

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису*

**РАЦА ВЕРОНІКА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК: 616.37-002.2-06:616.441-008.64]-036.1-07-08-092

**ДИСЕРТАЦІЯ**

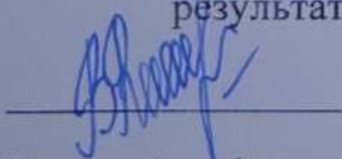
**КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ  
ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ, ПОЄДНАНОГО З ГІПОТИРЕОЗОМ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, отриманих результатів і текстів інших авторів мають посилання на джерело



Раца В.В.

Науковий керівник : **Федів Олександр Іванович**, доктор медичних наук, професор

Чернівці 2026

## АНОТАЦІЯ

Раца В.В. Клінічно-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєднаного з гіпотиреозом.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – Внутрішні хвороби. (22 – Охорона здоров'я). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, м. Чернівці, 2026.

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, м. Чернівці, 2026.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення результатів дослідження клінічно-патогенетичних особливостей показників ліпідного спектру крові, тиреоїдного гомеостазу, показників антиоксидантного захисту, фібринолітичної та протеолітичної активності, рівня показників  $\text{NO}_2$  та  $\text{NO}_3$ , вмісту селенопротеїну Р в крові у хворих на хронічний панкреатит (ХП) поєднаний з гіпотиреозом із урахуванням поліморфізму гена селенопротеїну Р (SEPP1) (rs 7579), з метою покращення результатів лікування зазначеної поєднаної патології.

Представлений та доповнений зв'язок наукових даних про клінічні та патогенетичні ознаки ХП, поєднаного із гіпотиреозом, та медикаментозної корекції виявлених порушень шляхом вибіркового застосування препарату селена з урахуванням поліморфізму гена SEPP1 та рівня селенопротеїну Р в плазмі крові. Завдання дослідження: асоціація поліморфного варіанта гена селенопротеїну Р (rs 7579) із перебігом ХП, поєднаного з гіпотиреозом; аналіз даних клінічної картини та показників зовнішньосекреторної функції підшлункової залози при ХП, поєднаного з гіпотиреозом; вивчення особливостей рівня селенопротеїну Р при даній коморбідній патології залежно від поліморфізму гена SEPP1; оцінені зміни біохімічних показників, рівня селенопротеїну Р, протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у хворих на ХП, поєднаного із гіпотиреозом з урахуванням поліморфізму гена SEPP1; вдосконалення діагностичних алгоритмів та обґрунтування медикаментозної корекції при ХП, поєднаного з гіпотиреозом.

Для вирішення поставлених задач, обстеження були здійснені у 98 хворих на ХП в фазі загострення у тому числі де його виявлено в поєднанні з гіпотиреозом, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та «Чернівецький обласний ендокринологічний диспансер». Згідно з анамнезом хвороби, клінічною картиною та даними лабораторних та інструментальних методів дослідження пацієнтів було розділено на 2 групи: I група — 48 хворих на ХП, II група — 50 хворих на ХП та гіпотиреоз. Групу контролю сформували 30 практично здорових осіб, які були репрезентативними за віком і статтю до досліджуваних груп.

Пацієнтам, які брали участь у дослідженні, були виконані загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, генетичні та інструментальні методи дослідження. Рекомендації, щодо дієтичного харчування, діагностика та лікування ХП здійснювалися згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 638 від 10.09.2014р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті», діагноз гіпотиреозу був встановлений згідно з клінічними рекомендаціями щодо діагностики гіпотиреозу Європейської тиреоїдної асоціації (2015), Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американської тиреоїдної асоціації (2012), згідно з національними Уніфікованими клінічними Протоколом первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит» (2023 р), національної Клінічної Настанови «Хронічний панкреатит» (2023 р). Лікування гіпотиреозу у хворих на ХП проводили відповідно до клінічних практичних рекомендацій Європейської тиреоїдної асоціації з лікування захворювань щитоподібної залози 2023 року та низки світових організацій. Також керувались окремими положеннями вітчизняної Клінічної Настанови, заснованої на доказах, «Вроджений гіпотиреоз» (2023). Ступінь важкості й компенсації гіпотиреозу визначали на основі клінічних проявів та концентрації у крові тиреотропного гормону (ТТГ) і вільного тетрайодтироніну (Т4). Структуру ПЗ та ЩЗ оцінювали за результатами ультразвукового дослідження (УЗД), рівень селенопротеїну Р в плазмі крові

визначали ІФА методом за допомогою стандартного набору Fine Test Human SEPP1(Selenoprotein P) ELISA Kit, порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ – за визначенням рівня фекальної  $\alpha$ -еластази методом ІФА набором фірми Bioreserv Elastase 1-ELISA, функціональний стан ЩЗ оцінювали шляхом визначення вмісту гормонів: тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ4) у сироватці венозної крові за допомогою імуноферментного аналізатора "Sunrise"(Австрія). Поліморфізм гена селенопротеїну Р (rs 7579) визначили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів. З урахуванням поліморфізму гена SEPP1 була проведена корекція дефіциту селену препаратом натрію селеніту у дозі 300 мг при визначенні у пацієнтів генотипу А/А. Пацієнти з генотипом G/A та G/G отримували препарат натрію селеніту у дозі 200 мг та 100 мг . Тривалість медикаментозної корекції склала 3 місяці, після лікування було проведено повторне визначення рівня селенопротеїну Р і призначено підтримуючу терапію у індивідуальній дозі.

Оцінка клінічної картини показала переважання симптомів астеничного, больового та диспепсичного синдромів, та наявність ознак нутритивного дефіциту. Переважна більшість пацієнтів скаржилися на загальну слабкість, такі скарги спостерігалися у 72 пацієнтів. Відчуття виснаження і втоми відмічалось у 54 хворих, поганий настрій у 58 пацієнтів, порушення сну у 50 хворих, дратівливість у 47 хворих, окремі депресивно-тривожні ознаки у 38 пацієнтів. Больовий синдром виявлений у 93 хворих характеризувався наявністю тупого, ниючого болю, який виникав після вживання їжі (орієнтовно через 40 хвилин) в надчеребній ділянці, лівому та правому підребер'ях з іррадіацією в спину, з тенденцією до зменшення інтенсивності при нахилі тулуба вперед та вимушеному сидячому або у колінно-ліктьовому положенні. 90 пацієнтів відмічали зв'язок болю саме з вживанням їжі та прийомом алкоголю. 61 пацієнт відзначали появу симптоматики на тлі емоційного переживання та хвилювання. Аналіз клінічної картини показав перевагу симптомів астеничного (загальну слабкість (73%), відчуття виснаження і втоми (55%), поганий настрій (59%), порушення сну (51%), дратівливість (48%) і окремі ознаки

депресивно-тривожних розладів (39%)), больового (96%) та диспепсичного синдромів (у вигляді метеоризму (86,7 %), відрижки (31,6%), нудоти (16,3%), проносу (38,7%)). Наявність супутнього гіпотиреозу у хворих на ХП погіршує клінічний перебіг недуги, що супроводжується більш інтенсивними змінами больового синдрому, 62,2 % відзначали появу симптоматики на тлі емоційного переживання та хвилювання. Прояви скарг є достовірно вищими у пацієнтів II групи при перебігу ХП, поєднаним із гіпотиреозом. При пальпації живота спостерігали болючість у лівому підребер'ї у 64 пацієнтів.

Генетичне дослідження хворих з коморбідним перебігом ХП та гіпотиреозу за BsmI поліморфізмом гена *SEPP1* встановило, що 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 у обстеженій популяції, однак невірогідно [RR=1,43; RR 95%CI:0,91-2,26; OR=1,65; OR 95%CI:0,88-3,08;  $p=0,115$ ]. Мутація гена *SEPP1* (rs7579, 25191G/A) у хворих на ХП мешканців Північної Буковини у гомозиготному стані зустрічається з частотою 10,2% за відсутності такої у практично здорових. 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% ( $\chi^2=34,13$ ;  $p<0,001$ ). Алельний розподіл не відхиляється від закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* і відповідає такому для європеїдних популяцій. Успадкування ХП можливе за аутосомно-рецесивним типом (інформаційний критерій Акайке 12,16;  $p>0,05$ ). Поліморфізм гена *SEPP1* (rs7579, 25191G/A) не визначає ризик появи ХП у популяції. Однак, A-алель підвищує ймовірність гіпотиреозу у хворих на ХП у 2 рази [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;  $p=0,023$ ].

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в Україні вивчено поліморфізм гена SEPP (rs 7579) та його взаємозв'язок з особливостями клінічної картини та якістю життя при коморбідності ХП, поєднаного з гіпотиреозом. Визначено вміст селенопротеїну Р враховуючи поліморфізм гена SPP1 та його взаємозв'язок з біохімічними показниками крові, та їх роль в механізмах розвитку і прогресування хронічного панкреатиту на тлі гіпотиреозу.

Практичне значення одержаних результатів. Для забезпечення більш об'єктивного контролю за станом пацієнта та оцінки ефективності проведеного лікування доцільно передбачити включення рівня селенопротеїну Р та поліморфізму гена SEPP (rs 7579) до діагностичного плану обстеження пацієнтів, так і після завершення терапії. Рекомендовано додати до терапевтичної схеми 100-300 мкг. препарату селену (натрію селеніту) 1 т. 1 раз на день залежно від рівня дефіциту селенопротеїну Р з подальшим контролем його рівня у крові, з метою покращення ефективності корекції клінічних симптомів, функціональної недостатності ЩЗ та ПЗ, зменшення запалення та, як наслідок больового синдрому, ліпідного статусу і якості життя.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету з метою поглиблення теоретичних знань та практичних навичок студентів, лікарів-інтернів, слухачів курсів підвищення кваліфікації, аспірантів та здобувачів наукового ступеня. Крім того, результати дослідження використовуються у практичній діяльності закладів охорони здоров'я: ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»; КНП «Радивилівська центральна міська лікарня» Рівненської області; КНП «Городоцька міська багатoproфільна лікарня» Хмельницької області; КНП «Снятинська багатoproфільна лікарня» Івано-Франківської області.

Ключові слова: хронічний панкреатит, гіпотиреоз, селенопротеїни, селенопротеїн Р, поліморбідність, поліморфізм генів SEPP1 (rs 7579).

## ANNOTATION

Ratsa V.V. Clinical-pathogenetic features and treatment of chronic pancreatitis combined with hypothyroidism.

The dissertation for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.02 - internal diseases. (22 - Health Care). - Bukovynian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2026.

Bukovynian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2026.

The dissertation is given the theoretical generalization of the results of the study of clinical-pathogenetic features Hypothyroidism, taking into account the polymorphism of the Selenoprotene P gene (SEPP1) (Rs 7579), in order to improve the results of treatment of the specified combined pathology.

The connection of scientific data on clinical and pathogenetic signs of CP combined with hypothyroidism and drug correction of the detected disorders by sampling the drug selenium, taking into account the polymorphism of the SEPP1 gene and selenoprotein P in blood plasma, is presented and supplemented. The task of the study was: the Association of Polymorphic variant of the gene of selenoprotein P (Rs 7579) with the course of CP, combined with hypothyroidism; analysis of data of the clinical picture and indicators of external -secondary function of the pancreas in CP, combined with hypothyroidism; study of the features of the level of selenoprotein P in this comorbid pathology depending on the polymorphism of the SEPP1 gene; Valuable changes in biochemical parameters, the level of selenoprotein P, proteolytic and fibrinolytic activity of blood plasma, oxidant-anti-oxidant homeostasis in patients with CP, combined with hypothyroidism, taking into account the polymorphism of the SEPP1 gene; Improvement of diagnostic algorithms and substantiation of drug correction in CP combined with hypothyroidism.

To solve the tasks, the examinations were carried out in 98 patients with CP in the exacerbation stage, including where it was detected in combination with hypothyroidism, which were in hospital at the Chernivtsi Regional Clinical Hospital at the Chernivtsi

Regional Clinical Hospital. According to the anamnesis of the disease, the clinical picture and data of laboratory and instrumental methods of patient study were divided into 2 groups: group I - 48 patients with CP, group II - 50 patients with CP and hypothyroidism. The control group was formed by 30 practically healthy persons who were representative by age and article to the studied groups.

Patients involved in the study were performed general clinical, biochemical, enzyme-linked immunosorbent, genetic and instrumental research methods. Recommendations on diet, diagnosis and treatment of CP were carried out in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 638 of 10.09.2014. "On approval and introduction of medical and technological documents for standardization of medical care in chronic pancreatitis", the diagnosis of hypothyroidism was made in accordance with clinical recommendations for the diagnosis of hypothyroidism with the national unified clinical protocol of primary and specialized medical care "Chronic Pancreatitis" (2023), the National Clinical Instruction "Chronic Pancreatitis" (2023). Treatment of hypothyroidism in patients with CP was carried out according to clinical practical recommendations of the European Thyroid Association for the treatment of thyroid diseases in 2023 and a number of world organizations. Separate provisions of domestic clinical instruction based on evidence, "congenital hypothyroidism" (2023) were also guided. The structure of the software and thyroid thyroid was evaluated by the results of ultrasound (ultrasound), the level of selenoprotein P in blood plasma was determined by the ELISA by the standard set of Fine Test Human Sepp1 (Selenoprotein P) ELISA KIT, impaired external-sectoral function. Bioreserv Elastase 1-Elisa, the functional state of the thyroid gland was evaluated by determining the content of hormones: thyrotropic hormone (TSH), free thyroxine (VT4) in the serum of venous blood with the help With the help of a polymerase chain reaction with analysis of polymorphism of lengths of restriction fragments. Given the polymorphism of the SEPP1 gene, a correction of selenium selenite deficiency was carried out at a dose of 300 mg in the determination of the genotype A/A. Patients with genotype G/A and G/G/G/G received sodium selenite sodium at a dose of 200 mg and 100 mg. The duration of drug correction was 3 months, after treatment, a re -determination of

the level of selenoprotein P was carried out and supportive therapy was prescribed in an individual dose.

