



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **68121** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61B 5/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2011 11832</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>07.10.2011</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>12.03.2012</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.03.2012, Бюл.№ 5</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Полянський Ігор Юлійович (UA), Максим'юк Віталій Васильович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>Полянський Ігор Юлійович, вул. Ентузіастів, 9а, кв. 188, м.Чернівці, 58000 (UA), Максим'юк Віталій Васильович, вул.Червоноармійська, 77б/2, кв.10, м.Чернівці, 58000 (UA)</b></p>
---	---

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА РОЗВИТКУ ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ**

**(57) Реферат:**

Спосіб прогнозування перебігу гострого панкреатиту та розвитку його ускладнень включає визначення поліморфізму R122H гена синтезу катіонічного трипсиногена. При верифікації R122H- та H122H-генотипів прогнозують важкий клінічний перебіг захворювання.

**UA 68121 U**



Корисна модель належить до медицини і може бути використаний для прогнозування перебігу гострого панкреатиту.

Впродовж останніх десятиліть відзначається виражена тенденція до невпинного зростання рівня захворюваності на гострий панкреатит, який на даний час у загальній структурі гострої хірургічної абдомінальної патології, після гострого апендициту та гострого холецистити, посідає третє місце. При цьому характер перебігу запального процесу у підшлунковій залозі може варіювати від набрякового панкреатиту до розвитку стерильного або інфікованого панкреонекрозу. Разом з тим, високовірогідне прогнозування ймовірного розвитку характеру ураження підшлункової залози та ускладнень гострого панкреатиту на ранніх стадіях його розвитку є однією з найбільш складних проблем невідкладної абдомінальної хірургії. Діагностично-прогностична вірогідність існуючих лабораторно-інструментальних методів дослідження не перевищує 70-80 %, що на початкових етапах розвитку гострого панкреатиту значно затруднює вибір адекватної лікувальної тактики. Це робить актуальним пошук нових, інформативних високовірогідних прогностично-діагностичних параметрів гострого панкреатиту та його ускладнень.

У зв'язку з цим, даний винахід спрямовано на розробку нового специфічного способу раннього високовірогідного прогнозування перебігу гострого панкреатиту та розвитку його ускладнень.

Найближчий аналог описаний у статтях: 1. Фирсова В.Г. "Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации" / В.Г. Фирсова, В.В. Паршиков, В.П. Градусов // СМ.-2011. - № 2. - С. 127-134. 2. Rahman S. Association of antioxidant enzyme gene polymorphisms and glutathione status with severe acute pancreatitis / Rahman S., Ibrahim K., Larvin M. [et al.] // Gastroenterology.-2004. - Vol. 126. - P. 1312-1322. Автори вказують на те, що у патогенезі гострого панкреатиту важливе значення має активація процесів пероксидного окиснення ліпідів, що призводить до пошкодження мембран панкреатоцитів з наступним розвитком їх некротичного ураження. Вираженість патологічних проявів вказаного альтераційного механізму напряму залежить від стану антиоксидантної системи, ефективність функціонування якої багато в чому визначає ферментативна активність глутатіон-трансферази. При цьому дослідники вказують, що генетичний поліморфізм гена, який кодує синтез глутатіон-трансферази, може зумовлювати різну інтенсивність антиоксидантної відповіді. Зокрема, у носіїв несприятливого генотипу швидке генетично детерміноване виснаження глутатіону сприяє прогресуванню гострого панкреатиту та розвитку важких форм некротичного ураження підшлункової залози.

Найближчому аналогу притаманні окремі недоліки. Зокрема, активація процесів пероксидного окиснення ліпідів є універсальною реакцією організму на виникнення запального процесу будь-якої етіології, що характеризується розвитком системного патологічного впливу, мембранотоксичні прояви якого не є абсолютно специфічними саме для ураження підшлункової залози, а визначаються на рівні всіх органів і систем організму. Окрім того, інтенсивність вираженості вказаного альтераційного механізму при гострому панкреатиті безпосередньо залежить від характеру ураження підшлункової залози, який, як відомо, першочергово визначається не активністю продуктів пероксидного окиснення, а ступінню вираженості інтрапанкреатичного аутокаталітичного процесу. Тобто, розлади антиоксидантного захисту організму при гострому панкреатиті, безумовно, впливають на перебіг гострого панкреатиту, однак, враховуючи патогенетичні особливості цієї патології, такий вплив не є первинним, специфічним та визначальним.

