



International journal of endocrinology

ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)



**МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**



Том 19, № 7, 2023

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



Том 19, № 7, 2023

**СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ**



Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**
**International journal
of endocrinology (Ukraine)**

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у вересні 2005 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 19, № 7, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global
Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog,
NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



Open Journal System



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 19, № 7, 2023

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 23.11.2023 р., протокол № 4

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової
інформації КВ № 19313-9113ПР. Видано Державною реєстрацій-
ною службою України 06.09.2012 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 8,37
Тираж 3000 прим. Зам. 2023-ієж-135.

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел.: +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного
ендокринологічного журналу»)
<https://iej.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юрївна (Київ, Україна)

Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ, Україна)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Большова О.В. (Київ, Україна)	Урбанович А.М. (Львів, Україна)
Бондаренко В.О. (Харків, Україна)	Хижняк О.О. (Харків, Україна)
Гончарова О.А. (Харків, Україна)	Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ, Україна)	Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Кирилюк М.Л. (Київ, Україна)	Prof. Holick M. (Бостон, США)
Кобиляк Н.М. (Київ, Україна)	Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Комісаренко Ю.І. (Київ, Україна)	Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Кравченко В.І. (Київ, Україна)	Prof. Papanas N. (Александрополіс, Греція)
Кравчун Н.О. (Харків, Україна)	As. Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Місюра К.В. (Харків, Україна)	Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Мігченко О.І. (Київ, Україна)	Prof. Tkáč I. (Міннеаполіс, США)
Пасечко Н.В. (Тернопіль, Україна)	Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
Перцева Н.О. (Дніпро, Україна)	Prof. P. Zimmet (Мельбурн, Австралія)
Сергієнко О.О. (Львів, Україна)	
Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ, Україна)	
Соколова Л.К. (Київ, Україна)	
Товкай О.А. (Київ, Україна)	

Відповідальний секретар

Рінецький Роман Йосипович (Івано-Франківськ, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2023
© Заславський О.Ю., 2023



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 19, № 7, 2023

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

Bukovinian State Medical University,

Zaslavsky O. Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,

Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 11.07.2019 № 975

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (23.11.2023, Protocol № 4)

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 19313-9113HP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06.09.2012

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 8,37
Circulation 3000. Order 2023-iej-135.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine

Tel.: +38 (067) 325-10-26

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Editorial board
of the International Journal of Endocrinology)
<https://iej.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine

Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Natalia Zelinska (Kyiv, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bolshova O.V. (Kyiv, Ukraine)	Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)
Bondarenko V.O. (Kharkiv, Ukraine)	Khyzhniak O.O. (Kharkiv, Ukraine)
Goncharova O.A. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Alekna V. (Vilnius, Lithuania)
Didushko O.M. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)	Prof. Czupryniak L. (Warsaw, Poland)
Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Holick M. (Boston, USA)
Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Mascarenhas R. (Lisbon, Portugal)
Komisarenko Yu.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Mota M. (Craiova, Romania)
Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Papanas N. (Alexandroupolis, Greece)
Kravchun N.O. (Kharkiv, Ukraine)	As. Prof. Radzevičienė L. (Kaunas, Lithuania)
Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Standl E. (Munich, Germany)
Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Tkáč I. (Minneapolis, USA)
Pasiechko N.V. (Ternopil, Ukraine)	Prof. Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland)
Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)	Prof. P. Zimmet (Melbourne, Australia)
Sergienko O.O. (Lviv, Ukraine)	
Skrypnyk N.V. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)	
Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)	
Tovkai O.A. (Kyiv, Ukraine)	

Executive secretary

Roman Ripetskyi (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2023
© Zaslavsky O. Yu., 2023

УДК 616.37–002.2:616441–008.64–06]:547.96:543.54

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1328>Раца В.В.¹ , Федів О.І.¹ , Сидорчук Л.П.¹ , Россоха З.І.² ,
Сидорчук О.І.³ , Степан В.Т.⁴ , Буздуган І.О.¹ ¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна² Державний заклад «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ, Україна³ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна⁴ Чернівецький національний університет ім. Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна

Аналіз поліморфізму та експресії гена селенопротеїну P SEPP1 (rs7579) у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний із гіпотиреозом

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(7):510-516. doi: 10.22141/2224-0721.19.7.2023.1328

