



Медикаментозна модуляція активності генерації мікроРНК при функціональних розладах жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей

For cite: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(2):89-95. doi: 10.22141/2224-0551.14.2.2019.165544

Резюме. Актуальність. Проблема функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді є дуже актуальною в дитячій гастроентерології. **Мета:** удосконалення лікування функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей на підставі вивчення активності генерації мікроРНК. **Матеріалу та методи.** Обстежено 70 дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді. 50 пацієнтів отримували стандартну терапію в поєднанні з урсодезоксихолевою кислотою у вигляді препарату Укрлів® у формі суспензії, а 20 пацієнтів — стандартну терапію без урсодезоксихолевої кислоти. До початку лікування й після закінчення терапії в усіх дітей проведено молекулярно-генетичне дослідження з визначенням рівня експресії мікроРНК-378f, мікроРНК-4311, мікроРНК-4714-3p у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. **Результати.** Встановлено, що в дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді після терапії урсодезоксихолевою кислотою спостерігалися вірогідне зниження рівнів аспаратамінотрансферази з $34,96 \pm 1,31$ н/л до $26,18 \pm 0,97$ н/л, лужної фосфатази — з $507,92 \pm 19,94$ н/л до $359,53 \pm 16,59$ н/л у сироватці крові й підвищення скорочувальної функції жовчного міхура з $23,44 \pm 1,56$ % до $45,56 \pm 1,68$ % ($p < 0,05$). Виявлено, що після проведення стандартної терапії в поєднанні з урсодезоксихолевою кислотою (Укрлів® суспензія) у дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді рівень експресії мікроРНК-378f наблизився до $5,23 \pm 0,70$ УО, що статистично значимо вище, ніж до терапії ($p < 0,05$). На фоні проведеної стандартної терапії як із додаванням урсодезоксихолевої кислоти, так і без неї профіль експресії мікроРНК-4714-3p у сироватці крові обстежених дітей 1-ї та 2-ї груп статистично значимо різко знизився до рівня $1,93 \pm 0,58$ УО та $1,14 \pm 0,53$ УО відповідно ($p < 0,05$). **Висновки.** Отримані результати показали, що під впливом урсодезоксихолевої кислоти в дітей регресують клініко-параклінічні прояви функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді. Виявлена унікальна властивість урсодезоксихолевої кислоти у формі суспензії Укрлів® впливати на активність генерації мікроРНК-378f і мікроРНК-4714-3p, які є генними регуляторними клітинних механізмів, що впливають на експресію генів на посттранскрипційному рівні.

Ключові слова: функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді; мікроРНК; урсодезоксихолева кислота; діти

Вступ

На сучасному етапі проблема функціональних розладів жовчного міхура й сфінктера Одді (ФР ЖМ та СФО) є дуже актуальною в дитячій гастроентерології через значну їх поширеність і можливість переходу в органічну патологію біліарної системи [1, 2].

Функціонування жовчного міхура й сфінктера Одді здійснюється завдяки гуморальному впливу

секретину, холецистокініну [3]. Регуляція продукції вказаних речовин виконується мікроРНК [4, 5]. МікроРНК (microRNA, miRNA, miR) — малі некодуючі молекули РНК довжиною 21–23 нуклеотиди, що регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні шляхом РНК-інтерференції [6]. За офіційними даними, на сьогодні відомо понад 2500 мікроРНК людини й приблизно 60 % білок-кодуючих

генів, що виступають мішенями для мікроРНК [7]. МікроРНК опосередковано беруть участь у синтезі білків, диференціюванні клітин, тканин [8].

Останніми роками з'являється все більше доказів асоціації посилення або пригнічення генерації мікроРНК із порушенням функцій жовчного міхура й жовчовивідного тракту й розвитком захворювань біліарної системи [8–10], але практично не розроблені терапевтичні підходи, що дозволили б модулювати генерацію мікроРНК і, як наслідок, перебіг хвороб. Проведено всебічний огляд із пошуком інформації з використанням бази даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar [11] і виявлено, що урсодезоксихолева кислота (УДХК) може змінювати активність генерації деяких мікроРНК при різних захворюваннях гепатобіліарної системи.