The evaluation of the clinical picture showed the predominance of symptoms of asthenic, pain and dyspeptic syndromes, and the presence of signs of nutritional deficiency. The vast majority of patients complained of general weakness, such complaints were observed in 72 patients. The exhaustion and fatigue were observed in 54 patients, poor mood in 58 patients, sleeping of sleep in 50 patients, irritability in 47 patients, some depressive and performed signs in 38 patients. Pain syndrome was detected in 93 patients was characterized by the presence of blunt, aching pain, which occurred after eating (approximately 40 minutes) in the adrenal area, left and right hypochondrium with irradiation in the back, with a tendency to reduce the intensity of the trunk and a torso. 90 patients noted the bond of pain with food consumption and alcohol intake. 61 Patients noted the onset of symptoms on the background of emotional experience and excitement. Palpation of the abdomen observed pain in the left hypochondrium in 64 patients.

Genetic examination of patients with comorbid course of CP and hypothyroidism by BSMI polymorphism of the SEPP1 gene has established that out of 98 allele allele in patients with CP and 60 allele of the control group dominated the G-allele of the Sepp1 gene (RS7579 ( $\chi^2 = 23.59$ ;  $p < 0.001$ ), 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 and mutational alleles between the experimental and control groups was not likely to differ. A-allele of the Sepp1 gene (RS7579) slightly increases the risk of CP in the surveyed population, but is poor [RR = 1,43; RR 95%CI: 0.91-2.26; Or = 1,65; OR 95%CI: 0.88-3.08;  $p = 0,115$ ]. The SEPP1 gene mutation (RS7579, 25191G/A) in patients with CP of the inhabitants of the Northern Bukovina in a homozygous state occurs with a frequency of 10.2% in the absence of such in practically healthy. In both groups, G-allele over a-allele is dominated: in patients-by 34.7% ( $\chi^2 = 23.59$ ;  $p < 0.001$ ), in control-by 53.34% ( $\chi^2 = 34.13$ ;  $p < 0.001$ ). The allelic distribution does not deviate from the law of population-weinberg population equilibrium and corresponds to the European for European populations. CP inheritance is possible by autosomal recessive type (Akayke

Information Criterion 12.16;  $P > 0,05$ ). However, a-allele increases the likelihood of hypothyroidism in patients with CP by 2 times [or 2,0; OR 95%CI: 1,09-3,66;  $p = 0,023$ ], at the lowest chances of its appearance in the owners of G-allele [or 0.50; OR 95%CI: 0.27-0.91;  $p = 0.023$ ].

Scientific novelty of the results obtained. For the first time in Ukraine, the polymorphism of the Sepan gene (Rs 7579) and its relationship with the peculiarity of the clinical picture and the quality of life in the comorbidity of CP, combined with hypothyroidism, were studied. The content of selenoprotein P is determined, given the polymorphism of the Gena SPP1 and its relationship with the biochemical parameters of the blood, and their role in the mechanisms of development and progression of chronic pancreatitis against hypothyroidism.

The practical importance of the results obtained. In order to ensure more objective monitoring of the patient's condition and evaluation of the effectiveness of treatment, it is advisable to include the inclusion of selenoprotein P and the polymorphism of the SEPP (Rs 7579) polymorphism to the diagnostic plan of patient examination and after the end of therapy. It is recommended to add 100-300  $\mu\text{g}$  to therapeutic scheme. selenium (sodium selenite) 1 t. 1 time once a day depending on the level of deficiency of selenoprotein P with subsequent control of its level in the blood, in order to improve the effectiveness of correction of clinical symptoms, functional insufficiency of thyroid and software, reduction of inflammation and, as a result of pain, lipid.

The results of the dissertation were introduced into the educational process of the Department of Internal Medicine of Bukovyna State Medical University in order to deepen the theoretical knowledge and practical skills of students, interns, students of advanced training, graduate students and applicants of the scientific degree. In addition, the results of the study are used in the practical activity of health care institutions: OKNP "Chernivtsi Regional Clinical Hospital"; KNP "Radivilovsk Central City Hospital" of Rivne region; KNP "Gorodotsk city multidisciplinary hospital" of Khmelnytsky region; KNP "Snyatyn multidisciplinary hospital" of Ivano-Frankivsk region.

Keywords: chronic pancreatitis, hypothyroidism, selenoproteins, selenoprotein P, polymorbidity, SEPP1 gene polymorphism (rs 7579).

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. **Раца ВВ**, Федів ОІ. Оцінка показників ліпідного профілю та рівня тиреоїдних гормонів у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним із гіпотиреозом. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(3):40-5 doi: [10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.6](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.6) (**Фахове видання України, категорія Б**). *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*
2. **Ratsa V**, Fediv O, Sydorchuk L. Peculiarities of treatment of patients with comorbid pathology: chronic pancreatitis and hypothyroidism, taking into account SEPP1 gene polymorphism (RS7579). ScienceRise: Medical Science. 2023;5(56)36–41. (**Фахове видання України, категорія Б**). doi: [10.15587/2519-4798.2023.295472](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.295472) *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*
3. **Раца ВВ**, Федів ОІ, Сидорчук ЛП, Россоха ЗІ, Сидорчук ОІ, Степан ВТ, та ін. Аналіз поліморфізму та експресії гена селенопротеїну Р SEPP1 (rs7579) у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний із гіпотиреозом. Міжнародний ендокринологічний журнал 2023;19(7):510-6. doi: [10.22141/2224-0721.19.7.2023.1328](https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1328) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**). *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*
4. Sydorchuk L, **Ratsa V**, Sydorchuk A, Vasiuk V, Vroniuk K, Stepan V, et al. The complex interplay of Selenoprotein P, NO metabolites, and pancreatic enzymes in chronic pancreatitis and hypothyroidism is partially orchestrated by the SEPP1 gene's rs7579 polymorphism: focus on gender aspect. Bangladesh Journal of Medical Science. 2024;23(4)1038-9. (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q3**). *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

***Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

5. **Раца ВВ**, Федів ОІ. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту у хворих на гіпотиреоз. В: Матеріали 99-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80- річчю БДМУ; 2018 Лют 12, 14, 19; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2018, с. 113. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез)*
6. **Раца ВВ**, Федів ОІ, Гараздук ІВ. Механізми виникнення і розвитку хронічного панкреатиту у хворих на гіпотиреоз. В: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ ст.; 2017 Кві 14-15; Одеса. Одеса: Південна фундація медицини; 2017. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез)*
7. **Раца ВВ**, Федів ОІ. Патогенетичні особливості виникнення і розвитку хронічного панкреатиту у хворих на гіпотиреоз. В: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. Сучасні методики, інновації та досвід практичного застосування у сфері суспільних наук; 2017 Жов 20–21; Люблін, Польща. Люблін; 2017.
8. **Раца ВВ**, Федів ОІ. Характеристика пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним із гіпотиреозом. In: Proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference The latest implementation of technologies in education; 2022 Nov 21-23; Munich, Germany. Munich; 2022, p. 223-5. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез)*
9. **Раца ВВ**. Оцінка рівня стабільних метаболітів NO у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним із гіпотиреозом. В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 6, 8, 13; Чернівці.

Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 160. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез)*

10. **Раца ВВ**, Федів ОІ. Оцінка показників обміну селену та оксидантно-протиоксидантної системи у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний із гіпотиреозом. В: Матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції; 2023 Бер 16-17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 101. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез)*

11. **Раца ВВ**. Вивчення поліморфізму гена селенопротеїну Р SEPP 1 (rs7579) у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний із гіпотиреозом. В: Матеріали 105-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ; 2024 Лют 05, 07, 12. Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2024, с. 160. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез)*

12. **Раца ВВ**. Ферментативна та гормональна активність у хворих на хронічний панкреатит залежно від рівня селенопротеїну Р крові. В: Матеріали 106-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2025 Лют 03, 05, 10; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2025. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез)*

13. **Раца ВВ**, Федів ОІ. Епідеміологія, механізми виникнення та клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту у хворих на гіпотиреоз. In: Moderní aspekty vědy: XXII. Díl mezinárodní kolektivní monografie. Česká republika: Mezinárodní Ekonomický Institut; 2022, р. 540-9. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

14. **Раца ВВ**, Федів ОІ, Вівсяник ВВ. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту у хворих на гіпотиреоз. International Academy Journal Web of Scholar. 2017;9(18):76-82. **(Іноземне видання)**. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*
15. **Раца ВВ**, Федів ОІ, Вівсяник ВВ. Показники ліпідного спектру крові при хронічному панкреатиті у хворих на гіпотиреоз. Modern Sciences Journal. 2017;5:39-2. **(Іноземне видання)**. *Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*
16. **Ratsa V**, Fediv O, Timish I, Krasovskyi N, Harbuz V. Analysis of blood lipid spectrum indicators in chronic pancreatitis combined with hypothyroidism. Znanstvena Misel Journal. 2023;78:38-42. doi: [10.5281/ZENODO.7980641](https://doi.org/10.5281/ZENODO.7980641) **(Іноземне видання)**. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*
17. **Ratsa V**, Bilinskiy N, Yehorova M, Poklitar I. Assessment of selenium metabolism and oxidant-antioxidant system in patients with chronic pancreatitis, combined with hypothyroidism. Danish Scientific Journal. 2023;71:51-2. doi: [10.5281/ZENODO.7878623](https://doi.org/10.5281/ZENODO.7878623) **(Іноземне видання)**. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*
18. **Ratsa V**, Vasyliuk A, Hodoroh A. Evaluation of lipid metabolism indicators in patients with chronic pancreatitis combined with hypothyroidism. Danish Scientific Journal. 2023;71:60-2. doi: [10.5281/ZENODO.7878686](https://doi.org/10.5281/ZENODO.7878686) **(Іноземне видання)**. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*
19. **Ratsa V**, Moskaliuk M, Melnychenko O, Zhulavska L. Pathogenetic mechanisms and clinical features of the course of chronic pancreatitis in patients with hypothyroidism. Danish Scientific Journal. 2023;71:57-9. doi: [10.5281/ZENODO.7878676](https://doi.org/10.5281/ZENODO.7878676) **(Іноземне видання)**.

**видання).** *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

20. **Ratsa VV**, Abdullaeva NI, Berezka EI. The importance of se and selenoprotein p in the functioning of the thyroid and pancreas. Colloquium-journal. 2024;16:10-2. doi: [10.24412/2520-6990-2024-16209-10-12](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2024-16209-10-12) **(Іноземне видання).** *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

21. **Ratsa VV**, Prysiazniuk OV, Puchok YuM. Indicators of stable no metabolites in patients with chronic pancreatitis combined with hypothyroidism. Colloquium-journal. 2024;15;18. doi: 10.24412/2520-6990-2024-16209-18-18 **(Іноземне видання).** *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

22. **Ratsa VV**, Stavniichuk RV, Stotska MM, Yakubovskyi YuV. The use of cynara scolymus for the treatment of diseases of the hepatobiliary system. Colloquium-journal. 2024;18;32-3. doi: [10.5281/zenodo.13254540](https://doi.org/10.5281/zenodo.13254540) **(Іноземне видання).** *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....</b>                                                                                                                                                                                                       | <b>18</b> |
| <b>ВСТУП.....</b>                                                                                                                                                                                                                           | <b>20</b> |
| <b>РОЗДІЛ І. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ , ВІКОВІ, ГЕНДЕРНІ ТА ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ, ПОЄДНАНОГО З ГІПОТИРЕОЗОМ (огляд літератури)</b> |           |
| 1.1.Епідеміологічні та клінічно-патогенетичні особливості перебігу та прогресування хронічного панкреатиту, поєднаного з гіпотиреозом.....                                                                                                  | 29        |
| 1.2.Селенопротеїн Р та молекулярно-генетичні аспекти поліморфізму гена селенопротеїну Р (SEPP1) (rs7579) у розвитку захворювань підшлункової та щитоподібної.....                                                                           | 36        |
| 1.3.Можливості застосування селену з метою медикаментозної корекції хронічного панкреатиту, поєднаного з гіпотиреозом.....                                                                                                                  | 46        |
| <b>РОЗДІЛ ІІ.КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>                                                                                                                                                                       |           |
| 2.1.Загальна характеристика обстежених хворих.....                                                                                                                                                                                          | 49        |
| 2.2.Методи дослідження.....                                                                                                                                                                                                                 | 56        |
| 2.3.Програма немедикаментозного та медикаментозного лікування обстежених хворих.....                                                                                                                                                        | 63        |
| 2.4.Статистичні методи дослідження та забезпечення вимог біоетики .....                                                                                                                                                                     | 65        |
| <b>РОЗДІЛ ІІІ. АСОЦІАЦІЯ ГЕНА СЕЛЕНОПРОТЕЇНУ Р SEPP1 (rs7579) ІЗ КЛІНІЧНИМИ ТА МЕТАБОЛІЧНО-ГОРМОНАЛЬНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ</b>                                                                                   |           |
| 3.1.Аналіз поліморфізму гена селенопротеїну Р SEPP1 (rs7579) і його експресії у хворих на хронічний панкреатит та у поєднанні з гіпотиреозом.....                                                                                           | 66        |

3.2.Клінічні та метаболічно-гормональні зміни у хворих на хронічний панкреатит з урахуванням поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579).....78

3.3.Кореляції показників за хронічного панкреатиту залежно від алельного стану гена *SEPP1* (rs7579).....99

**РОЗДІЛ IV.ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ НА ДИНАМІКУ КЛІНІЧНИХ СИМПТОМІВ, МЕТАБОЛІЧНИХ, ФЕРМЕНТАТИВНИХ І ГОРМОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *SEPP1* (RS7579).....111**

**РОЗДІЛ V. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....125**

**ВИСНОВКИ.....139**

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....142**

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....143**

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

ГВ – глутатіон відновлений

ГП – глутатіонпероксидаза

ГТ – глутатіон – S - трансфераза

ГТГ - гіпертригліцеридимія

ДПК – дванадцятипала кишка

ДЛП - дисліпопротеїнемія

ЕГДФС - езофагогастродуоденофіброскопія

ЗСН – зовнішньо-секреторна недостатність

ЗПСО – загальний периферичний судинний опір

ЗХС – загальний холестерол

ІДЕ – індекс деформабельності еритроцитів

КА – коефіцієнт атерогенності

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності

ЛПЛ - ліпопротеїнліпаза

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

МС – метаболічний синдром

НФА – неферментативна фібринолітична активність

ОС - оксидативний стрес

ПА – протеолітична активність

ПЗ – підшлункова залоза

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

СНС – симпатична нервова система

СФА – сумарна фібринолітична активність

ТГ – тригліцериди

ТТГ – тиреотропний гормон

ХП – хронічний панкреатит

ХС – холестерол

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ЩЗ – щитовидна залоза

SEPP1– ген синтезу селенопротеїну Р

CCDC152 – ген, задіяний у регуляції клітинного циклу

SELENOP – селенопротеїн Р

## ВСТУП

**Актуальність теми дослідження.** Поліморбідність визнано загальносвітовою проблемою сучасної медичної науки, а її дослідження є одним із найважливіших шляхів вдосконалення індивідуального підходу до лікування пацієнтів із поєднаною патологією та може покращити масштабні соціально-економічні наслідки на популяційному рівні. Одним із актуальних напрямів роботи сучасної медичної науки є дослідження коморбідних станів, адже в щоденній практиці лікаря можна констатувати значне збільшення кількості пацієнтів із розповсюдженими супутніми та поєднаними патологіями хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів[1,2]. Правильна та адекватна терапія медикаментозними препаратами можлива лише після детального вивчення взаємопов'язаних етіологічних та патогенетичних ланок обох нозологій, детально враховуючи механізми розвитку та взаємовпливу цих хвороб на якість та тривалість життя таких пацієнтів[3].

