



С. І. Іващук, Л. П. Сидорчук

Буковинський державний медичний університет,
Чернівці

Показники ліпідного обміну у хворих на набряковий панкреатит залежно від поліморфізму генів IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) і CFTR (delF508C)

Мета — вивчити окремі показники ліпідного обміну у хворих на набряковий панкреатит залежно від поліморфізму генів IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) і CFTR (delF508C).

Матеріали та методи. Генетичні дослідження виконано 123 хворим на набряковий панкреатит (23 (18,7%) жінкам і 100 (81,3%) чоловікам). До групи контролю залучено 40 практично здорових осіб відповідного віку і статі. Ген PRSS1 (R122H) досліджували у 123 хворих, CFTR (delF508) та IL-4 (C-590T) — у 101, SPINK1 (N34S) — у 63, TNF- α (G-308A) — в 11. Поліморфізм генів вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції із використанням олігонуклеотидних праймерів фірми Metabion (Німеччина). Дослідження ліпідів передбачало визначення рівня загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої і низької щільності (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ) та аполіпротеїну В (АпоВ) і розрахунок індексу атерогенності (ІА).

Результати. У більшості хворих спостерігали виражену дисліпідемію: у носіїв генотипу NN гена CFTR (delF508) — вищий вміст ЗХС, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ, у носіїв генотипу NM — ТГ, Апо В та значення ІА, у носіїв генотипу GG гена PRSS1 (R122H) — ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ (статистично значуще) і ТГ, Апо В та значення ІА (статистично незначуще), у носіїв генотипу TT гена IL-4 (C-590T) — ЗХС, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ, у носіїв C-алеля — ТГ, Апо В та значення ІА, у носіїв генотипу GG гена TNF- α (G-308A) — ЗХС, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ, у носіїв генотипу GA — ТГ, Апо В та значення ІА.

Висновки. Перебіг набрякового панкреатиту супроводжується вірогідними дисліпідемічними змінами, які не мають чіткої залежності від поліморфних варіантів гена CFTR (delF508) (гіперхолестеринемія у носіїв генотипу NN, гіпертригліцеридемія — у носіїв генотипу NM), гена PRSS1 (R122H) (значуща гіперхолестеринемія в осіб із генотипом GG; $p < 0,01$), гена IL-4 (C-590T) (зростання вмісту ЗХС за рахунок ХС ЛПНЩ у носіїв генотипу TT) і TNF- α (G-308A) (гіперхолестеринемія у носіїв генотипу GG, гіпертригліцеридемія — в осіб із GA-варіантом).

Ключові слова: панкреатит, поліморфізм, ліпіди, ген, CFTR (delF508), PRSS1 (R122H), IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A).

Гострий панкреатит (ГП) і загострення хронічного панкреатиту (ЗХП) — важлива проблема для лікарів багатьох спеціальностей, оскільки вони посідають третє місце у структурі невідкладної абдомінальної патології. Вивчення цієї патології приділяється багато уваги [5, 7, 11, 23] з огляду на багатофакторність виникнення і перебігу цієї патології. Багато досліджень було присвячено вивченню ліпідного обміну за

ГП і ЗХП та впливу дисліпідемій на їх виникнення і перебіг. Проте, на нашу думку, вивчення патогенетичного механізму розвитку ГП та ЗХП з урахуванням ліпідного обміну як його компоненти не буде повним без вивчення впливу поліморфізму генів. Серед останніх слід дослідити, як чітко встановлені гени схильності (ген синтезу катіонічного трипсिनогену (PRSS1), секреторного інгібітора трипсину (SPINK1), трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (CFTR) [12, 15, 19, 26]), так і гени, які

регулюють запальну відповідь загалом в організмі (інтерлейкін-1 β (IL-1 β), IL-4, IL-6, фактор некрозу пухлин α (TNF- α) та ін.) і метаболізм [1, 2, 21, 22].

Мета дослідження – вивчити окремі показники ліпідного обміну у хворих на гострий панкреатит і загострення хронічного панкреатиту залежно від поліморфізму генів IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) і CFTR (delF508C).

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 211 хворих на ГП і ЗХП, госпіталізованих у Лікарню швидкої медичної допомоги м. Чернівці впродовж останніх п'яти років. При відборі хворих і встановленні діагнозу керувалися наказом МОЗ України № 297 від 02.04.2010 р. [4] та Атлантською класифікацією гострого панкреатиту (перегляд 2012 р.) [6], урахували рекомендації Італійського товариства із діагностики та лікування гострих панкреатитів (2013) та Австралазійського панкреатичного клубу [16, 24].

