

Генетические маркеры воспалительных заболеваний кишечника: роль в патогенезе

Т.В. Габруская
СПбГМА

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются одной из наиболее актуальных проблем в современной гастроэнтерологии. К группе ВЗК относят неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК). НЯК характеризуется хроническим диффузным воспалением стенки толстой кишки. При БК отмечается хроническое гранулематозное воспаление с поражением любого отдела ЖКТ. Последние годы наблюдается рост числа этих заболеваний в мире и в нашей стране, особенно это касается БК. Кроме того, отмечается уменьшение возраста манифестации. Все чаще такие диагнозы ставятся детям раннего возраста, все чаще наблюдаются тяжелые формы. Очень актуальны, особенно в педиатрической практике, такие проблемы, как гормонорезистентность и гормонозависимость, а также развитие побочных эффектов на фоне требующейся агрессивной терапии. Все это диктует необходимость поисков путей оптимизации лечения, разработки новых стратегий ведения, что невозможно без глубокого понимания процессов, лежащих в основе указанных заболеваний.

В основе патогенеза ВЗК лежит нарушение иммунного гомеостаза слизистой у генетически предрасположенных лиц, что приводит к развитию хронического воспаления [1]. Развитие ВЗК определяет совокупность генетических факторов, взаимодействующих с факторами окружающей среды. О важной роли генетической составляющей в развитии ВЗК известно достаточно давно. На это указывают данные эпидемиологических исследований. Примерно 5–20% пациентов с ВЗК имеют, по крайней мере, одного близкого родственника с аналогичным заболеванием [2]. В исследованиях с участием близнецов продемонстрирована 20–50-процентная конкордантность для БК и примерно 14–18-процентная конкордантность для НЯК у монозиготных близнецов [3, 4]. Во всех исследованиях была показана большая конкордантность для БК, чем для НЯК [5]. В мировой литературе сообщается всего об одном случае, когда в паре монозиготных близнецов один страдал БК, а другой – НЯК [6], что свидетельствует о том, что генетическую предрасположенность этих двух заболеваний определяют в большинстве случаев разные факторы [5].

В последние годы мы наблюдаем прорыв в изучении генов, участвующих в развитии ВЗК. Этот прогресс во многом связан с выполнением геномных скринингов в семьях, где есть больные с БК или НЯК, с целью выявления локусов, указывающих на предрасположенность к этим заболеваниям. Первый такой геномный скрининг среди пациентов с БК выполнен в 1996 году Hugo с коллегами [7]. Затем последовало еще несколько таких исследований, в которых было показано, что это комплексное генетическое заболевание с наличием нескольких генов предрасположенности, ни один из которых не несет относительный риск больше 2 [8].

В настоящее время считают, что, по крайней мере, 30 локусов ассоциированы с повышенным риском развития БК, для 2 локусов наличие такой ассоциации высоко вероятно, а еще для 8 – возможно [9]. Некоторые гены ассоциированы только с повышенным риском развития БК, другие повышают риск развития и НЯК.

Первым доказанным геном, ассоциированным с развитием ВЗК, стал ген NOD2/CARD15, предрасполагающий к развитию БК, но не к развитию НЯК (рис. 1). В 2001 году об этом открытии независимо сообщили 3 группы исследователей [10, 11, 12]. Ген располагается на 16 хромосоме, и изначально был назван NOD2, а затем переименован в CARD15 согласно Международной номенклатуре. Примерно 25–30% генетической предрасположенности к БК можно отнести к мутациям в этом гене. Наиболее распространенными являются 3 мутации: Arg702Trp, Gly908Arg и Leu1007insC. 2 первые являются миссенс-мутациями, третья – мутация по типу нарушения рамки считывания. Вместе они составляют примерно 82% мутаций этого гена [13]. Около 10–30% больных с БК являются гетерозиготами по одной из 3 мутаций. Примерно 3–15% пациентов являются либо гомозиготами (одна и та же мутация на обеих 16 хромосомах), либо составными гетерозиготами (2 различные мутации на 16 хромосомах) [10, 11]. Для сравнения: всего 8–15% и 0–1% здорового населения гетерозиготны или гомозиготны соответственно по данным мутациям, что не отличается от больных с НЯК. Относительный риск развития БК при наличии этих мутаций находится на уровне 1,5–3 для носителей одной мутации и увеличивается до 10–40 для носителей 2 мутаций [10, 11, 14, 15]. Но данные варианты гена характерны не для всех популяций пациентов с БК. Так, CARD15-мутаций практически нет среди пациентов с ВЗК в Японии, Корее, Китае [16, 17, 18], редко встречаются они у афроамериканских пациентов [19]. Несмотря на высокий относительный риск, ассоциированный с мутациями в данном гене, полагают, что его пенетрация даже у пациентов-гомозигот или составных гетерозигот ограничена, что означает, что наличия только мутации в гене CARD15 недостаточно для развития заболевания [20].

