

**МАРКЕРИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ГЕПАТОБІЛІАРНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ В ЕКОЛОГІЧНО НЕСПРИЯТЛИВИХ РЕГІОНАХ****М.В. Лучак**

Державна установа «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», м. Львів, Україна

**Ключові слова:** аргіназа, гаммаглутамілтрансфераза, екологічно несприятливий регіон, сорбітолдегідрогеназа, функціональний стан печінки.

Буковинський медичний вісник. Т.23, № 4 (92). С. 67-72.

**DOI:**  
10.24061/2413-0737.  
XXIV.4.92.2019.91

**E-mail:** Luchakm@gmail.com

**Резюме.** Незважаючи на розмаїття думок та поглядів щодо факторів ризику формування гепатобіліарної патології у дітей, в останні роки все більше дослідників акцентують увагу на вплив забрудненого довкілля. Відповідно, раннє виявлення функціональних розладів гепатобіліарної системи, асоційованих із несприятливою дією хімічних факторів навколишнього середовища, дозволить запобігти формуванню тяжкої соматичної патології в майбутньому.

**Мета роботи** — підвищення ефективності діагностики гепатобіліарних розладів у дітей, асоційованих з несприятливою дією хімічних факторів навколишнього середовища, на основі вивчення функціонального стану печінки та маркерів її раннього ушкодження.

**Матеріал і методи.** Обстежено 160 дітей з екологічно несприятливих регіонів, із них 30 дітей із функціональними розладами жовчного міхура та 130 осіб без функціональних розладів жовчного міхура. Для оцінки функціонального стану печінки проведено визначення активності трансаміназ, лужної фосфатази, гаммаглутамілтрансферази, сорбітолдегідрогенази та аргінази сироватки крові.

**Результати.** У дітей, які з народження проживають в екологічно забруднених регіонах, спостерігалася висока частота гепатоцелюлярної дисфункції. Загалом вплив несприятливих екологічних факторів на дитячий організм у 12,6 разів збільшував шанси підвищення активності сорбітолдегідрогенази (ВШ=12,6; 95% ДІ 3,7–42,6;  $p<0,0001$ ), в 5,0 разів — підвищення активності гаммаглутамілтрансферази (ВШ=5,0; 95% ДІ 2,8–9,1;  $p=0$ ) та у 5,7 разів збільшував шанси зниження аргінази (ВШ=5,7; 95% ДІ 2,9–11,3;  $p<0,0001$ ).

**Висновок.** Найбільш інформативними маркерами для діагностики ранніх гепатобіліарних порушень, зумовлених токсичним впливом ксенобіотиків на дитячий організм, були підвищення активності сорбітолдегідрогенази, гаммаглутамілтрансферази та зниження детоксикаційної функції печінки за активністю аргінази.

**Ключевые слова:** аргиназа, гаммаглутамилтрансфераза, экологически неблагоприятный регион, сорбитолдегидрогеназа, функциональное состояние печени.

Буковинский медицинский вестник. Т.23, № 4 (92). С. 67-72.

**МАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТОБИЛИАРНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕГИОНАХ****М.В. Лучак**

**Резюме.** Несмотря на разнообразие мнений и взглядов относительно факторов риска формирования гепатобилиарной патологии у детей, в последние годы все больше исследователей акцентируют внимание на влияние загрязненной окружающей среды. Соответственно, раннее выявление функциональных расстройств гепатобилиарной системы, ассоциированных с неблагоприятным воздействием химических факторов окружающей среды, позволит предупредить формирование тяжелой соматической патологии в будущем.

**Цель исследования** — повышение эффективности диагностики гепатобилиарных расстройств у детей, ассоциированных с неблагоприятным

## Оригінальні дослідження

воздействием химических факторов окружающей среды, на основании изучения функционального состояния печени и маркеров ее раннего повреждения.

**Материал и методы.** Обследовано 160 детей из экологически неблагоприятных регионов, из них 30 детей с функциональными расстройствами желчного пузыря и 130 лиц без функциональных расстройств желчного пузыря. Для оценки функционального состояния печени проведено определение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтрансферазы, сорбитолдегидрогеназы и аргиназы сыворотки крови.