Результати численних наукових досліджень демонструють позитивний терапевтичний вплив препаратів урсодезоксихолевої кислоти при захворюваннях гепатобіліарної системи, обумовлений гепатопротекторним, холеретичним, літолітичним, антифібротичним, антиапоптотичним, цитопротективним, імуномодуючим ефектами [12–14]. Однак дотепер не визначено вплив препаратів УДХК на профіль експресії мікроРНК при функціональних розладах жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей.

Мета роботи: удосконалення лікування функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей на підставі вивчення активності генерації мікроРНК.

Матеріали та методи

На базі КЗ «Дніпропетровська міська дитяча клінічна лікарня № 1» ДОР м. Дніпра проведено комплексне обстеження 90 дітей віком від 4 до 13 років. Під час клініко-анамнестичного дослідження в 70 пацієнтів виявляли наявність клінічних ознак функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді згідно з Римською класифікацією функціональних розладів травлення IV (2016) [15]. Верифікацію діагнозу й надання медичної допомоги пацієнтам проводили відповідно до наказу МОЗ України від 29.01.2013 № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» [2]. Наукове дослідження проводилось відповідно до принципів Гельсінської декларації й за наявності інформованої згоди з боку батьків або опікунів пацієнтів.

Пацієнти з функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді методом простої рандомізації були поділені на дві групи. 1-шу (основну) групу становили 50 пацієнтів із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді, які отримували стандартну терапію згідно з положеннями наказу МОЗ України від 29.01.2013 № 59 у поєднанні з прийомом урсодезоксихолевої кислоти, що призначалася з розрахунку 10–15 мг/кг/добу. УДХК призначали у вигляді препа-

рату Укрлів® у формі суспензії. До 2-ї групи (групи порівняння) увійшло 20 пацієнтів із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді, які отримували стандартну терапію згідно з положеннями наказу МОЗ України від 29.01.2013 № 59 без призначення урсодезоксихолевої кислоти. Курс лікування становив 4 тижні. На підставі динаміки скарг, об'єктивних даних, результатів біохімічних, інструментальних методів дослідження дітям 1-ї та 2-ї груп після завершення курсу комплексної терапії проводилась оцінка ефективності лікування.

До початку лікування й після закінчення терапії в дітей 1-ї та 2-ї груп проведено молекулярно-генетичне дослідження з визначенням рівня експресії мікроРНК-378f, мікроРНК-4311, мікроРНК-4714-3p у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі зі зворотною транскрипцією згідно з протоколом TaqMan Gene Expression Assays у сертифікованій лабораторії відділу загальної й молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (директор — д.м.н., професор О.О. Кришталь). Дослідження включало такі етапи:

1. Виділення тотальної РНК із первинного матеріалу (сироватки крові).
2. Виділення ДНК із первинного матеріалу (сироватки крові).
3. Зворотна транскрипція.
4. Полімеразна ланцюгова реакція.
5. Рестрикційний аналіз.
6. Полімеразно-ланцюгова реакція у реальному часі.
7. Розрахунок кількості молекул ампліфікату й побудова калібрувальної кривої. Приклад калібрувальної кривої подано на рис. 1.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили із застосуванням пакета прикладних програм Statistica 6.1 (№ AGAR909E415822FA) за допомогою персонального комп'ютера на базі процесора Intel Pentium 4. Залежно від результату перевірки застосовувались параметричні й непараметричні