Попри велику кількість досліджень у панкреатології та ендокринології як закордонними так і вітчизняними вченими, досі залишаються актуальними проблеми профілактики, діагностики, медикаментозної корекції та реабілітації пацієнтів із ХП та гіпотиреозом, адже збільшення кількості хворих, які страждають на дані патології, набирає масштаби глобальної проблеми[4,5]. Відмічається загальносвітова тенденція до зростання захворюваності на ХП, якщо детально розглянути структуру захворювань органів травлення, то серед них ХП посідає 3 місце серед всіх патологій шлунково-кишкового тракту та становить від 5% до 9% на 100 тис. населення, тобто приблизно 4,0-10,0 випадків на 100 тис. населення за рік, в свою чергу поширеність - від 26,7 до 50,0 випадків на 100 тис. населення[6]. Хронічний панкреатит (ХП) вагомо впливає на якість життя і може мати небезпечні довгострокові наслідки [7]. Захворюваність на ХП у європейських країнах коливається від 5 до 10 на 100 тис. населення. При середньому виживанні 20 років розрахована поширеність ХП становить приблизно 120/100 000 жителів. Загалом частка хворих на ХП за останні дві декади зросла удвічі, супроводжуючись високим

рівнем інвалідизації і летальності (близько 15%), переважно за рахунок онкопатології [8].

Хвороби ПЗ в 11 % випадків є причиною інвалідизації хворих з патологією органів шлунково-кишкового тракту, причому з приводу ХП вона досягає 15 %[9].

З 1991 року в Україні захворюваність на ХП зросла більш ніж вдвічі, і ці показники вище ніж в Європі у 3-4 рази[10]. Алкоголь, жовчні камені та ідіопатична етіологія є поширеними причинами гострого панкреатиту. Останні консенсусні рекомендації вказують на те, що правильна категоризація пацієнтів на основі етіології є важливою, оскільки частота ураження ПЗ різна в залежності від етіології [11]. Дані про захворюваність і поширеність ХП ускладнюються діагностичними труднощами, але поточні оцінки свідчать про те, що щорічна захворюваність становить 10 випадків на 100 000 населення, з поправкою на вік і стать[12]. Губергріц Н. Б вважає, що актуальною є потреба дослідження та поглибленого вивчення вікових аспектів захворюваності на ХП та гіпотиреоз, що заслуговує особливої уваги, враховуючи загальносвітову тенденцію – за останні 10 років хвороби ПЗ серед дорослого населення вирости у 3 рази. Бабінець Л.С. повідомляє, що серед осіб підліткового віку захворювання ПЗ збільшилися у понад 4 рази, а частота гіпотиреозу зросла з 0,5 до 2–3 % на популяційному рівні. За даними Livingston E. частота субклінічного гіпотиреозу перебуває в межах від 4 до 20% дорослого населення залежно від віку (понад 60 років) від статі (вище серед жінок), індексу маси тіла, куріння, раси, споживання йоду а також інших факторів. За результатами метааналізу Mendes D. et al., 2019 частота недіагностованого субклінічного гіпотиреозу в Європі становила 4,11%, а Tekle H., вважає. щовік понад 40 років також оцінюється як незалежний фактор субклінічного гіпотиреозу.

ХП - прогресуюче фіброзно-запальне захворювання, яке в класичному варіанті перебігу зазвичай пов'язане із вживанням алкоголю, курінням або певними генними мутаціями, що характеризується рецидивуючими болісними нападами панкреатиту та послідовним прихованим розвитком хронічного, виснажливого болю протягом наступних 3-5 років після початкового епізоду. Класичні ознаки ХП, які можна

відмітити за допомогою додаткових методів візуалізації, одного або більше з тріади - кальцифікація протоки ПЗ, розширення протоки та атрофії паренхіми ПЗ вказують на прогресування ХП. Значна підгрупа пацієнтів, які також класифікуються як хворі на ХП, не мають ані болю (майже 30%), ані попереднього діагнозу гострого панкреатиту (ГП) (приблизно 50%), що безумовно додає труднощів на первинному етапі діагностичного пошуку, також це питання ускладнюється при наявності коморбідності патологій [13-15].

Гіпотиреоз - поширений стан, при якому ЩЗ виробляє недостатню кількість гормонів для функціонування периферичних тканин, тобто стан не відповідності продукції тиреоїдних гормонів до метаболічних потреб організму[16]. Загальновідомим є факт, що тиреоїдні гормони (ТГ) відіграють важливу роль в енергетичному обміні та змінюють функціонування інших ендокринних залоз; однак їх вплив на функцію ПЗ ще не досліджено в повній мірі [17].

Рекомендації Американського коледжу гастроентерології по ХП рекомендують проводити генетичні тести на PRSS1, SPINK1, CFTR і CTSC за ХП невідомого походження, особливо у молодих пацієнтів. У клінічних діагностичних критеріях 2019 року для ХП мутації у генах PRSS1 і SPINK1 включені до діагностики ранніх стадій ХП. Однак генетичні тести на ХП не стали рутинною практикою, оскільки досі незрозуміло, як аномалії SPINK1 слід розглядати в діагностичних критеріях спадкового панкреатиту. Також не встановлено роль та місце інших генів у розвитку ХП, які визначають активність глутатіонового антиоксидантного захисту, асоціюють зі змінами метаболізму жирів та вуглеводів, роботою інших залоз ендокринної секреції, зокрема щитовидної, впливають на транспорт та сигнальні шляхи ключових нутрієнтів для роботи імунної, ендокринної і нервової систем, таких як цинк, селен, йод, тощо [18]. Серед них чільне місце посідає саме селен (Se) [19]. Se інтегрований як амінокислота селеноцистеїн (Sec) у 25 так званих селенопротеїнів, які, за даними чисельних досліджень, забезпечують захист від активних форм кисню (АФК) (окисно-відновні функції та окисний стрес) і згодом відіграють важливу роль у розвитку онкопатології[20,21]. Деякі дослідження

показали, що зростання рівня Se призводить до підвищення біосинтезу селенопротеїну і, як наслідок, пригнічує синтез С-реактивного білка (СРБ), тим самим послаблюючи запальний процес. Як наслідок, Se та селенопротеїни можуть інгібувати запалення шляхом зменшення зв'язування ядерного фактора Карра- $\beta$  із промоторними генами, ослаблення вивільнення цитокінів і, як наслідок, пригнічення синтезу СРБ.

Селеноцистеїн вбудовується в селенопротеїни котрансляційно з двома специфічними консервативними структурами стовбурової петлі в 3'-нетрансльованій ділянці (3'UTR) матричної РНК (мРНК)[22]. Найвідоміші із селенопротеїнів – це сімейство селенопротеїну Р (SEPP) і селенопротеїну S (SELS)[23].

Селенопротеїн Р (SELENOP, SEP, SELP, SEPP або SEPP1), який виконує роль транспортного білка Se, містить близько 50% загального Se в плазмі. Окрім того, він бере участь у позаклітинній антиоксидантній активності та активності глутатіон-пероксидази еритроцитів, креатинін кінлази, ліпідному обміні, експресії генів *SELENOP* і глутатіон-пероксидази *GPX1*[24]. Bosschaerts T et al. встановили, що експресія селенопротеїну може бути пов'язана з резистентністю до хіміотерапії шляхом запобігання індукції АФК у ракових клітинах підшлункової залози людини. Експресія *SEPP1* також різко знижується, або зменшується за простатиту, чи раку простати, цирозі печінки, за пухлин товстої кишки та хвороби Крона, тоді як за відсутності патології *SEPP1* найсильніше експресується в нормальній слизовій оболонці товстої кишки, печінці, легенях, жировій тканині, молочних залозах, дещо менше в підшлунковій та щитоподібній залозах (ЩЗ), тощо. Тому вивчення поліморфізму гена *SEPP1* набуває вагомо значення для сучасної медичної науки.

Поліморфізм rs7579 розташований у нетрансльованому регіоні (3'UTR) гена *SEPP1* і потенційно може впливати на включення Sec під час синтезу білка. З іншого боку, rs7579 у 3'UTR мРНК може вплинути на функції мікроРНК через вторинну структуру 3'UTR і термодинамічні характеристики сайту гібридизації. Даний одонуклеотидний поліморфізм (SNP) rs7579 також може дерегулювати експресію цільового гена *SEPP1* шляхом зміни здатності зв'язування мікроРНК

(miРНК). Виникає питання, яким чином даний SNP гена *SEPP1* може асоціювати з перебігом ХП та за поєднання 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 ПЗ та гормональних змін ЩЗ у контексті патогенетично-обґрунтованого персоніфікованого лікування і вторинної профілактики ХП у тч за поєднання з гіпотиреозом. Досі не досліджено зв'язок гена *SEPP1* (rs7579) із клінічно-лабораторними та ферментативно-гормональними параметрами за ХП.

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

Дослідження особливостей взаємовпливу та перебігу ХП та гіпотиреозу, оптимізація терапевтичних схем лікування є досить перспективним напрямком сучасної науки, що дасть можливість в майбутньому попередити появу ускладнень та розвиток інвалідизації.

**Зв'язок роботи з державними та галузевими науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота була виконана відповідно до плану комплексної науково-дослідної роботи за такими темами: «Генетичні, метаболічні аспекти запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (номер державної реєстрації 0112U003546, терміни виконання: 2012 – 2016 рр.); «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних та метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер державної реєстрації 0117U002353, терміни виконання: 2017–2021 рр.); «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (номер державної реєстрації 0122U002209, терміни виконання: 2022–2026 рр.). Здобувачка брала участь у виконанні зазначених науково-дослідних тем як співвиконавиця. Матеріали дисертаційної роботи щодо обстеження,

проведення лабораторних та наукових досліджень і лікування хворих відповідають вимогам норм біоетики.

**Мета дослідження:** на підставі виявлених нових наукових даних про клінічно-патогенетичні та генетичні особливості ХП, поєднаного з гіпотиреозом оптимізувати діагностику та розробити нові підходи до терапії.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити клінічні особливості перебігу та якість життя хворих на ХП на тлі гіпотиреозу.

2. Дослідити асоціацію та частоту поліморфізму гена селенопротеїну Р (rs7579) при ХП у хворих на гіпотиреоз і визначити зв'язок поліморфізму гена SPP1 зі статтю, клінічним перебігом захворювання.

3. З'ясувати зміни рівня біохімічних показників крові при коморбідному ХП враховуючи поліморфізм гена селенопротеїну Р (rs7579).

4. Дослідити вміст монооксиду нітрогену (NO) та рівня селенопротеїну Р в сироватці крові при хронічному панкреатиті у хворих на гіпотиреоз, враховуючи поліморфізм гена селенопротеїну Р (rs7579).

5. Оцінити ефективність лікування хронічного панкреатиту у хворих на гіпотиреоз шляхом додавання до лікувального комплексу препарату селену, враховуючи рівень селенопротеїну Р та поліморфізм гена SPP1 (rs7579).

**Об'єкт дослідження:** хронічний панкреатит у хворих на гіпотиреоз

**Предмет дослідження:** клінічний перебіг хронічного панкреатиту на тлі гіпотиреозу, поліморфізм гена SPP1, вплив селену на ХП та гіпотиреоз.

**Методи дослідження:** Загальноклінічні, лабораторні (загальний аналіз крові, амілаза крові), біохімічні (рівень загального білка і його фракцій, фібриноген, креатинін, білірубін і його фракції, аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза), метод імуноферментного аналізу (ІФА) (визначення селенопротеїну Р), дослідження вмісту стабільних метаболітів монооксиду азоту (нітритів/нітратів) в крові, молекулярно-генетичні (поліморфізм гена SPP1(rs7579)), інструментальних (ультразвукове дослідження (УЗД) щитовидної та підшлункової

залози), статистичні за допомогою комп'ютерних програм Statistica (Statsoft. Inc.,2007) , MedStat, Excel

**Наукова новизна дослідження.** У роботі вперше в Україні вивчено поліморфізм гена SEPP1(rs 7579), показано патогенетичний зв'язок взаємообтяження патогенетичних ланок ХП та гіпотиреозу.Тривалий перебіг та прогресування такої коморбідності призводить до зниження якості життя у хворих на ХП та гіпотиреоз.

