

Abstract

S. I. Ivashchuk,

L. P. Sydorчук,

*HSEI of Ukraine «Bukovinian State
Medical University», 2 Teatralna
Sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine*

**ANALYSIS OF ALLELIC VARIANTS OF *CFTR* (RS 113993960),
PRSSI (RS 111033565) AND *IL-4* (RS 2243250) GENE
COMBINATIONS FROM THE POINT OF VIEW OF
EDEMATOUS PANCREATITIS RISK IN NORTH BUKOVINA
POPULATION**

Gene mutation is often studied in association with pancreatitis. However, genetic research focuses on the single-nucleotide polymorphism study and does not analyze the complex influence of several genes polymorphisms on pancreatitis risk. The aim of the research was to study the combined influence of genes *CFTR* (rs 113993960), *PRSSI* (rs 111033565) and *IL-4* (rs 2243250) polymorphisms from the point of view of edematous pancreatitis risk.

Genetic studies have been performed for 123 patients, among whom there were 23 (18.7 %) women and 100 (81.3 %) men. The genotype distribution among the examined patients and healthy people for the selected genes has been determined.

The distribution of polymorphic variants of *CFTR* (rs 113993960), *PRSSI* (rs 111033565) and *IL-4* (rs 2243250) genotype combinations showed no statistically significant difference between the group of patients and the control one. 52.47 % of patients were the owners of *NN/GG/CC* genotype combination. 38.61 % of patients with pancreatitis had the unfavorable *T*-allele of gene *IL-4* in their genotype combination (*NN/GG/CT*-, or *NN/GG/TT*). The remaining combinations of genes *CFTR/PRSSI/IL-4* genotypes were met in rare cases (1–3 people). The incidence of minor *TT*-genotype of gene *IL-4* was 7.50 % in control group and 8.91 % – in patients. Gene *CFTR* (*delF508*) mutation in the heterozygous state occurred in 4.69 % of patients and 2.50 % of the healthy. The analysis of polymorphic variants of genes *CFTR* (rs 113993960), *PRSSI* (rs 111033565), *IL-4* (rs 2243250) genotype combination, depending on the type and etiology of edematous pancreatitis, showed no statistically significant difference in the frequency of genotype combination between the patients with acute or chronic pancreatitis exacerbation, and of alcoholic or biliary origin. Most of the patients were the carriers of a combination of favorable genotypes (*NN/GG/CC*): with acute pancreatitis – 57.81 %, with chronic pancreatitis exacerbation – 43.24 %, with alcoholic pancreatitis – 56.25 %, with biliary pancreatitis – 45.95 %. 29.69 % of patients with acute pancreatitis, and 37.5 % with alcoholic pancreatitis had an unfavorable *T*-allele of gene *IL-4* in the genotype combination (*NN/GG/CT*, *NN/GG/TT*), also this allele was detected in 54.05 % of patients with chronic pancreatitis exacerbation, and in 40.54 % with biliary pancreatitis. Among the patients with pancreatitis who had unfavorable *T*-allele of gene *IL-4* in their genotype combination (*NN/GG/CT*-, or *NN/GG/TT*), 29.69 % were with acute pancreatitis, 37.5 % – with alcoholic one; 54.05 % – with chronic pancreatitis exacerbation, 40.54 % – with biliary pancreatitis.

The epidemiological analysis showed that the analyzed genes *PRSS1* (365G > A), *IL-4* (C-590T) and *CFTR* (delF508) genotype combinations are not risk factors of acute edematous or chronic pancreatitis exacerbation, neither of alcoholic nor of biliary origin.

Keywords: gene, polymorphism, pancreatitis, genotype, edematous, alcoholic, biliary.

