, S.V. Tarasenko, A.A. Nikiforov, O.V. Zaytsev, O.D. Peskov

Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of healthcare of the Russian Federation,  
Chair of hospital course of surgery, Ryazan, Russian Federation

**Цель исследования.** Изучение полиморфизма генов CYP2E1-1293 G/C (c1/c2), CYP 3A4 1A/1B, NAT2 Leu161Leu (481 c/t), GSTP1 Ile105Val, IL4 C-589T, TNF- $\alpha$  G-308A у больных с синдромом механической желтухи и неосложненной желчнокаменной болезнью.

**Материал и методы.** В исследование включены 54 пациента, которые разделены на три группы сравнения: с механической желтухой доброкачественной этиологии, с холестазом злокачественного генеза и неосложненной желчнокаменной болезнью. Анализировали геномную ДНК человека, выделенную из лейкоцитов цельной крови с применением реагента «ДНК-экспресс-кровь» при помощи системы «SNP-экспресс-RV» ООО НТП «Литех» (г. Москва).

**Результаты.** Носительство аллеля С гена CYP2E1 является фактором риска развития заболеваний

**Aim of investigation.** To study polymorphism of CYP2E1-1293 G/C (c1/c2), CYP 3A4 1A/1B, NAT2 Leu161Leu (481 c/t), GSTP1 Ile105Val, IL4 C-589T, TNF- $\alpha$  G-308A genes at syndrome of obstructive jaundice and uncomplicated gallstone disease.

**Material and methods.** Overall 54 patients were divided into three comparison groups: those with obstructive jaundice of benign etiology, with cholestasis due to malignancy and uncomplicated gallstone disease. Genomic DNA of patients obtained from blood leukocytes analysed with application of «DNK-ekspress-krov» reagent utilizing «SNP-ekspress-RV» device of LLC Research and production company «Litekh» (Moscow).

**Results.** Carriage of C allele of CYP2E1 gene is a risk factor of development of biliary diseases. The interrelation of A allele of TNF- $\alpha$  gene G-308A (OR=2,68, 95% CI 1,23-5,84) with high risk of obstructive jaundice due to choledocholithiasis was revealed. At the same

**Натальский Александр Анатольевич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Рязанский ГМУ им. И.П. Павлова». Контактная информация: lorey1983@mail.ru; 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

**Natalsky Aleksandr A** — MD, assistant-professor, Chair of hospital course of surgery, Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: lorey1983@mail.ru; 390026, Ryazan, Vysokovoltynaya street, 9.

**Тарасенко Сергей Васильевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Рязанский ГМУ им. И.П. Павлова». Контактная информация: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

**Никифоров Александр Алексеевич** — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Рязанский ГМУ им. И.П. Павлова». Контактная информация: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

**Зайцев Олег Владимирович** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Рязанский ГМУ им. И.П. Павлова». Контактная информация: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

**Песков Олег Дмитриевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Рязанский ГМУ им. И.П. Павлова». Контактная информация: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

желчевыводящих путей. Выявлена взаимосвязь аллеля А гена  $TNF-\alpha$  G-308A (OR=2,68, 95% CI 1,23–5,84) с повышенным риском развития механической желтухи вследствие холедохолитиаза. В то же время носительство Т-аллеля генов NAT2 Leu161Leu и IL4 C-589T снижает риск развития механической желтухи доброкачественной этиологии.

**Заключение.** Повышенный риск развития заболеваний желчевыводящих путей обеспечивает аллель С гена CYP2E1-1293 G/C. У носителей аллеля А гена  $TNF-\alpha$  G-308A чаще возникает синдром механической желтухи на фоне желчнокаменной болезни, в то время как аллели Т генов NAT2 Leu161Leu и IL4 C-589T являются протективными факторами подпеченочного холестаза.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, интерлейкины, механическая желтуха.

time carriage of T-allele of NAT2 Leu161Leu and IL4 C-589T genes reduces risk of obstructive jaundice of benign etiology.