**Практичне значення одержаних результатів.** Виявлені зміни поліморфізму гена SEPP (rs 7579) та його зв'язок з рівнем селенопротеїну Р та біохімічними показниками крові можуть бути використані як діагностичні і прогностичні критерії рецидивуючого перебігу та прогресування ХП у поєднанні з гіпотиреозом, враховані при виборі ефективного лікування і прогнозу захворювання.

**Особистий внесок аспіранта.** Дослідження є реалізованою самостійною роботою. Автор особисто здійснила розробку основних теоретичних та практичних положень роботи, провела аналіз джерел літератури. Самостійно виконала набір та обробку фактичного матеріалу, написала всі розділи дослідження, сформулювала висновки та практичні рекомендації.

Автор особисто провела дослідження, проаналізувала та систематизувала отримані результати. Планування, організація досліджень, аналіз отриманих результатів здійснювалися за участі наукового керівника.

#### **Апробація матеріалів дослідження.**

Результати роботи доповідались на 95-ій, 99-ій, 103-ій, 104-ій, 105-ій. 106-ій підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, (Чернівці, 2014 р., 2018 р., 2022 р., 2023 р., 2024 р.,2025 р.), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції» (Чернівці 2023 р.)

**Публікації.** За результатами роботи авторкою опубліковано 22 наукові праці: 2 статті у фахових виданнях України, 2 статті включені до наукометричної бази

Scopus, 9 статей у закордонних наукових журналах, 1 колективна монографія, 8 тез у матеріалах вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів, з'їздів.

**Обсяг і структура роботи.** Дослідження викладене на 162 сторінках машинописного тексту ( 142 сторінок основного тексту) і складається зі вступу, розділу огляду літератури та розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 38 таблицями та 21 рисунками. Список використаної літератури складається з 206 джерел, з яких 175 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### **СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ, ВІКОВІ, ГЕНДЕРНІ ТА ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКУ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНУ КОРЕКЦІЮ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ, ПОЄДНАНОГО З ГІПОТИРЕОЗОМ (огляд літератури)**

1.1. Епідеміологічні та клініко-патогенетичні особливості перебігу та прогресування хронічного панкреатиту, поєднаного з гіпотиреозом

На сучасному етапі особливостям перебігу коморбідного захворювання внутрішніх органів приділяється дедалі більше уваги. Воно обумовлено тим, що коморбідність ускладнює визначення того, яке захворювання домінує у спільній клінічній картині на кожному з етапів загострення. У лікувальному процесі за наявності коморбідного чи мультиморбідного перебігу захворювань значення має попередження поліпрагмазії, і навіть, з урахуванням загальних механізмів розвитку, можливості спільного використання низки лікарських засобів. Коморбідність або мультиморбідність ускладнюють планування та проведення реабілітаційних заходів. Особливу увагу до цієї проблеми зумовлено ще й тим, що в багатьох випадках такий перебіг сприяє частим загостренням, прогресу одного або кожного із захворювань, ранньому розвитку ускладнень, що визначає негативний прогноз[25].

Для лікарів різних спеціальностей хвороби підшлункової залози (ПЗ) викликають труднощі, адже з огляду на анатомічне розташування, залоза легко втягується в будь-який патологічний процес, що відбувається в ШКТ. Ступінь взаємного залучення сильно варіює, що ускладнює верифікацію діагнозу, а захворювання, що виникають за участю ПЗ поліетіологічні і поліпатогенетичні[26,27].

В останні роки значно зросла та активно продовжує зростати актуальність проблеми ведення пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) [28,29]. В усьому світі відмічається тенденція до зростання захворюваності на ХП, якщо детально

розглянути загальну структуру захворювань органів травлення, то серед них ХП посідає 3 місце серед всіх патологій шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та становить 5 - 9% на 100 тис. населення. В останні 30 років в Україні захворюваність на ХП зростає більш ніж в 2 рази та становлять приблизно 1 млн. хворих, що у 4 рази вище аналогічних показників у Європі [30,31] де захворюваність на ХП складає 4–8 випадків, а поширеність складає 25 випадків на 100 тис. населення, за даними аутопсій – 0,3–0,4%[32]. Згідно даних клінічних досліджень у Великобританії захворюваність на ХП приблизно 4 випадки, у Польщі – 5 випадків, у Фінляндії – 13,4 випадки, в США – 73 випадки на 100 000 населення[33,34,35]. Науковці вважають епідеміологію, швидкість поширення та рівень захворюваності на ХП істотно вищою порівняно з іншими нозологіями, адже 20% хворих помирає від ускладнень внаслідок даної патології, інша частина від порушень травлення та інфекційних ускладнень, що виникають вторинно, отже ХП - це важлива та складна сучасна проблема клінічної гастроентерології[36,37,38].

В наш час, за даними Інституту гастроентерології Національної академії медичних наук України, на ХП хворіють близько 1 млн пацієнтів. Захворювання на ХП заслуговує особливої уваги, адже у третини хворих на ХП розвиваються ускладнення (стеноз жовчодухи чи 12-палої кишки, тромбоз в системі портальної вени, гнійно-септичні ураження, кровотечі із виразок гастродуоденальної зони, тощо). При неефективному лікуванні та при прогресуванні ХП виникає функціональна недостатність ПЗ. Анамнез більше 20 років страждання від ХП у 5 разів підвищує ризик розвитку онкологічної патології ПЗ. Протягом 10 років у підсумку помирає близько 30 %, а за 20 років – більше половини пацієнтів з ХП, що робить проблему ХП однією з основних у гастроентерології[39].

Хворі на ХП складають 25% всіх звернень в гастроентерологічні кабінети поліклінік України, а в спеціалізованих гастроентерологічних стаціонарах нашої країни ці хворі займають до 15 % ліжок, серед них приблизно ранні ускладнення розвиваються у третини пацієнтів із ХП, а летальність складає приблизно 5 %[40]. Детально вивчаючи статистичні дані поширення та госпіталізації до лікувальних

установ ХП та гіпотиреозу в Україні, ми звернулися в Центр статистики при МОЗ України, з проханням надати дані щодо захворювань за останні 2 роки. Отримали офіційну відповідь, що наказом МОЗ України від 04.10.2018 р. №1802, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 31 жовтня 2018 р. за № 1240/32692 «Про затвердження Змін до наказу МОЗ України від 10 липня 2007 року № 378», форма звітності № 12 «Звіт про число захворювань, зареєстрованих у хворих, які проживають у районі обслуговування лікувального закладу» за вказівкою керівництва МОЗ України скасована. Тому, інформація щодо захворюваності населення України на ХП (в тому числі, і на гіпотиреоз) з 2018 року відсутня. Станом на 2018 рік, аналізуючи дані Центра статистики при МОЗ України було зафіксовано 185484 госпіталізованих пацієнтів із хворобами ендокринної системи, розладом харчування та порушенням обміну речовин, із них 3236 випадків хворих на гіпотиреоз, якщо проаналізувати поширення хвороби в Чернівецькій області, то із хворобами ендокринної системи, розладом харчування та порушення обміну речовин було зафіксовано 6293 стаціонарних хворих, з них 86 пацієнтів на гіпотиреоз. Офіційні дані за 2018 рік – 598382 госпіталізовані особи із хворобами органів травлення, з них із ХП госпіталізовано 108449 пацієнтів, аналогічний аналіз Чернівецької області, відповідно 15723 стаціонарні випадки пацієнтів із хворобами органів травлення, з них 3316 хворих на ХП. [40]

Часто в літературі вказують на те, що активне зростання кількість хворих порівняно з минулими роками, це особливості прогресивних методів дослідження, тобто медичні технології активно розвиваються, тому є так зване явище гіпердіагностики, але цю тенденцію можна пояснити не лише покращенням способів діагностики, а й посиленням впливу несприятливих факторів довкілля, наявністю шкідливих звичок, зокрема паління та вживання алкоголю, поліпрагмазією, незбалансованим харчування, наявністю дефіцитних станів мікро- та макроелементів, зниженням соціального рівня життя, що є основними причинами розвитку ХП[41-45].

ХП - це хронічний запальний процес ПЗ, переважно повільно прогресуючий, спричинений повторними запальними епізодами, що характеризуються незворотними морфологічними змінами із заміщенням паренхіми ПЗ волокнистою сполучною тканиною[46,47]. Нові клінічні рекомендації Американської колегії гастроентерології описують ХП як патологічний фіброзно-запальний синдром ПЗ в осіб із різними факторами ризику (генетичними, з боку довкілля тощо), в яких розвивається стійка патологічна відповідь на ураження паренхіми залози чи її перенавантаження, що призводить, до незворотнього запального процесу в ПЗ, а результатом цих морфологічних змін є виникнення різного ступеня екзокринної та ендокринної недостатності[48]. Виникнення ХП, його перебіг, чи поява ускладнень значною мірою детермінуються стилем життя та генетичними чинниками. Низка генетичних чинників уже увійшла у світові рекомендації, засновані на принципах доказової медицини, з діагностики та лікування ХП (HaPanEU, Japan Pancreas Society, тощо) [49,50,51]. Зокрема, встановлено роль мутації гена катіонічного трипсиногену (PRSS1) у розвитку спадкового панкреатиту [52], підтверджено асоціацію з панкреатитом гена регулятора провідності мембрани кістозного фіброзу (CFTR) [53,54]. Вивлено вплив на секреторну функцію підшлункової залози (ПЗ) гена інгібітора трипсину – фактора Казаля 1 (SPINK1) [55], хімотрипсину С (CTRC) [56], карбоксипептидази A1 (CPA1) [57] і селективних транзитних каналів іонів кальцію TRPV6 [58]. У Японському національному дослідженні по спадковому панкреатиту мутації гена PRSS1 були виявлені у 30 із 73 сімей (41,1%), а мутації гена SPINK1 – у 35,6% сімей (n=26).

Сучасні статистичні дослідження показують, що у хворих гастроентерологічного профілю спостерігається стійке зростання кількості випадків захворювань щитовидної залози як супутньої патології. Також, ХП є одним із частих супутніх захворювань при гіпотиреозі[59,60]. Враховуючи велику кількість наукових праць залишаються не з'ясованими особливості патогенетичного взаємовпливу, діагностики, медикаментозної корекції

та реабілітації у пацієнтів із коморбідним перебігом ХП та гіпотиреозу є перспективним напрямком сучасної медицини, що заслуговує на особливу увагу, враховуючі швидкі темпи поширення цих нозологій у світі[61-66]. Коморбідність гіпотиреозу та ХП призводить до значних соціально-економічних втрат через великі витрати на медичне обслуговування та соціальне забезпечення. Це включає витрати на лікування, інвалідність, передчасну смерть, а також часткової втрати працездатності пацієнтів[67,68,69].

Гіпотиреоз традиційно визначається як недостатнє вироблення тиреоїдних гормонів. Первинний гіпотиреоз супроводжується зниженням концентрації вільного Т4 в сироватці крові з узгодженим підвищенням секрецію ТТГ. Рівень вільного тироксину в сироватці крові може бути нижчим референсного діапазону (явний гіпотиреоз) або в межах референсного діапазону (субклінічний гіпотиреоз). Знижена секреція гормонів ЩЗ також може бути спричинена недостатньою стимуляцією ЩЗ ТТГ через фактори, які безпосередньо перешкоджають вивільненню ТТГ гіпофізом (вторинний гіпотиреоз) або опосередковано через зменшення вивільнення тиреотропін-релізінг гормону гіпоталамусом (третинний гіпотиреоз). У клінічній практиці вторинний і третинний гіпотиреоз називають центральним гіпотиреозом. У рідкісних випадках симптоми та ознаки дефіциту гормонів ЩЗ викликані нездатністю тканин реагувати на гормони щитовидної залози через генетичні мутації в ядерному рецепторі гормонів ЩЗ TR $\beta$ ; цей стан, відомий як резистентність до гормонів ЩЗ. Мутації в інших генах, пов'язаних з екстратиреоїдним метаболізмом і дією гормонів щитовидної залози в тканинах-мішенях, також можуть спричинити гіпотиреозний стан. Такі випадки можна позначити як периферичний (екстратиреоїдний) гіпотиреоз. Отже, здається більш доречним визначити гіпотиреоз як дефіцит гормонів ЩЗ в тканинах-мішенях, незалежно від його причини. Приблизно 95% пацієнтів страждає на первинний гіпотиреоз, а близько 5 % пацієнтів мають гіпотиреоз, зумовлений іншими причинами[70,71,72,73].

Поширеність маніфестного гіпотиреозу становить 0,2 – 5%, субклінічного гіпотиреозу – до 10% у жінок та до 3% у чоловіків, а в осіб старших за 70 років

сягає 13-14%[74]. Ця варіація залежить від географічних умов, генетичних особливостей, а також статі та віку пацієнтів. У Європі поширеність гіпотиреозу в загальній популяції становить від 0,2% до 5,3%, тоді як у Сполучених Штатах ці показники коливаються від 0,3% до 3,7%. У Сполучених Штатах клінічний гіпотиреоз вражає одну з 300 осіб, з більшою поширеністю серед жінок і літніх пацієнтів. Виявлено, що жінки мають в 10 разів більшу ймовірність розвитку гіпотиреозу, ніж чоловіки. Особливо високий рівень поширеності спостерігається серед жінок старшого віку (75 років і старше), де він перевищує 20%[75,76].

На сьогодні у клініці внутрішніх хвороб активно вивчається вплив гормонів ЩЗ на органи травлення, акцентуючи увагу на взаємодію їх із функціональною активністю[77,78]. Дефіцит гормонів ЩЗ позначається на всіх видах життєдіяльності, внаслідок багатогранного впливу ТГ на обмінні процеси та метаболізм усього організму[79]. Залози внутрішньої секреції відіграють велику роль у регуляції тонких механізмів травлення та трофіки органів черевної порожнини, а деякі органи травлення беруть участь у метаболізмі окремих гормонів, опосередковано впливаючи на функцію ендокринних залоз[80]. Xu Y et al. описують досить цікавий клінічний випадок у пацієнтки з Шанхаю, що, на нашу думку, також свідчить про зв'язок у функціонуванні ЩЗ та ПЗ. Під час діагностики було виявлено, що гіпотиреоз спричинив підвищення рівня панкреатичної амілази, ліпази та трипсину в сироватці крові, але одночасно не відзначалися клінічні симптоми гострого панкреатиту. Після активного прийому тироксину рівень амілази та ліпази в сироватці крові поступово знижувалися та пацієнтка була виписана із лікарні з покращенням. Цей випадок може свідчити, що багато етіологічних та патогенетичних моментів взаємовпливу ПЗ та ЩЗ є невідомими, отже вивчення механізму взаємовпливу цих нозологій стане вагомим внеском для використання отриманих знань клініцистами в щоденній практиці[81].