Corresponding author: ivserge@i.ua

Резюме

С.І. Іващук,
Л.П. Сидорчук,
ВДНЗ України «Буковинський
державний медичний університет»,
Театральна пл., 2, Чернівці,
Україна, 58002

АНАЛІЗ КОМБІНАЦІЇ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ *CFTR* (RS 113993960), *PRSS1* (RS 111033565) ТА *IL-4* (RS 2243250) З ПОЗИЦІЇ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НАБРЯКОВОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПОПУЛЯЦІЇ ПІВНІЧНОЇ БУКОВИНИ

Попри вивчення поліморфізму кандидатних генів, що асоціюють із набряковим панкреатитом поза увагою залишається роль імунної системи, зокрема, поліморфізм генів, що регулюють запальну відповідь, а тим паче – комплексний вплив поліморфізмів генів щодо ризиків розвитку панкреатиту. Мета дослідження полягала у вивченні поєднаного впливу поліморфізмів генів *CFTR* (rs 113993960), *PRSS1* (rs 111033565) та *IL-4* (rs 2243250) з позиції ризику появи набрякового панкреатиту. Генетичні дослідження виконано 123 хворим, серед яких було 23 (18,7 %) жінки і 100 (81,3 %) чоловіків. Вивчено розподіл комбінацій поліморфних варіантів аналізованих генів. Здійснено пошук асоціативних зв'язків поєднаного впливу поліморфізмів аналізованих генів і ризиків виникнення панкреатиту. Проведене дослідження засвідчило, що комбінації генотипів аналізованих генів *PRSS1* (365G > A), *IL-4* (C-590T) і *CFTR* (delF508) не є чинниками ризику набрякового гострого чи загострення хронічного панкреатиту, ні алкогольного, ні біліарного походження. Водночас, 52,47 % пацієнтів – це власники гомозиготних поєднань сприятливих диких алелей генів *CFTR/PRSS1/IL-4* (комбінація NN/GG/CC): серед хворих на гострий панкреатит – 57,81 % осіб, на загострення хронічного – 43,24 %, з алкогольним панкреатитом – 56,25 % осіб, з біліарним – 45,95 %, відповідно. 38,61 % хворих на панкреатит має у своїй комбінації генотипів несприятливий T-алель гена *IL-4* (NN/GG/CT-, чи NN/GG/TT варіанти), серед них – 69 % з гострим панкреатитом, чи алкогольним панкреатитом (37,5 %); 54,05 % хворих на загострення хронічного панкреатиту і 40,54 % з біліарним панкреатитом мали даний алель у складі вище зазначених комбінацій генотипів. Поєднання несприятливих T-алеля гена *IL-4* та A-алеля гена *PRSS1* (NN/GA/TT, чи NN/GA/CT варіанти) виявили тільки у 4 (3,96 %) хворих на панкреатит.

Ключові слова: ген, поліморфізм, панкреатит, генотип.

Резюме

С.І. Іващук,
Л.П. Сидорчук,
ВГУЗ України «Буковинський
державний медичний університет»,
Театральна пл.,
2, Чернівці, Україна, 58002

АНАЛИЗ КОМБИНАЦИИ АЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *CFTR* (RS 113993960), *PRSS1* (RS 111033565) И *IL-4* (RS 2243250) С ПОЗИЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ОТЁЧНОГО ПАНКРЕАТИТА В ПОПУЛЯЦИИ СЕВЕРНОЙ БУКОВИНЫ

При изучении полиморфизма кандидатных генов, которые ассоциируют с отёчным панкреатитом, без внимания остается роль иммунной системы, в частности, полиморфизм генов, которые регулируют воспалительный ответ, а тем более – комплексное влияние



полиморфизмов генів касательно ризиків розвитку панкреатиту. Цель дослідження заключалась в изучении сочетанного впливу поліморфизмов генів *CFTR* (rs 113993960), *PRSSI* (rs 111033565) і *IL-4* (rs 2243250) с позиції ризику розвитку отёчного панкреатиту. Генетические дослідження виконано 123 больним, среди которых было 23 (18,7 %) женщины и 100 (81,3 %) мужчин. Изучено распределение комбинаций полиморфных вариантов анализированных генів. Выполнен поиск ассоциативных связей сочетанного впливу поліморфизмов анализированных генів и ризиків возникновения панкреатиту. Проведенное дослідження засвідечувало, что комбинации генотипов анализированных генів *PRSSI* (365G > A), *IL-4* (C-590T) и *CFTR* (delF508) не являются факторами ризику отёчного или обострения хронического панкреатиту, ни алкогольного, ни билиарного происхождения. В тоже время, 52,47 % пациентов – это владельцы гомозиготных сочетаний благоприятных диких аллелей генів *CFTR/PRSSI/IL-4* (NN/GG/CC гаплотип): среди больных с острым панкреатитом – 57,81 %, с обострением хронического – 43,24 %, с алкогольным панкреатитом – 56,25 %, с билиарным – 45,95 %, соответственно. 38,61 % больных с панкреатитом имели в своей комбинации генотипов неблагоприятный T-аллель гена *IL-4* (NN/GG/CT-, или NN/GG/TT варианты), среди них – 69 % с острым панкреатитом, алкогольным панкреатитом – 37,5 %; 54,05 % больных с обострением хронического панкреатита и 40,54 % с билиарным панкреатитом имели данный аллель в составе указанных выше комбинаций генотипов. Сочетание неблагоприятных T-аллеля гена *IL-4* и A-аллеля гена *PRSSI* (NN/GA/TT, или NN/GA/CT варианты) обнаружили только у 4 (3,96 %) больных с панкреатитом.