**Результаты.** У детей, которые с рождения проживают в экологически загрязненных регионах, наблюдалась высокая частота гепатоцеллюлярной дисфункции. В целом влияние неблагоприятных экологических факторов на детский организм в 12,6 раза увеличивал шансы повышения активности сорбитолдегидрогеназы (ОШ = 12,6; 95% ДИ 3,7–42,6;  $p < 0,0001$ ), в 5,0 раз — повышение активности гаммаглутамилтрансферазы (ОШ = 5,0; 95% ДИ 2,8–9,1;  $p = 0$ ) и в 5,7 раза увеличивал шансы снижения аргиназы (ОШ = 5,7; 95% ДИ 2,9–11,3  $p < 0,0001$ ).

**Вывод.** Наиболее информативными маркерами для диагностики ранних гепатобилиарных нарушений, обусловленных токсическим воздействием ксенобиотиков на детский организм, были повышение активности сорбитолдегидрогеназы, гаммаглутамилтрансферазы и снижение детоксикационной функции печени по активности аргиназы.

**Keywords:** arginase, gamma glutamil transferase, ecologically unfavorable region, sorbitol dehydrogenase, functional state of the liver.

Bukovinian Medical Herald. V.23, № 4 (92). P. 67-72.

## MARKERS OF EARLY DIAGNOSIS OF HEPATOBILIARY DISORDERS IN CHILDREN LIVING IN ECOLOGICALLY UNFAVORABLE REGIONS

**M.V. Luchak**

**Abstract.** Despite the diversity of opinions and views regarding risk factors for the formation of hepatobiliary pathology in children, currently, many researchers have focused on the negative effects of environmental factors. Accordingly, early detection of functional disorders of the hepatobiliary system associated with the adverse effects of environmental xenobiotics will prevent the formation of severe somatic pathology in the future.

**The aim of the study** is to improve the efficiency of diagnosis of hepatobiliary disorders in children associated with the adverse effects of environmental xenobiotics, based on the study of the functional state of the liver and markers of its early damage.

**Material and methods.** We examined 160 children from ecologically unfavorable regions, including 30 children with functional gallbladder disorders and 130 subjects without functional gallbladder disorders. The levels of transaminases, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, sorbitol dehydrogenase and arginase in blood serum were determined to study the functional state of the liver.

**Results.** Children exposed to environmental contaminants have a high incidence of hepatobiliary dysfunction. In general, the influence of environmental factors on the children's health significantly increased the risk of sorbitol dehydrogenase elevating in 12.6 times (OS = 12.6; 95% CI 3.7–42.6;  $p < 0.0001$ ), the risk of gamma-glutamyl transferase elevating — in 5.0 times (OR = 5.0; 95% CI 2.8–9.1;  $p = 0$ ) and the risk of decreased arginase level in 5.7 times (OR = 5.7; 95% CI 2.9–11.3  $p < 0.0001$ ).

**Conclusion.** The most informative markers for the diagnosis of early hepatobiliary disorders caused by environmental contaminants in children were increased sorbitol dehydrogenase, gamma-glutamyl transferase levels, and decreased liver detoxification function by a low level of arginase.

**Вступ.** Проблемою сучасної педіатрії є невпинне зростання частки хронічної патології гепатобіліарної системи у структурі хвороб органів травлення, тенденції до її «омолодження» і схильності до хронічного перебігу. Результати еколого-епідеміологічних досліджень показали, що за умови проживання в екологічно несприятливих регіонах (ЕНР) з підвищеним рівнем важких металів, у дітей із гастроентерологічною патологією ризик гепатобіліарних розладів зростає в 3–4 рази [1, 2]. Згідно з повідомленням М.А. D'Andrea, G. K. Reddy висока частота гепатобіліарної дисфункції спостерігається і серед дітей, які проживають у регіонах нафтопереробної та нафтохімічної промисловості [3]. Аналогічні результати виявлено на територіях з підвищеним рівнем бензолу в повітрі [4].

За даними літератури, в етіології дисфункцій біліарного тракту частка факторів навколишнього середовища може становити від 14% до 36% [5, 6]. Гепатобіліарні дисфункції, у дітей з ЕНР, сприяють виникненню внутрішньопечінкового холестазу та запальних процесів у жовчному міхурі, що свідчить про раннє формування холециститу [6, 7].