Патофізіологія ХП не повністю вивчена, але загальновідомою умовою виникнення ХП є наявність механізму пошкодження ацинусу та дисфункція протоки, що призводить до стійкого запалення та стромальної активації ПЗ. Сучасні

дослідження спрямовані на детальне вивчення патофізіології ПЗ з акцентом на оксидативний стрес (ОС) і те, як він спричиняє ускладнення хвороби. ОС який виникає внаслідок накопичення високого рівня активних форм кисню, є патологічним фактором, що виступає каталізатором активації зірчастих клітин ПЗ та призводить до відкладення колагенового позаклітинного матриксу спричиняючи фіброз ПЗ. Пацієнти з ХП мають нижчий рівень антиоксидантів і підвищену активність вільних радикалів, порівняно зі здоровими дорослими, і посилення регуляції генів реакції на окислювальний стрес при ХП[82-86]. Гіпотиреоз характеризується появою набряку слизових оболонок та дерми, дефіцитом іонів калію та макроергічних сполук в клітинах, активацією пероксидного окиснення ліпідів та ушкодженням мембран. Біологічні ефекти гормонів ЩЗ визначають існування зв'язку між рівнем тиреоїдних гормонів (ТГ) в організмі та процесами вільнорадикального окислення ліпідів (ВОЛ), пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ), пероксидної модифікації білків (ПМБ), оксидантно-протиоксидантної системи (ОПС) з утворенням активних форм кисню (АФК) – процеси які виконують численні регуляторні функції та є неспецифічними маркерами патологічного стану внутрішніх органів[87-89]. Дисбаланс ВОЛ та процесів антиоксидантного захисту супроводжується порушеннями властивостей біологічних мембран та функціонування клітин ЩЗ, що посилює тяжкість та перебіг гіпотиреозу[90]. Гіпотиреоз індукує значне підвищення пероксидації ліпідів та знижує активність антиоксидантних ферментів. Ці дані вказують на те, що окиснювальний стрес, який виникає при гіпотиреозі, може відігравати ключову роль у прогресуванні екзо- та ендокринної дисфункції ПЗ [91].

Вивчаючи спільні ланки патогенезу ХП та гіпотиреозу варто звернути увагу на систему протеолізу, яка бере участь у багатьох важливих фізіологічних процесах (фібриноліз, гемокоагуляція, активація комплементу), та відіграє ключову роль у підтриманні гомеостазу. Неспецифічні протеїнази та їх інгібітори, як окремі компоненти цілісної системи виконують роль пошкоджуючих чинників, активуючи процеси гемокоагуляції, що призводить до безпосереднього ураження судин

мікроциркулярного русла[92]. У дослідженні Qinglei Xu було залучено 1325 пацієнтів з дванадцяти обсерваційних центрів. Результат показав, що субклінічний гіпотиреоз змінив гемостатичний баланс у бік гіперкоагуляції, що відображається змінами коагуляції та фібринолізу і супроводжуються збільшенням тканинного фібриногену, активатора плазміногену та інгібітора активатора плазміногену-1[93].

Сучасні наукові дослідження встановлюють зв'язок між функціонуванням ЩЗ та ПЗ і дисліпідемією. ЩЗ грають ключову роль у регулюванні метаболічних процесів у людини. Гіпотиреоз, що характеризується недостатнім виділенням гормонів ЩЗ, призводить до дисбалансу в чутливих до них тканинах. Цей дисбаланс впливає на обміни вуглеводів, жирів і білків, порушуючи гомеостаз. Наслідком є накопичення жиру та зниження енергетичного потенціалу організму. Рівень холестерину визначається активністю ЩЗ. При гіпотиреозі спостерігається зменшення швидкості синтезу холестерину та його виведення з жовчю, що призводить до збільшення вмісту загального холестерину (ЗХ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у сироватці. Крім того, процеси ліпогенезу та ліполізу тісно залежать від рівня активності гормонів ЩЗ, що підкреслює важливість їхньої нормальної функції для підтримки оптимального метаболізму. Їх ліполітичний ефект визначається активацією гормончутливої ліпази та запуском процесу гідролізу ліпідів, що призводить до зменшення загальної кількості жиру. При зниженні рівня ТГ відбувається зменшення швидкості синтезу жирних кислот у печінці і підшкірній жировій клітковині та швидкості ліполізу. Прояви дисліпідемії пропорційні тривалості захворювання[94-99]. Дисліпідемічні зміни, які виникають при гіпотиреозі, відіграють роль предиктора у виникненні та прогресування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ [100].

1.2. Селенопротеїн Р та молекулярно-генетичні аспекти розвитку ХП, поєднаного з гіпотиреозом.

В даний час вважається, що для нормального функціонування залоз внутрішньої секреції необхідний ряд елементів, включаючи йод, селен, залізо, цинк,

мідь і кальцій. Провідне місце серед всіх мікроелементів займає саме селен (Se)[101]. Протягом останніх десятиліть розуміння важливості Se для здоров'я людини значно зросло. У 1817 році шведський хімік Берцеліус відкрив неметалічний елемент і назвав його Se. Після відкриття Se вважався токсичним ще протягом 150 років[102]. Атом Se ( $^{80}\text{Se}$ ) складається з 34 протонів і 46 нейтронів. Це елемент 16 групи (VIa), період 4, у якого зовнішня 4p-орбіта заповнена 4 електронами ( $[\text{Ar}]\text{3d}^{10}\text{4s}^2\text{4p}^4$ ). У природі існує 6 ізотопів з нейтронними числами 40 ( $^{74}\text{Se}$ ; 0.87%), 42 ( $^{76}\text{Se}$ ; 9.02%), 43 ( $^{77}\text{Se}$ ; 7.58%), 44 ( $^{78}\text{Se}$ ; 23.52%), 46 ( $^{80}\text{Se}$ ; 49.82%) і 48  $^{82}\text{Se}$ ; 9,19%; бета-випромінювач з дуже довгим періодом напіврозпаду  $1,4 \times 10^{20}$  років), атомна маса 78,96. У хімічному і фізичному відношенні селен є проміжною ланкою між металом і неметалом. Ступені окиснення/відновлення в його хімічних формах є 2–(селенід,  $\text{Se}^{2-}$ ), 0 (елементарний Se), 4+ (селеніт,  $\text{SeO}_3^{2-}$ ) і 6+ (селеніт,  $\text{SeO}_4^{2-}$ )[103]. Se є важливим компонентом для діяльності багатьох ферментів. Він був широко досліджений щодо його вирішальної ролі як антиоксиданту та в імунологічних циклах, де він може бути включений неспецифічно з амінокислотою метіоніном у білки організму. Згідно досліджень Skalickova S. et al. та Maiyo і Singh Se має багато функцій в організмі людини, таких як антиоксидантна, протизапальна, антимуtagenна, антиканцерогенна, противірусна, антибактеріальна та протигрибкова дія[104,105,106].

Дефіцит Se є досить поширеним серед населення загалом і може бути ще більшим у пацієнтів з різними патологіями через генетичні або екологічні причини, а також через прийом деяких рецептурних препаратів. Se використовується людьми для профілактики та/або лікування різноманітних захворювань, включаючи серцево-судинні захворювання, гіпотиреоз, інсульт, атеросклероз, онкопатології, ВІЛ, панкреатит, депресію та діабет, тощо[107]. Новітні наукові праці вивчення селенорганічних сполук доводять, що статини разом із диселенідами спільно викликають фероптоз ракових клітин протокової аденокарциноми ПЗ. Отже Se, ще має унікальні біологічні та хімічні особливості, є важливим у регуляції фероптозу

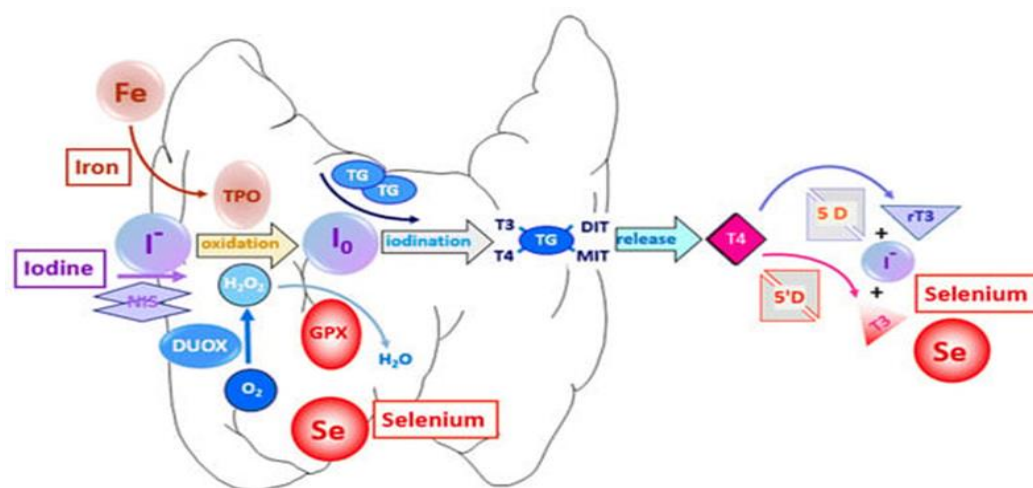
[108], а дибензилдиселенід є потужним прооксидантом і унікальним індуктором фероптозу як *in vitro*, так і *in vivo*[109].

Winther K.H. et al. виявили існування U-подібної кривої між рівнем селену та станом здоров'я організму[110,111]. Натомість, пацієнти з дефіцитом селену можуть отримувати користь від прийому додаткового селену, тоді як у людей з нормальним рівнем селену це може підвищити ризик розвитку певних захворювань[112]. Згідно з даними Mousa.R et al. форма селену в їжі впливає на його засвоєння людиною. Як правило, дієтичний селен існує у вигляді органічних сполук селену, селенату та селеніту, з біодоступністю 70–95%. Селеноамінокислоти часто мають вищу біодоступність, ніж неорганічний селен, а селен у рослинній їжі більш біодоступний, ніж у тваринній[113]. Тому дефіцит мікроелемента селену може спричинити ряд розладів.

Згідно з даними Фадєєнко Г.Д. та ін. у пацієнтів з ХП найчастіше зустрічається селенодефіцит, ніж у практично здорових осіб; головною причиною дефіциту селену при ХП є недостатність травних ферментів і нездатність організму адекватно засвоювати низку поживних речовин. Навіть при нормальному надходженні селену з їжею може виникнути порушення його рівня через неефективність функціонування механізмів утилізації або абсорбції селену[114]. При тривалій нестачі Se в організмі може виникати атрофію та дегенерація клітин ПЗ через посилення активності окиснювальних реакцій, спричинених активними формами кисню. Наявність селенопротеїнів у  $\beta$ -клітинах ПЗ забезпечує антиоксидантний захист цього органу. У тварин за нестачі Se спостерігається низький рівень інсуліну в сироватці крові та порушення секреції цього гормону, яке нормалізується при введенні в раціон селену та вітаміну E[115]. У проведеному експерименті, де тваринам штучно створено дефіцит Se, було виявлено уповільнення розвитку тканини ПЗ. Подальші спостереження над тваринами, на тлі дефіциту Se, виявили інфільтрацію ацинарної тканини ПЗ макрофагами та фібробластами. Це супроводжувалося зменшенням кількості зимогенних гранул та збільшенням активності лізосомальних ферментів у цитоплазмі ацинарних

клітин[116]. Зазначені спостереження дозволяють припустити, що недостатній рівень Se є одним із предикторів виникнення і прогресування ХП.

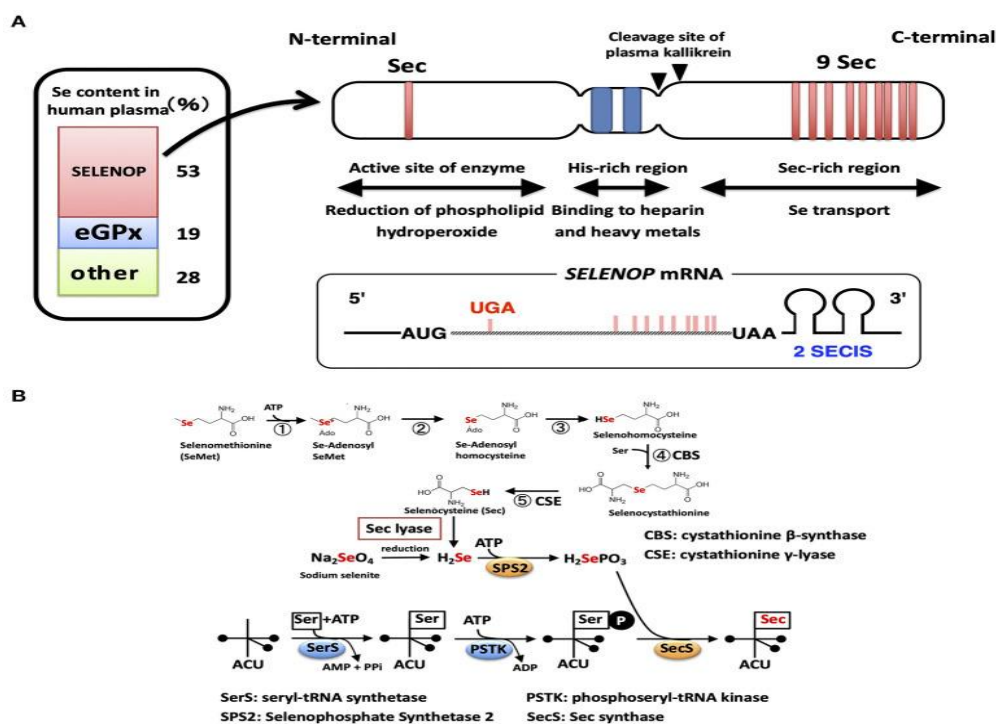
Сучасні дослідження вказують на роль йоду, Se та заліза в біосинтезі та активації гормонів ЩЗ[117]. Дефіцит мікроелементів та порушення чутливості до гормонів ЩЗ, включаючи генетичні дефекти в транспортуванні, метаболізмі та дії гормонів ЩЗ, описує розлади, які перешкоджають біологічній дії гормонів ЩЗ[118]. Мета-аналіз, здійснений на основі генетичних даних, підтвердив, що особи з високим генетичним ризиком мають у 2,5 рази більше ймовірності страждати від гіпотиреозу, ніж ті, у кого цей ризик низький[119].



