

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-259-262

УДК 616.6-006:577.213/.216

Волкогон А. Д.

**ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЇ ПОЛІМОРФНОГО САЙТУ rs1899663 ГЕНА HOTAIR  
ІЗ РОЗВИТКОМ МЕТАСТАЗІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РАКОМ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

Сумський державний університет (м. Суми)

volkogon\_andrei@ukr.net

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Представлена стаття є фрагментом НДР «Роль алельного поліморфізму генів у розвитку патологічних процесів і хвороб» (№ державної реєстрації 0110U005038).

**Вступ.** На сьогодні в багатьох лабораторіях світу ведеться активне вивчення ролі довгих некодуючих РНК (long non-coding RNA (lncRNA)) у виникненні та прогресуванні онкологічної патології. При цьому перше повідомлення про участь lncRNA у розвитку злоякісних пухлин з'явилося ще у 1999 році, коли група Bussemakers et al. показала значну елевачію експресії РНК PCA3 (Prostate cancer antigen 3) у клітинах раку передміхурової залози (РПЗ) [1].

Говорячи про сучасні дослідження ролі різних lncRNA у патогенезі РПЗ, то у даний час увага багатьох вчених прикута до HOTAIR (HOX antisense intergenic RNA), що бере участь у регуляції експресії багатьох таргетних генів як на епігенетичному, так і транскрипційному рівнях. Відомо, що ген HOTAIR є складовою частиною генного кластеру Номеобок С (НОХС), а його кодуєчий ланцюг розташований на мінус-ланцюгу довгого плеча 12-ї хромосоми (12q13.13) [2]. Вважається, що основним молекулярним механізмом, за допомогою якого HOTAIR впливає на розвиток пухлин, є метилювання Lys-27-залишків (H3K27) та деметилювання Lys-4-залишків (H3K4) H3-гістонів генів, білки яких причетні до реалізації клітинного поділу [3].

У роботі Zhang et al. продемонстровано, що під час прогресії РПЗ кількість HOTAIR-транскриптів у її клітинах значно підвищується [4]. Разом із цим було встановлено, що надмірна експресія HOTAIR стимулює проліферацію клітин РПЗ, а результатом нокдауну HOTAIR є пригнічення поділу злоякісних клітин.

На сьогодні існує низка робіт щодо вивчення ролі генетичного поліморфізму HOTAIR у виникненні та прогресуванні злоякісних пухлин [5-10]. У роботі групи Taheri M et al. був проаналізований можливий зв'язок поліморфних локусів rs12826786, rs1899663 і rs4759314 гена HOTAIR із РПЗ та доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) серед іранського населення [9]. Вчені показали, що Т-алель за rs1899663-сайтом асоційований із настанням ДГПЗ. При цьому зв'язку локусів rs12826786 і rs4759314 із виникненням наведених хвороб виявлено не було. Разом із цим у нашій попередній роботі проведено вивчення зв'язку генетичного поліморфізму HOTAIR у виникненні РПЗ у вітчизняній популяції, де було встановлено зв'язок rs1899663-локусу із виникненням раку простати в осіб із надмірною вагою тіла [10].

Проте, окрім пошуку асоціації із ризиком виникнення пухлини, особливий інтерес вчених сьогодні

привертає також дослідження зв'язку генетичного поліморфізму lncRNA із різними характеристиками та стадіями пухлинного процесу, включаючи метастазування, що і спонукало нас до проведення цього дослідження.

**Мета дослідження** – вивчення можливої асоціації rs1899663-локусу гену HOTAIR із метастазування в українських пацієнтів із раком передміхурової залози.

**Об'єкт і методи дослідження.** У дослідженні було використано цільну венозну кров 184 пацієнтів із РПЗ (80 із наявністю метастазів та 104 без ознак метастазування). Усі пацієнти знаходились на обліку у Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері з 2005 по 2016 рік. Кінцевий діагноз РПЗ встановлювався відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів (European Association of Urology Guidelines). Усі хворі мали II клінічну стадію (відповідно до TNM-класифікації).

Дослідження виконані у відповідності до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у молекулярно-генетичних дослідженнях.