**Conclusion.** The high risk of biliary diseases is associated to allele C of CYP2E1-1293 G/C gene. Carriers of A allele of  $TNF-\alpha$  gene G-308A have higher risk of obstructive jaundice on a background of gallstone disease, while T alleles of NAT2 Leu161Leu and IL4 C-589T genes have protective action for posthepatic cholestasis.

**Key words:** polymorphism of genes, interleukins, obstructive jaundice.

В Российской Федерации, как и во многих странах мира, за последние десятилетия отмечается неуклонный высокий рост и «омоложение» заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны. Безусловно, любой морфогенетический патологический процесс является результатом действия многих генов так называемой генной сети, в которой онкогенам и генам-супрессорам отводится главная роль, а другим генам, в том числе генам биотрансформации ксенобиотиков, — роль модификаторов функций главных генов [3, 5, 15]. Генетически запрограммированная система биотрансформации, деградации и выведения ксенобиотиков делает каждого человека уникальным в отношении его адаптационных способностей, т. е. устойчивости или чувствительности к повреждающим внешним факторам.

Биотрансформация ксенобиотиков является трехступенчатым процессом, включающим активацию, детоксикацию и выведение из организма, в котором одновременно или поочередно участвуют многие ферменты системы детоксикации. Десинхронизация их активности может быть причиной оксидативного стресса, токсичности или мутагенности. Активация обеспечивается суперсемейством цитохромов Р-450, а также многочисленным семейством нецитохромных окислителей, таких как эстеразы, амидазы, алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы. Ферменты активации преимущественно сосредоточены в кишечнике, печени, легких и бронхах — главных путях поступления ксенобиотиков в организм [7]. Все ферменты системы детоксикации отличаются высоким полиморфизмом и существуют в большом количестве изоформ с различающейся и перекрывающейся субстратной специфичностью.

Также значительную роль в развитии и течении заболеваний желчевыводящих путей играют цитокины (интерлейкины — IL), фактор некроза опухоли  $\alpha$  ( $TNF-\alpha$ ). Так, IL-4 ограничивает син-

тез макрофагами провоспалительных IL-1 $\beta$ , -6, -8, -12,  $TNF-\alpha$ , образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота. Известна способность IL-4 генерировать активность лимфокин-активированных киллеров и усиливать противоопухолевую активность макрофагов.

Поражение внепеченочных желчных протоков, вызывающее блок оттока желчи в кишечник, желчную гипертензию и холемию, приводит к эндотоксикации, в основе которой лежат глубокие нарушения детоксикационной и синтетической функций печени [11]. В экспериментах доказано, что в течение 2 нед после внепеченочной обструкции развивается выраженный холестатический гепатит [8], а через 2 мес — цирроз печени. Большая роль в развитии фиброза отводится различным цитокинам, которые регулируют синтез многих ферментов и определяют течение воспалительного процесса. Известно, например, что синтез коллагеназы активируется интерлейкинами 1, 6, 10,  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерфероном,  $TNF-\alpha$ , а тормозится интерлейкинами 4, 11, 13 [1, 2, 14].

Таким образом, представляет большой научный интерес комплексное исследование полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков и про- и противовоспалительных интерлейкинов при синдроме механической желтухи.

**Целью** исследования было изучение полиморфизма генов алкогольного цитохрома CYP2E1-1293 G/C (c1/c2), цитохрома Р-450 CYP 3A41A/1B, 1N-ацетил-трансферазы-2 NAT2 Leu161Leu (481c/t),  $\pi$ -глутатион S-трансферазы-1 GSTP1 Ile105Val, интерлейкина-4 IL4 C-589T,  $TNF-\alpha$  G-308A у больных с синдромом механической желтухи и неосложненной желчнокаменной болезнью (ЖКБ).

