

Рівень клітинної реактивності організму і ступінь тяжкості інтоксикації у хворих на гострий панкреатит і з загостренням хронічного панкреатиту залежно від поліморфізму генів CFTR, PRSS1, IL-4 і TNF- α

С. І. Івашук, Л. П. Сидорчук, О. М. Коровенкова
Буковинський державний медичний університет,
Чернівці, Україна

Ключові слова: панкреатит, реактивність, інтоксикація, поліморфізм генів, CFTR, PRSS1, IL-4, TNF- α

Вступ. Гострий панкреатит (ГП) і загострення хронічного панкреатиту (ЗХП) продовжують залишатися актуальною медичною проблемою, що привертає увагу як хірургів, так і гастроентерологів, оскільки завжди зберігається небезпека важкого перебігу чи, навіть, розвитку панкреонекрозу. Питання визначення критеріїв тяжкості стану хворого і прогнозу перебігу захворювання з метою попередження розвитку ускладнень цікавить багатьох науковців. Тому, виходячи з того, що периферійна кров є одним із найважливіших носіїв інформації щодо процесів, які перебігають на рівні тканинних структур, а імункомпетентні клітини (ІКК) мають високу чутливість до змін навколишнього середовища проживання і тимчасового перебування, багато дослідників вивчають рівень клітинної реактивності організму хворих на ГП та ЗХП, досліджуючи абсолютну і відносну кількість основних популяцій ІКК периферійної крові [2–4, 6, 12, 15, 17].

До того ж, цитокіни, що синтезуються ІКК, цілеспрямовано регулюють взаємодію з іншими клітинами організму людини, а також між собою, корелюючи з характером запального процесу підшлункової залози та тяжкістю інтоксикації [1, 8, 9, 16].

Проте, попри вагомий функцій ІКК, не вивченими залишаються питання рівня клітинної реактивності організму, а також ступеня тяжкості інтоксикації у хворих на ГП і ЗХП залежно від поліморфізму генів, а тому потребують подальших досліджень.

Мета роботи. Дослідити рівень клітинної реактивності організму і ступінь тяжкості інтоксикації у хворих на ГП і ЗХП залежно від поліморфізму генів CFTR (*ΔF508*, rs 113993960), PRSS1 (*R122H*, rs 111033565), IL-4 (*C-590T*, rs 2243250) і TNF- α (*G-308A*, rs 1800629).

Матеріали і методи. У дослідження включено 123 хворих на ГП та загострення ХП (набрякова форма), госпіталізованих до лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці упродовж останніх чотирьох років. Діагноз ГП встановлювали згідно з діючими вітчизняними наказами МОЗ України [5] та рекомендаціями європейських товариств із діагностики та лікування гострих панкреатитів [11]. Усіма хворими було підписано інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні із наступним проведенням комплексу клінічно-лабораторно-діагностичних досліджень. Серед обстежених було 23 (18,7%) жінки і 100 (81,3%) чоловіків. Вік пацієнтів становив у середньому ($45,1 \pm 5,19$) року для чоловіків, ($53,2 \pm 7,07$) року для жінок (від 23 до 77 років). Групу контролю склали 40 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Молекулярно-генетичне дослідження, що включало визначення поліморфних варіантів чотирьох генів: IL-4 (*C-590T*), TNF- α (*G-308A*), PRSS1 (*R122H*) і CFTR (*ΔF508*), виконали у лабораторії Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (Київ) та ЦНДЛ ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Поліморфні варіанти аналізованих генів вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням олігонуклеотидних праймерів фірми «Metabion» (Німеччина) за модифікованими протоколами [10, 13, 14]. 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 ваги GeneRuler 50 bp (DNA Ladder, «Thermo Scientific», США), наступною візуалізацією в транслюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми Vitran.

На підставі розширеного загально-клінічного аналізу крові, що виконувався на гематологічному аналізаторі CELL-DYN 3700 SL (виробник — «Abbott Laboratories», США), провели розрахунок гематологічних індексів і коефіцієнтів: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за Я. Я. Кальф-Каліфом, ЛІІ за Б. А. Рейсом, ЛІІ в

модифікації В. К. Островського, гематологічний показник інтоксикації (ГПІ) за В. С. Васильєвим, ядерний індекс ступеня ендотоксикозу (ЯІСЕ), ядерний індекс зсуву (ЯІЗ), індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (СНМ), індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (СЛМ), індекс імунореактивності (ІІР), індекс алергізації (ІА) [7].

