

DOI: 10.21802/gmj.2016.4.22

УДК 616.37-002-005.98-02:575.113.2

Іващук С.І., Сидорчук Л.П.

Аналіз поліморфних варіантів генів *CFTR* (rs 113993960), *IL-4* (rs 2243250), *PRSS1* (rs 111033565), *SPINK1* (rs ID 6690) та *TNF-α* (rs 1800629) у хворих на набряковий панкреатит у Північно-Буковинському регіоні

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

ivserge@i.ua

Резюме. Зустрівальність мутацій генів, що впливають на формування гострого чи загострення хронічного панкреатиту, відрізняється у різних популяціях та етнічних групах.

Мета дослідження: вивчення частоти мутацій генів *CFTR* (rs 113993960), *IL-4* (rs 2243250), *PRSS1* (rs 111033565), *SPINK1* (rs ID 6690) і *TNF-α* (rs 1800629) у Північно-Буковинському регіоні та їх залежність від етіологічного чинника, статі та виду панкреатиту.

Матеріал і методи дослідження. Визначення поліморфізму генів *IL-4* (C-590T), *TNF-α* (G-308A), *PRSS1* (R122H), *SPINK1* (N34S) і *CFTR* (delF508) виконано 123 хворим на гострий та загострення хронічного панкреатиту і 40 здоровим особам.

Результати. Відносна частота поліморфізму генів *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1* та *TNF-α* у хворих на гострий і загострення хронічного панкреатиту вірогідно не відрізнялась. Серед хворих на гострий панкреатит та у групі контролю частіше зустрічали носіїв *CC*-генотипу гена *IL-4*, ніж серед таких із загостренням хронічного панкреатиту на 22,39% і 21,76%. Гострий алкогольний панкреатит вірогідно частіше, ніж біліарний, зустрічали у чоловіків – носіїв «дикого» *GG*-генотипу гена *PRSS1* на 53,58%, *CC*-генотипу гена *IL-4* на 29,64%, *NN*-генотипу гена *CFTR* – на 42,40% і *GG*-генотипу гена *SPINK1* – на 38,74%, відповідно.

Висновки. Мутація генів *CFTR* (rs 113993960), *PRSS1* (rs 111033565), *SPINK1* (rs ID6690) і *TNF-α* (rs1800629) у гомозиготному стані серед осіб популяції Північної Буковини не зустрічається. За «диких» генотипів генів *PRSS1*, *CFTR* і *SPINK1* у чоловіків вірогідно частіше діагностували алкогольний гострий панкреатит, тоді як у жінок – біліарний.

Ключові слова: ген, поліморфізм, *IL-4*, *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1*, *TNF-α*.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Спектр низки генів, які асоціюють із вродженою, чи набутою патологією підшлункової залози (ПЗ), має етнічну та популяційну специфічність [7, 11, 20], що визначає їх самостійну цінність для вивчення в певному регіоні та створює передумови для розробки рекомендацій щодо ранньої діагностики та профілактики спадкових, а також набутих захворювань ПЗ. Одними із важливих чинників ризику панкреатиту є надмірне споживання алкоголю і жовчекам'яна хвороба [4], проте слід зауважити, що хронічний панкреатит (ХП), до прикладу, формується лише у 10% хворих, які зловживають алкоголем [13]. Поряд з тим, ХП може розвиватися і без участі видимих або провокуючих чинників – це ідіопатичний панкреатит, який становить 10-30% від усіх випадків ХП [8, 9, 10]. Окрім цього, визнаним фактором ризику виникнення панкреатиту є генетичні мутації, що призводять до ферментопатій і, гіпотетично, є причиною гострого, чи хронічного рецидивуючого запалення ПЗ. Основними мутаціями в генах, які найчастіше досліджувались в асоціації із панкреатитом, є ген муковісцидозу (*CFTR*), ген катіонного трипсиногену (*PRSS1*) і панкреатичний секреторний інгібітор трипсину (*SPINK1*) [3, 12]. Описано мутації в інших генах, що впливають на стан ПЗ, серед них: відповідальні за синтез альфа-1-антитрипсину [17], катепсину В [14]. Мутації в генах сімейства *PPAR-g*, що відповідають за вуглеводний і ліпідний обмін [19], можуть впливати на формування цукрового діабету за панкреатиту, особливо за ХП [15]. Зустрівальність мутацій вище вказаних генів, що впливають на формування фенотипу гострого панкреатиту (ГП), чи ХП, вагомо відрізняється у різних популяціях та етнічних групах, асоціюють також зі спадковим (сімейним) чинником

[5, 16].

