

УДК 616.36-008.811.4-036.1-02:616.37-002.1]:575.113

Abstract**S. I. Ivashchuk,****L. P. Sydorчук,***HSEI of Ukraine «Bukovinian State
Medical University»,**2 Teatralna Sq., Chernivtsi 58002,
Ukraine***CHOLESTATIC SYNDROME ACTIVITY IN PATIENTS WITH
ACUTE EDEMATOUS PANCREATITIS AND GENES IL-4
(C-590T), TNF-A (G-308A), PRSS1 (R122H) AND CFTR (DEL508C)
POLIMORPHISM**

In spite of studying acute and exacerbated chronic pancreatitis candidate genes polymorphism as a multifactorial pathology with involving genetic factors the role of the immune system especially polymorphism of genes that regulate the inflammatory response in the pathogenesis of pancreatitis is left out of attention. The aim of the research was to study some biochemical parameters of cholestasis syndrome in patients with acute edematous pancreatitis, depending on the polymorphism of genes of interleukin 4 (IL-4, (C-590T), TNF- α (G-308A), PRSS1 (R122H) and CFTR (delF508C), etiologic factor and gender.

Genetic studies have been performed for 101 patients, among who 19 (18.8 %) were women and 82 (81.2 %) were men. There were 64 (63.37 %) patients with alcoholic pancreatitis genesis (AGP) and 37 (36.63 %) – with biliary (BGP). The genotypes distribution among examined patients and healthy people for the selected genes has been determined. The possible associative links of indicated genes polymorphism with the increased activity of gamma-glutamyl transferase, alkaline phosphatase, bilirubin and its fractions levels, the etiology of pancreatitis (alcoholic or biliary) and gender have been searched for.

The study showed: gene PRSS1 (R122H) – GG-genotype was found in all groups (100 %); gene CFTR (delF508) – NM-genotype in 3 persons (2.97 %), NN-genotype – in 98 (97.03 %), in the group of healthy people only carrier state NN-genotype occurred; gene TNF- α (G-308A) – GG-genotype was identified in 81.19 %, GA-genotype – in 18.81 %; gene IL-4 (C-590T) – among the sick CC-genotype had 58 patients (57.43 %), CT genotype – 34 (33.66 %) patients, mutation TT-genotype – 9 (8.91 %) patients, among the healthy – 26 (65 %), 11 (27.5 %) and 3 (7.5 %), respectively ($\chi^2 < 1.0$, $p > 0.05$). Afterwards, this study has not established the association of polymorphism of genes PRSS1 (R122H), CFTR (delF508) and TNF- α (G-308A) with the increased activity of cholestatic syndrome, pancreatitis etiology and gender. At the same time, the activity of cholestasis syndrome was higher, mainly in the carriers of the TT-genotype of IL-4 gene (rs 2243250) and was characterized by the growth of the content of gamma-glutamyl transferase 1.9 and 1.58 times (with biliary genesis) and 2.06 and 1.53 times (among women), total bilirubin – 1.85 and 2.13 times (with alcoholic genesis) and 1.66 and 1.87 times (among men), of direct bilirubin – 2.81 and 3.22 times (with alcoholic genesis) and 2.47 and 2.96 times (among men) compared to the C-allele carriers, respectively.

Keywords: gene, polymorphism, pancreatitis, cholestasis, 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*

**АКТИВНІСТЬ ХОЛЕСТАТИЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ
НА ГОСТРИЙ НАБРЯКОВИЙ ПАНКРЕАТИТ
ТА ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ІЛ-4 (С-590Т), TNF-А (G-308А),
PRSS1 (R122Н) І CFTR (DEL508С)**

Незважаючи на вивчення поліморфізму кандидатних генів гострого і загострення хронічного панкреатиту як мультифакторної патології із залученням спадкових факторів, поза увагою залишається роль імунної системи, зокрема поліморфізм генів, що регулюють запальну відповідь, у патогенезі панкреатиту. Мета дослідження полягала у вивченні деяких біохімічних показників синдрому холестаза у хворих на гострий набряковий панкреатит залежно від поліморфізму генів інтерлейкіну 4 (ІЛ-4, (С-590Т), TNF-α (G-308А), PRSS1 (R122Н) і CFTR (delF508С), етіологічного чинника та статі. Генетичні дослідження виконано 101 хворому, серед яких було 19 (18,8 %) жінок і 82 (81,2 %) чоловіки. Визначено розподіл генотипів серед обстежених хворих і практично здорових за вибраними генами. Здійснено пошук асоціативних зв'язків поліморфізму зазначених генів із підвищеною активністю ГГТП, ЛФ, рівнем білірубину та його фракцій, етіологією панкреатиту (алкогольного чи біліарного генезу) і статтю. Проведене дослідження не встановило асоціації поліморфізму генів PRSS1 (R122Н), CFTR (delF508) та TNF-α (G-308А) із підвищеною активністю холестатичного синдрому, етіологією панкреатиту і статтю. Водночас активність синдрому холестаза виявилася вищою, переважно у носіїв ТТ-генотипу гена ІЛ-4 (rs 2243250), і характеризувалася зростанням вмісту ГГТП в 1,9 і 1,58 раза (за біліарного генезу) та у 2,06 і 1,53 раза (серед жінок), загального білірубину – у 1,85 і 2,13 раза (за алкогольного генезу) та в 1,66 і 1,87 раза (серед чоловіків), прямого білірубину – у 2,81 і 3,22 раза (за алкогольного генезу) та у 2,47 і 2,96 раза (серед чоловіків) порівняно із носіями С-алеля відповідно.