Усі хворі на ГП (набрякова форма) і ЗХП підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, яке передбачало проведення комплексу клінічно-лабораторно-діагностичних обстежень відповідно до вітчизняного протоколу. Генетичні дослідження виконано 123 хворим (23 (18,7%) жінкам і 100 (81,3%) чоловікам). Ген PRSS1 (R122H) досліджено у 123 хворих, CFTR (delF508) та IL-4 (C-590T) – у 101, SPINK1 (N34S) – у 63, TNF- α (G-308A) – в 11. Розподіл на групи здійснили залежно від генотипу аналізованих генів. До групи контролю залучено 40 практично здорових осіб відповідного віку та статі, в яких упродовж останніх 6 міс не було гострих чи загострення хронічних запальних процесів будь-якої локалізації.

Молекулярно-генетичне дослідження, яке передбачало визначення поліморфних варіантів генів IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) і CFTR (delF508), виконали у лабораторії ДЗ «Референс центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (Київ) та Буковинського державного медичного університету). Поліморфні варіанти аналізованих генів вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із використанням олігонуклеотидних праймерів фірми «Metabion» (Німеччина) за модифікованими протоколами [8, 9, 17]. 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 TNF- α . Отримані фрагменти аналізували в агарозному гелі з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної маси GeneRuler 50 bp (DNA Ladder, «Thermo Scientific», США) з візуалізацією в транслюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми Vitran.

Дослідження ліпідів сироватки, яке передбачало визначення рівня загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (триацилгліцеролів, ТГ), ХС ліпопротеїнів високої і низької густини (ХС ЛПВГ, ХС ЛПНГ) та аполіпротеїну В (Апо В) із використанням реактивів фірми «Thermo Fisher Scientific» (Фінляндія), проведено на біохімічному аналізаторі KONELAB 20i («Thermo Fisher Scientific», Фінляндія) методом фотометричного аналізу. Індекс атерогенності (ІА) розраховували за формулою А. Н. Клімова: $IA = (ЗХС - ХС\ ЛПВГ) / ХС\ ЛПНГ$. Нормальними значеннями вважали: $IA < 3,0$; $ЗХС < 5,0$ ммоль/л, $ХС\ ЛПНГ < 3,0$ ммоль/л, $ХС\ ЛПВГ > 1,03$ ммоль/л у чоловіків та $> 1,2$ ммоль/л у жінок, $ТГ < 1,7$ ммоль/л [3, 10].

Статистичну обробку виконували за допомогою прикладних програм MYSTAT 12 (Systat Software Inc., США) і Scout 2008 Version 1.00.01 (U.S. Environmental Protection Agency, США). Статистичну значущість даних для незалежних вибірок розраховували за t-критерієм Стьюдента (при розподілі масивів, близькому до нормального) або U-критерієм Манна–Уїтні (при нерівномірному розподілі). Аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 . Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Розподіл генотипів серед обстежених хворих та практично здорових осіб був таким: за геном SPINK1 (N34S) у всіх групах виявлено GG-генотип (100%), за геном PRSS1 (R122H) у 117 осіб – GG-генотип (95,12%), у 6 (4,88%) – GA-генотип, у контрольній групі – лише GG-генотип, за геном CFTR (delF508) у 98 (97,03%) осіб – NN-генотип, у 3 (2,97%) – NM-генотип, у контрольній групі – лише NN-генотип, за геном TNF- α (G-308A) у 9 (81,19%) – GG-генотип, у 2 (18,81%) – GA-генотип, за геном IL-4 (C-590T) у 58 (57,43%) – CC-генотип, у 34 (33,66%) – CT-генотип, у 9 (8,91%) – мутаційний TT-генотип, у контрольній групі – у 26 (65%), 11 (27,5%) і 3 (7,5%) відповідно ($\chi^2 < 1,0$; $p > 0,05$).

Дані щодо ліпідного спектра крові хворих на набряковий панкреатит залежно від поліморфізму гена CFTR (delF508) наведено у табл. 1.