## Материал и методы исследования

В исследование включили 54 больных, находившихся на стационарном лечении в Центре

хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей г. Рязани. Все пациенты были распределены на три группы сравнения. Первую группу составили 20 больных (14 женщин и 6 мужчин) в возрасте  $65,1 \pm 0,84$  года с синдромом механической желтухи доброкачественной этиологии. Всем лицам данной группы был поставлен диагноз ЖКБ. Кроме ЖКБ, у 2 (10%) пациентов диагностировано обострение хронического холецистита, у 6 (30%) — обострение хронического холецистита и холедохолитиаз, у 6 (30%) — обострение хронического холецистита и стриктура большого дуоденального сосочка, у 4 (20%) — холедохолитиаз, у 2 (10%) — билиарный панкреатит. Во вторую группу вошли 10 мужчин и 6 женщин в возрасте  $62,9 \pm 0,76$  года с механической желтухой опухолевого генеза. У 7 (43,8%) пациентов имелась аденокарцинома головки поджелудочной железы с прорастанием в холедох, у 3 (18,8%) — опухоль Клатскина, у 4 (25%) — аденокарцинома холедоха, у 1 (6,2%) выявлено метастатическое поражение ворот печени, у 1 (6,2%) обнаружена аденокарцинома большого дуоденального сосочка. В третью группу включили 17 женщин и 1 мужчину в возрасте  $56,1 \pm 0,79$  года с неосложненной ЖКБ.

У всех больных осуществлялся анализ геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови с применением реагента «ДНК-экспресс-кровь» при помощи системы «SNP-экспресс-PB» ООО НТП «Литех» (г. Москва). С выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации — с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Результаты анализа позволяли дать три типа заключений: нормальная гомозигота; гетерозигота; мутантная гомозигота.

В качестве популяционного контроля использовали выборки проведенных ранее клинических исследований (Pirmohamed M. и соавт. [16], Щепотина Е.Г. [13], Кожекбаева Ж.М. и соавт. [6], Скворцова В.И. и соавт. [12], Петросян Э.К. и соавт. [10], Макарычева и соавт. [9]).

При сравнении встречаемости исследуемых аллелей использовали критерии Фишера (F-критерий),  $\chi^2$  и Бартлетта. Для оценки ассоциации изучаемых полиморфных вариантов генов с риском развития патологии желчевыводящих путей рассчитывали *отношение шансов* OR (Odds Ratio):  $OR = (a \times d) / (b \times c)$ , где  $a$  — частота аллеля (генотипа) в выборке больных,  $b$  — частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке,  $c$  — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных,  $d$  — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. OR определены с 95% и 99% *доверительным интервалом* (CI).

OR, равное 1, рассматривали как отсутствие ассоциации,  $OR > 1$  — как положительную ассоциацию («повышенный риск развития патологии»),  $OR < 1$  — как отрицательную ассоциацию аллеля

или генотипа с заболеванием («пониженный риск развития патологии»).

## Результаты исследования и их обсуждение

Распределение генотипов в исследуемых трех группах оказалось следующим: генотип GG гена CYP2E1 в первой группе определен у 7 (35%) больных, во второй — у 5 (31, 25%), в третьей — у 5 (27,78%). Гетерозиготный вариант GC выявлен у 12 (60%), 11 (68,75%) и 12 (66,67%) соответственно. Патологический гомозиготный генотип встретился только у одного пациента в первой и третьей группе и составил 5 и 5,56% соответственно.

Гомозиготный вариант 1A1A гена CYP 3A4 был обнаружен у большинства больных — у 18 (90%) в первой группе, у 15 (93,75%) — во второй и у 17 (94,44%) — в третьей. Гетерозиготный вариант 1A1B выделен в 2 (10%) случаях в первой группе и по одному — во второй и третьей группах, что составило 6,25 и 5,56% соответственно. Патологических гомозигот 1B1B не выявлено ни в одной из трех групп.

При изучении полиморфизма гена NAT2 обнаружено присутствие гомозигот CC в первой группе у 13 (65%) пациентов, во второй — у 10 (62,5%) и в третьей — у 7 (38,9%). Гетерозиготный вариант CT встречался в 7 (35%), 6 (37,5%) и 10 (55,56%) случаях соответственно. Патологическая гомозигота TT определена только у одного (5,56%) больного в третьей группе.