**Рисунок 1.** Біосинтез та активація гормонів ЩЗ. NIS: Na<sup>+</sup>-Iodide-Symporter (поглинання йодиду); DUOX: подвійна оксидаза (утворення H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); ТПО: тиреопероксидаза (гемопротейн); ТГ: тиреоглобулін (білок синтезу і зберігання); GPX: глутатіонпероксидаза (антиоксидантний захист); DIO: дейодиназа (ТГ ін-/активація). [117]

Загалом у людини описано 25 генів селенопротеїнів, і більшість із цих генів кодують окисно-відновні ферменти[120]. Селенопротеїни розподілені в різних органах і тканинах, мають різні субстратні особливості та функції. Сімейства глутатіонпероксидази (ГП) і тіоредоксинредуктази беруть участь у системах антиоксидантного захисту клітин і підтримці внутрішньоклітинних окисно-відновних станів для підтримки життєздатності клітин. Глутатіонпероксидази (ГП) захищають ЩЗ від безперервного синтезу H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[121]. Метаболізм гормонів ЩЗ залежить від комбінованих дій трьох селенопротеїнів, відомих як йодтироніндейодинази 1-3. Дейодиназа 1 і дейодиназа 2 беруть участь у виробленні

активного гормону щитовидної залози трийодтироніну (ТЗ), тоді як дейодиназа 3 сприяє виробленню неактивних rТЗ і Т2[122]. Селенопротеїн Р людини є мономерним глікопротеїном, який містить 10 залишків селеноцистеїну (Sec), і це відрізняє його від інших селенопротеїнів[123]. Sec є єдиною природною амінокислотою, яка не має спорідненої аміноацил-тРНК-синтетази. Отже, Sec вимагає специфічного біосинтетичного шляху (рис.1). По-перше, під час каталізу серил-тРНК-синтетази (SerRS), селеноцистеїн-специфічна тРНК (тРНК<sup>Sec</sup>) зв'язується з Ser з утворенням Seryl-тРНК<sup>Sec</sup>, яка згодом перетворюється на Sec-тРНК<sup>Sec</sup> О-фосфосерил-тРНК<sup>Sec</sup> кіназою і селеноцистеїнсинтази. Sec-тРНК<sup>Sec</sup> може зв'язуватися з білком 2, який специфічно розпізнає стоп-кодон UGA[124]. Цей процес вимагає участі елемента послідовності вставки Sec (SECIS) у 3'-нетрансльованій області мРНК для декодування кодону UGA як Sec[125,126]. Під час взаємодії SECIS і SBP2, Sec доставляється до рибосоми і котрансляційно вставляється в зароджувані поліпептидні ланцюги, як наслідок відбувається синтез селенопротеїну Р[127].



**Рисунок 1.2** Структура шляху синтезу SELENOP і селеноцистеїну. **(А)** Доменна структура SELENOP людини. Вміст Se, оцінений за SELENOP- та eGPx-дефіцитною плазмою людини, показано на лівій панелі. **(В)** Шлях синтезу селеноцистеїну. SeMet перетворюється на Sec за допомогою Met-

метаболізуючих ферментів без розрізнення Met. Неорганічний Se утворюється за допомогою Sec-ліази і використовується для синтезу Sec. [128]

Концентрація Se в печінці відображає рівень всмоктування в кишечнику. Після синтезу селенопротеїн Р потрапляє в кров і постачає Se до інших тканин і органів (рис.1.3) [129,130]. Отже, селенопротеїн Р транспортний білок Se, становить приблизно половину загальної концентрації Se в плазмі крові людини і може зв'язуватися зі специфічними рецепторами на клітинних мембранах для доставки Se в інші клітини[131,132]. Результати 40-тижневого плацебо-контрольованого подвійного сліпого дослідження добавок селенометіоніну у людей з дефіцитом селену, вказують на те, що концентрація селенопротеїну Р є найкращим дослідженим біомаркером плазми для оцінки оптимальної експресії всіх селенопротеїнів, оскільки її оптимізація вимагає більшого споживання селену, ніж активність ГП. На основі споживання селену, необхідного для оптимізації SEPP1 з коригуванням маси тіла та індивідуальних варіацій, вважається, що доза 75 мікрограм Se/день у вигляді селенометіоніну забезпечує повну експресію селенопротеїнів у жителів США[133].

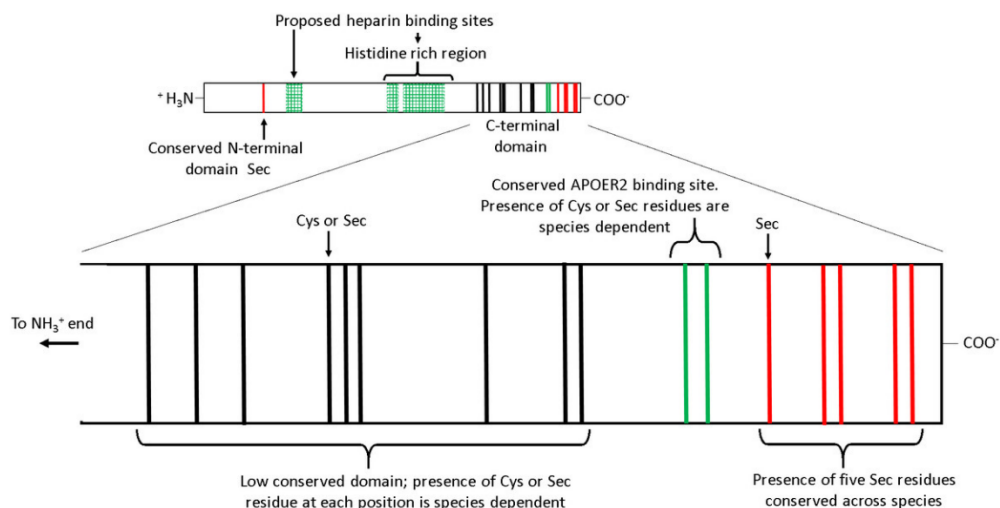


Рис.1.4. Сайти зв'язування рецепторів і залишки селеноцистеїну (Sec) селенопротеїну Р хребетних. [134]

ЩЗ містить одну з найвищих концентрацій Se серед органів тіла, і цікаво, що навіть при дефіциті селену концентрація Se в ЩЗ залишається високою[135]. Leiter.O вважає, що селенопротеїн Р є найважливішим для підтримки рівня Se в

мозку. На відміну від інших селенопротеїнів, які несуть окремі селеноцистеїни, селенопротеїн Р несе 10, один у своєму N-кінцевому домені з окисно-відновною активністю та дев'ять у своєму C-кінцевому домені, які постачають мозок Se через його рецепторний білок 8, пов'язаний з рецептором ліпопротеїнів низької щільності на гематоенцефалічному бар'єрі[136]. Селенопротеїн Р також має окисно-відновні властивості та пов'язаний із захистом функції ендотелію. Зниження рівня селенопротеїну Р спричиняє різні дисфункції, пов'язані з окислювальним стресом[137]. Під час дослідження рівня Se, селенопротеїну Р та оксидативного стресу у пацієнтів із SARS-CoV-2 під час хвороби та одужання було доведено, що у разі тяжкого перебігу хвороби у пацієнтів значно знижена концентрація Se, селенопротеїну Р та вищий рівень окисного стресу, що, у свою чергу, підтверджує більш інтенсивне утворення вільних радикалів в організмі[138]. Селенопротеїн Р зв'язує гепарин і бере участь в інсулінорезистентності[139]. Питання інсулінорезистентності досить дискусійне, тому що згідно з деякими науковими роботами, рівень селенопротеїну Р підвищується у пацієнтів з діабетом 2 типу, а надлишок селенопротеїну Р посилює метаболізм глюкози та сприяє діабету 2 типу, а підвищені рівні селенопротеїну Р порушують функцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози та пригнічують секрецію інсуліну[140,141,142]. Jacobs E. et al. не відмічають суттєвого несприятливого впливу щоденного прийому добавок Se (200 мкг/день) на функцію  $\beta$ -клітин або чутливість до інсуліну як пояснення зв'язків між Se та цукровим діабетом 2 типу [143]. Натомість, Harmon, J. та Guo, S. Наголошують на тому, що прийом селену посилює експресію селенопротеїну Р та активність ГП. Базуючись на антиоксидантному ефекті селену, регуляція ГП може зменшити внутрішньоклітинне виробництво  $H_2O_2$  і пригнічувати запалення острівців і окислювальний стрес, тим самим відіграючи захисну роль в острівцевих  $\beta$ -клітинах[144,145]. Результати наукових праць Li S та Zhao Q показали, що дефіцит Se спричиняє зниження концентрації інсуліну та глюкагону в сироватці крові та Se в ПЗ. Як наслідок зменшується кількість острівців і клітин у локальних острівцях та індукується апоптоз ПЗ. Дефіцит Se призводить до окисно-відновного дисбалансу зі

збільшенням вмісту вільних радикалів і зниженням активності антиоксидантних ферментів[146]. Se також є міметиком інсуліну та має протидіабетичні властивості на моделях мишей (Stapleton, 2000).

Споживання Se через їжу, медичні препарати або харчові добавки вважається ключовим фактором, що впливає на рівень Se в організмі. Однак інші фактори також мають значення для визначення статусу Se, зокрема стать, вік, період менопаузи, індекс маси тіла, паління цигарок, наявність коморбідних захворювань, а також генотип[147,148]. Ген SEPP1 розташований на 5 хромосомі і кодує синтез білку селенопротеїну Р. Генетичні варіації SEPP1 пов'язані з кількома метаболічними фенотипами. Повідомлялося, що два одонуклеотидні поліморфізми у SEPP1 мають наслідки на рівні та/або функції білка. Дані літератури вказують на те, що вивчені одонуклеотидні поліморфізми SEPP1 мають функціональний ефект: rs3877899 G>A (Ala234Thr) в екзоні 5 і rs7579G>A, який змінює гуанін (G) на аденін (A). Поліморфізм rs7579 є одонуклеотидною варіацією, позиція chr 5: 42800706, C > T, частота другорядного алеля T = 0,281. Його наслідком є 3'-UTR варіант. Три прості нетрансльовані ділянки (3'-UTR) — це ділянка інформаційної матричної РНК, яка слідує безпосередньо за кодоном термінації трансляції. 3'-UTR містить регуляторні ділянки, які посттранскрипційно впливають на експресію генів і відповідають за синтез селенопротеїну Р[149,150]. Обидва ці варіанти впливають на співвідношення двох ізоформ білка; алелі rs3877899G і rs7579A сприяють виробленню ізоформи 60 кДа, тоді як алелі rs3877899A і rs7579G - виробленню ізоформи 50 кДа. Дані поліморфізми також впливають на біодоступність Se для синтезу всіх інших селенопротеїнів, які беруть участь у регуляції поза- та внутрішньоклітинного окисно-відновного середовища та захисту від стресу ендоплазматичного ретикулуму, впливаючи на статус Se в організмі, ефективність добавок та постачання Se до цільових тканин[151]. Минулі генетичні дослідження виявили значний зв'язок між локусом у хромосомі 5q і концентрацією Se в еритроцитах [152] та нігтях[153]. Було також показано, що поліморфізми SEPP1 rs3877899 і rs7579, цитозольна глутатіонпероксидаза rs1050450

і фосфоліпідна глутатіонпероксидаза rs713041 впливають на концентрацію селену та селенопротеїну в плазмі та активність селенопротеїну у відповідь на прийом добавок Se[154,155]. Минулі дослідження також доводять, що кодуєчий однонуклеотидний поліморфізм rs3877899 (Ala234Thr) впливає на рівні Se в плазмі, а також на рівні SeP у плазмі як у європейських американців, так і в жителів Південної Азії. Було також показано, що поліморфізм rs7579 впливає на реакцію селенопротеїну P на добавки Se в тих самих популяціях. Обидва ці варіанти також вплинули на частку двох ізоформ SeP (~ 60 і ~ 50 кДа) у чоловіків і жінок, які приймали добавки селену (Se). Згідно даних наукових праць Thomson C. et al. встановили, що функціональний варіант, який знаходиться в області 3'-UTR гена SEPP1 поліморфізм rs7579, може впливати на відповідь організму на добавки бразильського горіха. Цей горіх відомий як найбільше природне джерело Se[156]. Поліморфізм rs7579 впливає на рівень експресії мРНК та рівень селенопротеїну P у плазмі крові, при цьому експресія мРНК та рівень селенопротеїну P у плазмі значно нижчі у носіїв генотипу rs7579 CC порівняно з носіями алелі T[157]. Попередні результати також показали, що зміни рівня холестерину відбуваються значно активніше серед носіїв генотипу rs7579 GG, ніж серед носіїв алелі T, як реакція на прийом добавок бразильського горіха. Дослідження включало 130 здорових добровольців, відібраних в Університеті Сан-Паулу, Бразилія. Вони отримували по одному горіху на день протягом 8 тижнів, а потім 8 тижнів без прийому добавок. Концентрація загального холестерину та рівні глюкози натще знизилися після 8 тижнів прийому добавок ( $p < 0,05$ ), а rs7579 асоціювався з концентраціями холестерину, які були значно нижчими для осіб із генотипом GG ( $p = 0,053$ )[158]. Zhou L. et al. доводить взаємозв'язок між концентрацією Se в плазмі та ліпідним обміном оцінюючи різні генотипи rs7579. Було проведено проспективне когортне дослідження 1621 особи для вивчення зв'язку між початковим рівнем Se в плазмі та 3-річними змінами ліпідів, а також взаємодії між Se у плазмі та поліморфізмом rs7579 на зміни ліпідів. Результати свідчать про те, що Se у плазмі пов'язаний із 3-річними змінами ліпідів у

різних генотипах rs7579, а більш високий рівень Se в плазмі пов'язаний із несприятливими змінами ліпідів серед носіїв генотипу rs7579 CC, але не серед носіїв алелі T.Ці висновки попереджають про широке використання збагачених селеном харчових продуктів або селенових добавок, особливо серед окремих досліджуваних популяцій, таких як носії генотипу rs7579 CC[159]. Варто зазначити, що індекс маси тіла(IMT) також може впливати на метаболізм Se, оскільки люди з ожирінням і генотипом GG більш сприйнятливі до добавок Se[160].