Отже, печінка, у якій відбуваються процеси детоксикації токсичних речовин, виступає однією із мішеней дії ксенобіотиків на організм. Проте завдяки її великому функціональному резерву, зумовленому структурно-функціональною гетерогенністю гепатоцитів [8], порушення, що спричиняють ксенобіотики, можуть не супроводжуватися клінічними проявами, що утруднює ранню діагностику екологічно залежних гепатобіліарних порушень.

Функціональні порушення жовчовивідної системи у дітей при пізній діагностиці та несвоєчасному початку лікування не дають змоги на ранніх стадіях хвороби призупинити її розвиток та запобігти ускладненням. Багато авторів довели закономірність переходу функціональних порушень жовчовивідної системи у хронічний холецистит, а тривалий перебіг хронічного холециститу часто загрожує утворенням каменів у жовчному міхурі, унаслідок як впливу запального процесу на біохімічний склад жовчі, так і порушення жовчотворної функції печінки [6, 9]. Відповідно, актуальним завданням перед клініцистами стоїть раннє виявлення та лікування функціональних розладів гепатобіліарної системи в дитячому віці з метою запобігання формуванню тяжкої соматичної патології в майбутньому.

**Мета роботи.** Підвищення ефективності діагностики гепатобіліарних розладів, асоційованих з несприятливою дією хімічних факторів навколишнього середовища, у дітей на основі вивчення функціонального стану печінки та маркерів її раннього ушкодження.

**Матеріал і методи.** Обстежено 160 дітей з ЕНР, у яких серед гепатобіліарних розладів найчастіше виявляли дисфункцію жовчного міхура (ДЖМ). Відповідно, нас цікавило чи виявлені біохімічні зміни в обстежених, пов'язані з екологічним станом регіону, чи з ДЖМ. Тому діти з ЕНР розподілені у дві основні групи: діти з ДЖМ (група ЕНРДЖМ (+) — 30 дітей)

та без ДЖМ (ЕНРДЖМ (-) — 130 осіб). До групи контролю ввійшли обстежені з екологічно чистого регіону (ЕЧР): діти без ДЖМ (ГКДЖМ (-) — 70 дітей) та з ДЖМ (ГКДЖМ (+) — 32 особи). Критеріями включення у групи були: вік дітей 6–16 років, тривалість проживання на даній території не менше 5 років; відсутність хронічних захворювань IV–V групи здоров'я. Критеріями виключення пацієнтів із груп були: прийом гепатотоксичних медикаментів протягом останніх трьох тижнів, зокрема антибіотиків, антигельмінтних, нестероїдних протизапальних препаратів; наявність хронічних захворювань IV–V групи здоров'я.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» (1964, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (2007) та відповідних законів України. Від батьків кожної дитини отримано інформовану згоду на клінічне обстеження та дослідження біологічного матеріалу.

Для визначення активності трансаміназ, лужної фосфатази, гаммаглутамілтрансферази (ГГТ) застосовували діагностичні набори фірми «Філісит-Діагностика», Україна. Визначення гепатоспецифічного фермента сорбітолдегідрогенази (СДГ) проводили, використовуючи методику Пиркова [10]. Для оцінки детоксикаційної функції печінки визначали активність аргінази в сироватці крові, використовуючи видозмінений колориметричним методом Йер і Мурті [11].

Статистичний аналіз отриманих даних виконували із застосуванням пакета прикладних програм STATISTICA 6,0, фірми StatSoft Inc. (США). Перед проведенням статистичного аналізу виконували оцінку нормальності розподілу ознак із використанням критерію Шапіро-Вілкса. Як критерій нормальності використовували рівень статистичної вірогідності  $p > 0,05$ . При проведенні цього тесту досліджені кількісні ознаки в усіх групах мали розподіл, відмінний від нормального. У зв'язку з цим порівняння груп проводили з використанням непараметричних методів [12, 13].

При порівнянні двох незалежних груп за кількісною ознакою застосовували U-критерій Манн-Уїтні. Відмінності оцінюваних показників вважалися статистично вірогідними при  $p < 0,05$ . Отримані дані представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного інтервалу між 25-м і 75-м процентилями (Me [25%; 75%]).