Ключевые слова: ген, полиморфизм, панкреатит, генотип.

Автор, відповідальний за листування: ivserge@i.ua

Вступ

В асоціації із панкреатитом найчастіше досліджуються мутації в таких кандидатних генах, як ген муковісцидозу (*CFTR* – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), ген катіонного трипсिनогену (*PRSSI*) і панкреатичного секреторного інгібітора трипсину (*SPINK1*) [1, 2, 3]. Зустрічальність вище вказаних генетичних мутацій, що впливають на формування фенотипу гострого панкреатиту (ГП) чи хронічного панкреатиту (ХП), вагомо відрізняється у різних популяціях та етнічних групах а експресії даних мутацій залежать від сукупності культурологічних, соціально-економічних і середовищних чинників [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Дещо поза увагою дослідників залишається роль імунної системи в патогенезі ГП і загостренні ХП (ЗХП), зокрема, з позиції впливу поліморфізму генів, які регулюють запальну відповідь (інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), -4 (IL-4), -6 (IL-6) і фактора некрозу пухлини-альфа (TNF- α) та ін.) та

клінічний перебіг недуги, що віддзеркалює залучений у патогенез загальний імунологічний каскад реакцій [11, 12, 13, 14].

Генетичні дослідження, що асоційовані з панкреатитом, спрямовані переважно на вивчення односторонніх поліморфізмів, проте, не аналізують комплексний вплив поліморфізмів кількох генів на ризик виникнення панкреатиту.

Виходячи з викладеного вище, виникла необхідність дослідження поєднаного впливу поліморфізмів генів *CFTR* (rs 113993960), *PRSSI* (rs 111033565) та *IL-4* (rs 2243250) на появу набрякового панкреатиту і встановлення його ролі у патогенезі гострого набрякового панкреатиту з метою виявлення закономірностей та механізмів формування ГП і ЗХП, виділення груп високого ризику, прогнозування і профілактики.

Мета дослідження

Вивчити поєднаний вплив поліморфізмів генів *CFTR* (rs 113993960), *PRSSI* (rs 111033565) та



IL-4 (rs 2243250) з позиції ризику появи набрякового панкреатиту.

Матеріали і методи

У дослідження увійшли 123 хворих на ГП і ЗХП (набрякова форма), що знаходилися на лікуванні в лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці. Діагноз ГП виставляли згідно з діючим вітчизняним наказом МОЗ України [15] і рекомендаціями Європейських товариств із діагностики та лікування гострих панкреатитів [16]. Усіма хворими було підписано інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні із наступним проведенням комплексу клінічно-лабораторно-діагностичних досліджень. Серед обстежених було 23 (18,7 %) жінки і 100 (81,3 %) чоловіків. Вік пацієнтів становив у середньому $45,1 \pm 5,19$ року для чоловіків, $53,2 \pm 7,07$ року для жінок (від 23 до 77 років). Групу контролю склали 40 практично здорових осіб відповідного віку і статі.

Молекулярно-генетичне дослідження, що включало визначення поліморфних варіантів п'яти генів: IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) і CFTR (delF508), виконали у лабораторії Державного закладу «Референс центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (Київ) та ЦНДЛ ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»). Ген PRSS1 (R122H) було досліджено у 123 хворих, CFTR (delF508) та IL-4 (C-590T) – у 101, ген SPINK1 – у 63, ген TNF- α (rs1800629) – в 11 хворих. Поліморфні варіанти аналізованих генів вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із використанням олігонуклеотидних праймерів фірми «Metabion» (Німеччина) за модифікованими протоколами [17]. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів PRSS1, IL-4, TNF- α та SPINK1 підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції PmlI (Eco72I), AvalI, NcoI (“Thermo Scientific”, США) та PstI (“Fermentas®”, Німеччина) відповідно. Отримані фрагменти аналізували в агарозному гелі з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної ваги GeneRuler 50 bp (DNA Ladder, «Thermo Scientific», США), наступною візуалізацією в транслюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми Vitran.