Ключові слова: ген, поліморфізм, панкреатит, холестаз, алкогольний, біларний.

Резюме

**С. І. Іващук,
Л. П. Сидорчук,
ВГУЗ України**

*«Буковинський державний
медичний університет»,
Театральна пл., 2, Чернівці,
Україна, 58002*

**АКТИВНОСТЬ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА
У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ОТЁЧНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ И
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ІЛ-4 (С-590Т), TNF-А (G-308А),
PRSS1 (R122Н) И CFTR (DEL508С)**

Несмотря на изучение полиморфизма кандидатных генов острого и обострения хронического панкреатита как мультифакторной патологии с вовлечением наследственных факторов, вне внимания остаётся роль иммунной системы, а именно полиморфизм генов, что регулируют воспалительный ответ, в патогенезе панкреатита. Цель исследования заключалась в изучении некоторых биохимических показателей синдрома холестаза у больных с острым отёчным панкреатитом в зависимости от полиморфизма генов интерлейкина 4 (ІЛ-4, (С-590Т), TNF-α (G-308А), PRSS1 (R122Н) и CFTR (delF508С), этиологического фактора и пола. Генетические исследования выполнены 101 больному, среди которых было 19 (18,8 %) женщин и 82 (81,2 %) мужчины. Установлено распределение генотипов среди обследованных больных и практически здоровых по избраным генам. Выполнен поиск ассоциативных связей полиморфизма указанных генов с повышенной активностью ГГТП, ЩФ,



уровнем билирубина и его фракций, этиологией панкреатита (алкогольного или билиарного генеза) и полом. Выполненное исследование не установило ассоциации полиморфизма генов PRSS1 (R122H), CFTR (delF508) и TNF- α (G-308A) с повышенной активностью холестатического синдрома, этиологией панкреатита и полом. В то же время активность синдрома холестаза оказалась повышенной преимущественно у носителей ТТ-генотипа гена IL-4 (rs 2243250) и характеризовалась ростом содержания ГГТП в 1,9 и 1,58 раза (при билиарной этиологии) и в 2,06 и 1,53 раза (среди женщин), общего билирубина – в 1,85 и 2,13 раза (при алкогольной этиологии) и в 1,66 раза и 1,87 раза (среди мужчин), прямого билирубина – в 2,81 и 3,22 раза (при алкогольной этиологии) и в 2,47 и 2,96 раза (среди мужчин) в сравнении с носителями С-алели соответственно.

Ключевые слова: ген, полиморфизм, панкреатит, холестаз, алкогольный, билиарный.

Автор, відповідальний за листування: *ivserge@i.ua*

Вступ

Гострий панкреатит (ГП) є одним із найбільш поширених захворювань системи травлення, мультифакторною патологією із залученням спадкових факторів, тому вивчення генетично детермінованих предикторів розвитку ГП і загострення хронічного панкреатиту (ЗХП) є актуальним науковим напрямком. Однак переважна більшість досліджень, що виконуються сьогодні, пов'язані з поліморфізмом кандидатних генів ГП чи ЗХП: ген синтезу катіонічного трипсिनогену PRSS1 (R122H), секреторного інгібітора трипсину SPINK1 (N34S) чи трансмембранного регуляторного білка муківісцидозу CFTR (delF508C) [1; 2; 3; 4; 5]. При цьому дещо поза увагою дослідників залишається потужний механізм залучення імунної системи у патогенезі ГП та із ЗХП, відтак, питання щодо впливу поліморфізму генів, які регулюють запальну відповідь (IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α та ін.) на клінічний перебіг панкреатиту, активність ферментних систем підшлункової залози і печінки, зміни ліпідного обміну тощо, є актуальним, попри те що аналогічні дослідження виконуються стосовно запальних захворювань інших органів і систем [6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13].