Продукт гена CARD15 представляет собой цитозольный белок, который экспрессируется преимущественно в моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, а также в большом количестве в клетках Паннета [21]. Этот белок связывается с мурамилдипептидом (МДП), компонентом грамположитель-

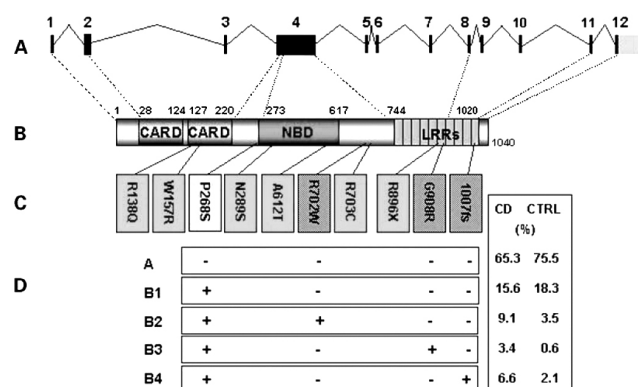


Рис. 1. Структура гена NOD2/CARD15 (Mathew & Lewis, 2004).

ных и грамотрицательных бактерий, что приводит к активации сигнальных путей, опосредованных нуклеарным фактором κB (NF κB). NF κB является основным транскрипционным регулятором провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), который играет важную роль в развитии воспаления в кишке при БК [8]. Кроме активации воспалительных цитокинов, распознавание мурамилдипептида стимулирует синтез дефенсинов, тем самым укрепляя барьерную функцию эпителия. Точные механизмы влияния различных вариантов CARD15 на дисрегуляцию иммунного гомеостаза в кишечнике неизвестны. Известно, что при миссенс-вариантах мутации отмечается более сильный ответ на стимуляцию МДП, при frame-shift-варианте, наоборот, снижена активация NF κB [22].

Для данного гена установлена взаимосвязь с особенностями протекания заболевания. Для пациентов, являющихся носителями основных мутаций CARD15, характерно поражение подвздошной области, частое образование стриктур, раннее начало (у 34% гомозигот/составных гетерозигот заболевание манифестировало в возрасте до 10 лет; для сравнения, в 40 лет и старше – только у 3%) [23]. У детей наличие данной мутации характеризуется высокой степенью активности заболевания, ранней необходимостью в хирургическом лечении, задержкой физического развития [24]. С другой стороны, наличие CARD15 не ассоциировано с поражением перианальной области, наличием внекишечных поражений [25]. Кроме того, не показано наличия связи между мутациями в этом гене и ответом пациентов на основные виды терапии ВЗК, в том числе и на введение анти-ФНО- α (инфликсимаб) [26, 27].

Открытие CARD15 и функций этого гена еще раз подтвердило теорию о том, что БК развивается в результате неадекватного иммунного ответа на бактерии, присутствующие в просвете кишки [23].

В 2006 году в журнале «Science» были опубликованы результаты исследования, проведенного Duerr R. и коллегами. В этом исследовании были выполнены геномные скрининги 547 больным БК с поражением подвздошной кишки и 548 здоровым пациентам в качестве контроля. Была показана высокая степень ассоциации с БК для 3 маркеров, 2 из которых были вариантами CARD15. Третьим маркером стал вариант гена, кодирующего рецептор ИЛ-23 (ИЛ-23Р) [28]. Эти данные были подтверждены еще в нескольких исследованиях [29] и указывают на то, что ИЛ-23 может играть важную роль в развитии ВЗК [28]. Позднее было показано наличие ассоциации мутации в данном гене с повышенным риском развития НЯК [29].