Відповідність розподілу генотипів за поліморфізму гена до закону Hardy-Weinberg у контрольній групі перевірялася за допомогою тесту хі-квадрат із 1 ступенем свободи, а відмінність у розподілі генотипів у групі контролю і серед хворих – за допомогою тесту хі-квадрат із 2 ступенями свободи. Для розрахунку показника від-

ношення шансів (ВШ = OR (Odds Ratio) було використано метод логістичної регресії.

Результати та їх обговорення

Розподіл комбінацій генотипів поліморфних варіантів генів CFTR (rs 113993960), PRSS1 (rs 111033565) та IL-4 (rs 2243250) засвідчив відсутність статистично значимої різниці між групою хворих і контролю (табл. 1). У зв'язку з обмеженою кількістю мутацій за геном SPINK1 (1 особа із GA генотипом серед хворих ($n = 63$), а у контролі ($n = 40$) – мутація відсутня взагалі) даний ген до аналізу комбінації генотипів не включали. У хворого на набряковий панкреатит носія GA-генотипу гена SPINK1 (rs ID6690) спостерігали наступне поєднання генотипів аналізованих генів CFTR/PRSS1/IL-4 – NN/GG/CT; у даного пацієнта (чоловік) діагностували загострення хронічного панкреатиту, змішаного походження. Окрім того, до аналізу комбінацій генотипів не залучено ген TNF- α (rs1800629) у зв'язку з обмеженою кількістю осіб дослідної групи, яким виконали генотипування даного гена (дослід – 11, контроль – 40), що унеможливило коректний розподіл комбінацій генотипів та їх аналіз.

Половина пацієнтів виявилися власниками NN/GG/CC комбінації (52,47 %). Майже кожен третій (38,61 %) хворий на панкреатит має у своєму поєднанні генотипів несприятливий T-алель гена IL-4 (NN/GG/CT-, чи NN/GG/TT варіанти). Решта комбінацій генотипів трьох генів CFTR/PRSS1/IL-4 зустрічалися у поодиноких випадках (від однієї до трьох осіб) (табл. 1). Поєднання несприятливих T-алеля гена IL-4 та A-алеля гена PRSS1 (NN/GA/TT, NN/GA/CT) виявили тільки у 4 (3,96 %) хворих на панкреатит. Слід зауважити, що частота мінорного TT-генотипу гена IL-4 серед обстежених нами осіб (7,50 % – у контролі, 8,91 % – дослід) є дещо вищою, ніж у середньому для агрегованих європеїдних популяцій (0–2 % – у загальній популяції, 5–38 % – серед хворих на панкреатит, $p > 0,05$), вірогідно нижчою, ніж серед осіб екваторіальної та переважної більшості осіб азійської раси ($P_{TT} = 0,54–0,62$, проти $P_{TT} = 0,075–0,089$; $p < 0,05$) [18].

Щодо delF508 поліморфізму гена CFTR, то дана мутація зустрічається з частотою від 46 до 67,1 % у іспано-американців та латиноамериканців [19, 20.], тоді як у англійців із кістозним фіброзом підшлункової залози (ПЗ) (пов'язаного з прийомом алкоголю) вірогідно рідше – від 5,3 до 13,4 % випадків [21], за ідіопатичного ХП – у 37 % випадків [22], у жителів США (етнічна група Schmiedeleut (S-leut)



Hutterites – за походженням українці, n = 1482) не виявили гомозигот по Phe508del мутації гена CFTR взагалі і тільки 32 гетерозиготи, що склало 0,022 по частоті (2,2 %) [23]. У нашому дослі-

дженні мутацію даного гена у гетерозиготному стані зустрічали у 4,69 % випадків (це були особи із ГП алкогольного генезу, кістозними змінами паренхіми ПЗ), та у 2,50 % випадків – у контролі.