У всіх учасників дослідження проводили забір венозної крові у моновети об'ємом 2,7 мл із додаванням ЕДТА ("Sarstedt", Німеччина). ДНК із периферичних лейкоцитів крові екстрагували за допомогою наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (ThermoFisher Scientific, США). Генотипування пацієнтів за rs1899663-сайтом гена HOTAIR здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Ампліфікацію ділянки 12-ї хромосоми, що містить rs1899663-сайт, проводили використовуючи прямий праймер (5'-TGAAAGCCAGGATCATTTAACA-3') та зворотній праймер (5'-GGGCTCATGGAGACATTTAAG-3'). Ампліфікаційна суміш містила 5 мМ DreamTaq™ Green Buffer (10X) (Thermo Fisher Scientific, США), 0,1 мМ кожного праймера, 1 ОД Taq-полімерази (Thermo Fisher Scientific, США), 0,5 мМ суміші нуклеотидів (Thermo Fisher Scientific, США) та 100 нг нативної ДНК. Об'єм загальної суміші доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Далі наведений режим проведення полімеразної ланцюгової реакції: денатурація – 94°C (45 с), гібридизація – 59,0°C (45 с), елонгація – 72°C (45 с); кількість циклів – 33. Для рестрикційного аналізу до ампліфікаційної суміші додавали 2 мкл рестриктази BseG1 (ThermoFisher Scientific, США). Утворену суміш інкубували протягом 18 годин (37°C). Якщо в

rs1899663-сайті розташовувався гуанін, то ампліфікат, що складався з 401 пар нуклеотидів, розщеплювався ендонуклеазою *BseG1* на два фрагменти – 76 і 325 пар нуклеотидів. У разі заміни гуаніну на тимін ампліфікат був розщеплений на три частини – 63, 76 та 262 пар нуклеотидів. Візуалізацію молекул ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора «Біоком».

Статистичний аналіз даних проводили із використанням пакету програм SPSS 17.0. Безперервні дані наведені у вигляді середнього значення  $\pm$  SD (нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Шапіро-Уїлка). Для порівняння середніх значень між двома групами використовували *t*-тест Стьюдента. Аналіз розподілу rs1899663-генотипів гена *HOTAIR* у групах порівняння здійснювали за допомогою  $\chi^2$ -критерію. Ризик розвитку метастазів у хворих із РПЗ визначали за допомогою логістичної регресії із розрахуванням відношення шансів (OR) та 95% довірчого інтервалу (CI) для трьох моделей успадкування (домінантної, рецесивної, наддомінантної) без та з поправкою на вік, індекс маси тіла, звичку курити та зловживання алкоголю. Значення показника  $P < 0,05$  вважали як статистично значущі.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Характеристика пацієнтів із РПЗ без метастазування та з наявністю метастазів наведена у таблиці 1. Встановлено, що хворі груп порівняння не мали різниці у показниках віку ( $P = 0,756$ ), кількості осіб із надмірною вагою ( $P = 0,875$ ), кількості курців ( $P = 0,814$ ) та осіб, що зловживають алкоголем ( $P = 0,588$ ).

У таблиці 2 наведені результати генотипування пацієнтів груп порівняння за поліморфним локусом rs1899663 гена *HOTAIR*. Показано, що частота GG-, GT- та TT-генотипів за вказаним сайтом достовірно не відрізнялась між особами без метастазів та з ознаками метастатичного процесу ( $P = 0,291$ ).

Останнім кроком виявлення можливого зв'язку поліморфізму rs1899663 гена *HOTAIR* із виникненням метастазів у хворих із РПЗ став регресійний аналіз в рамках домінантної, рецесивної та наддомінантної моделей успадкування, результати якого відображені в таблиці 3. Як до, так і після поправки на вік, індекс маси тіла пацієнтів, наявність у них звички курити та зловживання алкоголем статистично значущого зв'язку різних алейних варіантів за rs1899663-локусом із ризиком виникнення метастазів у хворих із РПЗ виявлено не було ( $P > 0,05$ ).