У більшості хворих спостерігали виражену дисліпідемію. Порівняльний аналіз ліпидограм виявив у носіїв генотипу NN вищий вміст ЗХС на 33,33 % ($p < 0,01$), ХС ЛПВГ – на 87,84 % ($p < 0,001$) і ХС ЛПНГ – на 28,05 % ($p < 0,01$), порівняно із носіями генотипу NM. Проте за останнього відзначено вищий рівень ТГ на 39,61 % ($p < 0,01$), Апо В – на 20,69 % ($p < 0,01$) та значення ІА – на 8,91 % ($p > 0,05$). Виявлені зміни ліпідного спектра, зокрема антиатерогенного ХС ЛПВГ, свідчать про більшу стійкість до змін за генотипу NN порівняно з носіями генотипу NM, а вміст ТГ, який зазвичай підвищений за панкреатиту, більше зростав в осіб з генотипом NM, що може в подальшому зумовити у них вищий ризик виникнення псевдокіст та абсцесів підшлункової залози внаслідок порушення гепатоентеральної циркуляції вільних жирних кислот, ураження дрібних судин та ушкодження паренхіми підшлункової залози [14].

Ліпідний спектр крові хворих на набряковий панкреатит залежно від поліморфізму гена PRSS1 (R122H) наведено у табл. 2. Порівняльний аналіз ліпидограм виявив у носіїв генотипу GG достовірне зростання вмісту ЗХС на 29,51 % ($p < 0,01$), ХС ЛПВГ – на 30,84 % ($p < 0,05$), ХС ЛПНГ – на 40,10 % ($p < 0,01$) і недостовірне зростання рівня ТГ на 23,44 %, Апо В – на 30,44 %, значення ІА – на 22,60 %.

Ліпідний спектр крові хворих на набряковий панкреатит залежно від поліморфізму гена IL-4 (C-590T) наведено у табл. 3. У носіїв TT- та CT-генотипу виявлено вищий рівень показників порівняно з особами із CC-генотипом: ЗХС – на 10,04 і 7,35 %, ХС ЛПВГ – на 16,41 і 9,56 %, ХС ЛПНГ – на 19,73 % ($p < 0,05$) і 43,78 % ($p < 0,01$) відповідно. Проте порівняно з TT- і CC-генотипом у власників CT-генотипу вищим був вміст ТГ на 59,04 % ($p < 0,01$) і в 2,33 разу ($p < 0,001$), Апо В – на 34,92 % ($p < 0,05$) і 46,03 %

Таблиця 1. Рівень ліпідів у сироватці крові хворих на набряковий панкреатит залежно від delF508 поліморфізму гена CFTR

Показник	Контрольна група (n = 40)	CFTR-ген/генотип	
		N/N (n = 98)	N/M (n = 3)
Загальний холестерин	4,59 ± 0,46	5,32 ± 0,23	3,99 ± 0,32 [#]
Холестерин ліпопротеїдів високої густини	1,46 ± 0,19	1,39 ± 0,06	0,74 ± 0,05 ^{***}
Холестерин ліпопротеїдів низької густини	2,62 ± 0,43	2,83 ± 0,10	2,21 ± 0,19 [#]
Тригліцериди	1,37 ± 0,18	1,54 ± 0,12	2,15 ± 0,18 ^{***}
Індекс атерогенності	2,93 ± 0,45	4,04 ± 0,33 [*]	4,40 ± 0,36 [*]
Аполіпротеїн В	0,68 ± 0,06	0,87 ± 0,07 [*]	1,05 ± 0,08 ^{**}

Примітка. Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Різниця щодо показників носіїв генотипу NN статистично значуща: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

Таблиця 2. Рівень ліпідів у сироватці крові хворих на набряковий панкреатит залежно від R122H поліморфізму гена PRSS1

Показник	Контрольна група (n = 40)	PRSS1-ген/генотип	
		G/G (n = 117)	G/A (n = 6)
Загальний холестерин	4,59 ± 0,46	5,31 ± 0,20	4,10 ± 0,33 [*]
Холестерин ліпопротеїдів високої густини	1,46 ± 0,19	1,40 ± 0,12	1,07 ± 0,09 ^{**}
Холестерин ліпопротеїдів низької густини	2,62 ± 0,43	2,83 ± 0,14	2,02 ± 0,13 [*]
Тригліцериди	1,37 ± 0,18	1,58 ± 0,12	1,28 ± 0,11
Індекс атерогенності	2,93 ± 0,45	3,96 ± 0,34	3,23 ± 0,27
Аполіпротеїн В	0,68 ± 0,06	0,90 ± 0,06	0,69 ± 0,05 [*]