Steinbrenner H.et al. порівняли експресію генів SEPP1 та GPx1 мРНК у печінці, нирках та ПЗ, взятих у щурів, яких годували стандартною дієтою з достатньою кількістю Se. Експресія генів обох селенопротеїнів була в такому порядку: печінка > нирки > ПЗ. У ПЗ SEPP1 експресувався відносно вище, ніж GPx1. Рівень мРНК SEPP1 у ПЗ щурів становили 58%, тоді як рівень мРНК GPx1 ПЗ становив лише 22% від значень у печінці. Застосування сполук Se значно посилювало експресію гена SEPP1. Селенопротеїн Р в клітинах ПЗ може брати участь у захисті компонентів плазматичної мембрани від окисного пошкодження, оскільки містить до десяти атомів Se, він також може служити клітинним пулом Se, який забезпечує Se для біосинтезу селеноферментів, таких як ГП[161]. Згідно з дослідженнями Liang Y. et al. на рівні експресії деяких селенопротеїнів також впливає ступінь споживання Se [162].

Також експресія SEPP1 змінюється при наявності різних патологічних станів, а відсутність патології сприяє найвищому рівню експресії SEPP1. Під час дослідження Mao J. et al. були отримані результати, що статус рівня селену не був пов'язаний із поліморфізмом SEPP1 rs7579, натомість SEPP1 rs3877899, краще здатні підтримувати рівень селену під час вагітності[163]. У дослідженні Moriguchi L.et al. експресія мРНК SEPP була значно нижчою у суб'єктів із генотипом rs7579 GG до та після лікування, отже, між індивідуальними відмінностями в гомеостазі Se після споживання бразильського горіха, підкреслює важливість генетичної мінливості у відповідь на споживання Se для підтримки здоров'я та профілактики захворювань[164]. Наукові дослідження показують, що концентрація біомаркерів

статусу Se значно зросла після 4 і 8 тижнів прийому добавок Se. Se в плазмі асоціювався з rs7579, а селенопротеїн P — з Se в плазмі на початковому рівні. Експресія мРНК SEPP1 була значно нижчою у суб'єктів із генотипом GG за rs7579 до та після прийому добавки[165]. Важливо також відзначити, що численні варіанти в генах селенопротеїнів і в генах інших антиоксидантних ферментів можуть діяти синергетично, щоб генерувати різну реакцію «вниз за течією»; в результаті ефекти певного одонуклеотидного поліморфізму можуть генерувати зміни в інших генах[166]. Отже, вивчення поліморфізму гена SEPP1 є дуже актуальним та набуває вагомого значення для сучасної медичної науки, з метою запобігання дефіцитних станів в організмів та формування ефективних терапевтичних схем лікування поліморбідних патологій.

### 1.3. Можливості застосування селену з метою корекції дефіцитних станів

Селен має кілька хімічних похідних, таких як селенометіонін, селеноцистеїн, селенат і селеніт. Це основні джерела дієтичного селену, з яких найбільш широко споживаним є селенометіонін. Основне введення добавок селену відбувається через їжу. Рівень селену в кожній дієті залежить від рівня поглинання рослинами. Гіперакумуляторні рослини містять більшу кількість концентрації селену і навпаки. Продукти, які є основними джерелами селену, включають крупи, хліб, пшоно, пшеницю, горіхи, м'ясо, яйця тощо. Встановлено, що гриби, бразильські горіхи та брокколи мають більшу кількість накопичення селену. Овочі містять більшу кількість селенометіоніну, селенату та селеніту, ніж селеноцистеїну. Селенометіонін є основним джерелом селену для людей і тварин. Селенометіонін синтезується рослинами в максимальній концентрації. Згідно з даними деяких наукових робіт Se міститься в горіхах, молочних продуктах і зернових. Ці продукти можуть забезпечити достатню кількість селену для здоров'я. Добавки селену не рекомендуються[167]. У дієтичних рекомендаціях на 2020-2025 роки для американців зазначено, що «оскільки продукти містять низку поживних речовин та інших компонентів, які мають користь для здоров'я, потреби в

харчуванні слід задовольняти в першу чергу за допомогою їжі. У деяких випадках збагачена їжа та дієтичні добавки є корисними, коли інакше неможливо задовольнити потреби в одній або кількох поживних речовинах (наприклад, під час певних життєвих етапів, таких як вагітність)»[168]. Але через недостатній вміст Se в ґрунті людям іноді необхідно приймати добавки селену. Селен є чудовим поживним мікроелементом, який надходить із харчових джерел, таких як горіхи, хліб, крупи, м'ясо, риба, молоко та молочні продукти. Ці добавки діють як антиоксиданти завдяки своїй активності поглинання радикалів і зменшують окисне пошкодження різних внутрішніх органів. Селен є важливим мікроелементом для людського організму, який особливо надходить через харчові добавки. В даний час рекомендована дієтична норма селену для дорослих становить 55 мкг (0,7 мкмоль)/день. Рівні вживання селену та рекомендовані нормативні значення у світі значно різняться між собою. Наприклад, американські дієтичні норми (RDA) рекомендують уживання селену до 55 мкг/добу. Проте, за британськими рекомендаціями (RNI) для дорослих чоловіків цільове споживання становить 75 мкг/добу, а для жінок – 60 мкг/добу. Варто відзначити, що значна частка європейської популяції не отримує достатньої кількості селену. За даними останнього британського Національного дослідження дієти та харчування (2014-2016), 47% жінок і 25% чоловіків не досягають навіть нижнього референтного рівня споживання – 40 мкг/добу. Рівні вживання селену варіюють залежно від кількості та якості збагачених селеном продуктів харчування в дієті, як от морепродукти, м'ясо та птиця[169].

Слід підкреслити, ефект Se залежить від багатьох факторів, таких як його хімічна форма, так і застосована доза та експериментальна модель, але для отримання найкращих результатів варто дотримуватися заходів безпеки, щоб уникнути токсичності самого Se [170]. Надмірне споживання селену може бути токсичним і призвести до селенозу. Дослідження, проведене в Китаї, показало, що найнижчий рівень шкідливого впливу, який спостерігався для токсичності Se, становив 900-1000 мкг/день[171]. Клінічні ознаки токсичності Se в основному

включають ламке волосся та випадання нігтів, шлунково-кишкові розлади, висип, рахіт та неврологічні розлади[172]. Отже, базовий статус Se є визначальним елементом для оцінки потреб у добавках Se. Вимірювання Se в сироватці крові слід проводити у пацієнтів до, під час і після прийому добавки Se, щоб оцінити статус Se в організмі[173].

Важливий момент - достатня кількість вітаміну E покращує здатність організму використовувати та засвоювати Se[174]. Минулі дослідження показують, що у пацієнтів із залізодефіцитною анемією часто спостерігається зниження активності ГП. У цьому випадку залізо слід додавати разом із Se, щоб своєчасно відновити його активність до нормального рівня[175]. Рівень амінокислот, що містять тіамін, впливає на синтез глутатіону, який має безпосереднє значення для організму. При недостатньому споживанні цих амінокислот, особливо серед вегетаріанців, спостерігається зниження рівня як амінокислот, так і селену в організмі. Варто враховувати порушення кишкового бар'єру - деякі кишкові бактерії, такі як *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, сприяють поглинанню Se, але їх кількість може зменшуватись при аутоімунних захворюваннях щитовидної залози. Такі бактерії, як *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Clostridium difficile* та певні види *Salmonella*, можуть взаємодіяти з Se, роблячи його менш доступним для організму через власні ферменти або перетворення його у нерозчинну форму[176].

Зв'язок між Se та захворюваннями щитовидної залози та ПЗ потребує додаткового вивчення, низький рівень Se вважається одним з факторів ризику для цих захворювань, і прийом Se може бути корисним для їх лікування. Однак даних щодо розвитку та прогресування ХП та гіпотиреозу недостатньо, визначення ролі цих систем при коморбідному перебігу даних нозологій є актуальним питанням сьогодення.

## РОЗДІЛ 2

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Для виконання завдань, які були поставлені у роботі наукова дисертаційна робота виконувалася з 2014 по 2022 роки на кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету. Дисертаційна робота була виконана відповідно до плану комплексної науково-дослідної роботи за такими темами: «Генетичні, метаболічні аспекти запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (номер державної реєстрації 0112U003546, терміни виконання: 2012 – 2016 рр.); «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних та метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер державної реєстрації 0117U002353, терміни виконання: 2017–2021 рр.); «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (номер державної реєстрації 0122U002209, терміни виконання: 2022–2026 рр.). Здобувачка брала участь у виконанні зазначених науково-дослідних тем як співвиконавиця. Матеріали дисертаційної роботи щодо обстеження, проведення лабораторних та наукових досліджень і лікування хворих відповідають вимогам норм біоетики.

Дослідження відбувалося згідно з нормами Європейської конвенції з прав людини та біомедицини, принципами GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1996), GLP (Good laboratory practice, Належна лабораторна практика), Міжнародні етичні рекомендації щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям, за участю людей розроблені Радою міжнародних організацій медичних наук CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) у співпраці з Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), EUC № 609, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації ("Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження", редакція від 01.10.2008), Накази МОЗ України № 66 від

13.02.2006 р. та №281 від 01.11.2000 р.. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта були затверджені комісією з питань біомедичної етики БДМУ (м.Чернівці).

Діагностика та лікування ХП проводили згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 638 від 10.09.2014р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті», діагноз гіпотиреозу був виставлений згідно з клінічними рекомендаціями щодо діагностики гіпотиреозу Європейської тиреоїдної асоціації (2015), Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американської тиреоїдної асоціації (2012), сучасних галузевих стандартів і настанов, протоколів і рекомендацій: національного Уніфікованого клінічного Протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит» (2023 р) [177], національної Клінічної Настанови, заснованої на доказах, «Хронічний панкреатит» (2023 р) [178], рекомендацій міжнародного консенсусу з хронічного панкреатиту у співробітництві з Міжнародною Асоціацією панкреатологів, Американською панкреатичною Асоціацією, Японським товариством підшлункової залози, Робочою групою Pancreas Fest та Європейським панкреатичним клубом 2018-2022 рр [Gardner TB, Oland GL, Whitcomb DC, Shimosegawa].

Лікування супутнього гіпотиреозу у хворих на ХП проводили згідно з клінічними практичними рекомендаціями Європейської тиреоїдної асоціації з лікування захворювань щитовидної залози 2023 року та низки світових організацій [Bogumila, Durante, Ku EJ]. Також керувались окремими положеннями вітчизняної Клінічної Настанови, заснованої на доказах, «Вроджений гіпотиреоз» (2023 р) [179] та рекомендаціями NICE (National Institute for Health and Care Excellence) "Thyroid disease: assessment and management" 2019 року, оновленими в 2023 році [180], клінічною настановою DUODECIM "Гіпотиреоз" [181].

Обстежено 98 пацієнтів з діагнозом ХП та ХП, поєднаний із гіпотиреозом в стадії загострення та ремісії, групу контролю склали 30 практично здорових

осіб. Усі пацієнти, що брали участь у дослідженні, перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та в ендокринологічному відділенні ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр».

Критерії включення пацієнтів у дослідження були: на основі даних анамнезу, клінічної картини та інструментальних методів дослідження, керуючись наказом МОЗ України № 638 підтвердження даних за ХП (больова форма у фазі помірного загострення, середньої важкості), вік пацієнтів старше 18 років, та гіпотиреоз (первинний, маніфестний гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит); згода пацієнта дати на проведення наукового дослідження.

Критерії виключення пацієнтів: пацієнти з ускладненим перебігом ХП; аутоімунний панкреатит; кістозний фіброз; пацієнти з аутоімунним гепатитом, вірусним гепатитом, цирозом печінки (потрійне зростання над нормою рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази); наявність виразок в будь-якому відділі травного тракту; цукровий діабет (ЦД); хронічні захворювання нирок (ХХН) з оціненим зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)  $<60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>); злоякісні новоутворення будь-якої локалізації; інфекційні захворювання будь-якої локалізації або в період нестійкої ремісії; загострені системні захворювання сполучної тканини або в період нестійкої ремісії; менше 3 місяців після гострих порушень місцевого кровообігу (гострий коронарний синдром, інсульт) або загострення ішемічної хвороби серця; бронхіальна астма; хронічне обструктивне захворювання легень III-IV стадії зі значенням ризику C або D (GOLD 2021); прийом пероральних кортикостероїдів або контрацептивів або будь-якої замісної гормональної терапії; вагітність або лактація; вік до 18 років; алкогольна/наркотична залежність; психічні розлади.

Протокол наукового дослідження включав такі етапи: перевірка відповідності пацієнтів критеріям включення та виключення під час скринінгу, здійснення клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень, залежно від обраного методу терапії розподіл пацієнтів на групи та здійснення лікування пацієнтів

тривалістю 3 місяці, повторний аналіз скринінгових показників, оцінка якості життя пацієнтів перед початком лікування та через 3 місяці після його завершення.