Резюме. Актуальність. Натепер не з'ясовані конкретна роль і місце генетичних факторів у розвитку хронічного панкреатиту та гіпотиреозу, які визначають активність глутатіонового антиоксидантного захисту, взаємозв'язані зі змінами метаболізму жирів та вуглеводів, а також впливають на транспорт та сигнальні шляхи ключових поживних речовин для роботи імунної, ендокринної і нервової систем. **Мета:** вивчити поліморфізм та експресію гена селенопротеїну P SEPP1 (rs7579) у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний із гіпотиреозом. **Матеріали та методи.** Етап скринінгу пройшли 49 пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з гіпотиреозом та 30 практично здорових осіб. Поліморфізм гена селенопротеїну P SEPP1 (rs7579) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції. **Результати.** Проведене дослідження показало, що із 98 виділених алелей у пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з гіпотиреозом та 60 алелей групи контролю домінував G-алель гена SEPP1 (rs7579, 25191G/A) над A-алелем: у хворих — на 34,7 % ($\chi^2 = 23,59$; $p < 0,001$), у групі практично здорових — на 53,34 % ($\chi^2 = 34,13$; $p < 0,001$). При цьому відносна частота окремих генотипів, а також дикого і мутаційного алелей між дослідною і контрольною групами вірогідно не відрізнялась. A-алель гена SEPP1 (rs7579) незначно підвищує ризик появи хронічного панкреатиту в обстеженій популяції, однак невірогідно [RR = 1,43; RR 95% CI: 0,91–2,26; OR = 1,65; OR 95% CI: 0,88–3,08; $p = 0,115$]. **Висновки.** Мутація гена SEPP1 (rs7579, 25191G/A) у хворих на хронічний панкреатит, мешканців Північної Буковини, у гомозиготному стані трапляється з частотою 10,2 % за відсутності такої у практично здорових осіб. В обох групах домінує G-алель над A-алелем: у хворих — на 34,7 % ($\chi^2 = 23,59$; $p < 0,001$), у контролі — на 53,34 % ($\chi^2 = 34,13$; $p < 0,001$). Поліморфізм гена SEPP1 (rs7579, 25191G/A) не визначає ризик появи хронічного панкреатиту у популяції. Однак A-алель підвищує ймовірність гіпотиреозу у хворих на хронічний панкреатит удвічі [OR = 2,0; OR 95% CI: 1,09–3,66; $p = 0,023$], за найнижчих шансів на його появу у власників G-алеля [OR = 0,50; OR 95% CI: 0,27–0,91; $p = 0,023$]. Картографування локусів кількісних ознак експресії eQTL по обидва боки від сайту початку транскрипції гена SEPP1 (rs7579) засвідчує 152 статистично значимі цис-варіанти асоціацій rs7579 гена SEPP1 (SELENO) із експресією 20 генів у 35 різних органах і тканинах та 22 фенотипові ознаки.

Ключові слова: хронічний панкреатит; гіпотиреоз; поліморфізм гена селенопротеїну P SEPP1 (rs7579); експресія гена селенопротеїну P SEPP1 (rs7579)

Вступ

Хронічний панкреатит (ХП) — це прогресуюче запальне захворювання, яке призводить до необоротного руйнування екзокринної та ендокринної паренхіми підшлункової залози, викликане атрофією та заміщенням фіброзною тканиною [1]. Кількість хворих на ХП за

останні два десятиліття зростає удвічі, що супроводжується високим рівнем інвалідизації і летальності (близько 15 %), переважно через онкопатологію [2]. Сучасні дослідження в галузі внутрішніх хвороб акцентують увагу на взаємодії гормонів щитоподібної залози з функцією органів шлунково-кишкового тракту [3, 4].

 © 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Раца Вероніка Володимирівна, асистент кафедри внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: veronikaratsa@gmail.com; тел. +380 (50) 788 07 26

For correspondence: Ratsa Veronika, assistant professor of the Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: veronikaratsa@gmail.com; tel. +380 (50) 788 07 26

Full list of authors information is available at the end of the article.

Виникнення ХП та гіпотиреозу, їхній перебіг чи по-ява ускладнень значною мірою детермінуються стилем життя, стресом, генетичними, екологічними та іншими чинниками ризику [5, 6]. Низка генетичних чинників уже увійшла у світові рекомендації, засновані на принципах доказової медицини, з діагностики та лікування ХП і гіпотиреозу [7, 8].

Досі невідомо, яку конкретну роль генетичні чинники відіграють у розвитку цих захворювань [9, 10]. Генетичні чинники визначають активність глутатіонового антиоксидантного захисту, взаємопов'язані зі змінами метаболізму жирів та вуглеводів, а також впливають на транспорт та сигнальні шляхи ключових поживних речовин (цинк, селен, йод тощо) для роботи імунної, ендокринної і нервової систем [11, 12].

Серед них особливо важливим є селен, що інтегрується у формі амінокислоти селеноцистеїну в 25 різних селенопротеїнів, які відповідають за захист від активних форм кисню (АФК), включаючи окисно-відновні функції та подолання окисного стресу [13, 14]. Згідно з науковими даними, зростання рівня селену призводить до підвищення біосинтезу селенопротеїну і, як наслідок, пригнічує синтез С-реактивного білка, тим самим послаблюючи запальний процес [15, 16].

Селенопротеїн Р (SEPP1) виконує функцію транспортного білка селену і містить приблизно половину загального селену в плазмі крові [17, 18]. Т. Bosschaerts et al. встановили, що експресія селенопротеїну може бути пов'язана з резистентністю до хіміотерапії шляхом запобігання індукції АФК у ракових клітинах підшлункової залози людини [19]. Також експресія SEPP1 змінюється при наявності різних патологічних станів, а відсутність патології сприяє найвищому рівню експресії SEPP1 [20]. Тому вивчення поліморфізму гена *SEPP1* є дуже актуальним та набуває вагомого значення для сучасної медичної науки.

Мета дослідження: вивчити поліморфізм та експресію гена селенопротеїну Р *SEPP1* (rs7579) у хворих на ХП, поєднаний із гіпотиреозом.

Матеріали та методи

Під час дослідження нами обстежено 79 осіб. Пацієнтів поділили на 3 групи. До першої групи увійшло 24 хворі на ХП, до другої — 25 пацієнтів з ХП у поєднанні з гіпотиреозом, до третьої — 30 практично здорових осіб. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в Чернівецькій обласній клінічній лікарні та в Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі.

Діагноз ХП встановлений згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 638 від 10.09.2014 року, діагноз гіпотиреозу — відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 507 від 28.12.2002 року.