Ген довгої некодуєчої РНК *HOTAIR* має довжину 12,649 пн. Станом на кінець 2019 року в гені *HOTAIR* людини налічується 3828 нуклеотидних поліморфізмів (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=HOTAIR>). Щодо rs1899663-локусу, то відповідно до GRCh38.p7 (Genome Reference Consortium Human Build 38 patch release 12) заміна G на T (rs1899663) локалізована на мінус-ланцюгу 12-ї хромосоми у 53,967,210-положенні. Функціональне дослідження Gong et al. показало, що трансверсія G→T (rs1899663) призводить до зміни показника мінімальної вільної енергії lncRNA *HOTAIR* на 7,8 ккал/моль у центральній ділянці її молекулярного скелету, що значним чином впливає на вторинну структуру усієї РНК [11].

**Таблиця 1 – Характеристика осіб із РПЗ залежно від наявності метастазів**

Параметр	Метастази (n = 80)	Немає метастазів (n = 104)	P
Вік, роки $\pm$ SD	73,2 $\pm$ 7,4	72,9 $\pm$ 7,7	0,756
ІМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	46 (57,5)	61 (58,7)	0,875
Куріння, n (%)	46 (57,5)	58 (55,8)	0,814
Алкоголь, n (%)	77 (74,0)	62 (77,5)	0,588

**Примітки:** РПЗ – рак передміхурової залози; ІМТ – індекс маси тіла; n – кількість осіб; P – показник статистичної значущості.

**Таблиця 2 – Розподіл генотипів за rs1899663-сайтом гена *HOTAIR* серед хворих із РПЗ залежно від наявності метастазів**

Генотип	Метастази (n = 80)		Без метастазів (n = 104)		P
	n	%	n	%	
GG	27	33,8	47	45,2	0,291
GT	43	53,8	46	44,2	
TT	10	12,5	11	10,6	

**Примітки:** РПЗ – рак передміхурової залози; n – кількість осіб; P – показник статистичної достовірності.

На даний час виконано низку досліджень типу «випадок-контроль» щодо вивчення асоціації rs1899663-поліморфного сайту гена *HOTAIR* із виникненням та різними характеристиками злоякісних пухлин. Колективом Li et al. не знайдено зв'язку між rs1899663-локусом та розвитком гепатоцелюлярної карциноми серед населення Китаю [5]. У роботі Weng et al. показано відсутність асоціації між rs1899663-сайтом та виникненням цервікальної інтраепітеліальної неоплазії в азіатських жінок [6]. Лабораторією Guo et al. не встановлено достовірних відмінностей у розподілі rs1899663-генотипів між жінками із раком шийки матки та представницями групи контролю серед населення Китаю [7]. А групою Su et al., навпаки, встановлено асоціацію даного поліморфного сайту із ризиком настання плоскоклітинного раку ротової порожнини у власників rs1899663TT-генотипу після поправки на куріння, та зловживання алкоголем серед населення Східно-Азіатського регіону [8].

Щодо онкоурологічної патології, то науковою групою Taheri et al. показано, що носії rs1899663T-алеля мають підвищений ризик виникнення ДГПЗ серед іранської популяції [9]. Крім цього показано, що такі пацієнти мають вищий ризик ракової трансформації гіперплазованих клітин у подальшому.

У нашій попередній роботі ми знайшли достовірний зв'язок rs1899663-локусу із ризиком розвитку РПЗ в осіб із надмірною вагою [10]. Поряд із цим результати аналізу пошуку зв'язку вказаного сайту

**Таблиця 3 – Аналіз асоціації rs1899663-генотипів гену *HOTAIR* із ризиком метастазування у хворих із РПЗ**

Модель	$P_{\text{спост}}$	OR <sub>спост</sub> (95% CI)	$P_{\text{попр}}$	OR <sub>попр</sub> (95% CI)
Домінантна	0,118	1,619 (0,885-2,959)	0,131	1,596 (0,870-2,929)
Рецесивна	0,685	1,208 (0,486-3,003)	0,692	1,206 (0,478-3,042)
Наддомінантна	0,201	1,465 (0,816-2,632)	0,218	1,448 (0,804-2,610)

**Примітки:** РПЗ – рак передміхурової залози;  $P_{\text{спост}}$  – спостережуване значення P без поправки на коваріати; OR<sub>спост</sub> – спостережуване відношення шансів;  $P_{\text{попр}}$  – показник P після врахування віку, індексу маси тіла, звички курити та вживати алкоголь; OR<sub>попр</sub> – відношення шансів після врахування коваріат; 95% CI – 95% довірчий інтервал.