Порівняння незалежних груп за якісною ознакою проводили шляхом аналізу з використанням критерію  $\chi^2$  (Пірсона) та точного критерію Фішера у випадку таблиць 2x2.

Для оцінки одночасного впливу кількох незалежних чинників на результат (бінарну відповідь) було проведено багатофакторний аналіз методом логістичної регресії (метод Newton-Raphson) з допомогою пакета програм NCSS/PASS 2/0 (NCSS Software, 2000), де як незалежні бінарні змінні включалися проживання на забрудненій або незабрудненій території і наявність чи відсутність ДЖМ, а як залежні — нормальний або

## Оригінальні дослідження

підвищений рівень ферментів цитолізу, холестази, показників детоксикаційної функції печінки. Результати регресійного аналізу представлені у вигляді відношення шансів (ВШ) та 95% довірчих інтервалів (ДІ) [12, 13].

**Результати дослідження та їх обговорення**

Досліджуючи функціональний стан печінки, виявлено, що активність аланінамінотрансферази (АЛТ) сироватки крові у дітей ЕНРДЖМ (+), як за середніми значеннями (0,11 ммоль/л [0,07; 0,17] проти 0,1 ммоль/л [0,09; 0,13];  $p>0,05$ ), так і за частотою відхилення від референтного інтервалу контролю (20% проти 3,1%;  $p>0,05$ ), не відрізнялася статистично від відповідних показників у обстежених ГКДЖМ (+). Така ж тенденція спостерігалася і в дітей без ДЖМ (ЕНРДЖМ (-) — 0,11 ммоль/л [0,07; 0,16] проти ГКДЖМ (-) — 11 ммоль/л [0,07; 0,14];  $p>0,05$ ). Активність гепатоспецифічного фермента СДГ у дітей з ДЖМ, які проживають в ЕНР, становила 0,008 мкмоль/мл/хв [0,002; 0,03] та була в 1,6 раза вищою порівняно з результатом тесту в обстежених із функціональними розладами жовчного міхура, які проживають в ЕЧР, проте статистичної вірогідності не виявлено ( $p>0,05$ ). Частота підвищення фермента більше 0,02 мкмоль/мл/хв у дітей ЕНРДЖМ (+) становила 30% та була суттєво, у 3,2 раза вищою, ніж у дітей з аналогічними функціональними розладами з ЕЧР (9,4%;  $p=0,04$ ).

Середня активність СДГ у обстежених дітей без ДЖМ, які проживають в ЕНР, була статистично вища порівняно зі здоровими дітьми з ЕЧР (0,008 мкмоль/мл/хв [0,003; 0,02] проти 0,004 мкмоль/мл/хв [0; 0,009] ( $p<0,0001$ ). Виявлено суттєву різницю між частотою відхилення СДГ від референтного інтервалу контролю у цих групах дітей (24,6% проти 0% відповідно;  $p<0,0001$ ).

Для оцінки одночасного впливу забруднення навколишнього середовища та ДЖМ на активність вивчених ферментів цитолізу проведено аналіз методом логістичної регресії, як незалежні бінарні змінні включалися проживання на забрудненій або незабрудненій території і наявність чи відсутність ДЖМ, а як незалежні — нормальний або підвищений рівень ферментів цитолізу. Проведений аналіз показав, що підвищення активності ферментів статистично вірогідно пов'язане саме із забрудненням довкілля. Загалом, вплив несприятливих екологічних факторів на дитячий організм в 12,6 раза збільшував шанси підвищення активності СДГ (ВШ=12,6; 95% ДІ 3,7–42,6;  $p<0,0001$ ) та в 4,5 раза — підвищення активності АлАТ (ВШ=4,5; 95% ДІ 1,2–15,9;  $p=0,02$ ).