Забір крові для дослідження здійснювався вранці натще, після 12-годинного голодування в стерильний вакуумний контейнер, стабілізований K2-EDTA. Поліморфізм гена визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у державному закладі «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м. Київ). Екстракцію ДНК проводили з ядер лімфоци-

тів цільної венозної крові за допомогою набору для виділення Quick-DNA Mini Prep Plus Kit від Zymo Research (США) відповідно до стандартного протоколу Biological Fluids & Cells. Для ампліфікації фрагментів ДНК гена *SEPP1* 25191G/A (rs7579) використовували якісну ПЛР у реальному часі (qRT-PCR), застосовуючи специфічні праймери від Metabion (Баварія, Німеччина), а генотипування було виконане з використанням DreamTaq Green PCR Master Mix від Thermo Scientific (США) на термоциклері FlexCycler BU від Analytik Jena (Німеччина) [21].

Дослідження відбувалося згідно з нормами Європейської конвенції з прав людини та біомедицини, принципами GCP, GLP, EUC № 609 та іншими законами ЄС і міжнародним законодавством з біоетики. Кожен учасник підписав інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою StatSoft Statistica v.7.0 (StatSoft Inc., США). Для порівняння різниці між групами ми використали t-критерій Стьюдента, ANOVA, χ^2 -тест Пірсона та U-критерій Вілкоксона — Манна — Уїтні. Для оцінки ризику патології був використаний логістичний регресійний аналіз, що дозволив розрахувати відносний ризик (RelR), співвідношення ризику (RR) та співвідношення шансів (OR) з урахуванням 95% довірчого інтервалу [95% CI]. Відмінності вважалися статистично значущими при значеннях $p < 0,05$.

Результати

Розподіл поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) у хворих на ХП наведено в табл. 1. Із 98 виділених алелей у пацієнтів із ХП та 60 алелей групи контролю домінував G-алель гена *SEPP1* (rs7579, 25191G/A) над A-алелем: у хворих — на 34,7 % ($\chi^2 = 23,59$; $p < 0,001$), у групі практично здорових — на 53,34 % ($\chi^2 = 34,13$; $p < 0,001$). При цьому відносна частота окремих генотипів, а також дикого і мутаційного алелей між дослідною і контрольною групами вірогідно не відрізнялась. A-алель гена *SEPP1* (rs7579) незначно підвищує ризик появи ХП в обстеженій популяції, однак невірогідно [RR = 1,43; RR 95% CI: 0,91–2,26; OR = 1,65; OR 95% CI: 0,88–3,08; $p = 0,115$].

Розподіл поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) у хворих на ХП із урахуванням наявності гіпотиреозу наведено в табл. 2. Серед обстежених без гіпотиреозу переважали пацієнти із клінічно легшим перебігом основної недуги за кількістю скарг та лабораторно-діагностичними показниками. Окрім того, серед хворих тільки на ХП не спостерігали таких із мутаційним AA-генотипом, на відміну від коморбідного перебігу ХП, що зумовило вірогідність алельного розподілу: у пацієнтів із ХП та гіпотиреозом A-алель відзначали на 15 % частіше, а G-алель рідше, ніж за ізольованого перебігу ХП ($\chi^2 = 5,13$; $p = 0,023$).

Зазначений розподіл генотипів та алелей гена *SEPP1* (rs7579) зумовив збільшення ризику гіпотиреозу у хворих на ХП — носіїв A-алеля удвічі [OR = 2,0; OR 95% CI: 1,09–3,66; $p = 0,023$] за найнижчих шансів на його появу у власників G-алеля [OR = 0,50; $p = 0,023$] (табл. 3).

Таблиця 1. Розподіл алелей та генотипів 25191G/A (rs7579) поліморфізму гена селенопротеїну P1 (SEPP1) у хворих на хронічний панкреатит

Поліморфні варіанти гена SEPP1		Дослідна група, n = 49	Контроль, n = 30	OR [95% CI]	χ^2 ; p
SEPP1 (A>G), n (%)	AA	5 (10,20)	0	–	–
	AG	22 (44,90)	14 (46,67)	0,93 [0,37–2,32]	$\chi^2 < 1,0$; p > 0,05
	GG	22 (44,90)	16 (53,33)	0,71 [0,29–1,77]	$\chi^2 < 1,0$; p > 0,05
χ^2 ; p		$\chi^2 = 0,28$; p = 0,597		–	–
SEPP1 (A>G), n (%)	A-алель	32 (32,65)	14 (23,33)	1,59 [0,77–3,31]	$\chi^2 = 1,57$; p = 0,210
	G-алель	66 (67,35)	46 (76,67)	0,63 [0,30–1,30]	
χ^2 ; p		$\chi^2 = 1,15$; p = 0,283			

Примітки: OR — відношення шансів; 95% CI — довірчий інтервал відношення шансів; n — абсолютна кількість.