Мета дослідження

Вивчити зміни деяких біохімічних показників синдрому холестаза у хворих на ГП та із ЗХП залежно від поліморфізму генів інтерлейкіну 4 (IL-4, (C-590T), TNF- α (G-308A), PRSS1 (R122H) і CFTR (delF508C), етіологічного чинника та статі.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження були включені 189 хворих на ГП та із ЗХП, що перебували на лікуванні в лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівців упродовж останніх п'яти років. При відборі хворих і поставленні діагнозу керувалися Наказом МОЗ України № 297 від 02.04.2010 [14] та враховували рекомендації Італійського товариства із діагностики та лікування гострих панкреатитів (2008, 2010, 2013) та Австралазійського панкреатичного клубу [15; 16; 17].

Усі хворі на ГП (набрякова форма) та із ЗХП підписали інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні, що передбачало комплекс клінічно-лабораторно-діагностичних обстежень. Генетичні дослідження виконано 101 хворому, серед яких було 19 (18,8 %) жінок і 82 (81,2 %) чоловіки. Поділ на групи проводили залежно від генотипів аналізованих генів, етіології і статі. Хворих на алкогольного генезу панкреатит (АГП) було 64 (63,37 %), біліарного (БГП) – 37 (36,63 %).

Біохімічні дослідження активності окремих ферментів холестаза: гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ) і загального білірубіну та його фракцій виконували на біохімічному аналізаторі KONELAB 20i із набором реактивів «Thermo Fisher Scientific» (Фінляндія). За норму брали: рівень ГГТП для чоловіків (ч) – до 55 ОД/л; для жінок (ж) – до 38 ОД/л, ЛФ ч – 58–128 ОД/л; ж – 42–98 ОД/л; для білірубіну загального (БЗ) – < 20,5 мкмоль/л, прямого (БП) – < 5,1 мкмоль/л, непрямого (БН) – < 15,4 мкмоль/л [18].



Молекулярно-генетичне дослідження, що передбачало визначення поліморфних варіантів чотирьох генів: IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A), PRSS1 (R122H) і CFTR (delF508), провели у лабораторії Державного закладу «Референс центр із молекулярної діагностики МОЗ України» (Київ). Геному ДНК виділяли з лейкоцитів периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи «InnuPREP Blood DNA Mini Kit» (Analytik Jena, Німеччина) та використання центрифужних фільтрів. Для визначення поліморфних варіантів гена IL-4 (rs 2243250), TNF- α (G308A) та мутації гена PRSS1 (rs 111033565) використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами [19; 20] із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). При визначенні мутації CFTR (rs 113993960) керувалися протоколом із олігонуклеотидними праймерами [21] із використанням методу алей-специфічної ПЛР. Ампліфікацію досліджуваних ділянок генів проводили із застосуванням специфічних праймерів («Metabion», Німеччина); для фрагментів генів IL-4 (C-590T), CFTR (delF508) та специфічних фрагментів гена TNF- α (G308A) використовували комерційний набір Master MixPCR (фірми «NEOGEN», Україна).

Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів PRSS1 та IL-4 розщеплювали гідролітично за допомогою ендонуклеаз рестрикції PmlI (Eco72I) та AvaII («Thermo Scientific», США), а продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена TNF α (G308A) – за допомогою ендонуклеази рестрикції NcoI («Thermo Scientific», США).

Стан ампліфікаційних фрагментів PRSS1 (R122H), IL-4 (C-590T) і CFTR (delF508) аналізували в агарозному гелі фірми «Cleaver Scientific» (Великобританія), а фрагментів TNF- α (G308A) – фірми «Thermo Scientific» (США), з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної ваги GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», США) та подальшою візуалізацією в трансільюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми Vitran.

Статистичну обробку виконували за допомогою прикладних програм MYSTAT 12 (Systat Software Inc., USA) і Scout 2008 Version 1.00.01 (U. S. Environmental Protection Agency, США). Достовірність даних для незалежних вибірок розраховували за t-критерієм *Student* (при розподілі масивів, близьких до нормальних) чи