Статистичну обробку виконували за допомогою прикладних програм MYSTAT 12 (Systat Software Inc., USA) і Scout 2008 Version 1.00.01 (U.S. Environmental Protection

Agency, США). Достовірність даних для незалежних вибірок розраховували за t-критерієм Student (при розподілі масивів близькими до нормальних) чи U-критерію Wilcoxon — Mann — Whitney (при нерівномірному розподілі). Аналіз якісних ознак — за критерієм χ^2 . Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Результати проведених розрахунків показників, що характеризують рівень клітинної реактивності організму хворих на ГП з урахуванням поліморфних варіантів гена CFTR, наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Рівень клітинної реактивності у хворих на ГП з урахуванням $\Delta F508$ поліморфізму гена CFTR

Показник	Контроль, n = 40	Генотипи гена CFTR, n = 101	
		NN, n = 98	NM, n = 3
ЛІІ Кальф-Каліфа	1,31 ± 0,04	14,37 ± 1,02; $p_k < 0,001$	11,88 ± 0,65; $p_k < 0,001$; $p_{NN} < 0,05$
ЛІІ Рейса	1,61 ± 0,05	4,88 ± 0,31; $p_k < 0,001$	4,33 ± 0,28; $p_k < 0,001$
ЛІІ у модифікації Островського	1,64 ± 0,05	4,82 ± 0,31; $p_k < 0,001$	3,50 ± 0,25; $p_k = 0,001$; $p_{NN} < 0,01$
Гематологічний показник інтоксикації за Васильєвим	0,17 ± 0,008	47,31 ± 6,87; $p_k < 0,001$	11,88 ± 0,98; $p_k < 0,001$; $p_{NN} < 0,01$
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	0,20 ± 0,04	0,62 ± 0,09; $p_k < 0,01$	0,31 ± 0,05; $p_k < 0,01$; $p_{NN} < 0,01$
Ядерний індекс зсуву	0,06 ± 0,009	0,48 ± 0,08; $p_k = 0,01$	0,26 ± 0,04; $p_k < 0,01$; $p_{NN} < 0,05$
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	7,36 ± 0,21	23,31 ± 2,15; $p_k < 0,001$	19,50 ± 1,47; $p_k < 0,001$
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	3,36 ± 0,29	4,65 ± 0,72	3,25 ± 0,51
Індекс імунореактивності	3,57 ± 0,32	5,08 ± 0,68; $p_k < 0,05$	3,50 ± 0,41; $p_{NN} < 0,05$
Індекс алергізації	0,79 ± 0,05	0,51 ± 0,03; $p_k < 0,01$	0,41 ± 0,03; $p_k = 0,001$; $p_{NN} < 0,05$

Примітки: p_k — достовірність різниць показників із групою контролю; p_{NN} — достовірність різниці показників порівняно із носіями NN-генотипу.

У носіїв NN-генотипу гена CFTR спостерігався вищий рівень клітинної реактивності (за ЛІІ Кальф-Каліфа) на 20,96%, ніж у таких із NM-генотипом ($p < 0,05$). Підвищення ЛІІ за Я. Я. Кальф-Каліфом вказує на наявність бактеріальної інтоксикації, яка виявилася тяжчою за NN-генотипу. Визначення рівня ЛІІ за Б. А. Рейсом також показало у носіїв NN-генотипу зростання на 12,7% ($p > 0,05$) більше, ніж за NM-генотипу. Модифікований за В. К. Островським ЛІІ, що найбільш достовірно відображає ступінь екзо- та ендотоксикозу, виявився вищим на 37,71% ($p < 0,01$) у носіїв NN-генотипу гена CFTR порівняно з власниками NM-генотипу.

За ГПІ за Васильєвим, у носіїв NN-генотипу гена CFTR спостерігався вищий у 3,98 рази ($p < 0,01$) рівень ендотоксикозу, ніж за носійства NM-генотипу. Тобто, у носіїв NN-генотипу гена CFTR відзначався вираженіший

вихід інтоксикації за межі інтерстиційного простору і маніфестація ендотоксикозу на рівні периферійної крові, що вказує на менш сприятливий прогноз перебігу ГП.

Наведені результати впливу поліморфізму гена CFTR (генотипів NN і NM) свідчать про те, що у хворих на ГП носіїв NN-генотипу гена CFTR відзначається вищий рівень клітинної реактивності та ендотоксикації, що знаходить підтвердження у зростанні ЯІСЕ, за носійства NN-генотипу у 2 рази ($p < 0,01$), порівняно з NM-генотипом, та ЯІЗ на 84,62% ($p < 0,05$), відповідно. Останні показники вказують на процес розпаду клітин організму хворих на ГП, що може слугувати показником початкових стадій деструктивного ГП, і свідчать про менш сприятливий перебіг у носіїв NN-генотипу.