Заслуживает внимания распределение генотипов, полученное при исследовании полиморфизма гена GSTP1. Гомозиготы IleIle определены в первой группе у 8 (40%) пациентов, во второй — у 10 (62,5%) и в третьей — у 9 (50%). Гетерозиготный вариант получен у 10 (50%), 4 (25%) и 9 (50%) больных соответственно. Количество патологических гомозигот ValVal было максимальным: 2 результата (10%) в первой группе и 2 (12,5%) — во второй. Распределение аллелей изучаемых группах приведено в табл. 1–3.

Гомозиготный вариант TT гена IL4 встречался у большинства больных: в первой группе — у 15 (75%), во второй — у 9 (56,25%) и в третьей — у 11 (61,11%). Гетерозиготы CT выявлены соответственно у 5 (25%), 7 (43,75%) и 6 (33,35%) пациентов. Патологическая гомозигота TT обнаружена только 1 раз в третьей группе (5,56%).

Полиморфизм гена TNF- $\alpha$  также был представлен главным образом гомозиготами GG, которые в первой группе были выявлены у 11 (55%) больных, во второй — у 12 (75%) и третьей — у 11 (61,11%). Гетерозиготный вариант GA встречался соответственно в следующих пропорциях: 8 (40%), 4 (25%) и 7 (38,89%). Патологическая гомозигота AA выявлена только у одного обследуемого первой группы (5%).

Таблица 1

Распределение аллелей у больных с доброкачественной желтухой

Аллель	Группа 1, абс. число/%	Контроль	F-критерий; p	Критерий $\chi^2$ ; p	OR; p
Полиморфизм <i>CYP2E1-1293 G/C</i>					
C	14/35	5/2,4	5,48; <0,01	48,30; <0,01	OR=21; 6,99–63,0999% CI
G	26/65	195/97,6	–	–	–
Полиморфизм <i>CYP 3A41A/1B</i>					
1B	2/5	32/3,1	0,61; >0,05	0,47; >0,05	OR=1,66; 0,38–7,1795% CI
1A	38/95	1008/96,9	–	–	–
Полиморфизм <i>NAT2 Leu161Leu (481 c/t)</i>					
T	7/17,5	71/36	2,48; <0,01	5,09; <0,05	OR=0,38; 0,16–0,995% CI
C	33/82,5	127/64	–	–	–
Полиморфизм <i>GSTP1 Ile105Val</i>					
Val	14/35	64/30,5	0,56; >0,05	0,32; >0,05	OR=1,23; 0,6–2,5195% CI
Ile	26/65	146/69,5	–	–	–
Полиморфизм <i>IL4 C-589T</i>					
T	5/12,5	36/26	1,90; <0,05	3,09; >0,05	OR=0,41; 0,15–1,1395% CI
C	35/87,5	104/74	–	–	–
Полиморфизм <i>TNF-<math>\alpha</math> G-308A</i>					
A	10/25	46/11	2,23; <0,05	6,58; <0,05	OR=2,68; 1,23–5,8495% CI
G	30/75	370/89	–	–	–

Таблица 2

Распределение аллелей у больных с злокачественной желтухой

Аллель	Группа 2, абс. число/%	Контроль	F-критерий; p	Критерий $\chi^2$ ; p	OR; p
Полиморфизм <i>CYP2E1-1293 G/C</i>					
C	11/34,38	5/2,4	4,91; <0,01	43,65; <0,01	OR=20,43; 6,47–64,45 99% CI
G	21/65,62	195/97,6	–	–	–
Полиморфизм <i>CYP 3A41A/1B</i>					
1B	1/3,13	32/3,1	0,05; >0,05	0; >0,05	OR=1,01; 0,13–7,61 95% CI
1A	31/96,87	1008/96,9	–	–	–
Полиморфизм <i>NAT2 Leu161Leu (481 c/t)</i>					
T	6/18,75	71/36	2,04; <0,05	3,62; >0,05	OR=0,41; 0,16–1,05 95% CI
C	26/91,25	127/64	–	–	–
Полиморфизм <i>GSTP1 Ile105Val</i>					
Val	8/25	64/30,5	0,64; >0,05	0,40; >0,05	OR=0,76; 0,32–1,78 95% CI
Ile	24/75	146/69,5	–	–	–
Полиморфизм <i>IL4 C-589T</i>					
T	7/21,88	36/26	0,46; >0,05	0,20; >0,05	OR=0,81; 0,32–2,03 95% CI
C	25/78,12	104/74	–	–	–
Полиморфизм <i>TNF-<math>\alpha</math> G-308A</i>					
A	4/12,5	46/11	0,24; >0,05	0,06; >0,05	OR=1,15; 0,39–3,42 95% CI
G	28/87,5	370/89	–	–	–