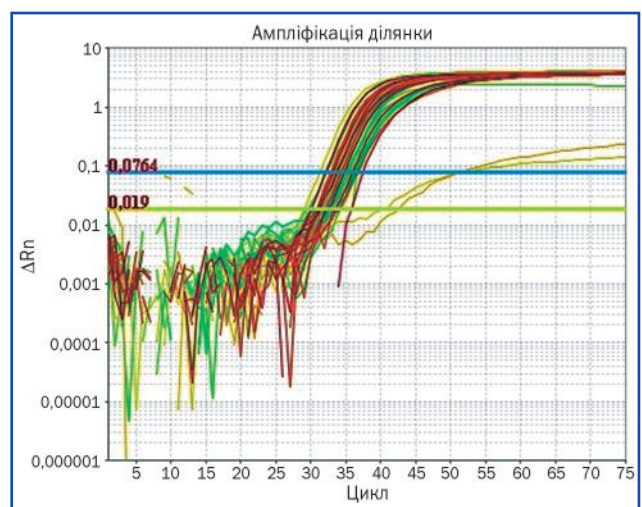


Рисунок 1. Графічне зображення рівня експресії мікроРНК-4311 і контрольного гена

методи статистики. Відмінності між ознаками, що порівнювались, для всіх видів аналізу вважались статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

У сформованих нами групах спостереження за віковою структурою статистично значимих відмінностей визначено не було. Середній вік дітей, які отримували стандартну терапію в поєднанні з урсодезоксихолевою кислотою (Укрлів® суспензія), становив $7,82 \pm 0,37$ року, без урсодезоксихолевої кислоти — $9,80 \pm 0,48$ року ($p > 0,05$). За гендерною ознакою пацієнти першої та другої груп спостереження також не відрізнялись ($p > 0,05$). Визначено, що в більшості обстежених дітей (74,3 %) клінічні ознаки ФР ЖМ та СФО були виявлені повторно. Тривалість захворювання в обох групах пацієнтів становила від 1 до 5 років. Отже, сформовані групи дослідження статистично не відрізнялись і були порівнянними.

Сімейна спадковість і захворювання біліарної системи

Визначено наявність захворювань гепатобіліарної системи у родичів обстежених дітей. Спадкування ФР ЖМ та СФО відбулося як по материнській, так і по батьківській лінії в обох групах спостереження з майже однаковою частотою (42 (60 %) і 36 (51,4 %) відповідно; $p > 0,05$). Обтяжена спадковість за жовчнокам'яною хворобою спостерігалася в 7 (10 %) випадках по материнській лінії та 10 (14,3 %) — по батьківській лінії спорідненості пацієнтів обох груп дослідження ($p > 0,05$).

Таблиця 1. Результати клінічного дослідження дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді до і після лікування, n (%)

Клінічні симптоми	Діти, які отримували УДХК (n = 50)		Діти, які не отримували УДХК (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Больовий абдомінальний синдром				
Біль у правому підребер'ї	9 (18)	–	4 (20)	6 (30)
Біль в епігастральній ділянці та правому підребер'ї	28 (56)	2 (4)*	13 (65)	–
Біль у навколупупкової ділянці	13 (26)	–	3 (15)	1 (5)
Болючість у правому підребер'ї при пальпації живота	42 (84)	7 (14)*	18 (90)	8 (40)
Позитивний симптом Кера	50 (100)	6 (12)*	20 (100)	20 (100)
Позитивний симптом Мерфі	38 (76)	6 (12)*	16 (80)	5 (25)*
Диспептичний синдром				
Нудота	22 (44)	–	8 (40)	3 (15)
Знижений апетит	26 (52)	–	9 (45)	3 (15)*
Відрижка гірким	11 (22)	–	4 (20)	–
Нестійкі випорожнення	23 (46)	–	5 (25)	–
Астеновегетативний синдром				
Знижена працездатність, підвищена стомлюваність, загальна слабкість	34 (68)	9 (18)*	14 (70)	11 (55)

Примітка: * — $p < 0,05$ — вірогідна відмінність від значення параметра до лікування.