Таблиця 1 – Розподіл комбінацій поліморфних варіантів генів CFTR (rs 113993960), PRSS1 (rs 111033565), IL-4 (rs 2243250) в обстеженій популяції

Комбінації генотипів генів CFTR/PRSS1/IL-4	Групи спостереження		OR [95% CI]	p
	Контроль, n = 40 (%)	Хворі, n = 101 (%)		
NN/GG/CC, n = 77	24 (60,0)	53 (52,47)	0,74 [0,35–1,55]	> 0,05
NM/GG/CC, n = 4	1 (2,5)	3 (2,97)	1,19 [0,12–11,83]	> 0,05
NN/GA/CC, n = 3	1 (2,5)	2 (1,98)	0,79 [0,07–8,94]	> 0,05
NN/GA/CT, n = 3	1 (2,5)	2 (1,98)	0,79 [0,07–8,94]	> 0,05
NN/GA/TT, n = 2	0	2 (1,98)	–	–
NN/GG/CT, n = 42	10 (25,0)	32 (31,68)	1,39 [0,61–3,19]	> 0,05
NN/GG/TT, n = 10	3 (7,5)	7 (6,93)	0,92 [0,22–3,74]	> 0,05
Загалом, n = 141 (%)	40 (28,37)	101 (71,63)	0,16 [0,09–0,26]	< 0,001

Примітка. n – абсолютна кількість; OR (Odds Ratio) – відношення шансів; 95% CI (confidence interval) – довірчий інтервал

Таблиця 2 – Розподіл комбінацій поліморфних варіантів генів CFTR (rs 113993960), PRSS1 (rs 111033565), IL-4 (rs 2243250) залежно від виду набрякового панкреатиту

Комбінації генотипів генів CFTR/PRSS1/IL-4	Контроль, n = 40 (%)	Дослідна група, n = 101 (%)		χ^2 p
		ГП	ЗХП	
NN/GG/CC, n = 77	24 (60,0)	37 (57,81)	16 (43,24)	$\chi^2 = 2,0$ p > 0,05
NM/GG/CC, n = 4	1 (2,5)	3 (4,69)	0	–
NN/GA/CC, n = 3	1 (2,5)	2 (3,12)	0	–
NN/GA/CT, n = 3	1 (2,5)	1 (1,64)	1 (2,70)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
NN/GA/TT, n = 2	0	2 (3,12)	0	–
NN/GG/CT, n = 42	10 (25,0)	17 (26,56)	15 (40,54)	$\chi^2 = 2,12$ p > 0,05
NN/GG/TT, n = 10	3 (7,5)	2 (3,12)	5 (13,51)	$\chi^2 < 1,0$ p = 0,06
Загалом, n = 141 (%)	40 (28,37)	64 (45,39)	37 (54,61)	$\chi^2 = 14,55$ p < 0,001

Дані щодо частоти 365G > A поліморфізму гена PRSS1 на сайті NCBI обмежені і стосуються агрегованих популяцій: частота зустрічання G-алеля – 99,99 %, A-алеля – 0,01 % відповідно. У наших дослідженнях – 96,57 % і 3,42 %, відповідно, що достовірно не відрізнялось від зазначених вище результатів.

Аналіз поєднання поліморфних варіантів генів CFTR (rs 113993960), PRSS1 (rs 111033565)

та IL-4 (rs 2243250) залежно від виду та етіології набрякового панкреатиту (табл. 2, 3) засвідчив відсутність статистично значимої різниці у частоті комбінацій генотипів між хворими на ГП і ЗХП, а також панкреатит алкогольного, чи біліарного походження. Серед обстежених частіше діагностували ГП, ніж ЗХП, а також алкогольний панкреатит, ніж біліарний у 1,73 рази (ВШ = 2,99; 95 % ДІ: 1,69–5,30; $\chi^2 = 14,44$; p < 0,001).



