

---

# ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО

---

№ 7-8 (1140)

---

Научно-практический журнал  
Основан в декабре 1918 г.

---

Награждён Почётной грамотой

---

Президиума Верховного Совета Украинской ССР

---



ОКТАБРЬ–ДЕКАБРЬ  
2016

---

Киев, ИНЦ «Лікарська справа», 2016

---

---

Учредитель: **ООО Информационно-научный центр «Лікарська справа»**

---

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

---

Главный редактор **В. В. ЗАГОРОДНИЙ**

---

*Е. Н. Амосова, Н. В. Банчук, Т. Д. Бахтеева, А. Н. Беловол, Е. В. Богомолец, Д. А. Василенко, С. П. Весельский, С. В. Выдыборец, Ж. И. Возианова, А. П. Волосовец, Ю. В. Вороненко, Л. Г. Воронков, А. И. Гоженко, Е. Н. Горбань, Н. Г. Горовенко, И. Н. Емец, И. С. Зозуля, В. Н. Коваленко, А. И. Костюков, Ю. И. Кундиев (зам. главного редактора), П. В. Куц, В. В. Лазоришинец (председатель редакционной коллегии), В. П. Лакатош, В. Г. Лизогуб, В. П. Лысенюк, И. Р. Малыш, О. С. Мусий, Т. Д. Никула, В. А. Олейник, Е. Г. Педаченко, Л. А. Пыриг, Ю. В. Поляченко, Р. Г. Процюк, А. Н. Сердюк, В. П. Сильченко, Г. А. Соловьёва (зам. главного редактора, ответственная за выпуск издания), А. К. Толстанов, Н. Д. Тронько, Е. А. Федоровская, Ю. И. Фещенко, Н. В. Харченко, К. М. Хачик, М. К. Хобзей, И. С. Чекман, С. А. Шалимов, Л. М. Шаповал, В. П. Широбоков, Е. Е. Шунько*

---

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

---

*В. В. Безруков (Киев), В. Н. Буряк (Донецк), Т. Н. Бойчук (Черновцы), П. В. Волошин (Харьков), Н. А. Горчакова (Киев), Е. И. Гусев (Москва), Г. В. Дзяк (Днепр), Джулио Тарро (Франция), Ю. В. Думанский (Донецк), В. И. Козьявкин (Трускавец), Л. В. Кравчук (Киев), М. В. Кузько (Киев), А. А. Лобенко (Одесса), М. В. Лобода (Киев), М. Н. Матяш (Киев), Л. В. Новицкая-Усенко (Днепр), Л. Н. Павловский (Киев), В. П. Полевой (Черновцы), Я. Ф. Радьш (Киев), И. Н. Сорока (Киев), В. Б. Ференец (Киев), И. Д. Шкробанец (Черновцы)*

Рекомендовано к изданию редакционной коллегией журнала

Материалы журнала не обязательно отображают взгляды редакции, если это специально не оговорено. Редакция также не несёт ответственности за последствия, связанные с использованием поданной в журнале информации

## **ЛІКАРСЬКА СПРАВА**

**Передплатний індекс — 74088**

---

Засновник: **ТОВ Інформаційно-науковий центр «Лікарська справа»**

---

Адреса редакції та видавця:

01103, Київ-103, вул. Підвисоцького, 4а, поліклініка № 1, каб. 402  
Тел./факс (044) 529-75-56, 067-302-86-10, 095-16-44-775, 063-99-38-276  
E-mail: [liksprava@i.ua](mailto:liksprava@i.ua), [gala.sol@i.ua](mailto:gala.sol@i.ua), [liksprava@ukr.net](mailto:liksprava@ukr.net)  
Internet: <http://www.vrachebnoedelo.com>; <http://www.vrachebnoedelo.com.ua>

---

Розрахунковий рахунок ІНЦ «Лікарська справа»  
№ 26002056208761 Столичної філії ПАТ КБ «ПриватБанк», МФО 380269, ЄДРПОУ 37814783  
для журналу «Врачебное дело» (це вказати обов'язково)

---

Свідцтво про державну реєстрацію: серія КВ № 21727-11627ПП від 02.11.2015 р.  
Цитується у Scopus, Medline, Publine, Index Medicus, входить до переліку наукометричних видань  
Опубліковані в номері статті прорецензовані

---

Здано до набору 25.10.16. Підписано до друку 21.12.16. Формат 70×108/16.  
Папір офсетний № 1. Друк офсетний. Ум.-друк. арк. 14,35.  
Ум. фарбо-відб. 15,23. Обл.-вид. арк. 16,09. Тираж 800 прим. Зам. 21-12.