Серед показників біохімічного синдрому холестази середній рівень білірубину, його фракцій, загального холестерину та лужної фосфатази в сироватці крові не відрізнявся між обстеженими підгрупами дітей. Серед ферментів холестази найбільш показові зміни показала активність ГГТ. Зокрема, у дітей із ДЖМ, які проживають в ЕНР, її активність становила 0,46 мккат/л [0,28; 0,65] та статистично була вища порівняно з пацієнтами ГКДЖМ (+) (0,14 мккат/л; [0,11; 0,29];  $p<0,0001$ )

та з результатами дітей ЕНРДЖМ (-) (0,31 мккат/л [0,21; 0,48];  $p=0,01$ ). Частота відхилення показника від референтного інтервалу контролю у групі дітей ЕНРДЖМ (+) становила 70,0% та була в 3,2 раза вища порівняно з дітьми ГКДЖМ (+) (21,9%;  $p=0,0004$ ) та лише в 1,4 раза перевищувала відповідну частоту в дітей ЕНРДЖМ (-) (50,0%;  $p>0,05$ ).

Незважаючи на наявність чи відсутність клініко-сонографічних ознак ДЖМ, активність ГГТ у дітей з ЕНР без ДЖМ залишалася високою (0,31 мккат/л [0,21; 0,48]) та була статистично відмінною як за активністю (0,17 мккат/л [0,11; 0,27];  $p<0,0001$ ), так і за частотою відхилення від показника здорових дітей з ЕЧР (50,0% проти 20,0%;  $p=0,0001$ ).

Підвищення активності ГГТ у дітей із ДЖМ свідчило про виникнення внутрішньопечінкового холестази, який, за даними літератури, є значимим фактором ризику раннього формування холециститу [6, 9].

Результати регресійного аналізу показали, що підвищення активності ГГТ в обстежених дітей пов'язане з тривалим впливом на організм шкідливих факторів навколишнього середовища. Тривалий контакт дітей із ксенобіотиками в 5,0 раза збільшував шанси розвитку біохімічного синдрому холестази, порівняно з обстеженими з ЕЧР (ВШ=5,0; 95% ДІ 2,8–9,1;  $p=0$ ).

Отже, серед вивчених ферментів синдрому цитолізу та холестази найбільшу частоту відхилення від референтного інтервалу в дітей із ЕНР, незалежно від наявності чи відсутності в них ДЖМ, мали рівень ГГТ та СДГ. Відповідно можна припустити, що вони є ранніми маркерами гепатобіліарної дисфункції, яка формується у дітей при тривалому контакті з ксенобіотиками.

Порівняльна оцінка детоксикаційної функції печінки у групах дітей на основі вивчення аргінази сироватки крові показала статистично нижчу середню активність цього фермента у дітей ЕНРДЖМ (+) порівняно з пацієнтами ГКДЖМ (+) (1126 мкг/мл/год [470; 1681] проти 1839 мкг/мл/год [1611; 3339];  $p=0,0001$ ). Пригнічення детоксикаційної функції спостерігалася практично в кожній другій дитині ЕНРДЖМ (+), що було в 14,0 раза частіше, ніж серед пацієнтів ГКДЖМ (+) (43,3% проти 3,1%;  $p=0,001$ ).

Зниження детоксикаційної функції печінки виявлено і в дітей без функціональних розладів жовчного міхура, які проживають в ЕНР порівняно з відповідними результатами здорових дітей з ЕЧР (897 мкг/мл/год [450; 1552] проти 1589 мкг/мл/год [1052; 1735];  $p<0,0001$ ). Активність аргінази менше 750 мкг/мл/год траплялася у 2,8 раза частіше у дітей з ЕНР, ніж в обстежених ГКДЖМ (-) (44,6% проти 15,7%;  $p<0,0001$ ).

Двофакторний аналіз методом логістичної регресії показав, що зниження активності аргінази сироватки крові обстежених дітей пов'язане з впливом забрудненого довкілля (ВШ=5,7; 95% ДІ 2,9–11,3;  $p<0,0001$ ). Відповідно, можна стверджувати, що зниження детоксикаційної функції печінки за активністю аргінази є діагностичним маркером гепатобіліарної дисфункції, асоційованою з несприятливою дією хімічних факторів

навколишнього середовища.

### Висновки

1. У дітей, які з народження проживають в екологічно забруднених регіонах, спостерігалася висока частота гепатоцелюлярної дисфункції.