Длительное время ключевым медиатором воспаления слизистой при БК считали ИЛ-12 [30]. Его блокирование за счет делеции гена или направленных антител уменьшало выраженность воспаления в кишке [31]. Но роль этого интерлейкина в патогенезе ВЗК была пересмотрена после обнаружения ассоциации ИЛ-23Р и развития БК. ИЛ-23 – провоспалительный цитокин с уникальной субъединицей p19 и субъединицей p40, как и у ИЛ-12. ИЛ-23 участвует в целом ряде воспалительных каскадов [32]. Он увеличивает и поддерживает экспрессию ИЛ-17 CD4+Th17-клетками. Доказано, что у пациентов с активными формами БК и НЯК повышен уровень экспрессии ИЛ-17 в плазме и слизистой кишки [33]. Многие из провоспалительных эффектов, которые ранее приписывались ИЛ-12, теперь относят на счет ИЛ-23. В эксперименте было показано, что селективная блокировка субъединицы ИЛ-23p19 при помощи моноклональных антител в модели колита уменьшает выраженность кишечного воспаления и ингибирует развитие спонтанного колита при дефиците ИЛ-10. Блокировка же ИЛ-12p35, напротив, оказывает небольшое влияние на воспаление в кишке [34, 35].

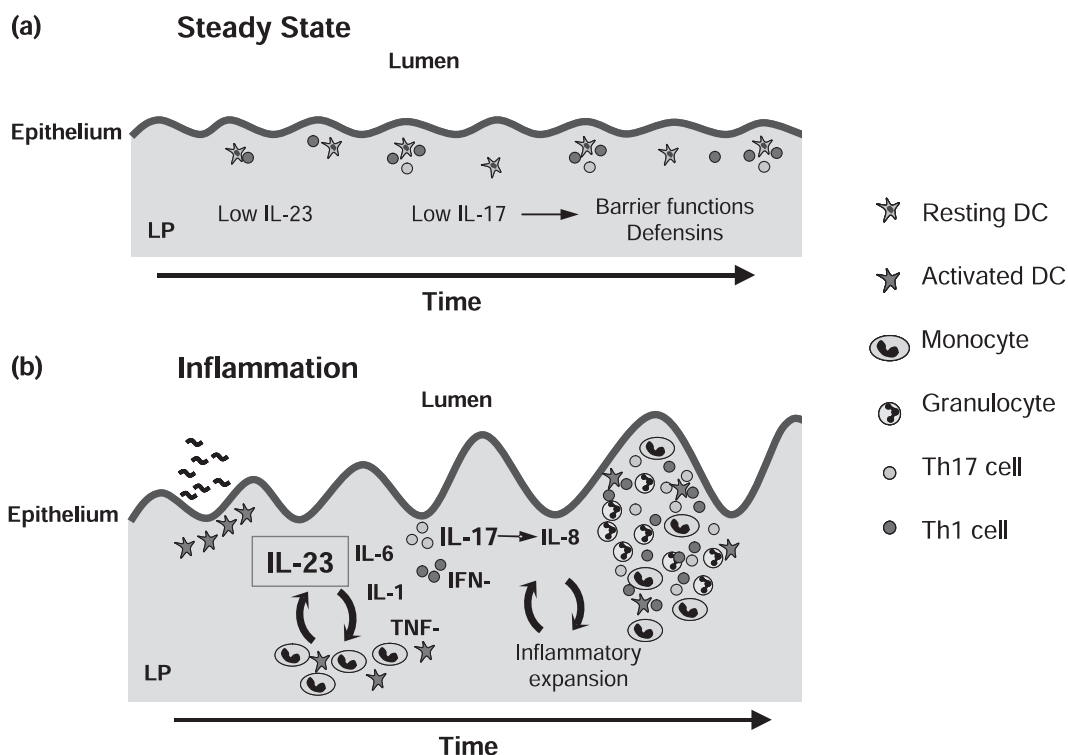


Рис. 2. Роль ИЛ-23 и ИЛ-17 в норме и при патологии (а – спокойное состояние; б – воспаление) (Maloy, 2008).

В чем же значение оси ИЛ-23/ИЛ-17 в норме и при патологии?