U-критерію *Wilcoxon-Mann-Whitney* (при нерівномірному розподілі). Аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 . Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Розподіл генотипів серед обстежених хворих та практично здорових є таким: за геном PRSS1 (R122H) у всіх групах наявний GG-генотип (100 %); за геном CFTR (delF508) – у 3 осіб NM-генотип (2,97 %), у 98 – NN-генотип (97,03 %), у групі здорових має місце лише носійство NN-генотипу; за геном TNF- α (G-308A) – у 81,19 % осіб визначається GG-генотип, у 18,81 % осіб – GA-генотип; за геном IL-4 (C-590T) – серед хворих 58 (57,43 %) осіб мають CC-генотип, 34 (33,66 %) – CT-генотип, 9 (8,91 %) – мутаційний TT-генотип, серед здорових – 26 (65 %), 11 (27,5 %) і 3 (7,5 %) відповідно ($\chi^2 < 1,0$, $p > 0,05$). Цей розподіл генотипів за генами PRSS1 (R122H), TNF- α (G-308A), CFTR (delF508) та IL-4 (C-590T) узгоджується із переважною більшістю досліджень для європейської популяції [22; 23; 24; 25], однак дещо відрізняється з деякими дослідженнями, в яких акцент зміщено на спадковий панкреатит чи у дослідженні враховано переважно деструктивні форми ГП [26; 27; 28; 29].

Асоціація поліморфізму генів PRSS1 (R122H), CFTR (delF508) та TNF- α (G-308A) із підвищеною активністю ГТТП, ЛФ, рівнем білірубину, етіологією панкреатиту і статтю відсутня.

Активність окремих біохімічних показників холестазу у хворих на ГП та із ЗХП залежно від C-590T поліморфізму гена IL-4 з урахуванням генезу захворювання і статі наведена в таблиці 1.

Активність ГТТП у хворих на ГП та із ЗХП є підвищеною для всіх трьох генотипів, із достовірно більшим значенням показника у носіїв CT-генотипу порівняно із носіями CC-генотипу у 1,49 рази ($p = 0,022$), за АГП – у 1,6 рази ($p = 0,003$) відповідно. У хворих на БГП – носіїв TT-генотипу – активність ГТТП перевищує таку у носіїв C-алеля в 1,90 ($p = 0,001$) і 1,58 рази ($p = 0,005$), а також таку у хворих на АГП – у 1,91 рази ($p = 0,01$); тоді як у носіїв C-алеля із БГП активність ГТТП, навпаки, є меншою, ніж за алкогольного ГП на 23,84 % ($p = 0,034$) і 42,79 % ($p = 0,007$) відповідно. Гендерний розподіл хворих демонструє вищу активність ГТТП серед чоловіків – носіїв C-алеля порівняно з



жінками – на 44,86 % ($p = 0,008$) і 64,61 % ($p = 0,011$) відповідно. Водночас серед жінок носійство ТТ-генотипу асоціює з вищою актив-

ністю ГГТП порівняно із СС- і СТ-генотипами – у 2,06 ($p = 0,001$) і 1,53 раза ($p = 0,011$).

Таблиця 1 – Активність показників синдрому холестазу у хворих на гострий панкреатит та із загостренням хронічного панкреатиту залежно від поліморфізму гена IL-4 (C-590T)

Показник	Група	Хворий із СС-генотипом, n = 58	Хворий із СТ-генотипом, n = 34	Хворий із ТТ-генотипом, n = 9
ГГТП	Загалом	84,68 ± 6,23	125,90 ± 16,34 $p_{cc} = 0,022$	108,40 ± 16,06
	АГП	92,46 ± 9,18	148,08 ± 15,84 $p_{cc} = 0,003$	70,00 ± 13,99 $p_{ct} = 0,007$
	БГП	70,42 ± 4,24 $p^* = 0,034$	84,71 ± 5,95 $p^* = 0,007$	134,00 ± 9,59 $p_{cc} = 0,001$ $p_{ct} < 0,005$ $p^* = 0,01$
	Чоловіки	89,57 ± 7,26	136,63 ± 13,15 $p_{cc} = 0,002$	103,75 ± 8,91 $p_{ct} = 0,047$
	Жінки	61,83 ± 6,85 $p_{ch} = 0,008$	83,00 ± 10,50 $p_{ch} = 0,011$	127,32 ± 5,76 $p_{cc} = 0,001$ $p_{ct} = 0,011$
ЛФ	Загалом	79,44 ± 2,03	84,80 ± 3,02	95,20 ± 3,53 $p_{cc} = 0,006$ $p_{ct} = 0,031$
	АГП	73,86 ± 2,17	87,15 ± 2,26 $p_{cc} = 0,004$	102,50 ± 7,72 $p_{cc} = 0,008$
	БГП	86,83 ± 3,47 $p^* = 0,002$	80,43 ± 7,78	90,33 ± 1,43
	Чоловіки	78,89 ± 2,40	86,25 ± 1,87 $p_{cc} = 0,019$	97,33 ± 6,12 $p_{cc} = 0,007$
	Жінки	76,33 ± 2,83	79,00 ± 7,26	91,00 ± 7,11
БЗ	Загалом	14,56 ± 0,64	22,66 ± 4,22	25,33 ± 4,52 $p_{cc} = 0,022$
	АГП	15,00 ± 0,71	27,71 ± 3,22 $p_{cc} = 0,006$	31,97 ± 3,47 $p_{cc} = 0,003$
	БГП	13,68 ± 1,30	13,83 ± 1,10 $p^* = 0,005$	17,92 ± 1,62 $p_{cc} = 0,053$ $p_{ct} = 0,054$ $p^* = 0,011$
	Чоловіки	15,41 ± 0,70	25,59 ± 2,85 $p_{cc} = 0,008$	28,88 ± 2,91 $p_{cc} = 0,003$
	Жінки	10,30 ± 0,63 $p_{ch} = 0,002$	14,87 ± 1,33 $p_{cc} = 0,007$ $p_{ch} = 0,009$	18,17 ± 1,53 $p_{cc} = 0,004$ $p_{ch} = 0,017$
БП	Загалом	5,41 ± 0,22	12,27 ± 3,29 $p_{cc} = 0,041$	14,06 ± 3,39 $p_{cc} = 0,014$
	АГП	5,53 ± 0,23	15,54 ± 2,18 $p_{cc} = 0,003$	17,81 ± 2,45 $p_{cc} = 0,003$
	БГП	5,18 ± 0,47	6,55 ± 0,82 $p^* = 0,006$	7,63 ± 0,91 $p_{cc} = 0,026$ $p^* = 0,009$
	Чоловіки	5,70 ± 0,24	14,10 ± 2,14 $p_{cc} = 0,005$	16,88 ± 2,15 $p_{cc} = 0,002$
	Жінки	3,95 ± 0,22 $p_{ch} = 0,002$	7,40 ± 0,93 $p_{cc} = 0,009$ $p_{ch} = 0,007$	9,92 ± 0,97 $p_{cc} = 0,002$ $p_{ch} = 0,021$