---

Виготовлення оригінал-макета та друк ТОВ «ДІА».  
03022, Київ-22, вул. Васильківська, 45, оф. 400  
Свідцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців  
ДК № 1149 від 12.12.2002 р.

---

Л. П. СИДОРЧУК, С. І. ІВАЩУК (Чернівці)

## ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА НАБРЯКОВИЙ ПАНКРЕАТИТ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПІВ ГЕНІВ IL-4 (C-590T), TNF- $\alpha$ (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) І CFTR (DEL508C)

Кафедра сімейної медицини (зав. – проф. Л. П. Сидорчук)  
Буковинського державного медичного університету <ivserge@i.ua>

*Проаналізовані результати вивчення показників системної запальної відповіді (IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$ , CRP) у хворих на гострий панкреатит і загострення хронічного панкреатиту залежно від поліморфізму генів IL-4 (C-590T), TNF- $\alpha$  (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) і CFTR (delF508C). Генетичні дослідження виконані у 123 хворих. Встановлено виражену активізацію T1 і T2 ланок імунітету, зумовлену спадково високою продукцією TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-4 у носіїв «дикого» C-алеля гена IL-4, NN-генотипу гена CFTR і GA-генотипу гена PRSS1. Системна запальна реакція у цих хворих супроводжувалася цитотоксичним рівнем CRP, що вірогідно переважав такий у контролі, у хворих з CC-генотипом гена IL-4 – на 19,05 і 26,13 %, GG-генотипом гена TNF- $\alpha$  – у 7,95 разу, NN-генотипом гена CFTR – у 5,19 разу та у гетерозиготних носіїв GA гена PRSS1 – у 2,87 разу.*

**Ключові слова:** панкреатит, цитокіни, поліморфізм, гени IL-4(C-590T), PRSS1(R122H), TNF- $\alpha$ (G-308A), SPINK1(N34S), CFTR(delF508C).

**Вступ.** Гострий панкреатит (ГП) є одним з найбільш поширених мультифакторних захворювань органів черевної порожнини з залученням спадкових чинників. Проведені в останні десятиліття генетичні дослідження забезпечили розуміння компонентів патогенних механізмів ГП чи хронічного панкреатиту (ХП), визначені кілька чітко встановлених генів схильності, зокрема, ген синтезу катіонічного трипсиногену (PRSS1), секреторного інгібітора трипсину (SPINK1), трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (CFTR), проте, механізми, відповідальні за виникнення ГП, не з'ясовані [5, 6, 10, 15, 18]. Поза увагою дослідників залишається потужний механізм участі імунної системи у патогенезі ГП і загострення ХП, зокрема, з позиції впливу поліморфізму генів, що регулюють системну реакцію запальної відповіді: інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-4, IL-6, фактору некрозу пухлин-альфа (TNF- $\alpha$ ) тощо на клінічний перебіг панкреатиту.

**Мета дослідження** – вивчити деякі показники системної запальної відповіді (IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$ , CRP) у хворих на ГП і загострення ХП залежно від поліморфізму генів IL-4, (C-590T), TNF- $\alpha$  (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) і CFTR (delF508C).

**Матеріали і методи.** Обстежені 211 хворих, які з приводу ГП і загострення ХП госпіталізовані в Лікарню швидкої медичної допомоги (м. Чернівці) упродовж останніх 5 років. При відборі хворих і встановленні діагнозу керувалися наказом МОЗ України № 297 від 02.04.2010 р. [1] та класифікацією гострого панкреатиту (Атланта, перегляд 2012 р.) [3], рекомендаціями Італійського товариства з діагностики та лікування гострого панкреатиту (2008, 2010, 2013) та Австралазійського панкреатичного клубу [11, 12, 17]. Усі хворі підписали поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Комплекс обстеження включав загально-клінічні та лабораторно-діагностичні дослідження, відповідно до діючого вітчизняного протоколу.