Таблиця 2. Розподіл алелей та генотипів 25191G/A (rs7579) поліморфізму гена селенопротеїну P1 (SEPP1) між групами хворих

Поліморфні варіанти гена SEPP1		Хворі на хронічний панкреатит, n = 24	Хворі на хронічний панкреатит та гіпотиреоз, n = 25	χ^2	P
SEPP1 (A>G), n (%)	AA	0	5 (20,0)	–	0,028
	AG	12 (50,0)	10 (40,0)	0,49	0,484
	GG	12 (50,0)	10 (40,0)	0,49	0,484
χ^2 ; p		$\chi^2 = 0,94$; p = 0,332			–
SEPP1 (A>G), n (%)	A-алель	12 (25,0)	20 (40,0)	5,13	0,023
	G-алель	36 (75,0)	30 (60,0)		

Таблиця 3. Поліморфні варіанти гена селенопротеїну P1 (rs7579) як предиктори появи гіпотиреозу у хворих на хронічний панкреатит

Потенційний предиктор	Показники				
	RR	RR 95% CI	OR	OR 95% CI	P
AA-генотип	6,72	0,89–50,61	8,94	1,01–79,46	0,028
AG-генотип	0,80	0,43–1,49	0,67	0,21–2,07	> 0,05
GG-генотип	0,80	0,43–1,49	0,67	0,21–2,07	> 0,05
A-алель	1,60	1,06–2,42	2,0	1,09–3,66	0,023
G-алель	0,80	0,66–0,97	0,50	0,27–0,91	

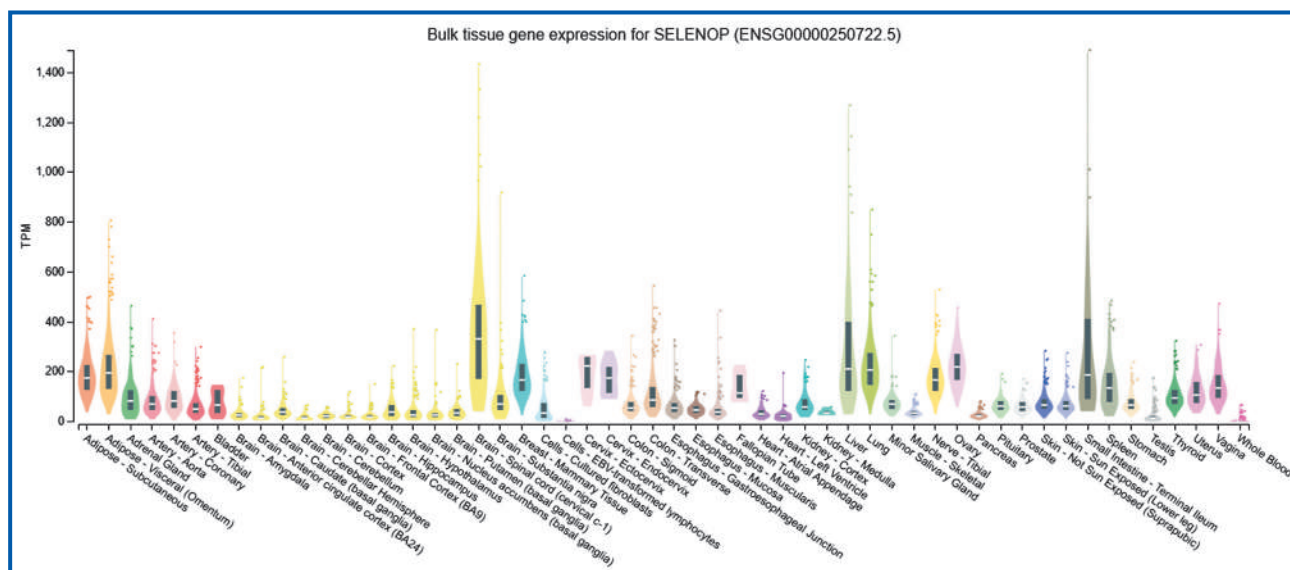


Рисунок 1. Експресія гена SEPP1 (rs7579) в органах і тканинах

Таблиця 4. Кількісні ознаки тканинспецифічної експресії eQTL і генетичної регуляції для поліморфізму гена SEPP1 (rs7579)

Ген, експресія якого змінюється	Ефективний алель взаємодії HGVS Genomic	Тканина, орган	Сила ефекту β	SE	P
CCDC152	T	Гомілкова артерія	0,6078	0,0445	1,9513E-36
	T	Аорта	0,5536	0,0524	1,5535E-22
	T	Щитоподібна залоза	0,3317	0,0440	2,3343E-13
	T	Підшлункова залоза	0,4688	0,0630	1,5472E-12
	T	Коронарні артерії	0,5698	0,0819	6,8956E-11
	T	Цільна кров	0,2303	0,0435	1,6417E-7
	T	Головний мозок (мозочок)	0,3638	0,0886	6,2823E-5
	C	Неактивовані CD4+ Т-клітини крові	0,8851	0,1015	2,850e-18
	T	Активовані CD8+ Т-клітини крові	0,4147	0,0527	3,220e-14
	-	CD14+ моноцити крові	0,7706	0,0952	5,610e-16
GHR	T	Слизова стравоходу	0,2025	0,0381	1,6899E-7
	T	Гомілкова артерія	0,1519	0,0338	8,4975E-6
	T	Щитоподібна залоза	0,1242	0,0322	0,0001
SELENOP	T	Щитоподібна залоза	-0,1349	0,0262	3,9283E-7
	T	Підшлункова залоза	-0,1385	0,0348	9,2383E-5
	T	Шкіра, що не освітлюється сонцем (надлобкова)	-0,1095	0,0264	3,9228E-5
	T	Тканина молочних залоз	-0,1312	0,0348	0,0002
	T	Легені	-0,1183	0,0323	0,0003
	T	Шкіра, що освітлюється сонцем (на ногах)	-0,0931	0,0263	0,0004
	T	Простата	-0,1400	0,0389	3,550e-4
OXCT1	T	Скелетні м'язи	-0,1501	0,0353	2,3741E-5
CTD-2325A15.5	T	Гомілковий нерв	-0,1806	0,0485	0,0002
	T	Шкіра, що освітлюється сонцем (на ногах)	-0,1633	0,0454	0,0004
NIM1K	T	Шкіра, що освітлюється сонцем (на ногах)	-0,1867	0,0529	0,0005

Примітка: SE — standard error (стандартна похибка).