Продовження таблиці 1

Показник	Група	Хворий із СС-генотипом, n = 58	Хворий із СТ-генотипом, n = 34	Хворий із ТТ-генотипом, n = 9
БН	Загалом	9,15 ± 0,44	10,39 ± 1,06	12,42 ± 1,17 p _{cc} = 0,012
	АГП	9,48 ± 0,50	12,17 ± 1,39	14,33 ± 1,55 p _{cc} = 0,005
	БГП	8,50 ± 0,87	7,28 ± 0,42 p* = 0,010	9,17 ± 0,58 p _{ct} = 0,019 p* = 0,017
	Чоловіки	9,71 ± 0,49	11,49 ± 1,26	13,39 ± 1,58 p _{cc} = 0,031
	Жінки	6,35 ± 0,42 p _ч = 0,002	7,47 ± 0,69 p _ч = 0,009	9,01 ± 0,75 p _{cc} = 0,011 p _ч = 0,041
Примітки: 1. ГГТП – гамма-глутамілтранспептидаза; ЛФ – лужна фосфатаза; БЗ – білірубін загальний; БП – білірубін прямий; БН – білірубін непрямий; АГП – алкогольного генезу панкреатит; БГП – біліарного генезу панкреатит. 2. p _{cc} – достовірність різниці показників порівняно із СС-генотипом; p _{ct} – достовірність різниці показників порівняно із СТ-генотипом; p* – достовірність різниці показників АГП і БГП за кожним генотипом окремо; p _ч – достовірність різниці показників чоловіків і жінок у генотип-групах				

Активність ЛФ у хворих на ГП та із ЗХП не перевищує межі норми для всіх трьох генотипів із достовірно більшим значенням показника у носіїв ТТ-генотипу на 19,84 % (p = 0,006) та 12,26 % (p = 0,031) порівняно з носіями С-алеля. Якнайкраще це проявляється серед хворих на АГП, де носійство Т-алеля поєднується із достовірно вищим показником ЛФ на 17,99 % (p = 0,004) і 38,78 % (p = 0,008) порівняно із СС-генотипом; та у чоловіків: на 9,33 % (p = 0,019) і 23,37 % (p = 0,007) відповідно. У хворих на БГП залежності активності ЛФ від генотипу не спостерігається, проте серед носіїв СС-генотипу активність ферменту є на 17,56 % (p = 0,002) вищою, ніж серед таких за АГП.