Таблиця 3 – Розподіл комбінацій поліморфних варіантів генів *CFTR* (rs 113993960), *PRSSI* (rs 111033565), *IL-4* (rs 2243250) залежно від етіології набрякового панкреатиту

Комбінації генотипів генів <i>CFTR/PRSSI/IL-4</i>	Контроль, n = 40 (%)	Дослідна група, n = 101(%)		χ^2 p
		Алкогольний	Біліарний	
<i>NN/GG/CC</i> , n = 77	24 (60,0)	36 (56,25)	17 (45,95)	$\chi^2 = 1,0$ p > 0,05
<i>NM/GG/CC</i> , n = 4	1 (2,5)	3 (4,69)	0	–
<i>NN/GA/CC</i> , n = 3	1 (2,5)	0	2 (5,40)	–
<i>NN/GA/CT</i> , n = 3	1 (2,5)	1 (1,64)	1 (2,70)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
<i>NN/GA/TT</i> , n = 2	0	0	2 (5,40)	–
<i>NN/GG/CT</i> , n = 42	10 (25,0)	20 (31,25)	12 (32,43)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
<i>NN/GG/TT</i> , n = 10	3 (7,5)	4 (6,25)	3 (8,11)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
Загалом, n = 141 (%)	40 (28,37)	64 (45,39)	37 (54,61)	$\chi^2 = 14,55$ p < 0,001

Таблиця 4 – Комбінації алейних варіантів генів *CFTR* (rs 113993960), *PRSSI* (rs 111033565), *IL-4* (rs 2243250) як фактори ризику розвитку гострого панкреатиту

Потенційний чинник ризику	RelR	OR	95% CI RR	95% CI OR	p
<i>NN/GG/CC</i>	0,96	0,91	0,69–1,34	0,41–2,04	> 0,05
<i>NM/GG/CC</i> , <i>NN/GA/CC</i>	1,56	1,61	0,32–7,67	0,30–8,72	> 0,05
<i>NN/GA/CT</i> , <i>NN/GA/TT</i>	1,87	1,92	0,20–17,41	0,19–19,10	> 0,05
<i>NN/GG/CT</i>	1,06	1,09	0,54–2,08	0,44–2,68	> 0,05
<i>NN/GG/TT</i>	0,42	0,40	0,07–2,39	0,06–2,49	> 0,05

Примітка: RelR (relative risk) – відносний ризик; OR (Odds Ratio) – відношення шансів; 95% CI RR, OR (confidence interval) – довірчий інтервал відношення ризиків (RR), шансів (OR)

Таблиця 5 – Комбінації алейних варіантів генів *CFTR* (rs 113993960), *PRSSI* (rs 111033565), *IL-4* (rs 2243250) як фактори ризику загострення хронічного панкреатиту

Потенційний чинник ризику	RelR	OR	95% CI RR	95% CI OR	p
<i>NN/GG/CC</i>	0,72	0,51	0,46–1,13	0,20–1,26	> 0,05
<i>NM/GG/CC</i> , <i>NN/GA/CC</i>	–	–	–	–	–
<i>NN/GA/CT</i> , <i>NN/GA/TT</i>	1,08	1,08	0,07–16,67	0,06–17,97	> 0,05
<i>NN/GG/CT</i>	1,62	2,05	0,83–3,15	0,77–5,40	> 0,05
<i>NN/GG/TT</i>	1,80	1,93	0,46–7,02	0,43–8,70	> 0,05

Примітка: RelR (relative risk) – відносний ризик; OR (Odds Ratio) – відношення шансів; 95% CI RR, OR (confidence interval) – довірчий інтервал відношення ризиків (RR), шансів (OR)

Більша частина хворих були носіями комбінації сприятливих генотипів (*NN/GG/CC*): 57,81 % хворих на ГП, 43,24 % осіб із ЗХП, 56,25 % хворих із алкогольним панкреатитом, 45,95 % – із біліарним. Кожен третій хворий на ГП (29,69 %), чи алкогольний панкреатит (37,5 %) мав несприятливий *T*-алель гена *IL-4* у комбінації генотипів (*NN/GG/CT*, *NN/GG/TT*), також даний алель у складі попередніх комбінацій

генотипів виявляли у половини пацієнтів із ЗХП (54,05 %), і, дещо рідше, у таких із біліарним панкреатитом (40,54 %) (табл. 2, 3).

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що комбінації генотипів аналізованих генів не є чинниками ризику набрякового ГП, ЗХП, ні алкогольного, ні біліарного походження (p > 0,05) (табл. 4–5).



Висновки

1. Половина обстежених пацієнтів (52,47 %) – це власники гомозиготних поєднань сприятливих диких алелів генів *CFTR/PRSS1/IL-4* (*NN/GG/CC* варіант): серед хворих на ГП – 57,81 % осіб, на ЗХП – 43,24 %, з алкогольним панкреатитом – 56,25 % осіб, з біліарним – 45,95 %, відповідно.