В спокойном состоянии постоянная продукция небольшого количества ИЛ-23 и ИЛ-17 способствует укреплению эпителиального барьера за счет синтеза дефензинов и уменьшению бактериальной колонизации. При нарушении иммунного ответа активированные дендритные клетки начинают продуцировать большое количество ИЛ-23, который стимулирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6). ИЛ-23 также увеличивает продукцию ИЛ-17. В воспалительном окружении основное действие ИЛ-17 – это запуск дополнительных воспалительных каскадов за счет хемокинов, притягивающих гранулоциты. Образуется замкнутый круг, что ведет к развитию хронического воспаления, важнейшей черты ВЗК [36] (рис. 2).

Еще одним важным открытием стал тот факт, что экспрессия ИЛ-23 значительно повышена в воспаленной кишке и не изменена в селезенке, печени и других органах, а значит, системные отрицательные эффекты блокирования ИЛ-23 должны быть минимальными [1]. Селективная роль ИЛ-23 в воспалении слизистой кишки делают его крайне привлекательным в качестве направленной терапии, что уже находит свое клиническое применение. В экспериментах на мышах показано, что моноклональные антитела против субъединицы p40 (общей для ИЛ-23 и ИЛ-12) эффективны при воспалении в кишке [37]. Препарат моноклональных антител к ИЛ-12/23, Ustekinumab, в настоящее время проходит стадию клинических испытаний при тяжелой и среднетяжелой формах БК у людей [38]. Несмотря на многообещающие результаты такой терапии, необходимо помнить и о возможном отрицательном влиянии блокады ИЛ-23, например, о возможном увеличении риска инфекций на поверхности слизистых.

Важным с точки зрения нового взгляда на механизмы развития ВЗК стало открытие ассоциации между повышенным риском развития БК и генами, связанными с аутофагией. Аутофагия играет важную роль как в поддержании клеточного гомеостаза, так и в процессах врожденного иммунитета, особенно в защите от вирусов и внутриклеточных бактерий [39]. Первым таким геном стал ATG16L1, который ассоциирован с повышенным риском развития БК [40]. Продукт этого гена участвует в образовании аутофагосомы и в процессинге бактерий [41]. Точная роль мутаций в этом гене пока неизвестна, но данные экспериментов с участием *S. typhimurium* и эпителиальных клеток тонкой кишки свидетельствуют о том, что при наличии мутации ATG16L1 нарушается клиренс патогенов и элиминация бактерий [42]. Другим геном, связанным с процессом аутофагии и ассоциированным с повышенным риском развития БК, стал IRGM-ген. Его продукт участвует в изоляции и деградации бактерий [23]. Эти данные подчеркивают роль механизмов врожденного иммунитета в поддержании иммунного гомеостаза слизистой, при нарушении которого возможно развитие ВЗК.

Достаточно хорошо изучена ассоциация генов OСТN1/SLC22A4 и OСТN2/SLC22A5 с риском развития БК. Варианты С1672Т (SLC22A4) и G207С (SLC22A5) увеличивают риск развития БК в 2–2,5 раза у гетерозигот и в 4 раза при монозиготном состоянии [43].

Данные гены кодируют мембранные белки, функцией которых является транспорт карнитина и органических катионов [44]. Карнитин участвует в транспорте длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, где происходит β -окисление. Таким образом, карнитин важен для продукции энергии клеткой. Нарушение окисления жирных кислот может приводить к появлению клинических и морфологических признаков колита [45]. Кроме того, другим возможным механизмом того,

как мутации в гене OСТN1 могут провоцировать развитие заболевания, является вероятный повышенный захват токсических веществ при росте активности белков-транспортеров катионов [43]. Интересно, что отмечается аддитивный эффект наличия гаплотипа TC OСТN и мутации в гене CARD15, при этом отношение шансов у носителей обеих мутаций составляет 7,3–10,5 [44]. Показано наличие взаимосвязи мутаций в OСТN1/OСТN2 и фенотипа заболевания. Мутации в данных генах ассоциированы с поражением подвздошной кишки, толстой кишки и перианальной области [46].