На підвищення рівня ендогенної інтоксикації вказує і зростання індексу СНМ та відображає підвищення рівня

екзогенної інтоксикації, зумовленої бактеріальними токсинами (екзо- та ендотоксинами). На активність цього процесу впливає поліморфізм гена CFTR: за NN-генотипу вона на 19,54% вища, ніж за NM-генотипу. Останнє свідчить про те, що за NN-генотипу ефективніше зростає мікрофагальна активність і менше — макрофагальна частка неспецифічної резистентності хворих на ГП. Тобто за NN-генотипу існує більша потреба в анаеробних мікрофагах, ніж за NM-генотипу, що, ймовірно, зумовлено більшою зоною гіпоксії чи деструкції. Індекс СЛМ, що характеризує взаємовідношення афекторної та ефекторної ланок імунологічного процесу, виявився на 24% вищим у носіїв NN-генотипу.

Відомо, що на перебіг і тяжкість захворювання суттєво впливають ступінь інтоксикації та імунологічна реактивність (механізми неспецифічного захисту і специфічної імунної відповіді системи імунітету) організму хворих. Виявлено, що імунологічна реактивність, яка спрямована на нейтралізацію токсичних речовин, підвищується тільки за наявності NN-генотипу гена CFTR, на 42,30% ($p < 0,05$), порівняно з контролем, і на 45,14% порівняно з носійством NM-генотипу. Останнє не спричиняє подібної зміни імунологічної реактивності і, фактично, сприяє лімітуванню імунологічної відповіді. Обидва генотипи гена CFTR сприяють деалергізації організму хворих на ГП, проте, пасивнішим інгібітором гіперчутливості системи імунітету є NN-генотип (на 24,39% ($p < 0,05$)), ніж NM-генотип.

Підсумовуючи сказане вище, варто зауважити, що носійство NN-генотипу гена CFTR сприяє підвищенню рівня клітинної реактивності ефективніше, ніж NM-генотипу. Поряд з тим, за обох генотипів лімітується розвиток гіперреактивності імунної системи, зі значною перевагою у цьому за носійства NM-генотипу.

Результати вивчення рівня клітинної реактивності організму хворих на ГП з урахуванням поліморфізму гена PRSS1 (G365A) наведені в таблиці 2.

У носіїв GA-генотипу гена PRSS1 хворих на ГП, у порівнянні з GG-генотипом, спостерігаються вищі рівні ЛП: за Я. Я. Кальф-Каліфом в 3,72 раза ($p < 0,001$), за Б. А. Рейсом — в 2,59 раза ($p < 0,001$), за модифікації В. К. Островського — в 3,0 рази ($p < 0,001$); зростання ГПІ за В. С. Васильєвим — в 10,38 рази ($p < 0,001$), ЯІСЕ — у 6,54 рази ($p < 0,01$), ЯІЗ — в 7,29 рази ($p < 0,01$), індексу СНМ — у 4 рази ($p < 0,001$), індексу СЛМ — на 9,17%, що вказує на формування у носіїв GA-генотипу гена PRSS1 вищого ступеня екзо- та ендоінтоксикації.

ІП у носіїв GA-генотипу гена PRSS1 хворих на ГП виявився на 20,48% вищим, ніж у носіїв генотипу GG, тоді як в останніх ІА, навпаки, виявився на 70% вищим ($p < 0,01$). Тобто GA-генотип більш позитивно впливає на систему імунітету, лімітуючи розвиток її гіперчутливості до антигенів, що циркулюють в організмі хворих на ГП, ніж GG-генотип.