Поставлена задача - розробити такий спосіб, який був би специфічним для гострого панкреатиту та дозволяв вірогідно прогнозувати активність розвитку інтрапанкреатичного аутокаталітичного процесу, ймовірний характер ураження підшлункової залози та виникнення ускладнень.

Поставлена задача вирішується наступним чином.

Запропонований метод ґрунтується на визначенні поліморфізму R122H гена синтезу катіонічного трипсिनогена (PRSS1), який знаходиться на третьому екзоні 7-ої хромосоми. Для цього проводиться вивчення алелей поліморфних ділянок третього екзону гена PRSS1, шляхом виділення геномної ДНК з лейкоцитів периферійної крові, стабілізованої ЕДТА як антикоагулянт ("Merk®", Німеччина), із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на програмованому ампліфікаторі "Amply-4L" (Росія), з індивідуальною температурною програмою для специфічних праймерів: sense (5'-GGTCCTGGGTCTCATACCTT-3'), antisense (5'-GGGTAGGAGGCTTACACTT-3'). Для дискримінації алелей третього екзону гена PRSS1 використовується ендонуклеаза рестрикції AflIII згідно з інструкцією ("Fermentas®", Німеччина). Аналіз продуктів ПЛР проводиться за допомогою електрофорезу в 3 % агарозному гелі в присутності трисборатного буфера (ТББ),

концентрованою з бромідом етидію. Фрагменти візуалізуються за допомогою УФ-випромінювача в присутності маркера молекулярних мас 100-1000 бр ("СибЭнзим", Росія).

Довжина ампліфікату R122H поліморфізму гена PRSS1 становить 550 пар нуклеотидів (пн). За наявності в 122 кодоні 3-го екзону нуклеотидної послідовності даного гена аденіну, ампліфікат розщеплюється рестриктазою AflIII на фрагменти розмірами 440 і 365 пн. У випадку трансверсії G<sup>365</sup>→A сайт для рестрикції AflI втрачається із появою фрагмента розміром 550 пн.

У результаті проведення ПЛР можливе визначення наступних варіантів поліморфізму R122H гена PRSS1: R122R- генотип, R122H- генотип та H122H-генотип. Враховуючи аутосомно-домінантний тип успадкування мутації R122H гена PRSS1, наявність R122R- генотипу є сприятливим прогностичним критерієм перебігу гострого панкреатиту, а верифікація R122H- та H122H-генотипів - прогностично несприятливими маркерами.

Приклад практичного використання способу:

Спосіб прогнозування перебігу гострого панкреатиту та розвитку його ускладнень апробований у клінічних умовах. У дослідженні прийняло участь 33 особи із різними морфологічними формами гострого панкреатиту, котрим за допомогою полімеразної ланцюгової реакції було проведено генетичний аналіз.

У результаті досліджень встановлено, що у хворих на гострий панкреатит з несприятливими R122H і H122H-генотипами розвиток поширеного інфікованого панкреонекрозу зустрічається вірогідно частіше, ніж у пацієнтів зі сприятливим R122R- генотипом. Окрім того, клінічний перебіг гострого панкреатиту у носіїв патологічного H-алелю поліморфізму R122H гену PRSS1 характеризується більш інтенсивною внутрішньоацинарною активізацією панкреатичних ензимів з розвитком швидкого поширеного деструктивного ураження підшлункової залози, ранньою маніфестацією клінічних проявів, вищою частотою та прискореним розвитком гнійно-некротичних ускладнень, що негативно відображається на кінцевих результатах лікування. Це дозволяє оцінювати наявність патологічного H-алелю (тобто R122H та H122H-генотипи), як прогностично несприятливий маркер клінічного перебігу гострого панкреатиту і потребує застосування більш активної лікувальної тактики у таких хворих.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування перебігу гострого панкреатиту та розвитку його ускладнень шляхом визначення поліморфізму генів, який **відрізняється** тим, що у хворих на гострий панкреатит визначають поліморфізм R122H гена синтезу катіонічного трипсиногена (PRSS1) і при верифікації R122H- та H122H-генотипів прогнозують важкий клінічний перебіг захворювання зі схильністю до розвитку поширеного некротичного ураження підшлункової залози та раннього формування гнійно-некротичних ускладнень.

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеврун

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601