Чинники, що сприяють початку або загостренню клінічного перебігу ФР ЖМ та СФО в дітей

Чинниками, що сприяють початку або загостренню перебігу захворювання у пацієнтів із ФР ЖМ та СФО, були порушення режиму харчування, психоемоційне навантаження, гіподинамічний спосіб життя та наявність вогнищ хронічної інфекції. Частота реєстрації зазначених сприяючих факторів серед дітей першої й другої груп спостереження статистично не відрізнялась ($p > 0,05$) (рис. 2).

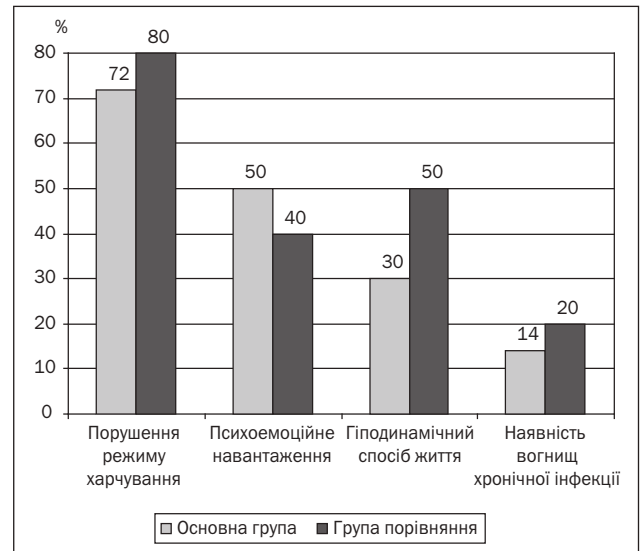


Рисунок 2. Чинники, що сприяють початку або загостренню клінічного перебігу функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в обстежених дітей

Динаміка клінічних проявів ФР ЖМ та СФО

На початку спостереження пацієнти з ФР ЖМ та СФО основної групи та групи порівняння скаржилися на абдомінальний біліарний біль різного ступеня інтенсивності, диспептичні прояви, зниження розумової й фізичної працездатності, підвищення втомлюваності. Динаміка клінічних проявів у дітей із ФР ЖМ та СФО на фоні прийому УДХК (Укрлів® суспензія) порівняно з дітьми, які отримували лише стандартну терапію, подана в табл. 1.

У дітей основної групи після проведеної терапії визначено повне зникнення або статистично значиме зменшення ознак больового абдомінального синдрому, повну відсутність диспептичних проявів і вірогідне зменшення симптомів астеновегетативного синдрому, на той час як у пацієнтів групи порівняння зберігаються ознаки вищевказаних клінічних синдромів функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді.

Динаміка показників біохімічної гепатограми при ФР ЖМ та СФО

Показники біохімічної гепатограми в дітей із ФР ЖМ та СФО основної групи й групи порівняння до лікування статистично не відрізнялись ($p > 0,05$), але динаміка вказаних показників після проведення стандартної терапії з використанням УДХК і без неї має вірогідні відмінності (табл. 2).

При дослідженні динаміки біохімічних показників після проведення комплексної терапії з додаванням УДХК (Укрлів® суспензія) в обстежених дітей виявлено вірогідно значиме зниження маркерів

холестази, а саме рівня аспартатамінотрансферази й лужної фосфатази в сироватці крові.

Динаміка скоротливості при випорожненні жовчного міхура при ФР ЖМ та СФО

У пацієнтів обох груп на початку спостереження за даними трансабдомінальної ультрасонографії зареєстровано значне зменшення динамічної скоротливості при випорожненні жовчного міхура (табл. 3).

Аналіз динаміки евакуаторної функції біліарної системи при ФР ЖМ та СФО до та після лікування виявив вірогідне підвищення скорочувальної функції жовчного міхура у дітей основної групи після курсу терапії УДХК.

Динаміка експресії мікроРНК у сироватці крові при ФР ЖМ і СФО

Результати молекулярно-генетичного дослідження сироватки крові в обстежених дітей до та після лікування подано в табл. 4.