2. Вплив несприятливих екологічних факторів на дитячий організм у 12,6 раза збільшував шанси підвищення активності сорбітолдегідрогенази (відношення шансів =12,6; 95% довірчих інтервалів 3,7–42,6;  $p < 0,0001$ ), у 4,5 раза – підвищення активності аланінамінотрансферази (відношення шансів =4,5; 95% довірчих інтервалів 1,2–15,9;  $p = 0,02$ ), у 5,0 раза – підвищення активності гаммаглутамілтрансферази (відношення шансів =5,0; 95% довірчих інтервалів 2,8–9,1;  $p = 0$ ) та у 5,7 раза збільшував шанси зниження аргінази (відношення шансів =5,7; 95% довірчих інтервалів 2,9–11,3;  $p < 0,0001$ ).

3. Найбільш інформативними маркерами для діагностики ранніх гепатобіліарних порушень, зумовлених токсичним впливом ксенобіотиків на дитячий організм були підвищення активності сорбітолдегідрогенази, гаммаглутамілтрансферази та зниження детоксикаційної функції печінки за активністю аргінази.

**Перспективи подальших досліджень.** Систематичне обстеження та спостереження за дітьми з екологічно забруднених регіонів сприятиме підвищенню донозологічної діагностики функціональних розладів гепатобіліарної системи, асоційованих з несприятливою дією хімічних факторів навколишнього середовища, з метою профілактики формування органічної патології у майбутньому.

### Список літератури

1. Колоскова ОК. Вплив екопатологічних чинників низької інтенсивності на формування гастроентерологічної гепатобіліарної патології в дітей. Клінічна та експериментальна патологія. 2010;2(32):34–7.
2. Пермяков ІА, Аминова АІ. Особенности течения гепатобилиарных дисфункций у детей, проживающих в условиях воздействия фенола и крезолов. Вестник Пермского университета. 2011;3–4:66–8.
3. D'Andrea MA, Reddy GK. Health effects of benzene exposure among children following a flaring incident at the british petroleum refinery in Texas City. *Pediatric Hematology-Oncology*. 2014;31(1):1–10. <https://doi.org/10.3109/08880018.2013.831511>
4. D'Andrea MA, Reddy GK. Health risks associated with benzene exposure in children: A systematic review. *Glob Pediatr Health*. 2018; 5: 2333794X18789275. <https://doi.org/10.1177/2333794X18789275>
5. Толмачева ОГ, Голованова ЕС, Аминова АИ, Устинова ОЮ, Землянова МА, Долгих ОВ, и др. Гепатобилиарные нарушения у детей в условиях антропогенного воздействия химических веществ. *Фундаментальные исследования*. 2012;8:162–8.
6. Зайцева НВ, редактор. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания. Пермь: Книжный формат; 2011. 489 с.
7. Возгомент ОВ, Устинова ОЮ, Аминова АИ, Акатова АА, Беляева ЕС, Перлова ЮА. Ультразвуковая диагностика особенностей дисфункциональных расстройств билиарного тракта у детей, проживающих в условиях воздействия хрома,

никеля и хлороформа. *Фундаментальные исследования*. 2013;3:46–52.

8. Stanger BZ. Probing hepatocyte heterogeneity. *Cell Research*. 2015; 25:1181–2. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.117>
9. Толмачева ОГ. Особенности дисфункций билиарной системы и их медикаментозная коррекция у детей, проживающих в условиях воздействия антропогенных факторов (свинец, хром, марганец, никель) [автореферат]. Екатеринбург;2014. 28с.
10. Пырков ЛМ, Соколова ТА, Малкина ИИ. Быстрое определение активности сорбитдегидрогеназы в сыворотке крови. *Лаб. дело*. 1983;3:30–31.
11. Мансурова ИД, Калеткина ЛГ. Микрометод определения активности аргиназы в сыворотке крове. *Лаб. дело*. 1969; 4:219–21.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999. 459с.
13. Халафян АА. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. М.: Бинوم-Пресс; 2007. 512 с.