Рівень БЗ у хворих на ГП та із ЗХП загалом перевищує норму лише у хворих із Т-алелем, досягаючи максимальних значень за ТТ-генотипом, та є в 1,74 раза (p = 0,022) вищим, ніж у носіїв СС-генотипу. Подібна картина щодо носіїв Т-алеля, спостерігається і серед хворих на АГП, де рівень БЗ у носіїв Т-алеля є вищим за такий у носіїв СС-генотипу в 1,85 (p = 0,006) та 2,13 раза (p = 0,003) відповідно. Водночас за БГП не виявляється перевищення норми БЗ за жодного генотипу, попри те що вміст БЗ у хворих із ТТ-генотипом є на 30,99 % (p = 0,053) і 29,57 % (p = 0,054) вищим, ніж серед носіїв С-алеля. За гендерного розподілу хворих перевищення норми БЗ спостерігається лише у чоловіків із носійством Т-алеля, відтак

рівень БЗ є відповідно в 1,66 (p = 0,008) і 1,87 раза (p = 0,003) вищим за такий у хворих із СС-генотипом. У жінок перевищення норми БЗ відсутнє за жодного генотипу, проте його рівень є вищим у носіїв Т-алеля в 1,44 (p = 0,007) та 1,76 (p = 0,004) раза порівняно із носіями СС-генотипу, та нижчим за відповідні показники у чоловіків у 1,5 (p = 0,002), 1,72 (p = 0,007) і 1,59 раза (p = 0,017).

Дослідження БП як одного із специфічних індикаторів холестазу і токсичного впливу є найбільш показовими. Рівень БП залишається близьким до норми за СС-генотипом незалежно від генезу панкреатиту і статі. Проте загалом носійство Т-алеля поєднується із перевищенням показника норми та зростанням рівня БП порівняно з СС-генотипом у 2,27 (p = 0,041) та 2,6 раза (p = 0,014), особливо за АГП – у 2,81 (p = 0,003) і 3,22 (p = 0,003) раза, та у чоловіків – у 2,47 (p = 0,005) і 2,96 (p = 0,002) рази відповідно. На нашу думку, це зумовлено, крім токсичного впливу алкоголю, більш вираженою набряковою реакцією, як з боку підшлункової залози, так і парапанкреатичної клітковини за АГП і, як наслідок, порушенням відтоку жовчі [30; 31]. Серед жінок із носійством Т-алеля спостерігається перевищення показника норми та більший вміст БП порівняно із таким за СС-генотипом в 1,87 (p = 0,009) і 2,51 (p = 0,002) раза відповідно. При цьому рівень БП у жінок залишається май-

же удвічі нижчим, ніж у чоловіків із аналогічним генотипом ($p < 0,05$).

Аналіз рівня БН не виявляє перевищення норми ні у загальній кількості, ні у хворих на АГП чи БГП, зокрема з урахуванням статі. Проте достовірна тенденція до підвищення показника БН за носійства Т-алеля спостерігається у хворих на АГП та у чоловіків.

Частота перевищення показників норми активності ферментів ГГТП і ЛФ та рівня білірубину залежно від С-590Т поліморфізму гена ІІ-4 і статі наведена в таблиці 2.

За порівняння частоти перевищення норми аналізованих показників холестази, залежно від генотипу гена ІІ-4 вірогідні відмінності не виявляються.

Таблиця 2 – Частота перевищення норми активності ферментів ГГТП і ЛФ та рівня білірубину залежно від С-590Т поліморфізму гена ІІ-4 та статі

Показник	Стать	Загалом, n (%)	Хворий із СС-генотипом, n (%)	Хворий із СТ-генотипом, n (%)	Хворий із ТТ-генотипом, n (%)
ГГТП	Чол.	65 (79,27 %) із 82	38 (79,17 %) із 48	22 (81,48 %) із 27	5 (71,43 %) із 7
	Жін.	15 (78,95 %) із 19	8 (80 %) із 10	5 (71,43 %) із 7	2 (100 %) із 2
	Разом	80 (79,21 %) із 101	46 (79,31 %) із 58	27 (79,41 %) із 34	7 (77,78 %) із 9
ЛФ	Чол.	0 (0 %) із 82	0 (0 %) із 48	0 (0 %) із 27	0 (0 %) із 7
	Жін.	3 (15,79 %) із 19	0 (0 %) із 10	2 (28,57 %) із 7	1 (50 %) із 2
	Разом	3 (2,97 %) із 101	0 (0 %) із 58	2 (5,88 %) із 34	1 (11,11 %) із 9
БЗ	Чол.	19 (23,17 %) із 82	10 (20,83 %) із 48	7 (25,93 %) із 27	2 (28,57 %) із 7
	Жін.	3 (15,79 %) із 19	0 (0 %) із 10	2 (28,57 %) із 7	1 (50 %) із 2
	Разом	22 (21,78 %) із 101	10 (17,24 %) із 58	9 (26,47 %) із 34	3 (33,33 %) із 9
БП	Чол.	25 (30,79 %) із 82	15 (31,25 %) із 48	7 (25,93 %) із 27	3 (42,86 %) із 7
	Жін.	6 (31,58 %) із 19	0 (0 %) із 10	5 (71,43 %) із 7	1 (50 %) із 2
	Разом	31 (30,69 %) із 101	15 (25,86 %) із 58	12 (35,29 %) із 34	4 (44,44 %) із 9
БН	Чол.	14 (17,07 %) із 82	10 (20,83 %) із 48	3 (11,11 %) із 27	1 (14,29 %) із 7
	Жін.	0 (0 %) із 19	0 (0 %) із 10	0 (0 %) із 7	0 (0 %) із 2
	Разом	14 (13,86 %) із 101	10 (17,24 %) із 58	3 (8,82 %) із 34	1 (11,11 %) із 9