У зв'язку з вищевикладеним, виникла необхідність дослідження частоти мутацій генів *CFTR* (rs 113993960), *IL-4* (rs 2243250), *PRSS1* (rs 111033565), *SPINK1* (rs ID 6690) і *TNF-α* (rs 1800629) у Північно-Буковинському регіоні для встановлення їх ролі у патогенезі гострого набрякового панкреатиту з метою виявлення закономірностей і механізмів формування ГП та загострення хронічного панкреатиту (ЗХП).

В Україні вивчення такої комбінації генів за патології ПЗ на момент початку даного дослідження не проводилось. Хоча виконання окремих нечисельних досліджень стосовно одонуклеотидного поліморфізму генів *PRSS1* і *SPINK1* розпочалось упродовж останніх п'яти років на теренах України (Чернівці) за ГП, переважно деструктивних форм [18].

Мета дослідження: вивчення частоти мутацій генів *CFTR* (rs 113993960), *IL-4* (rs 2243250), *PRSS1* (rs 111033565), *SPINK1* (rs ID 6690) і *TNF-α* (rs 1800629) у Північно-Буковинському регіоні та їх залежність від етіологічного чинника, статі та виду набрякового панкреатиту.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження включено 123 хворих на ГП і ЗХП (набрякова форма), госпіталізованих до лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці упродовж останніх чотирьох років. Діагноз ГП виставляли згідно з діючими вітчизняними наказами МОЗ України [2] і рекомендаціями Європейських товариств із діагностики та лікування гострих панкреатитів [6]. 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±5,19 року для чоловіків, 53,2±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». Поліморфні варіанти аналізованих генів вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із використанням олігонуклеотидних праймерів фірми «Metabion» (Німеччина) за модифікованими протоколами [1]. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів розщеплювали в реакції гідролізу за допомогою ендонуклеаз рестрикції («Thermo Scientific», США): ензиму PmlI (Eco72I) для гена *PRSS1*, *AvaII* – для гена *IL-4*, *NcoI* – для гена *TNFα*. 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 χ^2 -квадрат із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса, а відмінність у розподілі генотипів у групі контролю і серед хворих – за допомогою тесту χ^2 -квадрат із 2 ступенями свободи.

Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл генотипів аналізованих генів залежно від виду панкреатиту виявив наступне: відносна частота поліморфних варіантів генів *PRSS1* (rs 111033565), *CFTR* (rs 113993960),

Таблиця 1. Розподіл поліморфних варіантів генів CFTR (rs 113993960), IL-4 (rs 2243250), PRSSI (rs 111033565), SPINK1 (rs ID 6690) та TNF-α (rs 1800629) залежно від етіології набрякового панкреатиту

Досліджувані гени, n (%)	Контроль, n=40 (%)	Гострий панкреатит		ВШ [95% ДІ]	χ²р	
		Алкогольний, n (%)	Біліарний, n (%)			
PRSSI (365G>A) (p.R122H), n=123 (%)	GG	38 (95,0)	74 (98,67)	43 (89,58)	8,60 [0,97-76,1]	p=0,033
	GA	2 (5,0)	1 (1,33)	5 (10,42)	0,12 [0,01-1,03]	
χ²	χ²=64,80	χ²=142,11	χ²=60,17	-	-	
p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	-	-	
IL-4 (C-590T), n=101 (%)	CC	26 (65,0)	39 (60,94)	19 (51,35)	1,48 [0,65-3,35]	χ²<1,0
	CT	11 (27,50)	21 (32,81)	13 (35,14)	0,90 [0,38-2,12]	χ²<1,0
	TT	3 (7,50)	4 (6,25)	5 (13,51)	0,43 [0,11-1,70]	χ²<1,0
χ²	χ²=36,48	χ²=56,98	χ²=16,33	-	-	
p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	-	-	
CFTR (delF508), n=101 (%)	NN	39 (97,50)	61 (95,31)	37 (100,0)	0,95 [0,90-1,01]	p>0,05
	NM	1 (2,50)	3 (4,69)	0	-	-
χ²	χ²=72,20	χ²=105,13	-	-	-	
p	p<0,001	p<0,001	-	-	-	
SPINK1 -215G-A (N34S), n=63 (%)	GG	40 (100,0)	37 (97,37)	25 (100,0)	0,97 [0,92-1,03]	p>0,05
	GA	0	1 (2,63)	0	-	-
χ²	-	χ²=68,21	-	-	-	
p	-	p<0,001	-	-	-	
TNF-α (G-308A), n=11 (%)	GG	27 (67,50)	5 (71,43)	4 (100,0)	0,71 [0,45-1,14]	p>0,05
	GA	13 (32,50)	2 (28,57)	0	-	-
χ²	χ²=9,80	p>0,05	-	-	-	
p	p=0,002		-	-	-	