### References

1. Koloskova OK. Vplyv ekopatolohichnykh chynnykyv nyzkoi intensyvnosti na formuvannya gastroenterolohichnoi hepatobiliarnoi patolohii v ditei [Influence of low-intensity ecompathological factors on the formation of gastroenterological hepatobiliary pathology in children]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*. 2010;2(32):34–7. (in Ukrainian).
2. Permjakov IA, Aminova AI. Osobennosti techenija gepatobiliarnykh disfunkcij u detej, prozhivajushhih v uslovijah vozdeystvija fenola i krezolov [Current features hepatobiliary dysfunction in children living in exposure phenol and cresol]. *Vestnik Permskogo universiteta*. 2011;3–4:66–8. (in Russian).
3. D'Andrea MA, Reddy GK. Health effects of benzene exposure among children following a flaring incident at the british petroleum refinery in Texas City. *Pediatric Hematology-Oncology*. 2014;31(1):1–10. <https://doi.org/10.3109/08880018.2013.831511>
4. D'Andrea MA, Reddy GK. Health risks associated with benzene exposure in children: A systematic review. *Glob Pediatr Health*. 2018; 5: 2333794X18789275. <https://doi.org/10.1177/2333794X18789275>
5. Tolmacheva OG, Golovanova ES, Aminova AI, Ustinova OJu, Zemljanova MA, Dolgih OV, i dr. Gepatobiliarnye narusheniya u detej v uslovijah antropogennogo vozdeystvija himicheskikh veshhestv [Hepatobiliary damage in children residing in conditions of antropogenic impact of chemical matter]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;8:162–8. (in Russian).
6. Zajceva NV, redaktor. Gigienicheskie aspekty narusheniya zdorov'ja detej pri vozdeystvii himicheskikh faktorov srede obitanija [Hygiene aspects of children's health when they exposed to chemical environmental factors]. Perm': Knizhnyj format; 2011. 489 s. (in Russian).
7. Vozgoment OV, Ustinova OJu, Aminova AI, Akatova AA, Belyaeva ES, Perlova JuA. Ul'trazvukovaja diagnostika osobennostej disfunkcional'nykh rasstrojstv biliarnogo trakta u detej, prozhivajushhih v uslovijah vozdeystvija hroma, nikelja i hloroforma [Ultrasound diagnostics of the specificities of dysfunctional disorders of the biliary tract in children chronically exposed to chromium, nickel and chloroform]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;3:46–52. (in Russian).
8. Stanger BZ. Probing hepatocyte heterogeneity. *Cell Research*. 2015; 25:1181–2. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.117>
9. Tolmacheva OG. Osobennosti disfunkcij biliarnoi sistemy i ih medikamentoznaja korrekciya u detej, prozhivajushhih v uslovijah vozdeystvija antropogennykh faktorov (svinec, hrom, marganec, nikel') [Current features of the biliary tract dysfunction and drug correction in children living under the influence of antropogenic factors (lead, chrome, manganese, nickel)]. *Ekaterinburg*;2014. 28s. (in Russian).

---

**Оригінальні дослідження**

---

10. Pyrkov LM, Sokolova TA, Malkina II. Bystroe opredelenie aktivnosti sorbitoldehidrogenazy v syrovatke krovi [Quick determination of sorbitoldehidrogenase activity in blood serum]. Lab. delo. 1983;3:30–31. (in Russian).
11. Mansurova ID, Kaletkina LG. Mikrometod opredelenija aktivnosti arginazy v syrovatke krove [Micromethod for the determination of arginase activity in blood serum]. Lab. delo. 1969; 4:219–21. (in Russian).
12. Glanc S. Mediko-biologicheskaja statistika [Biomedical statistics]. M.: Praktika; 1999. 459s. (in Russian).
13. Halafjan AA. STATISTISA 6. Statisticheskij analiz dannyh [STATISTISA 6. Statistical data analysis]. 3-e izd. M.: Binom-Press; 2007. 512 s. (in Russian).

**Відомості про автора**

Лучак М. В. — к.мед. н., молодший науковий співробітник Державної установи «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», м.Львів, Україна.

**Сведения об авторе**

Лучак М. В. — к.мед. н., младший научный сотрудник Государственного учреждения «Институт наследственной патологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Львов, Украина.

**Information about the author**

Luchak M. V. — Ph. D., research assistant, State Institution «Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Lviv, Ukraine.

*Надійшла до редакції 28.11.2019*  
*Рецензент — проф. Сорочман Т.В.*  
*© М.В. Лучак, 2019*

---