Таблиця 2

Рівень клітинної реактивності у хворих на ГП з урахуванням поліморфних варіантів гена PRSS1 (G365A)

Показник	Контроль, n = 40	Генотипи гена PRSS1, n = 123	
		GG, n = 117	GA, n = 6
ЛП Кальф-Каліфа	1,31 ± 0,04	12,92 ± 0,67; $p_k < 0,001$	48,00 ± 3,41; $p_k < 0,001$; $p_{GG} < 0,001$
ЛП Рейса	1,61 ± 0,05	4,58 ± 0,24; $p_k < 0,01$	11,86 ± 0,97; $p_k < 0,001$; $p_{GG} < 0,001$
ЛП у модифікації Островського	1,64 ± 0,05	4,43 ± 0,23; $p_k < 0,001$	13,30 ± 1,21; $p_k < 0,001$; $p_{GG} < 0,001$
Гематологічний показник інтоксикації за Васильєвим	0,17 ± 0,008	33,85 ± 2,72; $p_k < 0,001$	348,48 ± 17,92; $p_k < 0,001$; $p_{GG} < 0,001$
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	0,20 ± 0,04	0,50 ± 0,07; $p_k < 0,01$	3,27 ± 0,65; $p_k < 0,01$; $p_{GG} < 0,01$
Ядерний індекс зсуву	0,06 ± 0,009	0,38 ± 0,06; $p_k < 0,01$	2,77 ± 0,58; $p_k < 0,01$; $p_{GG} < 0,01$
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	7,36 ± 0,21	20,77 ± 1,57; $p_k < 0,001$	83,00 ± 5,08; $p_k < 0,001$; $p_{GG} < 0,001$
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	3,36 ± 0,29	4,58 ± 0,64	5,00 ± 0,72; $p_k < 0,05$
Індекс імунореактивності	3,57 ± 0,32	4,98 ± 0,69	6,00 ± 0,87; $p_k < 0,05$
Індекс алергізації	0,79 ± 0,05	0,51 ± 0,03; $p_k < 0,01$	0,30 ± 0,02; $p_k < 0,001$; $p_{GG} < 0,01$

Примітки: p_k — достовірність різниць показників із групою контролю; p_{GG} — достовірність різниці показників порівняно із носіями GG-генотипу.

Таким чином, у хворих на ГП за носійства GA-генотипу спостерігається «ефективніше» підвищення клітинної реактивності у відповідь на екзогенні (бактеріальні токсини) та ендогенні (продукти розпаду автоклітин) токсичні речовини, а також суттєво лімітується розвиток алергічних реакцій.

Рівень клітинної реактивності організму хворих на ГП залежно від поліморфних варіантів гена IL-4 (C-590T) наведено у таблиці 3. Поліморфізм гена IL-4 по різному впливає на рівень клітинної реактивності організму хво-

рих на ГП і розвиток інтоксикаційних проявів. Так, у носіїв T-алеля спостерігаються вищі рівні клітинної реактивності організму за даними ЛПІ: за Я. Я. Кальф-Каліфом на 2,1% (СТ-генотип) і 67,59% ($p < 0,01$) (ТТ-генотип), за Б. А. Рейсом — на 4,12 і 95,23% ($p < 0,05$) відповідно, за модифікації В. К. Островського — на 2,42 і 99,46% ($p < 0,01$) відповідно. Щодо ГПІ за В. С. Васильєвим, то тут односпрямованих змін не було виявлено: зменшення на 21,3% за СТ-генотипу і зростання на 7,43% у носіїв ТТ-генотипу.

Таблиця 3

Асоціація C-590T поліморфізму гена IL-4 із рівнем клітинної реактивності організму хворих на ГП