Примітка. Різниця щодо показників носіїв генотипу GG статистично значуща: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

($p < 0,01$), значення ІА — на 38,52% ($p < 0,01$) і 58,66% ($p < 0,01$) відповідно. Отримані нами дані частково узгоджуються з результатами інших дослідників, котрі встановили, що СС-генотип асоціюється з нижчим вмістом ХС ЛПВГ у крові, однак це були хворі на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) ($n = 425$). Припустили схильність до розвитку ЦД 2 при поліморфізмі цього гена. Доведено участь ІІ-4 безпосередньо у метаболізмі ліпідів. Цей цитокін за атеросклеротичного ураження виявляє множинний вплив на атерогенез через збільшення етерифікації ХС ЛПНГ та регуляцію експресії 15-ліпооксигенази — ключового ферменту окиснення ХС ЛПНГ [13].

Дані щодо ліпідного спектра крові хворих на набряковий панкреатит залежно від поліморфізму гена TNF- α (G-308A) наведено у табл. 4. За GG-генотипу відзначено вищий вміст ЗХС на

27,86% ($p < 0,05$), ХС ЛПВГ — на 68,49% ($p < 0,05$) і ХС ЛПНГ — на 22,37% порівняно з носіями GA-генотипу. Проте за останнього вищим був вміст ТГ на 61,94% ($p < 0,05$), Апо В — на 20,22% та значення ІА — на 8,05%.

Кількість досліджень, де вивчали зв'язок поліморфізмів зазначених генів із обміном ліпідів, є обмеженою, а отримані дані — суперечливими. К. Truninger та співавт. [25] не виявили асоціації поліморфізму генів PRSS1 (R122H, N29I і A16V), SPINK1 (N34S) та CFTR (31 найбільш частих мутацій) із обміном ліпідів, зокрема за ГП чи ЗХП, що частково узгоджується з отриманими нами результатами щодо гена CFTR (delF508). Ми не встановили чіткої односпрямованої залежності показників метаболізму жирів із G-308A поліморфізмом гена TNF- α (гіперхолестеринемія у GG-носіїв, гіпертригліцеридемія

Таблиця 3. Рівень ліпідів у сироватці крові хворих на набряковий панкреатит залежно від С-590Т поліморфізму гена ІІ-4

Показник	Контрольна група (n = 40)	ІІ-4-ген/генотип		
		С/С (n = 58)	С/Т (n = 34)	Т/Т (n = 9)
Загальний холестерин	4,59 ± 0,46	5,18 ± 0,20	5,31 ± 0,21	5,70 ± 0,51
Холестерин ліпопротеїдів високої густини	1,46 ± 0,19	1,28 ± 0,09	1,36 ± 0,11	1,49 ± 0,11
Холестерин ліпопротеїдів низької густини	2,62 ± 0,43	2,99 ± 0,12	2,49 ± 0,17	3,58 ± 0,20 ^{##&}
Тригліцериди	1,37 ± 0,18	1,32 ± 0,12	1,93 ± 0,15 ^{**}	0,83 ± 0,08 ^{###&&}
Індекс атерогенності	2,93 ± 0,45	3,92 ± 0,27	4,49 ± 0,54 [*]	2,83 ± 0,14 ^{##&}
Аполіпротеїн В	0,68 ± 0,06	0,85 ± 0,07	0,92 ± 0,07 [*]	0,63 ± 0,05 ^{#&}

Примітка. Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Різниця щодо показників носіїв генотипу СС статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Різниця щодо показників носіїв генотипу СТ статистично значуща: & $p < 0,01$; && $p < 0,001$.

Таблиця 4. Рівень ліпідів у сироватці крові хворих на набряковий панкреатит залежно від G-308A поліморфізму гена TNF- α

Показник	Контрольна група (n = 40)	TNF- α -ген/генотип	
		G/G (n = 9)	G/A (n = 2)
Загальний холестерин	4,59 ± 0,46	5,14 ± 0,38	4,02 ± 0,11 [#]
Холестерин ліпопротеїдів високої густини	1,46 ± 0,19	1,23 ± 0,16	0,73 ± 0,06 ^{###}
Холестерин ліпопротеїдів низької густини	2,62 ± 0,43	2,68 ± 0,30	2,19 ± 0,22
Тригліцериди	1,37 ± 0,18	1,34 ± 0,17	2,17 ± 0,20 ^{###}
Індекс атерогенності	2,93 ± 0,45	4,10 ± 0,84	4,43 ± 0,41 [*]
Аполіпротеїн В	0,68 ± 0,06	0,89 ± 0,08 [*]	1,07 ± 0,09 ^{**}

Примітка. Різниця щодо показників носіїв генотипу GG статистично значуща: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

Різниця щодо показників носіїв генотипу GA статистично значуща: # $p < 0,05$.