2. Понад третина хворих (38,61 %) на панкреатит загалом мають у своїй комбінації генотипів несприятливий *T*-алель гена *IL-4* (*NN/GG/CT*-, чи *NN/GG/TT* варіанти), серед них – це кожен третій із ГП (29,69 %), чи алкогольним панкреатитом (37,5 %); також понад половина пацієнтів із ЗХП (54,05 %), і, дещо рідше,

із біліарним панкреатитом (40,54 %) мали даний алель у складі вище зазначених комбінацій генотипів. Поєднання несприятливих *T*-алеля гена *IL-4* та *A*-алеля гена *PRSS1* (*NN/GA/TT*, чи *NN/GA/CT* варіанти) виявили тільки у 4 (3,96 %) хворих на панкреатит.

3. Серед хворих частіше діагностували ГП, ніж ЗХП, а також алкогольний панкреатит, ніж біліарний у 1,73 рази (ВШ = 2,99; 95 % ДІ: 1,69–5,30; $\chi^2 = 14,44$; $p < 0,001$). Епідеміологічний аналіз засвідчив, що комбінації генотипів аналізованих генів *PRSS1* (365G > A), *IL-4* (C-590T) і *CFTR* (*delF508*) не є чинниками ризику набрякового ГП, ЗХП, ні алкогольного, ні біліарного походження.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивчення міжгенної взаємодії досліджуваних генів і побудови моделі її впливу на появу певного виду набрякового панкреатиту у попу-

ляції використовуючи метод мультифакторної просторової редукції (Multifactory Demension Reduction) з вирахуванням потенціалів предикції.

References (список літератури)

1. Tonsi AF, Vacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: The state of the art. *World J Gastroenterol.* 2009;15(24):2945-2959. doi: 10.3748/wjg.15.2945
2. Masson E, Chen J-M, Audrézet M-P, Cooper DN, Férec C. A Conservative Assessment of the Major Genetic Causes of Idiopathic Chronic Pancreatitis: Data from a Comprehensive Analysis of *PRSS1*, *SPINK1*, *CTRC* and *CFTR* Genes in 253 Young French Patients. *PLOS ONE.* 2013;8(8). Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073522>,
3. Moran RA, Klapheke R, Jalaly NY, Makary MA, Hirose K, Goggins M, Wood L, Laheru DA, Lennon AM, Khashab MA, Singh VK. Metastatic pancreatic adenocarcinoma associated with chronic calcific pancreatitis and a heterozygous *SPINK1* N34S mutation *Pancreatology.* 2016;16(5):869–872. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2016.06.006>,
4. Wang JJ, Bowman MC, Hsu E, Wertz K, Wong L-JC. A novel mutation in the *CFTR* gene correlates with severe clinical phenotype in seven Hispanic patients. *J Med Genet.* 2000;37:215-218. doi:10.1136/jmg.37.3.215
5. Chong JX, Ouwenga R, Anderson RL, Waggoner DJ, Ober C. A population-based study of autosomal-recessive disease-causing mutations in a founder population. *AJHG.* 2012;91:608-620. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.08.007
6. Derikx MH, Kovacs P, Scholz M, Masson E, Chen JM, Ruffert C, Lichtner P, Te Morsche RH, Cavestro GM, Ferec C, Drenth JPH, Witt H, Rosendahl J. Polymorphisms at *PRSS1-PRSS2* and *CLDN2-MORC4* loci associate with alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis in a European replication study. *Gut.* 2015;64:1426-1433.
7. Gomez-Lira M, Bonamini D, Castellani C, Unis L, Cavallini G, Assael BM, Pignatti PF. Mutations in the *SPINK1* gene in idiopathic pancreatitis Italian patients. *Eur J Hum Genet.* 2003;11(7):543-546. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200989
8. Gasiorowska A, Talar-Wojnarowska R, Czupryniak L, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Kulig A, Malecka-Panas E. The prevalence of cationic trypsinogen (*PRSS1*) and serine protease inhibitor, Kazal type 1 (*SPINK1*) gene mutations in Polish patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2011;56(3):894-901.
9. Hassan Z, Mohan V, Ali L, Allotey R, Barakat K, Faruque MO, Deepa R, McDermott MF, Jackson AE, Cassell P, Curtis D, Gelding SV, Vijayaravaghan S, Gyr N, Whitcomb DC, Azad Khan AK, Hitman GA. *SPINK1* Is a Susceptibility Gene for Fibrocalculous Pancreatic Diabe-