Показник	Контроль, n = 40	Генотипи гена IL-4, n = 101		
		СС, n = 58	СТ, n = 34	ТТ, n = 9
ЛПІ Кальф-Каліфа	1,31 ± 0,04	13,79 ± 1,45; $p_k < 0,001$	14,08 ± 1,56; $p_k < 0,001$	23,11 ± 2,01; $p_k < 0,001$; $p_{CC} < 0,01$; $p_{CT} < 0,01$
ЛПІ Рейса	1,61 ± 0,05	4,61 ± 0,38; $p_k < 0,001$	4,80 ± 0,55; $p_k < 0,01$	9,00 ± 1,93; $p_k < 0,01$; $p_{CC} < 0,05$; $p_{CT} < 0,05$
ЛПІ у модифікації Островського	1,64 ± 0,05	4,55 ± 0,41; $p_k < 0,001$	4,66 ± 0,52; $p_k < 0,01$	9,03 ± 1,04; $p_k < 0,001$; $p_{CC} < 0,01$; $p_{CT} < 0,01$
Гематологічний показник інтоксикації за Васильєвим	0,17 ± 0,008	50,34 ± 11,57; $p_k < 0,01$	39,62 ± 6,37; $p_k < 0,01$	54,08 ± 5,18; $p_k < 0,001$
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	0,20 ± 0,04	0,83 ± 0,16; $p_k < 0,01$	0,36 ± 0,08; $p_{CC} = 0,01$	0,25 ± 0,05; $p_{CC} < 0,01$
Ядерний індекс зсуву	0,06 ± 0,009	0,65 ± 0,13; $p_k < 0,01$	0,27 ± 0,06; $p_k < 0,01$; $p_{CC} = 0,01$	0,18 ± 0,05; $p_k < 0,05$; $p_{CC} < 0,01$
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	7,36 ± 0,21	18,66 ± 2,48; $p_k < 0,01$	29,36 ± 4,10; $p_k < 0,01$; $p_{CC} < 0,05$	17,98 ± 2,01; $p_k < 0,01$; $p_{CT} < 0,05$
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	3,36 ± 0,29	2,84 ± 0,20	7,19 ± 1,77; $p_k < 0,05$; $p_{CC} < 0,05$	0,8 ± 0,05; $p_k < 0,001$; $p_{CC} < 0,001$; $p_{CT} < 0,01$
Індекс імунореактивності	3,57 ± 0,32	3,10 ± 0,22	7,84 ± 1,91; $p_k < 0,05$; $p_{CC} < 0,05$	1,01 ± 0,02; $p_k < 0,001$; $p_{CC} < 0,001$; $p_{CT} < 0,01$
Індекс алергізації	0,79 ± 0,05	0,47 ± 0,03; $p_k < 0,01$	0,57 ± 0,07; $p_k < 0,05$	0,25 ± 0,03; $p_k < 0,001$; $p_{CC} < 0,01$; $p_{CT} < 0,01$

Примітки: p_k — достовірність різниць показників із групою контролю; p_{CC} — достовірність різниці показників порівняно із носіями СС-генотипу; p_{CT} — достовірність різниці показників порівняно із носіями СТ-генотипу.

ЯІСЕ, що граничив з показниками норми за ТТ-генотипу, зростав на 44% за носійства СТ-генотипа і в 3,32 раза за СС-генотипу. Подібна тенденція спостерігалася і щодо ЯІЗ: зростання в 1,5 раза у носіїв СТ-генотипу і в 3,61 раза за СС-генотипу.

У власників ТТ-генотипу спостерігалися найнижчі значення індексів СНМ, СЛМ, імунореактивності та алергізації, які зростали у носіїв СС- та СТ-генотипів.

Відповідно, індекс СНМ — на 3,78 і 63,29%, індекс СЛМ — у 3,55 і 8,99 раза, ІР — у 3,07 і 7,76 раза, ІА — на 88% і у 2,28 раза.

Тобто, у носіїв ТТ-генотипу відзначався тяжкий ступінь інтоксикації проти середнього у носіїв СС- і СТ-генотипів. На такому фоні зниження ($p < 0,01$) індексу СЛМ і загальної імунологічної реактивності організму хворих на ГП вказує на гіпореактивність імунної системи

у власників ТТ-генотипу. Попри те, що всі генотипи (СС, СТ, ТТ) гена ІЛ-4 сприяють лімітації гіперчутливості імунної системи до екзо- та ендотоксинів як бактерій, так і до речовин зруйнованих власних клітин, проте, найбільше це проявляється за ТТ-генотипу.

Поряд з тим, за генотипу СТ спостерігається стимуляція імунологічної реактивності організму хворих на ГП, коли за інших генотипів (СС і ТТ), навпаки, відзначається її зниження. Також СТ-генотип асоціює з підвищенням індексу СЛМ, тобто активності ефекторної ланки імунологічного процесу.

Результати змін рівня клітинної реактивності організму хворих на ГП залежно від поліморфних варіантів гена TNF- α (G-308A) наведено у таблиці 4.

TNF- α — прозапальний цитокін, що продукується ІКК різних популяцій (моноцитами/макрофагами, В- і Т-лімфоцитами), характеризується різноспрямованістю ефек-

тів залежно від його концентрації. За низьких концентрацій TNF- α впливає на функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів, посилює синтез інших цитокінів Т-хелперами/індукторами і стимулює ріст В-лімфоцитів. У великих концентраціях TNF- α зумовлює пригнічення ліпопротеїнової ліпази жирової тканини, зменшення утилізації жирних кислот, що призводить до кахексії, а також спричиняє розвиток ендотоксин-індукованого септичного стану; сприяє проліферації Т- і В-лімфоцитів, активації природних кілерів, моноцитів/макрофагів; посилює продукцію простагландинів E₂ та I₂, що реалізують багато токсичних ефектів TNF- α ; він посилює продукцію інших (ІЛ-4, ІЛ-6) цитокінів. Така різноспрямована дія TNF- α у запальному процесі привернула увагу у наших дослідженнях зі встановлення впливу поліморфізму гена, що детермінує синтез цього цитокіна, який, без сумніву, здійснює вплив на перебіг і тяжкість ГП.