в осіб із GA-варіантом), тоді як результати мета-аналізу 31 оглядового дослідження (понад 9 тис. осіб) та 824 окремих дослідників свідчать про чітку асоціацію 308A-алеля цього гена з ознаками метаболічного синдрому: більший ризик ожиріння на 23%, високий систолічний артеріальний тиск, вищий вміст інсуліну в плазмі [20]. Натомість S. Romeo та співавт. [18] також не встановили залежності частоти ожиріння, інсулінорезистентності та розподілу жиру в організмі від G-308A поліморфізму гена TNF- α .

Таким чином, розбіжності у результатах вивчення обміну ліпідів засвідчують високу гетерогенність та неоднорідність за поліморфізмом досліджуваних генів, що зумовлено переважно етіологічними чинниками (алкогольний, біліарний, ідіопатичний, криптогенний, спадковий панкреатит) та популяційними особливостями і потребує подальших досліджень.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту, редагування — С. І., Л. С.; збір та обробка матеріалу — С. І.

Висновки

Перебіг набрякового панкреатиту (гострого, загострення хронічного) супроводжується вірогідними дисліпідемічними змінами, які не мають чіткої залежності від поліморфних варіантів гена CFTR (delF508C) (гіперхолестеринемія у носіїв NN-генотипу, гіпертригліцеридемія — у носіїв NM-генотипу), гена PRSS1 (R122H) (більш значуща гіперхолестеринемія в осіб із GG-генотипом; $p < 0,01$), гена IL-4 (C-590T) (зростання вмісту ЗХС за рахунок ХС ЛПНГ у носіїв TT-генотипу) і TNF- α (G-308A) (гіперхолестеринемія у GG-носіїв, гіпертригліцеридемія — в осіб із GA-варіантом).

Перспективи подальших досліджень: пошук патогенетичних зв'язків ліпідного обміну із загальною реактивністю організму з позиції поліморфізму генів.

Список літератури

1. Губергриц Н.Б., Кишеня М.С., Голубова О.А. Поліморфізм генів метаболізма етанолу при хронічному алкогольному панкреатиті // Тер. архив. — 2014. — № 2. — С. 49–55.
2. Івашук С.І. Дезінтеграційні механізми функціонування та структурні зміни підшлункової залози у хворих на гострий панкреатит з урахуванням ліпідного профілю та функції гепатоцитів // Укр. журн. хірургії. — 2014. — № 2 (25). — С. 76–82.
3. Мітченко О.І., Лутай М.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування: Метод. рекомендації Асоціації кардіологів України 2011 р. // Новості медицини и фармацевти. — 2011. — № 19 (391). — С. 11–15.
4. Наказ МОЗ України від 02.04.2010 № 297 «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія» — К: МОЗ України, 2010. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100402_297.html.
5. Anderson M.A., Akshintala V., Albers K.M. et al. Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary study group // Pancreatology. — 2016. — Vol. 16, N 1. — P. 83–94.
6. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus // Gut. — 2013. — Vol. 62, N 1. — P. 102–111.
7. Bonjoch L., Sorli S.G., Closa D. Lipids generated during acute pancreatitis increase inflammatory status of macrophages by interfering with their M2 polarization // Pancreatol. — 2015. — Vol. 15, N 4. — P. 352–359.
8. Cremonesi L., Belloni E., Magnani C. et al. Multiplex PCR for rapid detection of three mutations in the cystic fibrosis gene // Genome Res. — 1992. — Vol. 1, N 4. — P. 297–298.
9. Drenth J.P., te Morsche R., Jansen J.B. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis // Gut. — 2002. — Vol. 50, N 5. — P. 687–692.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) / Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation. — 2002. — Vol. 106, N 25. — P. 3143–3421.
11. Ivashchuk S.I., Sydoruk L.P. Association of the genes IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A), PRSS1 (R122H) and CFTR (DEL508C) with cytotoxicity syndrome activity in patients with acute edematous pancreatitis // Archives of the Balkan Medical Union. — 2016. — Vol. 51, N 1. — P. 41–45.
12. Jie Liu, Hong-xin Zhang A Comprehensive study indicates PRSS1 gene is significantly associated with pancreatitis // Int. J. Med. Sci. — 2013. — Vol. 10, N 8. — P. 981–987.
13. Kuo-Ting Ho, Ming-Yuh Shiau, Yih-Hsin Chang. et al. Association of IL-4 promoter polymorphisms in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus // Metabolism: clinical and experimental. — 2010. — Vol. 59 (12). — P. 1717–1722.
14. Neoptolemos J.P., Bhutani M.S. Fast facts: Diseases of the pancreas and biliary tract. — Oxford: Health Press, 2006. — 128 p.
15. Ooi C.Y., Durie P.R. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis // J. Cyst. Fibros. — 2012. — Vol. 11, N 5. — P. 355–362.
16. Pezzilli R., Andriulli A., Bassi C. 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. — Vol. 19, N 44. — P. 7930–7946.
17. Rad I.A., Bagheri M., Rahimi-Rad M.H., Moradi Z. IFN- γ +874 and IL-4-590 polymorphisms and asthma susceptibility in north west of Iran // Tanaffos. — 2010. — Vol. 9, N 4. — P. 22–27.