Генетичні дослідження виконані у 123 хворих, в тому числі 23 (18,7 %) жінок і 100 (81,3 %) чоловіків. Ген PRSS1 (R122H) досліджували у 123 хворих; CFTR (delF508) та IL-4 (C-590T) – у 101, SPINK1 (N34S) – у 63, TNF- $\alpha$  (G-308A) – в 11. Залежно від генотипів аналізованих генів хворі розподілені на групи. В групу контролю включені 20 практично здорових осіб відповідного віку і статі, в яких

протягом останніх 6 міс не було гострих чи загострення хронічних запальних процесів будь-якої локалізації.

Молекулярно-генетичне дослідження, що включало визначення поліморфних варіантів генів: IL-4 (C-590T), TNF- $\alpha$  (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) і CFTR (delF508), виконано в лабораторії Державного закладу «Референс центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (Київ) та ЦНДЛ ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Поліморфні варіанти аналізованих генів вивчали за методом ланцюгової реакції з полімеразою (ЛРП) з використанням олігонуклеотидних праймерів фірми «Metabion» (Німеччина) за модифікованими протоколами [4, 6, 13]. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів розщеплювали в реакції гідролізу з використанням ендонуклеаз рестрикції («Thermo Scientific», США): ензиму PmlI (Eco72I) для гена PRSS1, AvaII – для гена IL-4, NcoI – для гена TNF- $\alpha$ . Отримані фрагменти аналізували в агарозному гелі з додаванням етидію броміду, маркера молекулярної маси GeneRuler 50 bp (DNA Ladder, «Thermo Scientific», США), з подальшою візуалізацією в транслюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми Vitran.

Рівень IL-1 $\beta$ , IL-4 і TNF- $\alpha$  визначали у плазмі крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням набору реактивів (Интерлейкин-4–ИФА-БЕСТ), хемілюмінесцентного аналізу (CLIA) на приладі Immulite F1427, Siemens. За показники норми зазначених цитокінів вважали: IL-1 $\beta$  – менше 5 пг/мл; TNF- $\alpha$  – менше 8,1 пг/мл; IL-4 – 0-4 пг/мл. Концентрацію цитокінів IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  визначали в усіх хворих, яким проведені генетичні дослідження, IL-4 – у 90. CRP визначали методом фотометричного аналізу на Аналізаторі біохімічному KONELAB 20i з набором реактивів «Thermo Fisher Scientific» (Фінляндія). За показник норми CRP вважали вміст менше 10 мкг/мл.

Статистична обробка проведена за допомогою прикладних програм MYSTAT 12 (Systat Software Inc., США) і Scout 2008 Version 1.00.01 (U.S.Environmental Protection Agency, США). Достовірність даних для незалежних виборок обчислювали за t-критерієм Ст'юдента (при розподілі масивів, близьких до нормальних), чи U-критерію Вілкоксона – Манна – Уїтні (за нерівномірного розподілу). Аналіз якісних ознак здійснювали за критерієм  $\chi^2$ . Різницю вважали достовірною за  $P < 0,05$ .

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

У хворих на ГП і загострення ХП вміст аналізованих цитокінів вірогідно перевищував референтні значення в групі контролю. Концентрація цитокінів у плазмі крові залежно від поліморфізму гена IL-4 (rs 2243250) наведена у табл. 1. У носіїв С-алеля гена IL-4 (CC- і CT-генотипи) вміст зазначених показників достовірно перевищував такий у носіїв TT-генотипу: за IL-4 – у 8,44 разу ( $P = 0,001$ ) і 5,11 разу ( $P = 0,008$ ); за IL-1 $\beta$  – в 1,64 разу ( $P = 0,003$ ) і 1,28 разу ( $P = 0,049$ ), за TNF- $\alpha$  – у 2,34 разу ( $P < 0,001$ ) і 2,19 разу ( $P = 0,002$ ), за CRP – в 1,26 разу ( $P = 0,008$ ) і 1,06 разу. При цьому рівень CRP та IL-1 $\beta$  у хворих носіїв CC-генотипу гена IL-4 був більшим, ніж у носіїв проміжного CT-генотипу – відповідно на 19,05 % ( $P = 0,049$ ) і 28,5 % ( $P = 0,051$ ).