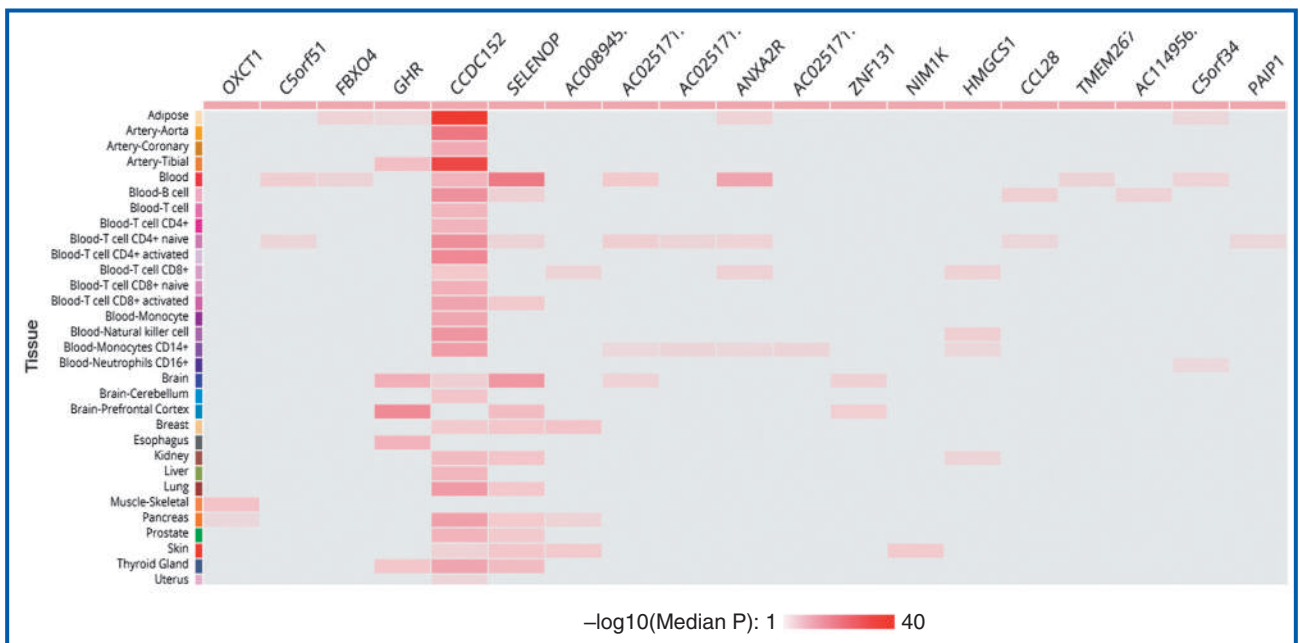


Рисунок 2. Теплова карта візуалізації залежних ознак на рівні органа/тканини/клітин (горизонтальний рядок) і молекулярних (генетичних) eQTL ознак (вертикальний стовпчик) для rs7579 гена SEPP1 (ділянка ± 10 M) chr5:42800808 (hg19). Насиченість кольору лунки — середнє P-значення eQTL

Пошук локусів кількісних ознак експресії (expression quantitative trait loci, eQTL) для однунуклеотидного поліморфізму (SNP) гена *SEPP1* (rs7579) з урахуванням відкритої бази даних QTLbase засвідчив, що транскрипційна активність гена *SEPP1* (rs7579) спостерігається в багатьох тканинах та органах, найсильніше в печінці, головному мозку і тонкому відділі кишечника (особливо в ілеумі), дещо слабше — у молочних залозах, селезінці, легенях (рис. 1).

Важливим вважали вивчення впливу rs7579 поліморфізму гена *SEPP1* на функціональну активність клітин та експресію інших генів (метилування ДНК, експресію мікроРНК, модифікацію гістонів тощо) зі встановленням локусів кількісних ознак експресії (eQTL), зв'язку транскрипційної активності гена та генотипу у локусі. Аналіз eQTL засвідчує, що саме варіанти SNP зумовлюють близько 90 % модифікацій експресії генів [GeneCard].

Картографування eQTL дозволило перевірити цис-діючий варіант eQTL (cis-QTL) розміром ± 10 М з обох боків від сайту транскрипції для SNP гена *SEPP1* (rs7579) і його ефективний алель впливу на експресію генів. Встановлено статистично значимі асоціації rs7579 гена *SEPP1* (SELENOP) із експресією 20 генів у різних органах і тканинах, найбільш впливові з яких наведено в табл. 4.