18. Romeo S., Sentinelli F., Capici F. et al. The G-308A variant of the Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) gene is not associated with obesity, insulin resistance and body fat distribution // *BMC Medical Genetics*. — 2001. — Vol. 2. — P. 10. — DOI: 10.1186/1471-2350-2-10.
19. Sánchez-Ramírez C.A., Flores-Martínez S.E., García-Zapíen A.G. 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. — Vol. 41, N 5. — P. 707–711.
20. Sookoian S.C., González C., Pirola C.J. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome // *Obes. Res.* — 2005. — Vol. 13 (12). — P. 2122–2131.
21. Sydorčuk L., Ursuliak Yu., Sydorčuk A. et al. 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) // *Pharma Innov. J.* — 2014. — Vol. 3, N 4. — P. 1–10.
22. Sydorčuk L.P., Iftoda O.M., Sydorčuk A.R. et al. Cytokines' cascade changes in children with hearing loss depending on gap junction protein beta 2 (C.35delG) and interleukin 4 (C-590T) genes polymorphism // *Pharma Innov. J.* — 2016. — Vol. 5, N 2. — P. 22–27.
23. Takaaki Eguchi, Yoshihisa Tsuji, Hiroshi Yamashita et al. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin in preventing walled-off necrosis in severe acute pancreatitis patients // *Pancreatol.* — 2015. — Vol. 15, N 5. — P. 485–490.
24. Toouli J., Biankin A.V., Oliver M.R. et al., Australasian Pancreatic Club. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations // *Med. J. Aust.* — 2010. — Vol. 193, N 8. — P. 461–467.
25. Truninger K., Schmid P.A., Hoffmann M.M. et al. Recurrent acute and chronic pancreatitis in two brothers with familial chylomicronemia syndrome // *Pancreas*. — 2006. — Vol. 32, N 2. — P. 215–219.
26. Whitcomb D.C. Genetics of alcoholic and non-alcoholic pancreatitis // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 28, N 5. — P. 501–506.

С. И. Иващук, Л. П. Сидорчук

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Показатели липидного обмена у больных с острым отечным панкреатитом в зависимости от полиморфизма генов IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) и CFTR (delF508C)

Цель — изучить некоторые показатели липидного обмена у больных с отечным панкреатитом в зависимости от полиморфизма генов IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) и CFTR (delF508C).

Материалы и методы. Генетические исследования выполнены 123 больным с отечным панкреатитом (23 (18,7%) женщинам и 100 (81,3%) мужчинам). Группу контроля составили 40 практически здоровых лиц соответствующего возраста и пола. Ген PRSS1 (R122H) исследовали у 123 больных, CFTR (delF508) и IL-4 (C-590T) — у 101, SPINK1 (N34S) — у 63, TNF- α (G-308A) — у 11. Полиморфизм генов изучали методом полимеразной цепной реакции с использованием олигонуклеотидных праймеров фирмы Metabion (Германия). Исследования липидов предусматривало определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) и аполипротеина В (Апо В) и расчет индекса атерогенности (ИА).