Таблиця 4

Рівень клітинної реактивності організму хворих на ГП з урахуванням G-308A поліморфізму гена TNF- α

Показник	Контроль, n = 40	Генотипи гена TNF- α , n = 11	
		GG, n = 9	GA, n = 2
АІІ Кальф-Каліфа	1,31 \pm 0,04	14,31 \pm 1,59; $p_k < 0,001$	11,88 \pm 1,47; $p_k < 0,001$
АІІ Рейса	1,61 \pm 0,05	5,61 \pm 0,61; $p_k < 0,001$	4,33 \pm 0,47; $p_k < 0,01$
АІІ у модифікації Островського	1,64 \pm 0,05	5,48 \pm 0,64; $p_k < 0,01$	3,50 \pm 0,43; $p_k < 0,01$; $p_{GG} < 0,05$
Гематологічний показник інтоксикації за Васильєвим	0,17 \pm 0,008	64,06 \pm 9,69; $p_k < 0,001$	11,88 \pm 1,19; $p_k < 0,001$; $p_{GG} < 0,01$
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	0,20 \pm 0,04	0,34 \pm 0,07	0,31 \pm 0,03; $p_k < 0,05$
Ядерний індекс зсуву	0,06 \pm 0,009	0,27 \pm 0,06; $p_k < 0,01$	0,26 \pm 0,03; $p_k < 0,01$
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	7,36 \pm 0,21	18,54 \pm 0,83; $p_k < 0,001$	19,50 \pm 0,84; $p_k < 0,001$
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	3,36 \pm 0,29	2,43 \pm 0,37	3,25 \pm 0,38
Індекс імунореактивності	3,57 \pm 0,32	2,65 \pm 0,38	3,50 \pm 0,42
Індекс алергізації	0,79 \pm 0,05	0,35 \pm 0,02; $p_k < 0,001$	0,41 \pm 0,05; $p_k < 0,01$

Примітки: p_k — достовірність різниць показників із групою контролю; p_{GG} — достовірність різниці показників порівняно із носіями GG-генотипу.

Отримані дані засвідчують, що генотипи GG і GA гена TNF- α асоціюють з підвищенням клітинної реактивності організму хворих на ГП, проте лімітують загальну імунологічну реактивність організму хворих, і особливо це стосувалося «дикого» GG-генотипа. Так, у носіїв генотипу GG спостерігалися вищі, порівняно з GA-генотипом, рівні ІІІ: за Я. Я. Кальф-Каліфом на 20,45%, за Б. А. Рейсом — на 29,56%, за модифікації В. К. Островського — на 56,57%; ГПІІ за В. С. Васильєвим — у 5,39 разів, ЯІСЕ — на 9,68%.

Різниця у значеннях ЯІЗ за GG і GA генотипів, практично, була відсутня. Проте у власників GA-генотипів спостерігалися вищі показники індексів СНМ на 5,18%, СЛМ — на 33,74%, ІІР — на 32,08%, ІА — на 17,14%.

Отже, GA-генотип не впливає на рівень загальної імунологічної реактивності організму хворих на ГП, а GG-генотип сприяє розвитку тенденції щодо лімітування імунологічної реактивності організму. У процесах пригнічення алергізації організму хворих на екзо- та ендотоксини (токсини) сприятливий вплив спостерігається за GG-генотипу.

Висновки:

1. У хворих на ГП — носіїв NN-генотипу гена CFTR — відзначається вищий рівень клітинної реактивності на 20,96% ($p < 0,05$) та ендотоксикації, що знаходить підтвердження у зростанні модифікованого ІІІ за В. К. Островським на 37,71% ($p < 0,01$), ГПІІ за

В. С. Васильєвим у 3,98 рази ($p < 0,01$), ЯІСЕ у 2 рази ($p < 0,01$) та ЯІЗ на 84,62% ($p < 0,05$), порівняно з NM-генотипом, і свідчить про менш сприятливий перебіг ГП у носіїв NN-генотипу та може слугувати показником початку деструктивного процесу.