Так, за нашими даними, при дослідженні рівня експресії мікроРНК-378f, мікроРНК-4311, мікроРНК-4714-3p у сироватці крові дітей із ФР ЖМ та СФО до лікування виявлено, що показники основної групи й групи порівняння між собою статистично не відрізнялись ($p > 0,05$).

Кореляційний аналіз встановив, що рівень експресії мікроРНК-4714-3p в обстежених дітей позитивно корелював зі зниженням скоротливості жовчного міхура за даними УЗД ($r = +0,36$; $p < 0,05$).

У результаті дослідження виявлено, що на початку спостереження середні показники рівня екс-

Таблиця 2. Результати біохімічного дослідження сироватки крові в дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді до та після лікування ($M \pm m$)

Біохімічні показники крові	Діти, які отримували УДХК (n = 50)		Діти, які не отримували УДХК (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Холестерин, ммоль/л	3,82 ± 0,09	3,51 ± 0,09	3,72 ± 0,15	3,51 ± 0,14
Лужна фосфатаза, н/л	507,92 ± 19,94	359,53 ± 16,59*	542,85 ± 40,95	499,50 ± 40,16
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,13 ± 0,55	11,55 ± 0,39	13,93 ± 0,93	13,28 ± 0,60
Прямий білірубін, мкмоль/л	1,43 ± 0,11	1,35 ± 0,11	1,54 ± 0,19	1,71 ± 0,38
АсАТ, н/л	34,96 ± 1,31	26,18 ± 0,97*	28,20 ± 1,31	29,65 ± 1,66
АлАТ, н/л	18,76 ± 0,91	14,96 ± 0,64	17,35 ± 1,52	15,90 ± 1,22

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідна відмінність від значення параметра до лікування; АсАТ — аспартатамінотрансфераза; АлАТ — аланінамінотрансфераза.

Таблиця 3. Результати динамічної трансабдомінальної ультрасонографії в дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді до та після лікування ($M \pm m$)

Показник	Діти, які отримували УДХК (n = 50)		Діти, які не отримували УДХК (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Скорочувальна функція жовчного міхура, %	23,44 ± 1,56	45,56 ± 1,68 *	23,75 ± 2,29	29,69 ± 2,99

Примітка: * — $p < 0,05$ — вірогідна відмінність від значення параметра до лікування.

Таблиця 4. Результати дослідження рівня експресії мікроРНК у сироватці крові в дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді до та після лікування, УО ($M \pm m$)

Рівень експресії мікроРНК	Діти, які отримували УДХК (n = 50)		Діти, які не отримували УДХК (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МікроРНК-378f	2,02 ± 0,57	5,23 ± 0,70*	2,08 ± 0,96	4,49 ± 0,79
МікроРНК-4311	1,48 ± 0,35	1,17 ± 0,18	1,58 ± 0,47	1,85 ± 0,88
МікроРНК-4714-3р	5,56 ± 1,50	1,93 ± 0,58*	4,66 ± 1,57	1,14 ± 0,53*

Примітка: * — $p < 0,05$ — вірогідна відмінність від значення параметра до лікування.

пресії мікроРНК-378f, мікроРНК-4311, мікроРНК-4714-3р у сироватці крові в дітей основної групи й групи порівняння були ідентичними, але динаміка профілів активності мікроРНК-378f й мікроРНК-4714-3р після проведеної терапії суттєво відрізнялась (табл. 4). Після застосування стандартної терапії у поєднанні з прийомом урсодезоксихолевої кислоти (Укрлів® суспензія) у дітей із ФР ЖМ та СФО рівень експресії мікроРНК-378f наблизився до $5,23 \pm 0,70$ УО, що статистично значимо вище, ніж до терапії в дітей цієї групи ($p \leq 0,05$). Тоді як після проведення лише стандартної терапії, без прийому УДХК, рівень експресії мікроРНК-378f у дітей групи порівняння статистично значимо не відрізнявся від показника до терапії ($p > 0,05$).