Відмінності у продукції цитокінів і CRP залежно від G-308A поліморфізму гена TNF- $\alpha$  (табл. 2) свідчили про значну дисрегуляцію функціонування T1 та T2 ланок імунітету на тлі вираженого запального процесу у підшлунковій залозі (ПЗ): незважаючи на вірогідно більший вміст CRP та IL-4 у гомозиготних носіїв дико-

го G-алеля, ніж у носіїв GA-генотипу, у 7,95 разу ( $P_{GG} = 0,001$ ) і 43,68 разу (у носіїв GA-генотипу вміст IL-4 був нижче рівня, що можливо визначити у плазмі); рівень прозапального TNF- $\alpha$  у цих хворих був нижчим на 20,62 % ( $P_{GG} = 0,037$ ), що, на перший погляд, не вкладається в очікуваний патогенетичний ланцюг виникнення ГП. Отримані нами результати можна пояснити недостатньою кількістю клінічного матеріалу.

Таблиця 1. Показники системної запальної відповіді залежно від C-590T поліморфізму гена IL-4 ( $M \pm m$ )

Показник	контрольна ( $n = 20$ )	Група		
		з генотипами гена IL-4		
		CC ( $n = 58$ )	CT ( $n = 34$ )	TT ( $n = 9$ )
IL-4, пг/мл	1,27 $\pm$ 0,23	31,91 $\pm$ 3,88 $P_k = 0,0005$	19,31 $\pm$ 5,41 $P_k = 0,009$ $P_{cc} = 0,061$	3,78 $\pm$ 1,19 $P_k = 0,048$ $P_{cc} = 0,0008$ $P_{ct} = 0,008$
IL-1 $\beta$ , г/мл	2,42 $\pm$ 0,36	5,23 $\pm$ 0,41 $P_k = 0,002$	4,07 $\pm$ 0,42 $P_k = 0,004$ $P_{cc} = 0,051$	3,19 $\pm$ 0,11 $P_k = 0,051$ $P_{cc} = 0,003$ $P_{ct} = 0,049$
TNF- $\alpha$ , пг/мл	3,57 $\pm$ 0,39	11,25 $\pm$ 0,87 $P_k = 0,0005$	10,54 $\pm$ 0,98 $P_k = 0,001$	4,80 $\pm$ 0,42 $P_k = 0,041$ $P_{cc} < 0,001$ $P_{ct} = 0,002$
CRP, мкг/мл	6,67 $\pm$ 1,51	206,52 $\pm$ 11,25 $P_k < 0,0001$	173,47 $\pm$ 12,14 $P_k < 0,0001$ $P_{cc} = 0,049$	163,73 $\pm$ 10,53 $P_k < 0,0001$ $P_{cc} = 0,008$

Примітки: різниця показників достовірна у порівнянні з такими:  $P_k$  – в групі контролю;  $P_{cc}$  – у носіїв CC-генотипу;  $P_{ct}$  – у носіїв CT-генотипу.

Таблиця 2. Показники системної запальної відповіді залежно від G-308A поліморфізму гена TNF- $\alpha$  ( $M \pm m$ )

Показник	контрольна ( $n = 20$ )	Група	
		з генотипами гена TNF- $\alpha$	
		GG ( $n = 10$ )	GA ( $n = 6$ )
IL-4, пг/мл	1,27 $\pm$ 0,23	43,68 $\pm$ 12,81 $P_k < 0,01$	0
IL-1 $\beta$ , пг/мл	2,42 $\pm$ 0,36	4,87 $\pm$ 0,44 $P_k = 0,004$	4,31 $\pm$ 0,53 $P_k = 0,008$
TNF- $\alpha$ , пг/мл	3,57 $\pm$ 0,39	7,62 $\pm$ 0,72 $P_k = 0,003$	9,6 $\pm$ 0,37 $P_k < 0,001$ , $P_{GG} = 0,037$
CRP, мкг/мл	6,67 $\pm$ 1,51	258,50 $\pm$ 29,79 $P_k < 0,001$	32,50 $\pm$ 11,50 $P_k = 0,038$ , $P_{GG} = 0,001$

Примітки: різниця показників достовірна у порівнянні з такими:  $P_k$  – в групі контролю;  $P_{GG}$  – у носіїв GG-генотипу.