У всех пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей получены частоты аллеля С полиморфного гена *CYP2E1-1293 G/C*, значительно

превышающие контроль: у больных с доброкачественной желтухой частота мутантного аллеля составила 14 (35%), OR=21, 99% CI 6,99–63,09;

Таблица 3

Распределение аллелей у больных желчнокаменной болезнью

Аллель	Группа 3, абс. число/%	Контроль	F-критерий; p	Критерий $\chi^2$ ; p	OR; p
Полиморфизм <i>CYP2E1-1293 G/C</i>					
C	14/38,9	5/2,4	5,68; <0,01	54,57; <0,01	OR=24,82; 8,16–75,47 99% CI
G	22/61,1	195/97,6	—	—	—
Полиморфизм <i>CYP 3A41A/1B</i>					
1B	1/2,78	32/3,1	0,10; >0,05	0,01; >0,05	OR=0,9; 0,12–6,78 CI 95% CI
1A	35/97,22	1008/96,9	—	—	—
Полиморфизм <i>NAT2 Leu161Leu (481 c/t)</i>					
T	12/33,33	71/36	0,29; >0,05	0,08; >0,05	OR=0,89; 0,42–1,9 CI 95% CI
C	24/66,67	127/64	—	—	—
Полиморфизм <i>GSTP1 Ile105Val</i>					
Val	9/25	64/30,5	0,68; >0,05	0,05; >0,05	OR=1,09; 0,49–2,45 CI 95% CI
Ile	27/75	146/69,5	—	—	—
Полиморфизм <i>IL4 C-589T</i>					
T	8/22,22	36/26	0,44; >0,05	0,19; >0,05	OR=0,83; 0,34–1,97 CI 95% CI
C	28/77,78	104/74	—	—	—
Полиморфизм <i>TNF-<math>\alpha</math> G-308A</i>					
A	7/19,44	46/11	0,44; >0,05	2,25; >0,05	OR=1,94; 0,8–4,68 95% CI
G	29/80,56	370/89	—	—	—

в группе больных с механической желтухой опухолевой этиологии — 11/34,8, OR=20,43, 99% CI 6,47–64,45 и у больных ЖКБ — 14/38,9, в контроле — 5/2,4, OR=24,82, 99% CI 8,16–75,47.

Значения отношения шансов в исследуемых группах превышают единицу более чем в 20 раз. Это свидетельствует о том, что носительство аллеля C является фактором риска развития заболеваний желчевыводящих путей.

Также выявлена взаимосвязь аллеля A гена *TNF- $\alpha$  G-308A* (OR=2,68, 95% CI 1,23–5,84) с повышенным риском развития механической желтухи вследствие холедохолитиаза, что согласуется с современными литературными источниками. Так, по данным С.С. Демина [4], молекулярно-генетическими маркерами повышенного риска развития хронического калькулезного холецистита являются –308A *TNF- $\alpha$*  (OR=1,85, p=0,001) и –308 AA *TNF- $\alpha$*  (OR=4,89, p=0,048), а протективным фактором –308GG *TNF- $\alpha$*  (OR=0,56, p=0,018). Больные хроническим калькулезным холециститом с высокопродуктивными аллелями –308A *TNF- $\alpha$*  и +250G *Lta* имеют большую толщину стенки желчного пузыря, увеличенный диаметр желчных камней и меньший объем желчного пузыря. Генетические маркеры –308 AA, –308 GA *TNF- $\alpha$*  и +250GG, +250 AG *Lta*, их сочетания ассоциированы с перемежающимся (p=0,002) и тяжелым (p=0,002) течением хронического калькулезного холецистита и низкой эффектив-

ностью консервативного лечения заболевания. Безусловно, установленные клинические и морфологические особенности течения калькулезного холецистита при носительстве аллеля A гена *TNF- $\alpha$  G-308A* способствуют развитию холедохолитиаза и нарушению оттока желчи.