Цікаво, що на фоні проведеної стандартної терапії як із додаванням урсодезоксихолевої кислоти, так і без неї профіль експресії мікроРНК-4714-3р у сироватці крові дітей із ФР ЖМ та СФО 1-ї та 2-ї груп статистично значимо різко знизився до рівня $1,93 \pm 0,58$ УО і $1,14 \pm 0,53$ УО відповідно ($p \leq 0,05$).

Обговорення

У результаті дослідження виявлено, що значну роль у формуванні функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді відіграють спадкові фактори, порушення режиму харчування, психоемоційне навантаження, гіподинамічний спосіб життя й наявність вогнищ хронічної інфекції. Терапевтичну корекцію функціональних розладів біліарного тракту в дітей проведено з урахуванням як причин, що викликали захворювання, так і особливостей клінічної симптоматики захворювання. Виражена позитивна клінічна динаміка після проведення комплексної терапії з додаванням урсодезоксихолевої кислоти (Укрлів® суспензія) може свідчити про покращення реологічних властивостей жовчі та зменшення концентрації токсичних первинних і вторинних жовчних кислот. Отримані нами результати змін показників біохімічної гепатограми можна пояснити холеретичним впливом УДХК (Укрлів® суспензія) на фізико-хімічні властивості жовчі зі збільшенням її гідрофільності. Аналіз динаміки скоротливості жовчного міхура до та після лікування виявив вірогідне підвищення скоротувальної функції жовчного міхура в дітей основної групи, що можливо пояснити позитивним впливом УДХК (Укрлів® суспензія) на скоротливість жовчного міхура.

Встановлено, що на початку спостереження за пацієнтами з функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді середні показники рівня експресії мікроРНК-378f, мікроРНК-4311, мікроРНК-4714-3р у сироватці крові в дітей основної групи та групи порівняння були ідентичними. Ми припускаємо, що рівень експресії мікроРНК-4714-3р до лікування в обох групах був асоційований зі зниженням скоротувальної функції жовчного міхура в дітей із ФР ЖМ та СФО.

Аналіз даних дослідження показав, що після проведеної комплексної терапії з урсодезоксихолевою кислотою та без неї в дітей із ФР ЖМ та СФО динаміка профілів експресії мікроРНК-378f і мікроРНК-4714-3р вірогідно відрізнялася. Ймовірно, вірогідне підвищення рівня експресії мікроРНК-378f, що спостерігалось після курсу лікування із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти, сприяло відновленню дренажу жовчі. Зниження експресії мікроРНК-4714-3р, що спостерігалось після курсу лікування незалежно від застосування урсодезоксихолевої кислоти, може бути обумовлене модифікацією дієти.

Висновки

1. У дітей при функціональних розладах жовчного міхура та сфінктера Одді під впливом урсодезоксихолевої кислоти (Укрлів® суспензія) регресують прояви більшого абдомінального, диспептичного й астеновегетативного синдромів, вірогідно змінюються біохімічні маркери холестази й скоротувальна функція жовчного міхура.

2. Результати молекулярно-генетичних досліджень свідчать про унікальну здатність урсодезоксихолевої кислоти у формі суспензії Укрлів® впливати на активність генерації мікроРНК-378f і мікроРНК-4714-3р, які є генними регуляторами клітинних механізмів, що впливають на експресію генів на посттранскрипційному рівні.