гена *HOTAIR* із виникненням метастазів, виконаного у цьому дослідженні, не дали змогу встановити статистично значущого зв'язку. Так, було виявлено, що незалежно від інших факторів ризику злоякісних пухлин (вік, індекс маси тіла, куріння та зловживання алкоголем) поліморфний сайт rs1899663 не впливає на розвиток метастазування у пацієнтів із РПЗ. Це може вказувати на наявність більш сильних предикторів настання метастатичного процесу у вказаній категорії хворих. Слід також відмітити, що подібне дослідження щодо пошуку асоціації між rs1899663-сайтом гена

*HOTAIR* та ризиком виникнення метастазів у хворих із РПЗ ПКРСМ у світі раніше не проводилося, а одержані результати є першими для населення України.

**Висновки.** Результати даного дослідження показали, що поліморфний локус rs1899663 гена *HOTAIR* не причетний до виникнення метастазів в українських чоловіків із раком передміхурової залози.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у дослідженні можливого зв'язку генетичного поліморфізму *ANRIL* та *MALAT* у розвитку метастазів в українських хворих із онкоурологічною патологією.

### Література

1. Bussemakers M, van Bokhoven A, Verhaegh G, Smit F, Karthaus H, Schalken J, et al. DD3: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res.* 1999;59(23):5975-9.
2. Hajjari M, Salavaty A. *HOTAIR*: an oncogenic long non-coding RNA in different cancers. *Cancer Biol Med.* 2015;12(1):1-9.
3. Cai B, Song XQ, Cai JP, Zhang S. *HOTAIR*: a cancer-related long non-coding RNA. *Neoplasma.* 2014;61(4):379-91.
4. Zhang A, Zhao J, Kim J, Fong K, Yang Y, Chakravarti D, et al. LncRNA *HOTAIR* enhances the androgen-receptor-mediated transcriptional program and drives castration-resistant prostate cancer. *Cell Rep.* 2015;13(1):209-21.
5. Li H, Tang XM, Liu Y, Li W, Chen Q, Pan Y. Association of Functional Genetic Variants of *HOTAIR* with Hepatocellular Carcinoma (HCC) Susceptibility in a Chinese Population. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(2):447-54.
6. Weng SL, Wu WJ, Hsiao YH, Yang SF, Hsu CF, Wang PH. Significant association of long non-coding RNAs *HOTAIR* genetic polymorphisms with cancer recurrence and patient survival in patients with uterine cervical cancer. *Int J Med Sci.* 2018;15(12):1312-9.
7. Guo L, Lu X, Zheng L, Liu X, Hu M. Association of Long Non-Coding RNA *HOTAIR* Polymorphisms with Cervical Cancer Risk in a Chinese Population. *PLoS One.* 2016;e0160039.
8. Su SC, Hsieh MJ, Lin CW, Chuang CY, Liu YF, Yeh CM, Yang SF. Impact of *HOTAIR* Gene Polymorphism and Environmental Risk on Oral Cancer. *J Dent Res.* 2018;97(6):717-24.
9. Taheri M, Habibi M, Noroozi R, Rakhshan A, Sarrafzadeh S, Sayad A, et al. *HOTAIR* genetic variants are associated with prostate cancer and benign prostate hyperplasia in an Iranian population. *Gene.* 2017;613:20-4.
10. Volkogon A. Investigation the role of long non-coding RNA *HOTAIR* genetic polymorphism in prostate adenocarcinoma development. *Urology.* 2019;23(3):217-23.
11. Gong WJ, Yin JY, Li XP, Fang C, Xiao D, Zhang W, et al. Association of well-characterized lung cancer lncRNA polymorphisms with lung cancer susceptibility and platinum-based chemotherapy response. *Tumour Biol.* 2016;37(6):8349-58.

### ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЇ ПОЛІМОРФНОГО САЙТУ rs1899663 ГЕНА *HOTAIR* ІЗ РОЗВИТКОМ МЕТАСТАЗІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РАКОМ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Волкогон А. Д.