И, наконец, еще одним интересным геном, особенно с точки зрения лечения ВЗК, является ген множественной лекарственной резистентности (MDR1), расположенный на длинном плече 7 хромосомы. Его продуктом является Р-гликопротеин, мембранный белок, функционирующий как энергозависимая помпа, которая снижает внутриклеточную концентрацию токсинов и ксенобиотиков [47]. Описаны 2 варианта полиморфизма этого гена – С3435Т и G2677Т, ассоциированные с повышенным риском развития ВЗК [48]. Причем в некоторых популяциях показана связь генотипа с особенностями протекания болезни. Например, пациенты с НЯК – носители мутации С3435Т – в шотландской популяции склонны к развитию панколита [49]. Наиболее же интересна связь данного гена с резистентностью к терапии глюкокортикостероидами. Повышенная экспрессия данного гена способствует развитию гормонорезистентности за счет нескольких механизмов. Во-первых, отмечается увеличение продукции Р-гликопротеина, что приводит к снижению цитоплазматической концентрации глюкокортикоидов; кроме того, дисфункция на уровне рецепторов глюкокортикоидов и активация NF- κ B приводит к снижению транскрипционной активности глюкокортикоидных рецепторов [13].

В заключение хочется отметить, что в настоящее время происходит прорыв в изучении генетических маркеров ВЗК и их роли в развитии болезни, что расширяет знания об их патогенезе. Эти данные имеют широкое поле практического применения: ведется разработка и проводится исследование новых (узко направленных) стратегий терапии. В будущем вполне возможным станет прогнозирование течения заболевания на основе данных о генотипе, а значит, мы сможем подобрать стратегию терапии и тактику ведения пациента строго индивидуально в зависимости от факторов, лежащих в основе развития болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Braus N.A., Elliott D.E. Advances in the pathogenesis and treatment of IBD, Clin. Immunol. (2009), doi:10.1016/j.clim.2009.02.006.
2. Kirsner J.B., Spencer J.A. Familial occurrences of ulcerative colitis, region enteritis and ileocolitis // Ann. Intern. Med. – 1963. – Vol. 59. – P. 133–144.
3. Halfvarson J., Bodin L., Tysk C. et al. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124. – P. 1767–1773.
4. Jess T., Riis L., Jespersgaard C. et al. Disease concordance, zygosity, and NOD2/CARD15 status: follow-up of a population-based cohort of Danish twins with inflammatory bowel disease // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 2486–2492.
5. Tamboli et al. Genetic susceptibility for inflammatory bowel disease // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2003. – Vol. 15, No. 6.
6. Breslin N.P., Todd A., Kilgallen C. et al. Monozygotic twins with Crohn's disease and ulcerative colitis: a unique case report // Gut. – 1997. – Vol. 41. – P. 557–560.
7. Hugot J.P., Laurent-Puig P., Gower-Rousseau C. et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16 // Nature. – 1996. – Vol. 379. – P. 821–827.