Результаты. У большинства больных наблюдали выраженную дислипидемию: у носителей генотипа NN гена CFTR (delF508) — высокое содержание ОХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, у носителей генотипа NM — ТГ, Апо В и значение ИА, у носителей генотипа GG гена PRSS1 (R122H) — ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП (статистически достоверно) и ТГ, Апо В и значение ИА (статистически недостоверно), у носителей генотипа TT гена IL-4 (C-590T) — ОХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, у носителей С-алели — ТГ, Апо В и значение ИА, у носителей генотипа GG гена TNF- α (G-308A) — ОХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, у носителей генотипа GA — ТГ, Апо В и значение ИА.

Выводы. Течение отечного панкреатита сопровождается достоверными дислипидемическими изменениями, которые не имеют четкой зависимости от полиморфных вариантов гена CFTR (delF508) (гиперхолестеринемия у носителей генотипа NN, гипертриглицеридемия — у носителей генотипа NM), гена PRSS1 (R122H) (значимая гиперхолестеринемия у носителей генотипа GG; $p < 0,01$), гена IL-4 (C-590T) (возрастание содержания ОХС за счет ХС ЛПНП у носителей генотипа TT) и TNF- α (G-308A) (гиперхолестеринемия у носителей генотипа GG, гипертриглицеридемия — у носителей GA-варианта).

Ключевые слова: панкреатит, полиморфизм, липиды, ген, CFTR (delF508), PRSS1 (R122H), IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A).

S. I. Ivashchuk, L. P. Sydorchuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Indexes of lipid metabolism in patients with acute edematous pancreatitis depending on the genes IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) and CFTR (delF508C) polymorphism

Objective — to study some indexes of the lipid metabolism in patients with acute edematous pancreatitis depending on the genes IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) and CFTR (delF508C) polymorphisms.

Materials and methods. Genetic studies have been performed for 123 patients with edematous pancreatitis, among whom were 23 (18.7 %) women and 100 (81.3 %) men. The control group consisted of 40 healthy age- and gender-matched subjects. Gene PRSS1 (R122H) was investigated in 123 patients, CFTR (delF508) and IL-4 (C-590T) — in 101, SPINK1 (N34S) — in 63, TNF- α (G-308A) — in 11. Genes polymorphism was studied with the method of PCR using oligonucleotide primers company *Metabion* (Germany). The research of the lipids included the determination of the levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and Apolipoprotein (Apo) B using the reagents of the firm «Thermo Fisher Scientific» (Finland), and calculation atherogenic index (AI).

Results. A pronounced dyslipidemia was revealed in the most part of patients. In NN genotype carriers of the gene CFTR (delF508) higher levels of TC, HDL-C and LDL-C were determined, while NM genotype carriers had the highest levels of TG, Apo B and AI. In the GG genotype carriers of the gene PRSS1 (R122H) significantly increased indexes of the TC, HDL-C, LDL-C and uncertain — TG, Apo B and AI. In the TT-genotype carriers of the gene IL-4 (C-590T) were observed higher levels of TC, HDL-C and LDL-C, while in the owners of the C-allele — higher content of TG, Apo B and AI. By GG genotype of the gene TNF- α (G-308A) were higher levels of TC, HDL-C and LDL-C compared with GA-genotype carriers in which have been higher TG, Apo B and AI.

Conclusions. The course of edematous pancreatitis was accompanied by significant dyslipidemic changes that had no clear correlation with the polymorphic variants of the gene CFTR (delF508) (hypercholesterolemia in the NN-genotype owners, hypertriglyceridemia — in NM carriers) gene PRSS1 (R122H) (more significant hypercholesterolemia in patients with GG-genotype, $p < 0.01$), IL-4 gene (C-590T) (increase of the TC by LDL-C in the TT-genotype owners) and TNF- α (G-308A) (hypercholesterolemia in GG- carriers hypertriglyceridemia — in persons with GA-variant).

Key words: pancreatitis, polymorphism, lipids, gene, CFTR (delF508), PRSS1 (R122H), IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A).

Контактна інформація

Івашук Сергій Іванович, к. мед. н., доцент
58029, м. Чернівці, вул. Героїв Майдану, 174/3
Тел. (372) 54-73-13. E-mail: ivserge@i.ua

Стаття надійшла до редакції 17 червня 2016 р.