**Резюме.** Представлено результати дослідження можливого зв'язку rs1899663-локусу гена довгої некодуєчої РНК *HOTAIR* із розвитком метастазування в українських пацієнтів із раком передміхурової залози (РПЗ). У роботі було використано цільну венозну кров 184 пацієнтів із РПЗ (80 із метастазами та 104 без ознак метастазування). Генотипування виконано методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Було встановлено, що частота GG-, GT- та TT-генотипів за rs1899663-сайтом достовірно не відрізнялась між особами без метастазів та з ознаками метастатичного процесу ( $P = 0,291$ ). Регресійний аналіз також не виявив зв'язку rs1899663-локусу із ризиком виникнення метастазів у хворих із РПЗ як до, так і після поправки на вік, індекс маси тіла, куріння та зловживання алкоголем ( $P > 0,05$ ).

**Ключові слова:** довга некодуєча РНК, *HOTAIR*, однонуклеотидний поліморфізм, метастази, рак передміхурової залози.

### ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИЦИИ ПОЛИМОРФНОГО САЙТА rs1899663 ГЕНА *HOTAIR* С РАЗВИТИЕМ МЕТАСТАЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Волкогон А. Д.

**Резюме.** Представлены результаты исследования возможной связи rs1899663-локуса гена длинной некодирующей РНК *HOTAIR* с развитием метастазирования у украинских пациентов с раком предстательной железы (РПЖ). В работе была использована венозная кровь 184 пациентов с РПЖ (80 с метастазами и 104 без признаков метастазирования). Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP). Было установлено, что частота GG-, GT- и TT-генотипов по rs1899663-сайту достоверно не отличалась между лицами без метастазов и с признаками метастатического процесса ( $P = 0,291$ ). Регрессионный анализ также не выявил связи rs1899663-локуса с риском возникновения метастазов у больных с РПЖ как до, так и после поправки на возраст, индекс массы тела, курение и злоупотребление алкоголем ( $P > 0,05$ ).

**Ключевые слова:** длинная некодирующая РНК, *HOTAIR*, однонуклеотидный полиморфизм, метастазы, рак предстательной железы.

### THE STUDY OF ASSOCIATION BETWEEN *HOTAIR* GENE rs1899663 POLYMORPHISM AND METASTASIS DEVELOPMENT IN PROSTATE CANCER PATIENTS

Volkogon A. D.

**Abstract.** *HOTAIR* (HOX antisense intergenic RNA) is involved in regulation of many target genes expression at both epigenetic and transcriptional levels. It is known that *HOTAIR* leads to tumors development by methylation of

Lys-27 residues (H3K27) and demethylation of Lys-4 residues (H3K4) of H3 histones of genes involved in cell division. It has been demonstrated that prostate cancer (PC) progression is associated with significant increase of HOTAIR transcripts number in malignant prostate cells. In addition, it is known that HOTAIR overexpression stimulates the PC cells proliferation, and HOTAIR knockdown leads to division suppression of malignant prostate cells.

*The aim of the study* was to study of the possible association between HOTAIR gene rs1899663 locus and metastasis development in Ukrainian prostate cancer patients.

*Object and methods.* The venous blood of PC 184 patients (80 with metastasis and 104 without metastatic signs) was used in current case-control study. Genotyping of participants by HOTAIR gene rs1899663-site was carried out by polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP). Statistical analysis of obtained data was performed using SPSS 17.0 software package (Chicago, IL, USA). P values < 0.05 were considered as statistically significant.

*Results.* It was revealed that frequency of GG-, GT-, and TT-genotypes (HOTAIR gene rs1899663 site) did not differ significantly between PC patients without metastases and with metastatic process signs (P = 0.291). Statistically significant association between different rs1899663-allelic variants and metastasis development in PC patients was not found both before and after adjusting for age, body mass index, smoking, and alcohol abuse (P > 0.05).

*Conclusion.* Thus, this study results showed that HOTAIR gene rs1899663 polymorphic locus is not involved in metastasis occurrence in Ukrainian men with prostate cancer.