Загалом тканиноспецифічну eQTL експресію rs7579 гена *SEPP1* (ділянка ± 10 М) chr5:42800808 (hg19) виявили у 35 тканинах, із 22 фенотиповими ознаками, 152 асоціаціями, з яких 152 цис-варіанти, 0 транс-варіантів (рис. 2). Ефективний Т-алель rs7579 гена *SEPP1* (HGVS Genomic gDNA g. 42800808C>T, що відповідає HGVS cDNA-кодуєчому А-алелю с.*14G>А) асоціюється з підвищеною експресією гена *CCDC152* в аорті, гомілковій і коронарних артеріях ($\beta = 0,55-0,61$, $p < 0,001$), щитоподібній і підшлунковій залозах ($\beta = 0,33-0,47$, $p < 0,001$), активованих CD8+ Т-клітинах і CD14+ моноцитах крові ($\beta = 0,41-0,77$, $p < 0,001$). Окрім того, зростає транскрипційна активність гена *GHR* у слизовій стравороду, гомілковій артерії та щитоподібній залозі ($\beta = 0,12-0,20$, $p \leq 0,0001$). Натомість Т-алель rs7579 викликає транскрипційну репресію гена *SELENOP* у всіх досліджуваних органах і тканинах/клітинах: щитоподібній, підшлунковій і молочних залозах, простаті, шкірі та легенях ($\beta = -0,14-/-0,09$, $p \leq 0,0004$), знижує експресію генів *CTD-2325A15.5* і *NIM1K* у шкірі і гомілковому нерві ($\beta = -0,19-/-0,16$, $p \leq 0,0005$) та гена *OXCT1* у скелетних м'язах ($\beta = -0,15$, $p = 2,3741E-5$).

Обговорення

Під час нашого наукового дослідження вперше в Україні було здійснено вивчення поліморфізму та експресії гена селенопротеїну Р *SEPP1* (rs7579) у хворих на ХП, поєднаний із гіпотиреозом, у мешканців Північної Буковини.

У деяких роботах повідомляють про те, що поліморфізм rs7579 розташований у нетрансльованому регіоні (3'UTR) гена *SEPP1* і потенційно може впливати на включення селеноцистеїну під час синтезу білка [22].

З іншого боку, rs7579 у 3'UTR мРНК може вплинути на функції мікроРНК через вторинну структуру 3'UTR і термодинамічні характеристики сайту гібридизації [23].

Цей однунуклеотидний поліморфізм (SNP) rs7579 також може дерегулювати експресію цільового гена *SEPP1* шляхом зміни здатності зв'язування мікроРНК (міРНК). Виникає питання, яким чином цей SNP гена *SEPP1* може асоціюватися з перебігом ХП та при поєднанні із гіпотиреозом. Не до кінця вивченим є формування метаболічних порушень у хворих на ХП із урахуванням статі та мутації гена *SEPP1* (rs7579). Окрім того, потребують систематизації і деталізації окремі ланки патогенезу ХП залежно від супутніх чинників ризику, ферментативної активності підшлункової залози та гормональних змін щитоподібної залози у контексті патогенетично обґрунтованого персоналізованого лікування і вторинної профілактики ХП, зокрема при поєднанні з гіпотиреозом. Досі не досліджено зв'язок гена *SEPP1* (rs7579) із клінічно-лабораторними та ферментативно-гормональними параметрами за ХП.

Тому перспективним науковим напрямком є встановлення асоціації гена селенопротеїну Р *SEPP1* (rs7579) із клінічними та метаболічно-гормональними параметрами у хворих на ХП та за поєднання з гіпотиреозом.

Висновки

Мутація гена *SEPP1* (rs7579, 25191G/A) у хворих на ХП мешканців Північної Буковини у гомозиготному стані трапляється з частотою 10,2 % за відсутності такої у практично здорових. В обох групах домінує G-алель над А-алелем: у хворих — на 34,7 %, у контролі — на 53,34 % ($p < 0,001$). Алельний розподіл не відхиляється від закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* і відповідає такому для європеїдних популяцій.

Поліморфізм гена *SEPP1* (rs7579, 25191G/A) не визначає ризик появи ХП у популяції. Однак А-алель підвищує ймовірність гіпотиреозу у хворих на ХП у 2 рази ($p = 0,023$), за найнижчих шансів на його появу у власників G-алеля ($p = 0,023$).

Картографування локусів кількісних ознак експресії eQTL по обидва боки від сайту початку транскрипції гена *SEPP1* (rs7579) засвідчує 152 статистично значимі цис-варіанти асоціацій rs7579 гена *SEPP1* (SELENOP) із експресією 20 генів у 35 різних органах і тканинах та 22 фенотипові ознаки: зростає експресія гена *CCDC152* в аорті, гомілковій і коронарних артеріях, щитоподібній і підшлунковій залозах ($\beta = 0,33-0,61$, $p < 0,001$), а також активованих CD8+ Т-клітинах і CD14+ моноцитах крові ($\beta = 0,41-0,77$, $p < 0,001$); гена *GHR* — у слизовій стравороду, гомілковій артерії та щитоподібній залозі ($\beta = 0,12-0,20$, $p \leq 0,0001$). Натомість ефективний алель rs7579 викликає транскрипційну репресію гена *SELENOP* у всіх досліджуваних органах і тканинах/клітинах: щитоподібній, підшлунковій і молочних залозах, простаті, шкірі та легенях ($\beta = -0,14-/-0,09$, $p \leq 0,0004$), знижує експресію генів *CTD-2325A15.5* і *NIM1K* у шкірі і гомілковому нерві ($\beta = -0,19-/-0,16$, $p \leq 0,0005$) та гена *OXCT1* у скелетних м'язах ($\beta = -0,15$, $p = 2,3741E-5$).

Подяки. Автори висловлюють подяку Кобасі Ігорю Михайловичу, доктору хімічних наук, професору, завідувачу кафедри хімічного аналізу, експертизи та безпеки харчової продукції Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, за допомогу та консультацію під час виконання наукового дослідження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Наукові дослідження є частиною науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету № 0117U0023553 «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування». Джерела фінансової підтримки відсутні.