В то же время выявленные различия с контрольной группой по аллелям T гена *NAT2 Leu161Leu* (OR=0,38, 95% CI 0,16–0,9) и T гена *IL4 C-589T* (OR=0,41, 95% CI 0,15–1,13) свидетельствуют о их отрицательной ассоциации с заболеванием, т. е. носительство T-аллеля снижает риск развития механической желтухи доброкачественной этиологии.

## Заключение

Вероятно, синдром механической желтухи, развивающийся вследствие заболеваний желчевыводящих путей имеет генетически детерминированные предпосылки, частично установить которые помогло настоящее исследование. Оно позволяет говорить, что носители аллеля C гена *CYP2E1-1293 G/C* имеют высокую предрасположенность к заболеваниям желчевыводящих путей, а носители аллеля A гена *TNF- $\alpha$  G-308A* — высокую вероятность осложнения течения ЖКБ обтурационной желтухой, в то время, как аллели T генов *NAT2 Leu161Leu* и *IL4 C-589T* являются протективными факторами в развитии подпеченочного холестаза.



## Список литературы

1. Гончарова И.А. Влияние промоторного полиморфизма гена TNF $\alpha$  (G308A) на уровень фактора некроза опухолей альфа в сыворотке крови при хронических заболеваниях легких и печени // Генетика человека и патология: сб. науч. тр. ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН. Томск, 2008. С. 67-8.
1. *Goncharova I.A.* Effect of TNF $\alpha$  (G308A) gene promotor polymorphism on tumors necrosis factor alpha blood level at chronic pulmonary and liver diseases // Human genetics and pathology: abstracts of Research Institute of Medical Genetics, Siberian branch, Russian Academy of Medical Science. Tomsk, 2008. P. 67-8.
2. Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Дунаева Л.Е., Белобородова Е.В., Белобородова Э.И., Пузырёв В.П. Анализ связи полиморфизма Ile50Val гена рецептора интерлейкина-4 (IL4RA) с хроническим вирусным гепатитом. Мол биол 2005; 39(3):379-84.
2. *Goncharova I.A., Freydin M.B., Dunayeva L.Ye., Beloborodova Ye.V., Beloborodova E.I., Puzyryov V.P.* Association study of the Ile50Val polymorphism of interleukin-4 receptor gene (IL4RA) with chronic viral hepatitis. Mol biol 2005; 39 (3): 379-84.
3. Горбунова В.Н., Имянитов Е.Н. Генетика и канцерогенез. СПб: СПбГПМА, 2007. 24 с.
3. *Gorbunova V.N., Imyanitov Ye.N.* Genetics and carcinogenesis. Peterburg State University. St. Petersburg, 2007. 24 p.
4. Демин С.С. Клиническое значение генетических полиморфизмов факторов некроза опухоли и их рецепторов при хроническом калькулезном холецистите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 23 с.
4. *Demin S.S.* Clinical significance of genetic polymorphisms of tumor necrosis factors and their receptors in chronic calculous cholecystitis. PhD degree thesis. M., 2011. 23 p.
5. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб: Изд. Дом СПбМАПО, 2007. 211 с.
5. *Imyanitov Ye.N., Hanson K.P.* Molecular oncology: clinical aspects. Peterburg State University. St. Petersburg, 2007. 211 p.
6. Кожекбаева Ж.М., Гра О.А., Фадеев В.С., Голденкова-Павлова И.В., Корсунская И.М. Ассоциация полиморфизма NAT2 с риском развития псориаза в московской популяции. Мол биол 2009; 43(1):62-76.