Примітка. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; n – абсолютна кількість

SPINK1 (rs ID 6690) та TNF-α (rs 1800629) між хворими на ГП і ЗХП вірогідно не відрізнялась, проте, серед хворих на ГП та у групі контролю частіше зустрічали носіїв CC-генотипу гена IL-4, ніж серед таких із ЗХП на 22,39% (χ²=4,80; p=0,028) і 21,76% (χ²=3,67; p=0,055). У всіх групах спостереження сприятливі алелі домінували над мутантними. Очікувана популяційна рівновага генотипів відповідає закону Hardy-Weinberg і засвідчує нормальний популяційний розподіл.

Розподіл генотипів генів CFTR (rs 113993960), IL-4 (rs 2243250), PRSSI (rs 111033565), SPINK1 (rs ID 6690) та TNF-α (rs 1800629) залежно від етіології набрякового панкреатиту наведено в таблиці 1. Відносна частота GG-генотипу гена PRSSI переважала у хворих на алкогольний ГП, ніж у таких із біліарним на 9,09% [ВШ=8,60; p=0,033], тоді як GA-генотип, навпаки, частіше виявляли в осіб із біліарним ГП, ніж з алкогольним. Вірогідних відмінностей у розподілі генотипів з урахуванням етіологічного чинника за рештою аналізованих генів не встановили.

За статевим розподілом серед обстежених загалом переважали чоловіки у 4,35 рази: 81,3% (n=100) проти 18,7% (n=23) жінок (p<0,001). Дикий CC-генотип гена IL-4 достовірно частіше зустрічали у чоловіків хворих на ГП (χ²=3,59, p=0,045), ніж у таких із ЗХП. Натомість, TC-генотип даного гена відносно частіше виявляли у жінок із ЗХП, ніж у таких із ГП на 13,10% [ВШ=6,0; 95% ДІ: 1,14-31,47; p=0,027] (табл. 2). Розподіл генотипів гена PRSSI між групами (ГП vs ЗХП) залежно від статі не відрізнявся.

Алкогольний ГП вірогідно частіше, ніж біліарний, зустрічали у чоловіків носіїв дикого GG-генотипу гена PRSSI

на 53,58% (χ²=46,64; p<0,001), CC- та TC-генотипів гена IL-4 на 29,64% (χ²=8,25; p=0,004) і 19,30% (χ²=4,57; p=0,032), NN-генотипу гена CFTR – на 42,40% (χ²=24,74; p<0,001) та GG-генотипу гена SPINK1 – на 38,74% (χ²=13,82; p<0,001), відповідно.

Натомість, біліарний ГП частіше, ніж алкогольний, виявляли у жінок носіїв GG-генотипу гена PRSSI на 44,50% (χ²=38,12; p<0,001), CC-генотипу гена IL-4 на 20,06% (p=0,001), NN-генотипу гена CFTR – на 47,09% (χ²=34,03; p<0,001) та GG-генотипу гена SPINK1 – на 41,37% (p<0,001), відповідно.

Черговість виникнення набрякового панкреатиту залежно від етіології з урахуванням поліморфізму аналізованих генів наведено в таблицях 3 і 4. Набряковий ГП частіше мав алкогольну етіологію, ніж біліарну, однак вірогідно тільки у носіїв GG-генотипу гена PRSSI на 18,92% (p=0,047). При аналізі поліморфних варіантів інших досліджуваних генів статистично значимої залежності не встановили.