2. У хворих на ГП — носіїв GA-генотипу гена PRSS1 — спостерігається формування вищого ступеня екзо- та ендотоксикації, про що свідчить зростання ЛПІ: за Я. Я. Кальф-Каліфом в 3,72 рази ($p < 0,001$), за Б. А. Рейсом — в 2,59 рази ($p < 0,001$), за модифікації В. К. Островського — в 3,0 рази ($p < 0,001$); ГПІ за В. С. Васильєвим — в 10,38 рази ($p < 0,001$), ЯІСЕ — у 6,54 рази ($p < 0,01$), ЯІЗ — в 7,29 рази ($p < 0,01$), індексу СММ — у 4 рази ($p < 0,001$) за суттєвого лімітування розвитку алергічних реакцій.

3. У хворих на ГП — носіїв TT-генотипу гена IL-4 — відзначається найтяжчий ступінь інтоксикації за гіперреактивності та максимальної лімітації гіперчутливості імунної системи до екзо- та ендотоксинів.

Література:

1. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецк : ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.
2. Динаміка лабораторних показників у хворих на гострий панкреатит / В. В. Леонов, В. А. Чанцев, Г. В. Хачапуридзе [та ін.] // Харківська хірургічна школа. — 2012. — № 2 (53). — С. 39–41.
3. Іващук С. І. Клітинна реактивність і рівень адаптаційного напруження організму хворих на гострий панкреатит, залежно від статі / С. І. Іващук // Клінічна та експериментальна патологія. — 2014. — Т. XIII, № 3 (49). — С. 79–83.
4. Індивідуалізований прогноз інфікованої форми гострого панкреатиту / В. О. Сипливий, В. І. Робақ, К. В. Конь [та ін.] // Клінічна хірургія. — 2011. — № 4. — С. 24–27.
5. Наказ МОЗ України від 02.04.2010 №297 «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія» / МОЗ. — К. : МОЗ, 2010. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100402_297.html.
6. Особенности влияния энтеральной недостаточности на течение острого панкреатита / Х. Д. Таха, А. В. Федосеев, С. Ю. Муравьев [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. — 2016. — № 1. — С. 98–102.
7. Сипливый В. А. Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита / В. А. Сипливый, Е. В. Конь, Д. В. Евтушенко // Клін. хірургія. — 2009. — № 9. — С. 21–26.
8. Современные возможности диагностики деструктивных форм острого панкреатита / В. Г. Раповка, К. А. Заводов, О. А. Соболевская // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2016. — № 1 (63). — С. 52–55.
9. Differential roles of inflammatory cells in pancreatitis / J. Mayerle, A. Dummer, M. Sendler [et al.] // Gastroenterology and Hepatology. — 2012. — Vol. 27, Issue s2. — P. 47–51.
10. Drenth J. P. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis / J. P. Drenth, R. te Morsche, J. B. Jansen // Gut. — 2002. — Vol. 50, No 5. — P. 687–692.

11. Exocrine pancreatic insufficiency in adults : a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas / R. Pezzilli, A. Andriulli, C. Bassi [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, No 44. — P. 7930–7946.

12. Fedorov V. Characteristics of leukocyte profile of blood and criteria sirs in patients with abdominal sepsis / V. Fedorov // The Pharma Innovation Journal. — 2015. — Vol. 3, No 12. — P. 68–70.

13. IFN- γ +874 and IL-4 -590 polymorphisms and asthma susceptibility in North West of Iran / I. A. Rad, M. Bagheri, M. H. Rahimi-Rad [et al.] // Tanaffos. — 2010. — Vol. 9, No 4. — P. 22–27.

14. Multiplex PCR for rapid detection of three mutations in the cystic fibrosis gene / L. Cremonesi, E. Belloni, C. Magnani [et al.] // PCR methods and applications. — 1992. — Vol. 1, No 4. — P. 297–298.

15. Pezzilli R. Immunological aspects of acute respiratory distress syndrome in acute pancreatitis / R. Pezzilli // Immuno-Gastroenterology. — 2013. — Vol. 2, Issue 2. — P. 104–108.

16. The systemic inflammatory response syndrome: a key role on the prognosis of cirrhotic patients / D. Weil, J.-P. Cervoni, S. Pili-Floury [et al.] // Hépatogastro & Oncologie Digestive. — 2011. — Vol. 18, Iss. 6. — P. 607–614.

17. Zhi-wen Y. Central role of neutrophil in the pathogenesis of several acute pancreatitis / Y. Zhi-wen, M. Xiao-xiao, X. Ping // Journal of Cellular and Molecular Medicine. — 2015. — Vol. 19, No 11. — P. 2513–2520.