Висновки

1. У мешканців Північно-Буковинського регіону хворих на гострий набряковий панкреатит чи із загостренням хронічного панкреатиту активність холестатичного синдрому не асоціює з поліморфізмом генів CFTR (delF508), PRSS1 (R122H) та TNF- α (G-308A).

2. Активність холестатичного синдрому у хворих на ГП та із ЗХП є вищою переважно у

носіїв ТТ-генотипу гена ІІ-4 (rs 2243250) і характеризується зростанням вмісту ГГТП у 1,9 і 1,58 раза (за БГП) та у 2,06 і 1,53 раза (серед жінок), загального білірубину – у 1,85 і 2,13 раза (за АГП) та в 1,66 і 1,87 раза (серед чоловіків), прямого білірубину – у 2,81 і 3,22 раза (за АГП) та у 2,47 і 2,96 раза (серед чоловіків порівняно із носіями С-алеля відповідно).

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні молекулярно-генетичних ме-

ханізмів формування порушень ліпідного обміну за гострого панкреатиту.

References (список літератури)

- Da Costa MZG, Guarita DR, Ono-Nita SK, Paranagua-Vezozzo DC, Felga GEG, Pedroso MRA, de Souza MMT, Nasser PD, Ferreira CS, Carrilho FJ. Genetic Risk for



- Alcoholic Chronic Pancreatitis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2011;8:2747-2757.
2. Lee YJ, Kim KM, Choi JH, Lee BH, Kim GH, Yoo HW. High Incidence of PRSS1 and SPINK1 Mutations in Korean Children With Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis. *JPGN*. 2011;52(4):478-481.
 3. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros*. 2012;11(5):355-362.
 4. Sánchez-Ramírez CA, Flores-Martínez SE, García-Zapién AG, Montero-Cruz SA, Larrosa-Haro A, Sanchez-Corona J. Screening of R122H and N29I mutations in the PRSS1 gene and N34S mutation in the SPINK1 gene in Mexican pediatric patients with acute and recurrent pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41(5):707-711.
 5. Whitcomb DC. Genetics of Alcoholic and Non-Alcoholic Pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(5):501-506.
 6. Byelyayeva NV. [Gene mutations frequency and polymorphism of genes of ethanol metabolism in alcoholic chronic pancreatitis]. *Contemporary gastroenterology*. 2014;4(78):8-15.
 7. Sydorчук LP, Gaborets IY, Sydorчук AR, Ursulyak YuV, Sokolenko AA, Ivashchuk SI, Biryuk IG, Kostenko VV. Combined effects of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) genes polymorphism in patients with arterial hypertension in the realization of molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy. *The New Armenian Medical Journal*. 2013;7(2):30-35.
 8. Sydorчук L, Ursuliak Yu, Sydorчук A, Makoviychuk I, Trutiak V, Biryuk I. Humoral markers of endothelial dysfunction and systemic inflammatory response in patients with acute myocardial infarction depending on genes polymorphism of ACE (I/D) and eNOS (894G>T). *The Pharma Innovation*. 2014;3(4):1-10.
 9. Bao XB, Ma Z, Gu JB, Wang XQ, Li HG, Wang WY. IL-8 -251T/A polymorphism is associated with susceptibility to acute pancreatitis. *GMR*. 2015;14(1):1508-1514.
 10. Yin YW, Sun QQ, Feng JQ, Hu AM, Liu HL, Wang Q. Influence of interleukin gene polymorphisms on development of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Biol. Rep*. 2013;40(10):5931-5941.
 11. Sydorчук LP, Amosova KM. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension. *The New Armenian Medical Journal*. 2011;5(2):35-43.
 12. Tang H, Liu CY, Wang XX, Li HY, Wen QS. The relationship of interleukin-8 gene-251A/T polymorphism and acute pancreatitis. *Prog. Mod. Biomed*. 2010;10:3866-3868.
 13. Sydorчук LP, Gaborec IY, Sydorчук AR, Bukach OP, Sokolenko AA, Ursuliak JV, Ivashchuk SI, Antoniuk MV, Yarynych JM. Value of Angiotensin-Converting Enzyme and Monoxide Nitrogen in Pathogenesis of Myocardium Remodeling Depending on Genes' Polymorphism of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) in Patients with Arterial Hypertension. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health*. 2013;5(3):168-178.
 14. Nakaz MOZ Ukrainy vid 02.04.2010 №297 "Pro zatverdzhennia standartiv ta klinichnykh protokoliv nadannia medychnoi dopomogy zi spetsialnosti "Chirurgia". Retrieved from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_201004_02_297.html.
 15. Pezzilli R, Uomo G, Zerbi A, Gabbrielli A, Frulloni L, De Rai P, Delle Fave G, Di Carlo V. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis: the position statement of the Italian Association for the study of the pancreas. *Dig. Liver Dis*. 2008;40(10):803-808.
 16. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Delle Fave G, Falconi M. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J. Gastroenterol*. 2013;19(44):7930-7946.
 17. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH, Australasian Pancreatic Club. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med. J. Aust*. 2010;193(8):461-467.
 18. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th*