Висновки

1. Мутація генів CFTR (rs 113993960), PRSSI (rs 111033565), SPINK1 (rs ID6690) та TNF-α (rs1800629) у гомозиготному стані серед осіб дорослої популяції Північної Буковини не зустрічається. За характером алейного розподілу вище зазначених генів у всіх групах домінує дикий алей над мутантним. Очікувана популяційна рівновага генотипів відповідає закону Hardy-Weinberg і засвідчує нормальний популяційний розподіл.

2. Алкогольний ГП вірогідно частіше, ніж біліарний, зустрічається у чоловіків – носіїв дикого GG-генотипу гена PRSSI на 53,58%, NN-генотипу гена CFTR – на 42,40% та GG-генотипу гена SPINK1 – на 38,74%, відповідно. Натомість біліарний ГП частіше, ніж алкогольний, діагностували у жінок – носіїв GG-генотипу гена PRSSI на 44,50%, NN-генотипу гена CFTR – на 47,09% та GG-генотипу

Таблиця 2. Розподіл поліморфних варіантів генів PRSSI (rs 111033565) та IL-4 (rs2243250) у хворих на панкреатит залежно від статі та черговості виникнення

Досліджувані гени, n (%)		Стать	Гострий панкреатит, n (%)	Загострення хронічного панкреатиту, n (%)	ВШ [95% ДІ]	χ²р
PRSSI (365G>A), n=123 (%)	GG	Ч	57 (78,08)	37 (74,0)	1,25 [0,54-2,90]	χ²<1,0
		Ж	11 (15,07)	12 (24,0)	0,56 [0,23-1,40]	χ²=1,56
	GA	Ч	5 (6,85)	1 (2,0)	3,60 [0,41-31,82]	p>0,05
		Ж	0	0	-	-
IL-4 (C-590T), n=101 (%)	CC	Ч	35 (54,69)	13 (35,14)	2,23 [0,97-5,14]	χ²=3,59
		Ж	7 (10,94)	3 (8,11)	1,39 [0,34-5,74]	p>0,05
	TC	Ч	16 (25,0)	10 (27,03)	0,90 [0,36-2,26]	χ²<1,0
		Ж	2 (3,12)	6 (16,22)	0,17 [0,03-0,87]	p=0,027
	TT	Ч	4 (6,25)	4 (10,81)	0,55 [0,13-2,34]	p>0,05
		Ж	0	1 (2,70)	-	-

Примітка. Ч, Ж – чоловіки, жінки; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал

Таблиця 3. Розподіл поліморфних варіантів генів PRSS1 (rs 111033565) та IL-4 (rs2243250) у хворих на панкреатит залежно від черговості виникнення та етіологічного чинника

Досліджувані гени, n (%)		Алкогольний, n (%)	Біліарний, n (%)	ВШ [95% ДІ]	χ^2 p
<i>PRSS1</i> (365G>A), n=123 (%)	GG	ГП	47 (62,67)	21 (43,75)	2,01 $\chi^2=3,46$ p=0,047
		ЗХП	27 (36,0)	22 (45,83)	0,66 $\chi^2=1,40$ p>0,05
	GA	ГП	1 (1,33)	4 (8,33)	0,15 $\chi^2<1,0$ p>0,05
		ЗХП	0	1 (2,08)	-
<i>IL-4</i> (C-590T), n=101 (%)	CC	ГП	27 (42,19)	15 (40,54)	1,07 $\chi^2<1,0$ p>0,05
		ЗХП	12 (18,75)	4 (10,81)	1,90 $\chi^2=1,11$ p>0,05
	TC	ГП	14 (21,88)	4 (10,81)	2,31 $\chi^2=1,96$ p>0,05
		ЗХП	7 (10,94)	9 (24,32)	0,38 $\chi^2=3,15$ p=0,069
	TT	ГП	2 (3,125)	2 (5,41)	0,56 $\chi^2=1,18$ p>0,05
		ЗХП	2 (3,125)	3 (8,11)	0,37 p>0,05

Примітка. ГП – гострий панкреатит; ЗХП – загострення хронічного панкреатиту; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал

гена *SPINK1* – на 41,37%, відповідно.