3. Застосування урсодезоксихолевої кислоти у формі суспензії Укрлів® при лікуванні функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей є обґрунтованим за рахунок її високої ефективності.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Abaturov OE, Babich VL. The role of microRNA in diseases of the biliary system. *Zdorov'e rebenka*. 2017;7(12):841-847. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116191. (in Ukrainian).
2. Babich VL. Application of ursodeoxycholic acid in the treatment of functional disorders of the biliary system. *Sucasni medicini tehnologii*. 2017;(34):64-70. (in Ukrainian).
3. Volosovec OP, Zubarenko OV, Kryvopustov SP, et al. *Pedrija (gastroenterologija ta patologija rann'ogo viku): navchal'nyj posibnyk [Pediatrics (gastroenterology and pathology of the early age): a study guide]*. Odesa: Druk Pivden'; 2017. 165-180 pp. (in Ukrainian).
4. Maidannyk VG. Rome IV (2016) criteria: What is new? *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2016;10(1):8-18. (in Ukrainian).
5. Tyazhka OV, Smishchuk VV, Bryuzgina TS. Importance of bile biochemical studies as an indicator of fatty acids, phospholipids and cholesterol metabolic disorders in children with cholelithiasis. *Perinatologiya i pediatrija*. 2015;(61):63-67. doi: 10.15574/PP.2015.61.63. (in Ukrainian).
6. Ministry of Health of Ukraine. Order on January 29, 2013 № 59. On Adoption of Standardized Clinical Protocols of Medical Care for Children with Diseases of the Digestive System. Available from: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130129_0059.html. Accessed: January 29, 2013. (in Ukrainian).
7. Finch ML, Marquardt JU, Yeoh GC, Callus BA. Regulation of microRNAs and their role in liver development, regeneration and disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 Sep;54:288-303. doi: 10.1016/j.biocel.2014.04.002.
8. Kennedy I, Francis H, Meng F, Glaser S, Alpini G. Diagnostic and therapeutic potentials of microRNAs in cholangiopathies. *Liver Res*. 2017 Jun;1(1):34-41. doi: 10.1016/j.livres.2017.03.003.
9. Kopin AS, Wheeler MB, Leiter AB. Secretin: structure of the precursor and tissue distribution of the mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Mar;87(6):2299-303.
10. Liddle RA. Regulation of cholecystokinin synthesis and secretion in rat intestine. *J Nutr*. 1994 Aug;124(8 Suppl):1308S-1314S. doi: 10.1093/jn/124.suppl_8.1308S.
11. Otsuka M, Kishikawa T, Yoshikawa T, et al. MicroRNAs and liver disease. *J Hum Genet*. 2017 Jan;62(1):75-80. doi: 10.1038/jhg.2016.53.
12. Pearson T, Caporaso JG, Yellowhair M, et al. Gut microbiota changes in response to treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA). *Cancer research*. 2017;77(3 Suppl):A18. doi: 10.1158/1538-7445.CRC16-A18.
13. Sakamoto T, Morishita A, Nomura T, et al. Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis. *Mol Med Rep*. 2016 Oct;14(4):3350-6. doi: 10.3892/mmr.2016.5606.
14. Statistics about the current Human GENCODE: Release 27 (GRCh38.p10). Available from: https://www.encodegenes.org/human/release_27.html. Accessed: Jan 2017.
15. Tabibian JH, Lindor K. Ursodeoxycholic acid treatment in primary sclerosing cholangitis. In: Forman LM, editor. *Primary Sclerosing Cholangitis: Current Understanding, Management, and Future Developments*. Geneva, Switzerland: Springer International Publishing; 2017. 145-152 pp. doi: 10.1007/978-3-319-40908-5_11.

Отримано 14.01.2019 ■

Абатуров А.Е., Бабич В.Л.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

Медикаментозная модуляция активности генерации микроРНК при функциональных расстройствах желчного пузыря и сфинктера Одди у детей

Резюме. Актуальность. Проблема функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди является очень актуальной в детской гастроэнтерологии. **Цель:** усовершенствование лечения функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди у детей на основании изучения активности генерации микроРНК. **Материалы и методы.** Обследовано 70 детей с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди. 50 пациентов получали стандартную терапию в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой в виде препарата Укрлив® в форме суспензии, а 20 пациентов — стандартную терапию без урсодезоксихолевой кислоты. До начала лечения и после окончания терапии у всех детей проведено молекулярно-генетическое исследование с определением уровня экспрессии микроРНК-378f, микроРНК-4311, микроРНК-4714-3р в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** Установлено, что у детей с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди после терапии урсодезоксихолевой кислотой наблюдалось достоверное снижение уровней аспаратами-нотрансферазы — с $34,96 \pm 1,31$ н/л до $26,18 \pm 0,97$ н/л, щелочной фосфатазы — с $507,92 \pm 19,94$ н/л до $359,53 \pm 16,59$ н/л в сыворотке крови и повышение сократительной функции желчного пузыря с $23,44 \pm 1,56$ %