Внесок авторів. Раца В.В. — концепція та дизайн; збір даних, аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку, перегляд та остаточне затвердження статті; Федів О.І. — концепція та дизайн; критичний перегляд і остаточне затвердження статті; Сидорчук Л.П. — концепція та дизайн; аналіз та інтерпретація даних, критичний перегляд і остаточне затвердження статті; Россоха З.І. — проведення генетичного лабораторного аналізу, критичне доопрацювання статті, остаточне затвердження статті; Сидорчук О.І., Степан В.Т. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, рецензування/доопрацювання, остаточне затвердження статті; Буздуган І.О. — збір даних, критичне доопрацювання статті, остаточне затвердження статті.

References

1. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs*. 2022 Aug;82(12):1251-1276. doi:10.1007/s40265-022-01766-4.
2. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017 Mar;5(2):153-199.
3. Kyriacou A, McLaughlin J, Syed AA. Thyroid disorders and gastrointestinal and liver dysfunction: A state of the art review. *Eur J Intern Med*. 2015 Oct;26(8):563-71. doi:10.1016/j.ejim.2015.07.017.
4. Xu YW, Li R, Xu SC. Hypothyroidism with elevated pancreatic amylase and lipase without clinical symptoms: A case report. *World J Clin Cases*. 2020 Aug 6;8(15):3299-3304. doi:10.12998/wjcc.v8.i15.3299.
5. Khomenko L, Dvoishkina Y. Influence of thyroid hormones on motor-secretory function in patients with GERD and concomitant hypothyroidism. *Terapevtyka*. 2021;2(2):56-60. doi:10.31793/2709-7404.2021.2-2.56.
6. Shimizu K, Ito T, Irisawa A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol*. 2022 Oct;57(10):709-724. doi:10.1007/s00535-022-01911-6.
7. Pankiv I. The impact of vitamin D status and supplementation on thyroid autoimmunity. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2020;16(8):681–685. doi:10.22141/2224-0721.16.8.2020.222889.
8. Masamune A, Kikuta K, Kume K, et al; Japan Pancreas Society. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan: introduction and validation of the new Japanese diagnostic criteria 2019. *J Gastroenterol*. 2020 Nov;55(11):1062-1071. doi:10.1
9. Ivashchuk SI, Sydoruk LP. The parameters of liver functional state as a risk factor of edematous pancreatitis development providing of genetic determination of il-4 production. *Wiad Lek*. 2019;72(4):639-644.
10. Midha S, Sreenivas V, Kabra M, Chattopadhyay TK, Joshi YK, Garg PK. Genetically Determined Chronic Pancreatitis but not Alcoholic Pancreatitis Is a Strong Risk Factor for Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2016 Nov;45(10):1478-1484. doi:10.1097/MPA.0000000000000000
11. Kandikattu HK, Venkateshaiah SU, Mishra A. Chronic Pancreatitis and the Development of Pancreatic Cancer. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(8):1182-1210. doi:10.2174/1871530320666200423095700.
12. Jia Y, Nima C, Yang L, et al. Selenium and Zinc Intakes of Staple Grains and Their Correlation with Urine Selenium and Zinc in the Tibetan Rural Residents along the Yarlung Zangbo River. *Nutrients*. 2023 Apr 21;15(8):2010. doi:10.3390/nu15082010.
13. Tangjaidee P, Swedlund P, Xiang J, Yin H, Quek SY. Selenium-enriched plant foods: Selenium accumulation, speciation, and health functionality. *Front Nutr*. 2023 Feb 6;9:962312. doi:10.3389/fnut.2022.962312.
14. Cooper ML, Adami HO, Grönberg H, Wiklund F, Green FR, Rayman MP. Interaction between single nucleotide polymorphisms in selenoprotein P and mitochondrial superoxide dismutase determines prostate cancer risk. *Cancer Res*. 2008 Dec 15;68(24):10171-7. doi:10.
15. Steinbrecher A, Méplan C, Hesketh J, et al. Effects of selenium status and polymorphisms in selenoprotein genes on prostate cancer risk in a prospective study of European men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Nov;19(11):2958-68. doi:10.1158/1055-996
16. Pankiv V. Problem of Combined Selenium and Iodine Deficiency in the Development of Thyroid Pathology. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2014;5.61:75-80. doi:10.22141/2224-0721.5.61.2014.76859. (in Ukrainian).
17. Kravchenko VI, Grossman AB, Rakov OV, Kovzun OI, Pankiv VI, Simurov OV. Selenium supply and thyroid condition in Graves' disease in the region of iodine deficiency. *Problemi Endokrinnoi Patologii*. 2021;75(1):26-33. doi:10.21856/j-PEP.2021.1.04.
18. Hill KE, Zhou J, McMahan WJ, et al. Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse. *J Biol Chem*. 2003 Apr 18;278(16):13640-6. doi:10.1074/jbc.M300755200.
19. Bosschaerts T, Williams M, Noel W, et al. Alternatively activated myeloid cells limit pathogenicity associated with African trypanosomiasis through the IL-10 inducible gene selenoprotein P. *J Immunol*. 2008 May 1;180(9):6168-75. doi:10.4049/jimmunol.180.9
20. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr*. 2001 Apr;4(2B):593-9. doi:10.1079/phn2001143.
21. Xiong YM, Mo XY, Zou XZ, et al. Association study between polymorphisms in selenoprotein genes and suscepti-

bility to Kashin-Beck disease. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18(6):817-24. doi:10.1016/j.joca.2010.02.004.