Щодо R122H поліморфізму гена катіонічного трипсिनогену PRSS1 (табл. 3) встановлено, що у гетерозиготних носіїв мутантного алеля вміст цитокинів і CRP був більшим, ніж у носіїв GG-генотипу: IL-4 – на 73,45 % ( $P_{GG} = 0,048$ ), IL-1 $\beta$  – на 18,60 % ( $P_{GG} = 0,044$ ), TNF- $\alpha$  – у 2,24 разу ( $P_{GG} = 0,001$ ), CRP – у 2,87 разу ( $P_{GG} = 0,005$ ).

У хворих на ГП і загострення ХП за наявності делеції амінокислоти фенілаланіну у домені 508 сьомої хромосоми гена CFTR (delta F508) виявлено вірогідно нижчий рівень IL-4, TNF- $\alpha$  та CRP, ніж за її відсутності: відповідно на 30,9 % ( $P_{NN} = 0,035$ ), 12,75 % ( $P_{NN} = 0,04$ ), у 5,19 разу ( $P_{NN} = 0,001$ ) (табл. 4).

Таблиця 3. Показники системної запальної відповіді залежно від R122H поліморфізму гена PRSS1 ( $M \pm m$ )

Показник	Група		
	контрольна ( $n = 20$ )	з генотипами гена PRSS1	
		GG ( $n = 117$ )	GA ( $n = 6$ )
IL-4, пг/мл	1,27 ± 0,23	23,35 ± 3,27 $P_k < 0,001$	40,50 ± 7,94 $P_k < 0,001, P_{GG} = 0,048$
IL-1β, пг/мл	2,42 ± 0,36	4,30 ± 0,39 $P_k = 0,007$	5,1 ± 0,05 $P_k < 0,001, P_{GG} = 0,044$
TNF-α, пг/мл	3,57 ± 0,39	9,76 ± 1,10 $P_k < 0,001$	21,85 ± 1,68 $P_k < 0,001, P_{GG} = 0,001$
CRP, мкг/мл	6,67 ± 1,51	174,72 ± 22,54 $P_k < 0,001$	501,50 ± 112,25 $P_k < 0,001, P_{GG} = 0,005$

Примітки: різниця показників достовірна у порівнянні з такими:  $P_k$  – в групі контролю;  $P_{GG}$  – у носіїв GG-генотипу.

Таблиця 4. Показники системної запальної відповіді залежно від delF508 поліморфізму гена CFTR ( $M \pm m$ )

Показник	Група		
	контрольна ( $n = 20$ )	з генотипами гена CFTR	
		NN ( $n = 98$ )	NM ( $n = 3$ )
IL-4, пг/мл	1,27 ± 0,23	24,79 ± 3,42 $P_k < 0,001$	17,13 ± 1,04 $P_k < 0,0001$ $P_{NN} = 0,035$
IL-1β, пг/мл	2,42 ± 0,36	4,69 ± 0,45 $P_k = 0,005$	4,30 ± 0,23 $P_k = 0,008$
TNF-α, пг/мл	3,57 ± 0,39	10,43 ± 0,52 $P_k = 0,0002$	9,1 ± 0,37 $P_k = 0,0002$ $P_{NN} = 0,04$
CRP, мкг/мл	6,67 ± 1,51	179,87 ± 22,37 $P_k < 0,0002$	34,68 ± 1,93 $P_k = 0,0005$ $P_{NN} = 0,001$

Примітки: різниця показників достовірна у порівнянні з такими:  $P_k$  – в групі контролю;  $P_{NN}$  – у носіїв NN-генотипу.