3. Мутація гена *IL-4* (rs 2243250) у гомозиготному стані серед практично здорових загальної популяції Буковини зустрічається з частотою 7,5%; серед хворих на набряковий панкреатит – у 8,91% випадків. Дикий *CC*-генотип гена *IL-4* достовірно частіше зустрічається у чоловіків хворих на ГП, ніж у таких із ЗХП. Натомість, *TC*-генотип даного гена відносно частіше наявний у жінок із ЗХП, ніж у таких із ГП на 13,10%. Алкогольний ГП вірогідно частіше, ніж біліарний, зустрічається у чоловіків носіїв *C*-алеля гена *IL-4* на 29,64% і 19,30%. Натомість, біліарний ГП частіше, ніж алкогольний, виявляли у жінок носіїв *CC*-генотипу гена *IL-4* на 20,06%.

Перспективи подальших досліджень

Проаналізували можливі моделі успадкування набрякового панкреатиту (домінантну, рецесивну, наддомінантну та аддитивну) з урахуванням поліморфізму вибраних генів.

Таблиця 4. Розподіл поліморфних варіантів генів CFTR (rs 113993960), SPINK1 (rsID 6690) та TNF- α (rs1800629) у хворих на панкреатит залежно від черговості виникнення та етіологічного чинника

Досліджувані гени, n (%)		Алкогольний, n (%)	Біліарний, n (%)	ВШ [95% ДІ]	χ^2 p
<i>CFTR</i> (delF508), n=101 (%)	NN	ГП	41 (64,06)	20 (54,05)	1,52 $\chi^2<1,0$ p>0,05
		ЗХП	20 (31,25)	17 (45,95)	0,53 $\chi^2=2,18$ p>0,05
	NM	ГП	3 (4,69)	0	-
		ЗХП	0	0	-
<i>SPINK1</i> - 215G>A, n=63 (%)	GG	ГП	24 (63,16)	11 (44,0)	2,18 $\chi^2=2,24$ p>0,05
		ЗХП	13 (34,21)	14 (56,0)	0,41 $\chi^2=2,92$ p>0,05
	GA	ГП	1 (2,63)	0	-
		ЗХП	0	0	-
<i>TNF-α</i> (G-308A), n=11 (%)	GG	ГП	3 (42,86)	1 (25,0)	2,25 $\chi^2=3,93$ p>0,05
		ЗХП	2 (28,57)	3 (75,0)	0,13 $\chi^2=1,18$ p>0,05
	GA	ГП	1 (14,29)	0	-
		ЗХП	1 (14,29)	0	-

Примітка. ГП – гострий панкреатит; ЗХП – загострення хронічного панкреатиту; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал

Література

- Івашук С.І. Активність холестатичного синдрому у хворих на гострий набряковий панкреатит та поліморфізм генів *IL-4* (C-590T), *TNF- α* (G-308A), *PRSS1* (R122H) і *CFTR* (delF508C) / С.І. Івашук, Л.П. Сидорчук // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень JC&EMR. – 2016. – Vol. 4, №1. – P. 56-64.
- Наказ МОЗ України від 02.04.2010 №297 “Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності “Хірургія” / МОЗ. – К.: МОЗ, 2010. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100402_297.html.
- Acute pancreatitis at the beginning of the 21 st century: The state of the art / A.F. Tonsi, M. Bacchion, S. Crippa [et al.] // World J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15 (24). – P. 2945–2959.
- CFTR, PRSS1, SPINK1 and CTRC mutations in the final NAPS2 cohort. / J. LaRusch, K. Stello, D. Yadav [et al.] // Pancreatol. – 2015. – Vol. 15(3), Suppl. – P. S79.
- European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. / N. Howes, M.M. Lerch, W. Greenhalf [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2004. – Vol. 2(3). – P. 252-261.
- Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas / R. Pezzilli, A. Andriulli, C. Bassi [et al.] // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19(44). – P. 7930-7946.
- Garg P. Chronic pancreatitis in Asia-Oceania: Epidemiology and etiopathogenesis / P. Garg // Pancreatol. – 2016. – Vol. 16(4), Suppl. – P. S33–S34.
- Gene mutation testing for idiopathic pancreatitis: Predictors of diagnostic yield. / R. Moran, N. Yahyapourjalaly, A. Kamal [et al.] // Pancreatol. – 2016. – Vol. 16(3), Suppl. 1. – P. S103.
- Genetic susceptibility factors for alcohol-induced chronic pancreatitis. A.A. Aghdassi, F.U. Weiss, J. Mayerle [et al.] // Pancreatol. – 2015. – Vol. 15(4), Suppl. – P. S23–S31.
- Idiopathic fibrosing pancreatitis. / S.N. Mocanu, M.R. Blanco, J.A.G. Lopez [et al.] // Pancreatol. – 2013. – Vol. 13(4), Suppl. 1. – P. e16.
- Ivashchuk S. Association of the genes *IL-4* (C-590T), *TNF- α* (G-308A), *PRSS1* (R122H) and *CFTR* (delF508C) with cytolytic syndrome activity in patients with acute edematous pancreatitis / S.I. Ivashchuk, L.P. Sydorчук // Archives of the Balkan Medical Union. – 2016. – Vol. 51(1). – P. 41-45.
- Ivashchuk S. 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). / S. Ivashchuk, L. Sydorчук // The Pharma Innovation Journal. – 2016. Vol. 5(8). – P. 96-100.
- Nitsche C. Environmental risk factors for chronic pancreatitis and pancreatic cancer / C. Nitsche, P. Simon, F.U. Weiss // Dig Dis. – 2011. – Vol. 29 (2). – P. 235–242.
- Pancreas divisum increases the risk of idiopathic recurrent acute pancreatitis in the presence of cathepsin B *L26V* polymorphism. / M. Aslam, S. Avanthi, G. Balle [et al.] // Pancreatol. – 2016. – Vol. 16(4), Suppl. – P. S47.
- PPAR gamma pro12Ala polymorphism and type 2 diabetes: a study in a spanish cohort. / J.P.M. González, C.C. Borrellá, R. Mayoral [et al.] // J Genet Study. – 2014. Режим доступу до журн.: <http://dx.doi.org/10.7243/2054-1112-2-1>.
- Role of chymotrypsin C(CTRC) mutations in idiopathic recurrent acute and chronic pancreatitis in children / N. Lasztity, A. Pórniczky, D. Mosztbacher [et al.] // Pancreatol. – 2015. – Vol. 15(3), Suppl. – P. S76.
- Role of Proteases and Antiprotease in the Etiology of Chronic Pancreatitis / S. Kavutharapu, B. Nagalla, V. Abbagani [et al.] // Saudi J Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18 (6). – P. 364–368.
- Some Genetic Aspects of Acute Pancreatitis / V.V. Maksymyuk, I.Yu. Polyansky, V.V. Tarabanchuk, L.M. Haruk // Galician Medical Journal. – 2016. – Vol. 23, Issue 3. - Electronic Location Identifier: 10.21802/gmj.2016.3.51/ - Режим доступу до журн.: <http://ojs.ifnmu.edu.ua/index.php/>

gmi/rt/printerFriendly/637/587.

19. Sydorchuk L.P. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension / L.P. Sydorchuk, K.M. Amosova // The New Armenian Medical Journal. – 2011. – Vol. 5, №2. – P. 35-43.

20. Variants in the *UBR1* gene are not associated with chronic pancreatitis in Japan / A. Masamune, E. Nakano, T. Niihori [et al.] // *Pancreatol.* – 2016. – Vol. 16(5). – P. 814–818.

Иващук С.И., Сидорчук Л.П.

Анализ полиморфных вариантов генов *CFTR* (rs 113993960), *IL-4* (rs 2243250), *PRSS1* (rs 111033565), *SPINK1* (rs ID 6690) и *TNF-α* (rs 1800629) у больных с острым панкреатитом в Северо-Буковинском регионе

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина, ivserge@i.ua

Резюме. Встречаемость мутаций генов, которые влияют на формирование острого или обострение хронического панкреатита, отличается в разных популяциях и этнических группах.

Цель исследования: изучение частоты мутаций генов *CFTR* (rs 113993960), *IL-4* (rs 2243250), *PRSS1* (rs 111033565), *SPINK1* (rs ID 6690) и *TNF-α* (rs 1800629) в Северо-Буковинском регионе и их зависимость от этиологического фактора, пола и вида панкреатита.