8. *Mathew C.G., Lewis C.M.* Genetics of inflammatory bowel disease: progress and prospects // *Human Molecular Genetics*. – 2004. – Vol. 13.
9. *Barrett J.C., Hansoul S., Nicolae D.L. et al.* Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 955–962.
10. *Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H. et al.* Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease // *Nature*. – 2001. – Vol. 411. – P. 599–603.
11. *Ogura Y., Bonen D.K., Inohara N. et al.* A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease // *Nature*. – 2001. – Vol. 411. – P. 603–606.
12. *Reumaux D., Sendid B., Dewit O. et al.* Serological markers in inflammatory bowel diseases // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2002.
13. *Rodriguez-Bores L. et al.* Genetic markers in IBD // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, No. 42.
14. *Ahmad T., Armuzzi A., Bunce M. et al.* The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P. 854–866.
15. *Cuthbert A.P., Fisher S.A., Mirza M.M. et al.* The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P. 867–874.
16. *Yamazaki K., Takazoe M., Tanaka T. et al.* Absence of mutation in the NOD2/CARD15 gene among 483 Japanese patients with Crohn's disease // *J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 47. – P. 469–472.
17. *Croucher P.J., Mascheretti S., Hampe J. et al.* Haplotype structure and association to Crohn's disease of CARD15 mutations in two ethnically divergent populations // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 11. – P. 6–16.
18. *Leong R.W., Armuzzi A., Ahmad T. et al.* NOD2/CARD15 gene polymorphisms and Crohn's disease in the Chinese population // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 17. – P. 1465–1470.
19. *Kugathasan S., Loizides A., Babusukumar U. et al.* Comparative phenotypic and CARD15 mutational analysis among African American, Hispanic, and White children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* – 2005. – Vol. 11. – P. 631–638.
20. *Bonen D.K., Ogura Y., Nicolae D.L. et al.* Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124. – P. 140–146.
21. *Newman and Siminovitch.* The genetics of inflammatory bowel disease // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 21. – P. 401–407.
22. *Vermeire S.* Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – Vol. 24 (Suppl. 3). – P. 2–10.
23. *Cho J.H.* IBD: Genetic and epidemiologic considerations // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, No. 3. – P. 338–347.
24. *Cucchiara S. et al.* CARD15, DLG5 and OCTN in pediatric IBD // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – February 28.
25. *Lesage S., Zouali H., Cezard J.P. et al.* CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype–phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 70. – P. 845–857.
26. *Vermeire S., Louis E., Rutgeerts P. et al.* NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123. – P. 106–111.
27. *Mascheretti S., Hampe J., Croucher P.J. et al.* Response to infliximab treatment in Crohn's disease is not associated with mutations in the CARD15 (NOD2) gene: an analysis in 534 patients from two multicenter, prospective GCP-level trials // *Pharmacogenetics*. – 2002. – Vol. 12. – P. 509–515.
28. *Duerr R.H., Taylor K.D., Brant S.R. et al.* A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene // *Science*. – 2006.
29. *Tremelling M. et al.* IL23R variation determines susceptibility but not disease phenotype in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, No. 5. – P. 1657–1664
30. *Becker C. et al.* Stepwise regulation of TH1 responses in autoimmunity: IL-12-related cytokines and their receptors // *Inflamm. Bowel Dis*. – 2005. – Vol. 11. – P. 755–764.
31. *Neurath M.F. et al.* Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice // *J. Exp. Med.* – 1995. – Vol. 182. – P. 1281–1290.
32. *Chen Y. et al.* Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 1317–1326.
33. *Park H. et al.* A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17 // *Nat. Immunol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 1133–1141.
34. *Yen D., Cheung J. et al.* IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6 // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 1310–1316.
35. *Uhlir H.H. et al.* Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology // *Immunity*. – 2006. – Vol. 25. – P. 309–318.
36. *Maloy K.* IL-23 / IL-17 axis in intestinal inflammation // *Journal of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 263. – P. 584–590.
37. *Elson C.O. et al.* Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132. – P. 2359–2370.
38. *Sandbornet W.J. et al.* A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135. – P. 1130–1141.
39. *Levine B. et al.* Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity // *Nat. Rev. Immunol.* – 2007. – Vol. 7. – P. 767–777.
40. *Hampe J. et al.* A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1 // *Nat. Genet.* – 2007. – Vol. 39. – P. 207–211.
41. *Menendez-Benito V.* Autophagy in MHC class II presentation: sampling from within // *Immunity*. – 2007. – Vol. 26. – P. 1–3.
42. *Hiatt R.A., Kaufman L.* Epidemiology of inflammatory bowel disease in a defined northern California population // *West J. Med.* – 1988. – Vol. 149. – P. 541–546.
43. *Pelteková V.D., Wintle R.F., Rubin L.A. et al.* Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease // *Nat. Genet.* – 2004. – Vol. 36. – P. 471–475.
44. *Lakatos P.L. et al.* Pathogenesis of IBD // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, No. 12.
45. *Roediger W.E., Nance S.* Metabolic induction of experimental ulcerative colitis by inhibition of fatty acid oxidation // *Br. J. Exp. Pathol.* – 1986. – Vol. 67. – P. 773–782.
46. *Lakatos P.L., Szalay F., Tulassay Z. et al.* Clinical presentation of Crohn's disease association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery // *Hepatogastroenterology*. – 2005. – Vol. 52. – P. 817–822.
47. *Bodor M., Kelly E.J., Ho R.J.* Characterization of the human MDR1 gene // *AAPS J.* – 2005. – Vol. 7. – P. E1–E5.
48. *Glas J., Torok H.P., Schiemann U. et al.* MDR1 gene polymorphism in ulcerative colitis // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – P. 367.
49. *Ho G.T., Nimmo E.R., Tenesa A. et al.* Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – P. 288–296.