до $45,56 \pm 1,68$ % ($p < 0,05$). Выявлено, что после проведения стандартной терапии в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (Укрлив® суспензия) у детей с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди уровень экспрессии микроРНК-378f приблизился к $5,23 \pm 0,70$ УО, что статистически значимо выше, чем до терапии ($p < 0,05$). На фоне проводимой стандартной терапии как с добавлением урсодезоксихолевой кислоты, так и без нее профиль экспрессии микроРНК-4714-3р в сыворотке крови у обследованных детей 1-й и 2-й групп статистически значимо резко снизился до уровня $1,93 \pm 0,58$ УО и $1,14 \pm 0,53$ УО соответственно ($p < 0,05$). **Выводы.** Полученные результаты показали, что под влиянием урсодезоксихолевой кислоты у детей регрессируют клинико-параклинические проявления функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. Обнаружена уникальная способность урсодезоксихолевой кислоты в форме суспензии Укрлив® влиять на активность генерации микроРНК-378f и микроРНК-4714-3р, которые являются генными регуляторами клеточных механизмов, влияющих на экспрессию генов на посттранскрипционном уровне.

Ключевые слова: функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди; микроРНК; урсодезоксихолевая кислота; дети

A.E. Abaturov, V.L. Babich

SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Drug modulation of activity of microRNA generation in functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi in children

Abstract. Background. Functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi are highly relevant in pediatric gastroenterology. The purpose of the study was to improve the treatment for functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi in children based on studying the activity of microRNA generation. **Materials and methods.** Seventy children with functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi were examined. Fifty patients received standard therapy in combination with ursodeoxycholic acid as a suspension formulation of Ukliv[®], and 20 patients received standard therapy without ursodeoxycholic acid. Prior to treatment and after the end of therapy, a molecular genetic study was carried out in all children to determine the level of microRNA-378f, microRNA-4311, microRNA-4714-3p expression in the blood serum using real time polymerase chain reaction. **Results.** It was found that in children with functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi after the treatment with ursodeoxycholic acid, there was a probable decrease in the levels of aspartate aminotransferase from 34.96 ± 1.31 n/l to 26.18 ± 0.97 n/l, alkaline phosphatase from 507.92 ± 19.94 n/l to 359.53 ± 16.59 n/l in the blood serum and an increase in the contractile function of the gallbladder from 23.44 ± 1.56 %

to 45.56 ± 1.68 % ($p < 0.05$). It was found that after standard therapy in combination with ursodeoxycholic acid (Ukliv[®] suspension) in children with functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi, the level of microRNA-378f expression was close to 5.23 ± 0.70 c.u., which was statistically significantly higher than before therapy ($p < 0.05$). On the background of standard therapy with and without the addition of ursodeoxycholic acid, the expression profile of microRNA-4714-3p in the blood serum of the examined children from groups 1 and 2 decreased significantly sharply to the level of 1.93 ± 0.58 c.u. and 1.14 ± 0.53 c.u., respectively ($p < 0.05$). **Conclusions.** The findings showed that under the influence of ursodeoxycholic acid, clinical and paraclinical manifestations of functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi in children are regressed. The unique property of ursodeoxycholic acid in the form of Ukliv[®] suspension has been revealed — to affect the activity of microRNA-378f and microRNA-4714-3p generation, which are gene regulators of cellular mechanisms, that influence the gene expression at the post-transcriptional level.

Keywords: functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi; microRNA; ursodeoxycholic acid; children