Материал и методы исследования. Определение полиморфизма генов *IL-4* (C-590T), *TNF-α* (G-308A), *PRSS1* (R122H), *SPINK1* (N34S) и *CFTR* (delF508) выполнено 123 больным с острым и обострением хронического панкреатита и 40 здоровым.

Результаты. Относительная частота полиморфизма генов *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1* та *TNF-α* у больных с острым и обострением хронического панкреатита достоверно не отличалась. Среди больных с острым панкреатитом и в группе контроля чаще встречались носители *CC*-генотипа гена *IL-4*, нежели среди таких с обострением хронического панкреатита, на 22,39% и 21,76%. Острый алкогольный панкреатит достоверно чаще, чем билиарный, встречался у мужчин – носителей «дикого» *GG*-генотипа гена *PRSS1* на 53,58%, *CC*-генотипа гена *IL-4* на 29,64%, *NN*-генотипа гена *CFTR* – на 42,40% и *GG*-генотипа гена *SPINK1* – на 38,74%, соответственно.

Выводы. Мутация генов *CFTR* (rs 113993960), *PRSS1* (rs 111033565), *SPINK1* (rs ID6690) и *TNF-α* (rs1800629) в гомозиготном состоянии среди лиц популяции Северной Буковины не встречается. При наличии «диких» генотипов генов *PRSS1*, *CFTR* и *SPINK1* у мужчин достоверно чаще диагностировали острый алкогольный панкреатит, тогда как у женщин – билиарный.

Ключевые слова: ген, полиморфизм, *IL-4*, *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1*, *TNF-α*.

S. Ivashchuk, L. Sydorchuk

Analysis of polymorphic variants of *CFTR* (rs 113993960), *IL-4* (rs 2243250), *PRSS1* (rs 111033565), *SPINK1* (rs ID 6690) and *TNF-α* (rs 1800629) Genes in Patients with Edematous Pancreatitis Living in Northern Bukovyna region

Bukovinian State Medical University

ivserge@i.ua

Abstract. The occurrence of gene mutations affecting the formation of acute pancreatitis or exacerbation of chronic pancreatitis differs in different populations and ethnic groups.

The objective of the research was to study the incidence of *CFTR* (rs 113 993 960), *IL-4* (rs 2243250), *PRSS1* (rs 111 033 565), *SPINK1* (rs ID 6690) and *TNF-α* (rs 1800629) gene mutations in Northern Bukovyna region and their dependence on etiological factor, sex and type of pancreatitis.

Material and methods. Determination of *IL-4* (C-590T), *TNF-α* (G-308A), *PRSS1* (R122H), *SPINK1* (N34S) and *CFTR* (delF508) genes polymorphisms was performed in 123 patients with acute pancreatitis and the exacerbation of chronic pancreatitis and in 40 healthy individuals.

Results. The relative incidence of *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1* and *TNF-α* genes polymorphisms in patients with acute pancreatitis and the exacerbation of chronic pancreatitis did not significantly differ. Carriers of *CC* genotype of *IL-4* gene were present among the patients with acute pancreatitis and in the control group by 22.39% and 21.76% more often than among the patients with the exacerbation of chronic pancreatitis. Acute alcohol-related pancreatitis was observed in men significantly more often than gallstone pancreatitis, namely by 53.58% in carriers of “wild” *GG*-genotype of *PRSS1* gene, by 29.64% in carriers of *CC* genotype of *IL-4* gene, by 42.40% in carriers of *NN*-genotype of *CFTR* gene, and by 38.74% in carriers of *GG*-genotype of *SPINK1* gene, respectively.

Conclusions. The mutation of *CFTR* (rs 113 993 960), *PRSS1* (rs 111 033 565), *SPINK1* (rs ID6690) and *TNF-α* (rs1800629) gene in the homozygous state among the population of Northern Bukovyna was not detected. Acute alcohol-related pancreatitis was more often diagnosed in men in case of “wild” genotypes of *PRSS1*, *CFTR* and *SPINK1* genes, whereas gallstone pancreatitis was more often diagnosed in women.

Keywords: gene; polymorphism; *IL-4*; *PRSS1*; *CFTR*; *SPINK1*; *TNF-α*.

Надійшла: 21.11.2016

Завершено рецензування: 2.12.2016

Прийнято до друку: 9.12.2016