Отримані нами дані свідчать, що перебіг ГП і загострення ХП відбувається на тлі високої активності запального процесу зі збільшенням концентрації TNF-α (у носіїв дикого С-алеля гена IL-4, NN-генотипу гена CFTR і GA-генотипу гена PRSS1), що підтверджує вищу активність у таких хворих Т-лімфоцитів хелперів типу 1 (Т1) і функції макрофагів, що працюють на елімінацію патогену (підвищення клітинного типу відповіді). Це стало індуктором синтезу IL-1β і зумовило його високу продукцію у цих хворих. У свою чергу, IL-1β, як фактор активації росту і дозрівання не тільки Т-, а й В-лімфоцитів, НК-клітин, фібробластів, клітин ендотелію, взаємодіючи з Т-лімфоцитами хелперами типу 2 (Т2), індукуює синтез IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IF-γ, експресію рецепторів IL-2, збільшує секрецію антитіл В-лімфоцитами, спричиняє хемотаксис макрофагів, нейтрофільних гранулоцитів, сприяє їх міграції крізь ендотелій судин у вогнище запалення, де активує синтез цитокінів, простагландинів, колагену і фібронектину, білків гострої фази (CRP, манозозв'язувального тощо), виявляє пірогенну дію, що ми і спостерігали у нашому дослідженні [2, 9]. Нами встановлено, що внаслідок прямого впливу IL-1β індукуюється та збільшується синтез IL-4 – фактора росту В-лімфоцитів (виділяється в основному Т2 клітинами). Аналіз даних літератури свідчить, що IL-4 сприяє формуванню гуморальної відповіді, стимулюючи В-лімфоцити, тканинні базофіли і, натомість, інгібує клітинну імунну відповідь шляхом пригнічення антигенпрезентуючої та ефекторної функцій макрофагів, зменшення проліфе-



рації Т-лімфоцитів і продукції цитокінів [8]. Крім того, незалежна від цитокінів гіперпродукція CRP переважно гепатоцитами, як гострофазного білка 1-ї фази запалення, раннього чутливого індикатора пошкодження тканин при некрозі чи травмі, оксидантному стресі є потужним опсоніном для моноцитів, що також бере участь у взаємодії Т- і В-лімфоцитів, активуючи класичний шлях комплементу [14, 16]. У наших дослідженнях більший синтез CRP спостерігали у носіїв немутантних СС-генотипу гена IL-4, GG-генотипу гена TNF- $\alpha$ , NN- гена CFTR та у гетерозиготних носіїв GA гена PRSS1.

**Висновки.** 1. У хворих на ГП і загостренні ХП імунна відповідь характеризується вираженою активацією клітинної та гуморальної ланок імунітету, спадково зумовленою високою продукцією TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-4 у носіїв дикого С-алеля гена IL-4, NN-генотипу гена CFTR та GA-генотипу гена PRSS1, що свідчить про підвищену активність факторів природного протийфекційного імунного захисту у таких хворих. Чітка односпрямована залежність зазначених змін залежно від генотипів гена TNF- $\alpha$  (G-308A) не встановлена. 2. Системна запальна реакція у хворих на ГП і загострення ХП супроводжується цитотоксичним рівнем CRP, що вірогідно переважає у носіїв СС-генотипу гена IL-4 на 19,05 і 26,13 %, GG-генотипу гена TNF- $\alpha$  – у 7,95 разу, NN-генотипу гена CFTR – у 5,19 разу, у гетерозиготних носіїв GA гена PRSS1 – у 2,87 разу.

#### Список літератури

1. Наказ МОЗ України від 02.04.2010 р. № 297 «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія». – К.: МОЗ, 2010. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20100402\\_297.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100402_297.html).
2. Anthony A. C., Michael V. A. Expression and function of anti-inflammatory interleukins: the other side of the vascular response to injury // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 7, N 3. – P. 267–276.
3. 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.
4. 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.
5. Da Costa, Guarita M.Z.G., Ono-Nita D.R. et al. Genetic risk for alcoholic chronic pancreatitis // *Int. J. Environ. Res. Publ. Health.* – 2011. – Vol. 8. – P. 2747–2757.
6. 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.
7. Lee Y.J., Kim K. M., Choi J. H. et al. High incidence of PRSS1 and SPINK1 mutations in Korean children with acute recurrent and chronic pancreatitis // *JPGN.* – 2011. – Vol. 52, N 4. – P. 478–481.
8. Luzina I. G., Keegan A. D., Heller N. M. et al. Regulation of inflammation by interleukin-4: A review of “alternatives” // *J. Leukoc. Biol.* – 2012. – Vol. 92, N 4. – P. 753–764.
9. Mfuna E. L., Cormier C., Bossé Y. et al. Association of IL1A, IL1B, and TNF gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: a replication study // *Arch. Otolaryngol. Head & Neck Surg.* – 2010. – Vol. 136, N 2. – P. 187–192.
10. 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.
11. 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.
12. Pezzilli R., Uomo G., Zerbi A. et al. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis: the position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas // *Dig. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 40, N 10. – P. 803–808.
13. Rad I. A., Bagheri M., Rahimi-Rad M. H., Moradi Z. IFN- $\gamma$  +874 and IL-4 -590 polymorphisms and asthma susceptibility in North West of Iran // *Tanaffos.* – 2010. – Vol. 9, N 4. – P. 22–27.
14. Radbruch A., Lipsky P. E.; eds. *Current Concept in Autoimmunity and Chronic inflammation* – Berlin: Springer, 2006. – 282 p.
15. Sánchez-Ramírez C.A., Flores-Martínez S.E., García-Zapién 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.
16. Sydorochuk L., Ursuliak Yu., Sydorochuk 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.
17. *Toouli J., Biankin A. V., Oliver M. R. et al.* Australasian Pancreatic Club. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations // *Med. J.* – 2010. – Vol. 193, N 8. – P. 461–467.
18. *Whitcomb D. C.* Genetics of alcoholic and non-alcoholic pancreatitis // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 28, N 5. – P. 501–506.