- tes in Subjects from the Indian Subcontinent? *Am J Hum Genet.* 2002;71(4):964–968. doi: 10.1086/342731
10. Kaneko K, Nagasaki Y, Furukawa T, Mizutani H, Sato A, Masamune A, Shimosegawa T, Horii A. Analysis of the human pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene mutations in Japanese patients with chronic pancreatitis. *J Hum Genet.* 2001;46:293–297.
 11. Ivashchuk SI, Sydorчук LP. Association of the genes IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A), PRSS1 (R122H) and CFTR (delF508C) with cytolysis syndrome activity in patients with acute edematous pancreatitis. *Arch Balk Med Union.* 2016;51(1):41-45.
 12. Ivashchuk S, Sydorчук L. Level of reactive response of peripheral blood neutrophil granulocytes of patients with acute pancreatitis depending on genes polymorphism of CFTR (delF508C), PRSS1 (R122H), IL-4 (C-590T) and TNF- α (G-308A). *The Pharma Innovation Journal.* 2016;5(8):96-100.
 13. Iftoda OM, Sydorчук LP. Cytokine mechanisms of immunological disorders in children of Bukovina with deafness depending on polymorphism of connexin -26 CJB2 (RS80338939) and Interleukin-4 (RS2243250) genes [Published in Ukrainian]. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2016; 4(1):27–35.
 14. Sydorчук L, Iftoda O, Sydorчук A, Kushnir O, Sydorчук R. Cytokines' cascade changes in children with hearing loss depending on gap junction protein beta 2 (C.35delG) and interleukin 4 (C-590T) genes polymorphism. *The Pharma Innovation Journal.* 2016;5(2):22-27.
 15. Ministry of Health of Ukraine. [The order of Ministry of Health of Ukraine from 02.04.2010 №297 “About the confirmation of standards and clinical protocols of medical care providing in speciality “Surgery”] [Published in Ukrainian]. Kyiv: MOZ 2010. Retrieved from: URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100402_297.html
 16. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Fave GD, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 28;19(44):7930-7946. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7930.
 17. Ivashchuk SI, Sydorчук LP. Cholestatic syndrome activity in patients with acute edematous pancreatitis and genes IL-4 (C-590T), TNF-A (G-308A), PRSS1 (R122H) and CFTR (DEL508C) polymorphism [Published in Ukrainian]. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2016;4(1):56–64.
 18. Population Diversity (Alleles in RefSNP orientation). dbSNP Short Genetic Variation. *NCBI.* 2016. Retrieved from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?searchType=ad hoc_search&type=rs&rs=rs2243250
 19. Grebe TA, Seltzer WK, DeMarchi J, Silva DK, Doane WW, Gozal D., Richter SF, Bowman CM, Norman RA, Rhodes SN, Hernried LS, Murphy S, Harwood IR, Accurso FJ, Jain KD. Genetic analysis of Hispanic individuals with cystic fibrosis. *Am. J. Hum. Genet.* 1994;54(3):443-446.
 20. Grebe TA, Doane WW, Richter SF, Clericuzio C, Norman RA, Seltzer WK, Rhodes SN, Goldberg BE, Hernried KS, McClure M, Kaplan G. Mutation analysis of the cystic fibrosis transmembrane regulator gene in Native American populations of the Southwest. *Am. J. Hum. Genet.* 1992;51(4):736-740.
 21. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, J Painter. Super M, Braganza J. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *New Eng. J. Med.* 1998;339(10):645-652.
 22. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *New Eng. J. Med.* 1998;339(10):653-658.
 23. Chong JX, Ouwenga R, Anderson RL, Waggoner DJ, Ober C. A population-based study of autosomal-recessive disease-causing mutations in a founder population. *Am. J. Hum. Genet.* 2012;91(4):608-620. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.08.007.

(received 27.02.2017, published online 29.03.2017)

(одержано 27.02.2017, опубліковано 29.03.2017)