УДК 616.37-002.2-036.1-092.18/.19:575.113.2

UA Рівень клітинної реактивності організму і ступінь тяжкості інтоксикації у хворих на гострий панкреатит і з загостренням хронічного панкреатиту залежно від поліморфізму генів CFTR, PRSS1, IL-4 і TNF- α

С. І. Іващук, Л. П. Сидорчук, О. М. Коровенкова
Буковинський державний медичний університет,
Чернівці, Україна

Ключові слова: панкреатит, реактивність, інтоксикація, поліморфізм генів, CFTR, PRSS1, IL-4, TNF- α

У 123 хворих на гострий панкреатит і загострення хронічного панкреатиту (набрякова форма) досліджено рівень клітинної реактивності організму і ступінь тяжкості інтоксикації залежно від поліморфізму генів CFTR ($\Delta F508$, rs 113993960), PRSS1 ($R122H$, rs 111033565), IL-4 ($C-590T$, rs 2243250) і TNF- α ($G-308A$, rs 1800629). Встановлено, що у носіїв NN-генотипу гена CFTR відзначається вищий рівень клітинної реактивності на 20,96% ($p < 0,05$) та ендотоксикації, що свідчить про менш сприятливий перебіг у них панкреатиту. У носіїв GA-генотипу гена PRSS1 спостерігається формування вищого ступеня екзо- та ендотоксикації на тлі суттєвого лімітування розвитку алергічних реакцій. У носіїв TT-генотипу гена IL-4 відзначається найтяжчий ступінь інтоксикації на тлі гіперреактивності та максимальної лімітації гіперчутливості імунної системи до екзо- та ендотоксинів.

УДК 616.37-002.2-036.1-092.18/.19:575.113.2

RU **Уровень клеточной реактивности организма и степень тяжести интоксикации у больных с острым панкреатитом и обострением хронического панкреатита в зависимости от полиморфизма генов CFTR, PRSS1, IL-4 и TNF- α**

С. И. Ивашук, Л. П. Сидорчук, О. М. Коровенкова
Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: панкреатит, реактивность, интоксикация, полиморфизм генов, CFTR, PRSS1, IL-4, TNF- α

У 123 больных с острым панкреатитом и обострением хронического панкреатита (отечная форма) исследованы уровень клеточной реактивности организма и степень тяжести интоксикации в зависимости от полиморфизма генов CFTR ($\Delta F508$, rs 113993960), PRSS1 ($R122H$, rs 111033565), IL-4 ($C-590T$, rs 2243250) и TNF- α ($G-308A$, rs 1800629). Установлено, что у носителей NN-генотипа гена CFTR отмечается более высокий уровень клеточной реактивности на 20,96% ($p < 0,05$) и эндоинтоксикации, что свидетельствует о менее благоприятном течении у них панкреатита. У носителей GA-генотипа гена PRSS1 наблюдается формирование более высокой степени экзо- и эндоинтоксикации на фоне существенного лимитирования развития аллергических реакций. У носителей TT-генотипа гена IL-4 отмечается наиболее тяжелая степень интоксикации на фоне гипореактивности и максимальной лимитации гиперчувствительности иммунной системы к экзо- и эндотоксинам.

EN **Level of cellular reactivity of organism and extent of intoxication severity in patients with acute pancreatitis and exacerbation of chronic pancreatitis depending on genes polymorphism CFTR, PRSS1, IL-4 and TNF- α**

S. I. Ivashchuk, L. P. Sydorчук, O. M. Korovenkova
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: pancreatitis, reactivity, intoxication, genes polymorphism, CFTR, PRSS1, IL-4, TNF- α

The level of cellular reactivity of organism and extent of intoxication severity depending on genes polymorphism CFTR ($\Delta F508$, rs 113993960), PRSS1 ($R122H$, rs 111033565), IL-4 ($C-590T$, rs 2243250) and TNF- α ($G-308A$, rs 1800629) were investigated in 123 patients with acute pancreatitis and exacerbation of chronic pancreatitis (edematous form). It has been established that higher level of cellular reactivity by 20.96% ($p < 0.05$) and endointoxication occurs in the carriers of NN-genotype of the gene CFTR, thus showing less favourable clinical course of pancreatitis. The higher degree of exo- and endointoxication formation has been observed in the carriers of GA-genotype of the gene PRSS1 on the background of considerable limitation of allergic reactions development. In the carriers of TT-genotype of the gene IL-4 there is the most serious degree of intoxication on the background of hyporeactivity and maximum limitation of immune system hypersensitivity to exo- and endotoxins.