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ПРИ  
ОТЁЧНОМ ПАНКРЕАТИТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПОВ ГЕНОВ IL-4  
(C-590T), TNF- $\alpha$  (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) И CFTR (DEL508C)

*Л. П. Сидорчук, С. И. Иващук (Черновцы)*

Проанализированы результаты изучения показателей системного воспалительного ответа (IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$  и CRP) у больных при остром панкреатите и обострении хронического панкреатита в зависимости от полиморфизма генов IL-4 (C-590T), TNF- $\alpha$  (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) и CFTR (delF508C). Генетические исследования проведены у 123 больных. Установлена выраженная активизация T1 и T2 звеньев иммунитета, обусловленная наследственно высокой продукцией TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-4 у носителей «дикого» C-аллеля гена IL-4, NN-генотипа гена CFTR и GA-генотипа гена PRSS1. Системная воспалительная реакция у этих больных сопровождалась цитотоксическим уровнем CRP, что достоверно превышал таковой в контроле у больных с CC-генотипом гена IL-4 – на 19,05 и 26,13 %, GG-генотипом гена TNF- $\alpha$  – в 7,95 раза, NN-генотипом гена CFTR – в 5,19 раза, гетерозиготных носителей GA гена PRSS1 – в 2,87 раза.

**Ключевые слова:** панкреатит, цитокины, полиморфизм, гены IL-4(C-590T), PRSS1(R122H), TNF- $\alpha$ (G-308A), SPINK1(N34S), CFTR(delF508C).

THE INDEXES OF THE SYSTEM INFLAMMATION RESPONSE IN PATIENTS WITH  
EDEMATOUS PANCREATITIS DEPENDING ON THE GENOTYPES OF GENES IL-4  
(C-590T), TNF- $\alpha$  (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) AND CFTR (DEL508C)

*L. P. Sydorчук, S. I. Ivashchuk (Chernivtsi, Ukraine)*

Bukovinian State Medical University

The analysis of the study results of system inflammation response indexes (IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$  and CRP) in patients with acute pancreatitis and exacerbated chronic pancreatitis depending on the polymorphism of genes IL-4 (C-590T), TNF- $\alpha$  (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) and CFTR (delF508C) has been performed. The genetic investigations in 123 patients were conducted. The expressed activation of the T1 and T2 branches of immunity, hereditary caused by the high production of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-4 in the carriers of the “wild” C-allele of gene IL-4, NN-genotype of gene CFTR and GA-genotype of gene PRSS1 was found. The system inflammation response reply of these patients was accompanied with CRP cytotoxic levels, which trustworthily exceeded in patients with CC-genotype of gene IL-4 by 19.05 and 26.13 %, of the GG-genotype of gene TNF- $\alpha$  – 7.95 times, of the NN-genotype of gene CFTR – 5.19 times and in patients with the GA heterozygous carrier state of gene PRSS1 – 2.87 times.

**Key words:** pancreatitis; cytokines; polymorphism; genes IL-4(C-590T), PRSS1(R122H), TNF- $\alpha$ (G-308A), SPINK1(N34S), CFTR(delF508C).