- edition. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001. pp. 354-356.
19. Drenth JP, te Morsche R, Jansen JB. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis. *Gut*. 2002;50(5):687-692.
 20. Rad IA, Bagheri M, Rahimi-Rad MH, Moradi Z. IFN- γ +874 and IL-4 -590 Polymorphisms and Asthma Susceptibility in North West of Iran. *Tanaffos*. 2010;9(4):22-27.
 21. Cremonesi L, Belloni E, Magnani C, Seia M, Ferrari M. Multiplex PCR for rapid detection of three mutations in the cystic fibrosis gene. *PCR Methods and Appl*. 1992;1(4):297-298.
 22. Rosendahl J, Landt O, Bernadova J, Covacs P, Teich N, Bödeker H, Keim V, Ruffert C, Mössner J, Kage A, Stumvoll M, Groneberg D, Krüger R, Luck W, Treiber M, Becker M, Witt H. CFTR, SPINK1, CTRC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated? *Gut*. 2013;62(4):582-592.
 23. Mora J, Comas L, Ripoll E, Gonçalves P, Queraltó JM, Gonzáles-Sastre F, Farré A. Genetic mutations in a Spanish population with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2009;9(5):644-651.
 24. Augarten A, Ben Tov A, Madgar I, Barak A, Akons H, Laufer J, Efrati O, Aviram M, Bentur L, Blau H, Paret G, Wilschanski M, Kerem BS, Yahav Y. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2008;20(3):164-168.
 25. Madro A, Ciesielka M, Celinski K, Slomka M, Czechowska G, Kurzepa J, Kaszelan-Szczerbinska B, Buszewicz G, Madro R. The Genetic Predisposition and Its Impact on the Diabetes Mellitus Development in Patients with Alcoholic Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol. Res. Pract*. 2015; Article ID 309156, 5 pages. Retrieved from: URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/309156>
 26. Sobczynska-Tomaszewska A., Bak D., Oralewska B., Oracz G, Norek A, Czerna K, Mazurczak T, Teisseyre M, Socha J, Zagulski M, Bal J. Analysis of CFTR, SPINK1, PRSS1 and AAT mutations in children with acute or chronic pancreatitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2006;43(3):299-306.
 27. Midha S, Khajuria R, Shastri S, Kabra M, Garg PK. Idiopathic chronic pancreatitis in India: phenotypic characterisation and strong genetic susceptibility due to SPINK1 and CFTR gene mutations. *Gut*. 2010;59(6):800-807.
 28. Polianskyi IYu, Maksymyuk VV. [R122H Mutation of the cationic trypsinogen gene (PRSS1) in patients with acute pancreatitis]. *Hospital Surgery Journal by Kovalchuk LYA*. 2012;1:31-34.
 29. 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.
 30. Ivashchuk SI. [Disintegration mechanisms of functioning and structural changes of the pancreas in patients with acute pancreatitis considering the lipid profile and hepatocytes functions]. *Ukrainian Journal of Surgery*. 2014;2(25):76-82.
 31. Thuler FP, Costa PP, Paulo GA, Nakao FS, Ardengh JC, Ferrari AP. Endoscopic Ultrasonography and Alcoholic Patients: Can One Predict Early Pancreatic Tissue Abnormalities? *JOP*. 2005;(6):568-574

(received 02.12.2015, published online 28.03.2016)

(одержано 02.12.2015, опубліковано 28.03.2016)