6. *Kozhekbayeva Zh.M., Gra O.A., Fadayev V.S., Goldenkova-Palova I.V., Korsunskaya I.M.* Association of NAT2 polymorphisms with susceptibility to psoriasis in the Moscow population. Mol Biol (Mosk) 2009; 43(1):62-76.
7. Кукес В.Г., Бочков Н.П. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 460 с.
7. *Kukes V.G., Bochkov N.P.* Clinical Pharmacology. M.: Geotar-Media, 2007. 460 p.
8. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. М.: Медицина, 1987. 209 с.
8. *Loginov A.S., Block Yu.Ye.* Chronic hepatitis and liver cirrhosis. M.: Medicine, 1987. 209 p.
9. Макарычева О.Ю., Царева Е.Ю., Судомоина М.А., Кулакова О.Г., Быкова О.В., Гольцова Н.В., Кузенкова Л.М., Бойко А.Н., Фаворова О.О. Анализ сцепления и ассоциации аллелей генов противовоспалительных цитокинов IL-6, IFNG и TNF с рассеянным склерозом с помощью теста неравновесной передачи аллелей (TDT). Мол биол 2010; 44(5):824-30.
9. *Makarycheva O.Yu., Tsareva Ye. Yu., Sudomoina M.A., Kulakova O.G., Bykova O.V., Gol'tsova N.V., Kuzenkova L.M., Boiko A.N., Favorova O.O.* Linkage and association of proinflammatory cytokines genes IL-6, IFNG and TNF with multiple sclerosis. Mol Biol (Mosk) 2010; 44(5):824-30.
10. Петросян Э.К., Цыгин А.Н., Шестаков А.Е., Носиков В.В. Роль генетического полиморфизма интерлейкинов 4 и 13 в развитии нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей и подростков. Педиатрия 2006; 5:7-9.
10. *Petrosyan E.K., Tsygin A.N., Shestakov A.Ye., Nosikov V.V.* Role of IL4 and IL13 genes polymorphism in cases of pediatric minimal change nephrotic syndrome. Pediatrics 2006; 5:7-9.
11. Родионов В.В., Филимонов М.И., Могучев В.М. Калькулезный холецистит. М.: Медицина, 1991. 320 с.
11. *Rodionov V.V., Filimonov M.I., Moguchev V.M.* Calculous cholecystitis. M.: Medicine, 1991. 320 p.
12. Скворцова В.И., Сломинский П.А., Шадрин М.И., Левицкий Г.Н. Полиморфизм генов системы детоксикации и предрасположенность к болезни двигательного нейрона в российской популяции. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова 2006; 106(1):4-13.
12. *Skvortsova V.I., Slominsky P.A., Shadrina M.I., Levitsky G.N.* Detoxication gene polymorphism and susceptibility to sporadic motor neuron disease in Russian population. Z nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2006; 106(1):4-13.
13. Щепотина Е.Г. Влияние на активность CYP3A некоторых аллелей и их частоты встречаемости у здоровых европеоидов Западной Сибири: Материалы 9 Всерос. мед.-биол. конф. молодых исследователей «Человек и его здоровье». СПб, 2006. С. 408-9.
13. *Schepotina E.G.* Analysis of restriction fragment length polymorphism of cytochrome P450 3A43 gene and evaluation of the incidence of CYP3A43\*1B allele in europeoid residents of West Siberia. Bull Exp Biol Med 2005; 140(6):726-8.
14. Bahr M.J., Menuaway M., Boeker K.H., Musholt P.B., Manns M.P., Lichtinghagen R. Cytokine gene polymorphisms and the susceptibility to liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Liver Int 2003; 23(6):420-5.
15. Kinzler K.W., Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. Nature 1997; 386(6625):623-7.
16. Pirmohamed M., Kitteringham N.R., Quest L.J., Allott R.L., Green V.J., Gilmore I.T., Park B.K. Genetic polymorphism of cytochrome P4502E1 and risk of alcoholic liver disease in Caucasians. Pharmacogenetics 1995; 5(6):351-7.