**Key words:** long non-coding RNA, HOTAIR, nucleotide polymorphism, metastasis, prostate cancer.

Рецензент – проф. Старченко І. І.  
Стаття надійшла 10.12.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-262-265

УДК 616.37-002.2:616.37-006.6:575.116

<sup>1,2</sup>Муравйов П. Т., <sup>1,2</sup>Шевченко В. Г., <sup>1,2</sup>Шарапов І. В., <sup>1,2</sup>Бондарець Д. А., <sup>1,2</sup>Волков В. Б.

## ГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ВИНИКНЕННЯ ПАТОЛОГІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ: ПІЛОТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет (м. Одеса)

<sup>2</sup>Одеський обласний клінічний медичний центр (м. Одеса)

gemostatik@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дослідження виконане відповідно до НДР кафедри хірургії № 2 ОНМедУ «Пошук, розробка і впровадження новітніх методів профілактики і лікування хірургічних та онкологічних захворювань органів гепатопанкреатодуоденальної зони та шлунково-кишкового тракту» (№ державної реєстрації 0109У008575).

**Вступ.** У структурі хірургічної патології значне місце посідають захворювання підшлункової залози (ПЗ) [1,2,3]. Хронічний панкреатит (ХП) є доброякісним запальним процесом в підшлунковій залозі, який веде до постійного пошкодження паренхіми залози, порушення її екзокринної та ендокринної функцій, що призводить до атрофії залози [1,3,4,5,6]. В останні роки неухильно зростає число пацієнтів з ХП. Так, захворюваність ХП за останні десять років в країнах Європи зросла втричі, при цьому відзначається зростання захворюваності серед жінок і молоді. Поширеність ХП становить 0,04 – 5%, а в США – 25-30 випадків на 100 тис. населення. Дослідження в Данії виявили поширеність від 8,2 до 27,4 випадку на 100 тис. населення, в Японії і Росії – 25-30 випадків на 100 тис. населення. Частка ХП в структурі хвороб органів травлення ста-

новить 8-10%. Приблизно у третини пацієнтів розвиваються ускладнення, які призводять до інвалідизації та збільшення ризику летального результату. Смертність від ускладнень за 10-річний період хвороби становить близько 10-30%, а за 20 років помирає більше половини пацієнтів. Найбільш часто захворювання діагностується в осіб працездатного віку, що має соціально значимий аспект. Також проблемою є розвиток раку ПЗ на тлі ХП, який реєструється у 0,5-5% пацієнтів. Зустрічальність екстрапанкреатичних пухлин на тлі ХП становить від 3,9 до 12,5%. В доповнення до ендокринної та екзокринної дисфункцій розвиваються такі ускладнення, як панкреатичні псевдокісти, стеноз загальної жовчної протоки і панкреатичної протоки, стеноз дванадцятипалої кишки, компресія портальної та/або селезінкової вени [1].

Основною причиною ХП (75-90% випадків) є зловживання алкоголем [1,5]. Інші відомі причини ХП поділяють на морфологічні (рансгеас divisum), імунологічні (вірусна інфекція). Велике значення має індивідуальна генетична схильність (мутація гена CFTR, недостатність L-антитрипсину) [3,4,5,7], гіперкальціємія, гіперліпідемія, а також недостатне білкове харчування, жовчнокам'яна хвороба і холелітіаз.

Спадковий панкреатит може бути обумовлений мутацією гена трипсину-гену PRSS1, а також гена SPINK1 [1,4,8]. Описані й інші мутації, асоційовані із ХП [3,5].

Екзокринний рак підшлункової залози (РПЗ) абсолютно переважає

**Таблиця – Розподіл по генотипах досліджуваних поліморфізмів у пацієнтів з РПЗ та ХП**

Ген	SNP	РПЗ						ХП					
		AA		Aa		aa		AA		Aa		aa	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
PRSS1	Arg122His	27	90,0	1	3,3	2	6,7	29	26,7	1	3,3	-	-
SPINK1	Asn34Ser	18	60,0	11	36,7	1	3,3	24	80,0	5	16,7	1	3,3
CFTR	Phe508del	21	70,0	9	30,0	-	-	26	86,7	4	13,3	-	-
TNF	G308A	19	63,3	9	30,0	2	6,7	25	83,3	5	16,7	1	3,3