22. Amini G, Salehi R, Moshtaghi AA, Kazemi M, Behjati M, Khosravi S. Evaluation of SEPP1 and Selenoprotein S Gene Polymorphisms (rs7579 and rs34713741) in Relation to Colorectal Cancer Susceptibility in Subset of Iranian Population: A Case-control Study. *Adv*

23. Simonian M, Mosallayi M, Miraghajani M, et al. Single nucleotide polymorphism rs696 in miR449a binding site of NFK-

BIA gene is correlated with risk of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2018 Winter;11(1):48-53.

Отримано/Received 02.08.2023

Рецензовано/Revised 04.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.10.2023 ■

Information about authors

Ratsa Veronika, assistant professor of the Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: veronikaratsa@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6025-7428>
 Oleksandr Fediv, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0003-0108-2565>
 Larisa Sydorчук, doctor of medical sciences, professor, head of the department of family medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-9279-9531>
 Zoya Rossokha, Director of the State Institution "Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-4767-7364>
 Oleg Sydorчук, candidate of medical sciences, PhD, associate professor of the oncology department of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6209-1353>
 Vasyly Stepan, associate professor of the department of physical rehabilitation, occupational therapy and pre-medical care of Yu. Fedkovich National University of Chernivtsi, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5733-9871>
 Inna Buzdugan, candidate of medical sciences, assistant of the Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-4599-2360>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. Scientific studies are part of the research project of the Department of Internal Medicine of the Bukovinian State Medical University No. 0117U0023553 "Molecular-genetic and clinical-pathogenetic features of the combined pathology of internal organs, the role of infectious and metabolic factors in its development, differentiated approaches to treatment". There are no sources of financial support.

Author's contribution. V. Ratsa — conception and design; acquisition of data, analysis and interpretation of the data, drafting of the article, revising & final approval of the article; O.I. Fediv — conception and design; critical revision of the article, final approval of the article; L. Sydorчук — conception and design; analysis and interpretation of the data, critical revision of the article, final approval of the article; Z. Rossokha — genetics' laboratory analysis performing, critical revision of the article, final approval of the article; O. Sydorчук, V. Stepan — acquisition of data, analysis and interpretation of the data, reviewing/revising, final approval of the article; I. Buzdugan — drafting of the article, critical revision of the article, final approval of the article.

V.V. Ratsa¹, O.I. Fediv¹, L.P. Sydorчук¹, Z.I. Rossokha², O.I. Sydorчук³, V.T. Stepan⁴, I.O. Buzdugan¹

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² State Institution "Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴ Yuriy Fedkovich Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine

Analysis of the selenoprotein P (rs7579) gene polymorphism and expression in patients with chronic pancreatitis combined with hypothyroidism

Abstract. Background. The specific role and place of genetic factors in the development of chronic pancreatitis and hypothyroidism, which determine the activity of glutathione antioxidant protection, have not been clarified. They are interconnected with changes in the fat and carbohydrate metabolism, and also affect the transport and signaling pathways of key nutrients for the work of the immune, endocrine and nervous systems. The purpose of the study is to investigate the selenoprotein P (SEPP1) (rs7579) gene polymorphism and expression in patients with chronic pancreatitis combined with hypothyroidism. **Materials and methods.** Forty-nine patients with chronic pancreatitis and hypothyroidism and 30 practically healthy individuals passed the screening stage. The SEPP1 (rs7579) gene polymorphism was determined by the polymerase chain reaction. **Results.** The study showed that out of 98 isolated alleles in patients with chronic pancreatitis and hypothyroidism and 60 alleles of the control group, the G allele of the SEPP1 gene (rs7579, 25191G/A) dominated over the A allele: in the examined patients — by 34.7 % ($\chi^2 = 23.59$; $p < 0.001$), in the practically healthy group — by 53.34 % ($\chi^2 = 34.13$; $p < 0.001$). At the same time, the relative frequency of individual genotypes, as well as wild-type and mutant alleles, probably did not differ between the experimental and control groups. The A allele of the SEPP1 gene (rs7579) slightly increases the risk of chronic pancrea-

titis in the studied population, but non-significantly [risk ratio (RR) = 1.43; RR 95% CI (confidence interval): 0.91–2.26; odds ratio (OR) = 1.65; OR 95% CI: 0.88–3.08; $p = 0.115$]. **Conclusions.** In patients with chronic pancreatitis who are residents of Northern Bukovyna, mutation of the SEPP1 gene (rs7579, 25191G/A) in the homozygous state occurs with a frequency of 10.2 %, while it is absent in practically healthy people. In both groups, the G allele dominates over the A allele: in the examined patients — by 34.7 % ($\chi^2 = 23.59$; $p < 0.001$), in controls — by 53.34 % ($\chi^2 = 34.13$; $p < 0.001$). SEPP1 gene polymorphism (rs7579, 25191G/A) does not determine the risk of chronic pancreatitis in the population. However, the A allele increases the risk of hypothyroidism in chronic pancreatitis patients twice [OR = 2.0; OR 95% CI: 1.09–3.66; $p = 0.023$], with the lowest chances of its appearance in carriers of the G allele [OR = 0.50; OR 95% CI: 0.27–0.91; $p = 0.023$]. Mapping of the expression quantitative trait loci on both sides of the SEPP1 gene (rs7579) transcription start site evidenced 152 statistically significant cis-variants of rs7579 of the SEPP1 gene (SELENOP) associations with the expression of 20 genes in 35 different organs and tissues and 22 phenotypic traits.

Keywords: chronic pancreatitis; hypothyroidism; selenoprotein P (rs7579) gene polymorphism; selenoprotein P (rs7579) gene expression