Оцінюючи дані анамнезу хвороби, оцінюючи скарги та дані об'єктивного огляду пацієнтів, показники лабораторних та інструментальних методів дослідження всіх пацієнтів було поділено на 2 групи:

I група - 48 хворих на ХП в стадії загострення;

II група – 50 хворих на ХП, поєднаний із гіпотиреозом.

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) репрезентативних за віком і статтю.

Поділ на групи за віком всіх пацієнтів здійснено згідно вікової класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я: 25-44 років – молодий вік (n=6); 44-60 років – середній вік (n= 46) ; 60-75 років – похилий вік (n= 34); 75-90 років – старечий вік (n= 12); Особи, які досягли 90 років – довгожителі.

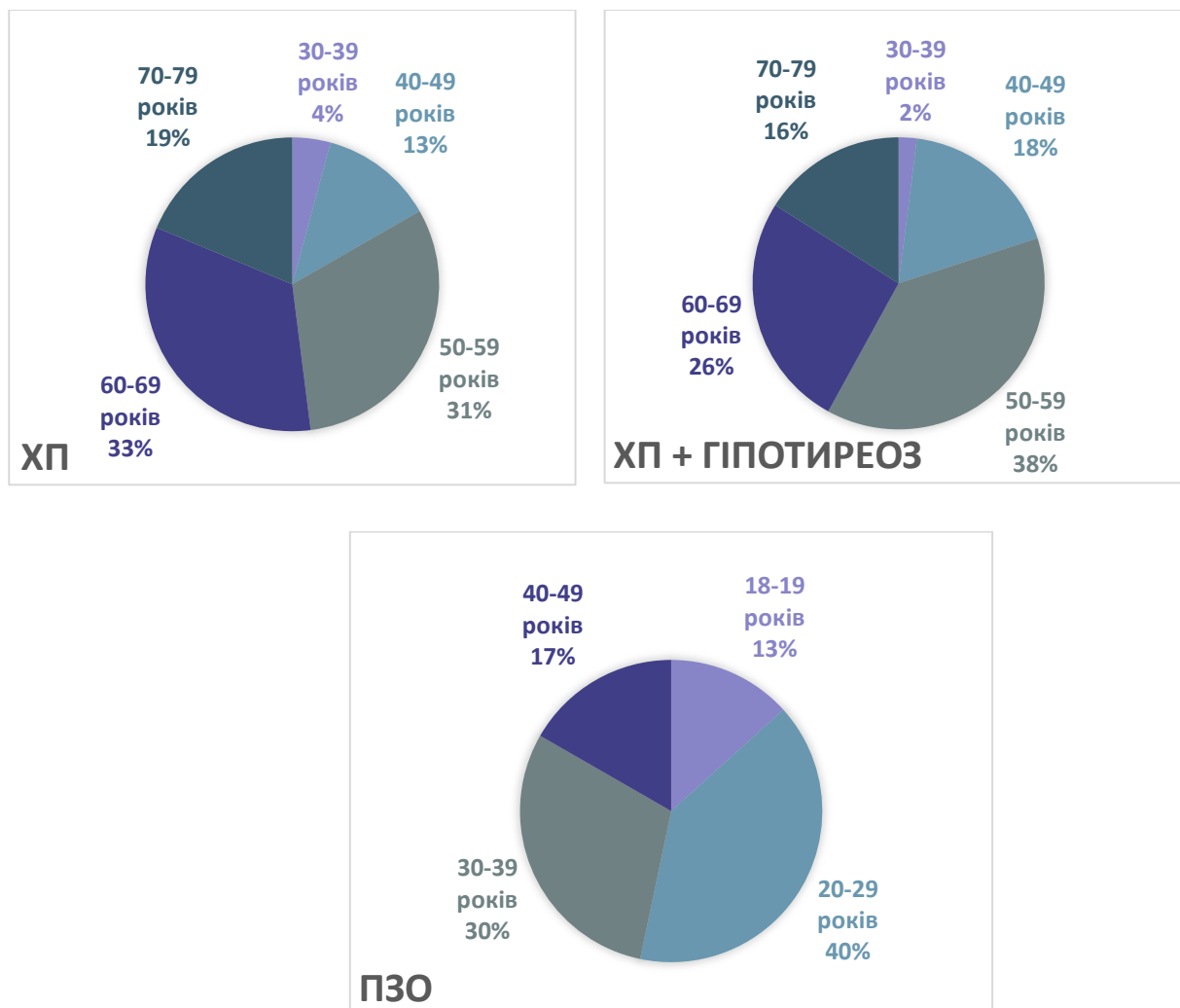
Вік пацієнтів коливається від 32 до 79 років (табл.2.1). Середній вік становив  $59,89 \pm 0,81$  роки. (табл 2.1)

Таблиця 2.1 Групи пацієнтів та ПЗО за віком

| Групи дослідження    | Вік пацієнтів (років) |         |         |          |           |           |          |
|----------------------|-----------------------|---------|---------|----------|-----------|-----------|----------|
|                      | 18-19                 | 20-29   | 30-39   | 40-49    | 50-59     | 60-69     | 70-79    |
| ХП (n=48)            | -                     | -       | 2(4,2%) | 6(12,5%) | 15(31,3%) | 16(33,3%) | 9(18,7%) |
| ХП+гіпотиреоз (n=50) | -                     | -       | 1(2%)   | 9(18%)   | 19(38%)   | 13(26%)   | 8(16%)   |
| ПЗО(n=30)            | 4(13,3%)              | 12(40%) | 9(30%)  | 5(16,7%) | -         | -         | -        |

Розподіл пацієнтів залежно від статі в кожній групі - I група – 22 чоловіки (45,8 %) і 26 жінок (54,2 %), II група – 18 чоловіків (36 %) і 32 жінок(64 %), група контролю – 12 чоловіків (40 %) та 18 жінок (60 %).

Рис. 2.1 Групи пацієнтів та ПЗО за віком



Варто зазначити, що тривалість хвороби у пацієнтів обох груп була різною. Найбільшу кількість пацієнтів, щодо тривалості захворювання, становили пацієнти із ХП тривалістю більше 12 років (у I групі 45,8% та 52% у II групі), від 6 до 12 років (29,2% та 28% відповідно), до 6 років (25% та 20% відповідно)(табл.2.2). Можна припустити, що тривалість хвороби на ХП впливає на ймовірність виникнення захворювань щитовидної залози зростає.

Таблиця 2.2 Групи пацієнтів за тривалістю хвороби

| Групи дослідження | Тривалість хвороби |                   |                 |
|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|
|                   | До 6 років         | Від 6 до 12 років | Більше 12 років |
| I група (n=48) ХП | 12(25%)            | 14(29,2%)         | 22(45,8%)       |
| II група (n=50)   | 10(20%)            | 14(28%)           | 26(52%)         |

|                 |  |  |  |
|-----------------|--|--|--|
| ХП + гіпотиреоз |  |  |  |
|-----------------|--|--|--|

Під час об'єктивного огляду пацієнтів відмічалися наявність по краях відбитків зубів у 69 (70,4%) пацієнтів та білого нальоту на язиці у 73 (74,5%) пацієнтів обох груп. Набряки під очима у 19 (20%) пацієнтів та на нижніх кінцівках у 31 (31,6%) пацієнта.

Аналіз клінічної картини показав перевагу симптомів астеничного, больового та диспепсичного синдромів, і, як наслідок появу ознак нутритивного дефіциту.

Серед астеничних розладів, переважна більшість пацієнтів скаржилися на загальну слабкість 72 (73%), відчуття виснаження і втоми 54 (55%), поганий настрій 58 (59%), порушення сну 50 (51%), дратівливість 47(48%) і окремі ознаки депресивно-тривожних 38(39%). Прояви скарг є достовірно вищими у пацієнтів II групи при перебігу ХП, поєднаним із гіпотиреозом - виражені ознаки нутритивного дефіциту (нестачі вітамінів, мікро- і макроелементів у тч браку Se, цинку, заліза, фосфорно-кальцієво-магнієвого дисбалансу, тощо) ламкість нігтів і випадіння волосся, біль у м'язах і/чи суглобах, біль у спині. ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2.3 Клінічні симптоми астеничного синдрому у досліджуваних пацієнтів

| Скарги пацієнтів           | Кількість пацієнтів на ХП | Кількість пацієнтів на ХП та гіпотиреоз |
|----------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|
| Загальна слабкість         | 33                        | 39                                      |
| Виснаження                 | 23                        | 31                                      |
| Втома                      | 19                        | 48                                      |
| Поганий настрій            | 25                        | 33                                      |
| Порушення сну              | 23                        | 27                                      |
| Дратівливість              | 18                        | 29                                      |
| Депресивно-тривожні ознаки | 16                        | 22                                      |

Больовий синдром характеризується наявністю тупого, ниючого болю, який виникає після вживання їжі (орієнтовно через 40 хвилин) в епігастральній ділянці, лівому та правому підребер'ях з іррадіацією в спину, з тенденцією до зменшення інтенсивності при нахилі тулуба вперед та вимушеному сидячому або у колінно-ліктьовому положенні. У виникненні больової симптоматики 95 (96,9 %) досліджуваних відмічали зв'язок саме з вживанням їжі та прийомом алкоголю. 61 (62,2 %) відзначали появу симптоматики на тлі емоційного переживання та хвилювання. При об'єктивному обстеженні виявлений білючість та чутливість в черевній порожнині в лівому підребер'ї у 64 (65%) пацієнтів. Під час проведення класичної глибокої пальпації живота за Образцовим-Стражеско, біль в лівому підребер'ї відмічалася у 97 (98%) пацієнтів, болючість в зоні Шофара спостерігалась у 31 (64,6%) пацієнта I групи та 39 (78%) пацієнтів II групи, в зоні Губергріца-Скульського – у 10 (21%) пацієнтів I групи, у 16 (33%) пацієнтів II групи. В I групі біль в точці Дежардена виявили у 25 (53 %) хворих; в II групі в болючість в точці Мейо-Робсона у 19 (38%) хворих.

Прояви диспепсичного синдрому спостерігалися у вигляді метеоризму у 85 (86,7 %) пацієнтів, відрижки - у 32 (31,6%) пацієнтів, відчуття нудоти 16 (16,3%), порушення випорожнень у вигляді проносу 38 (38,7%), закріпів - у 17 (17,3%), чергування закріпів і проносу – у 14 (14,3%) хворих)

Таблиця 2.4 Клінічні симптоми диспепсичного синдрому у досліджуваних пацієнтів

| Скарги пацієнтів              | Кількість пацієнтів<br>хворих на ХП | Кількість пацієнтів<br>хворих на ХП та<br>гіпотиреоз |
|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Метеоризм                     | 41                                  | 44                                                   |
| Відрижка                      | 19                                  | 13                                                   |
| Нудота                        | 9                                   | 7                                                    |
| Пронос                        | 23                                  | 15                                                   |
| Закреп                        | 4                                   | 13                                                   |
| Чергування закрепу та проносу | 5                                   | 9                                                    |

Для визначення порушення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (ЗСНПЗ) досліджували концентрацію фекальної еластази-1 в калі. Рівень фекальної еластази-1 у пацієнтів з ХП були в межах норми у 18 % хворих, легку панкреатичну недостатність спостерігали у 23 % хворих, помірну панкреатичну недостатність відмічали у 37 % пацієнтів, важку панкреатичну недостатність – у 22 % хворих. Аналізуючи дослідження фекальної панкреатичної еластази-1 у пацієнтів з поєднаною патологією показали, що 42 % мали легку форму ЗСН ПЗ, 30 % - помірну ЗСНПЗ і 28 % страждали від важкої ЗСНПЗ.

## 2.2 Методи дослідження

Досліджуваним пацієнтам здійснювали обстеження, що включало: аналіз скарг пацієнтів, збір анамнезу хвороби та життя, аналіз документів, щодо проходження лікування та методів дослідження у інших лікувальних закладах), вимірювання антропометричних даних (зросту, ваги), визначення температури тіла, вимірювання артеріального тиску (сistolічний артеріальний тиск (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ)), визначення частоти пульсу. Застосування інструментальних методів дослідження - рентгенологічне обстеження, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини та щитоподібної залози.

Всі дослідження виконували на базах наукової лабораторії та лабораторії кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету (БДМУ), науковій лабораторії БДМУ (свідоцтво про технічну компетентність №071/20), ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецький ендокринологічний центр» німецько-українській лабораторії «Букінтермед». Генетичні дослідження проводилися в державному закладі «Референс центр з молекулярної діагностики МОЗ України) м.Київ Ліцензія МОЗ України № 638183 від 05.02.2015р.

Проводилося антропометричне обстеження, під час якого виміряли зріст у метрах та масу тіла у кілограмах, з подальшим обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле. Нормальним вважали ІМТ в діапазоні 20-24,9 кг/м<sup>2</sup> нормальним, від 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> - показник надлишкової ваги, а значення ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup> оцінювали як ожиріння. Ожиріння поділяли на ступені: I ступінь - від 30,0 до 34,9 кг/м<sup>2</sup>, II ступінь - від 35,0 до 39,9 кг/м<sup>2</sup>, III ступінь - 40 кг/м<sup>2</sup> і більше. Для визначення абдомінального типу ожиріння вимірювали обвід талії (ОТ), який більш вірогідно корелює з кількістю вісцерального жиру. Обхвд талії визначали у стоячому положенні на середині відстані між нижнім краєм грудної клітки та верхнім краєм кістки сідниці по середньоаксилярній лінії. Абдомінальним ожирінням вважали, якщо обвід талії становив від 95 см або більше для чоловіків і від 80 см або більше для жінок.

Кожному пацієнту досліджували загальний аналіз крові з визначенням швидкості зсідання еритроцитів, біохімічний аналіз крові, прискорену реакцію на сифіліс, загальний аналіз сечі, електрокардіографію, флюорографію органів грудної клітки, аналіз калу на яйця гельмінтів.

Кров для визначення біохімічних показників було взято з ліктьової вени вранці натще в об'ємі 20 мл, після голодування тривалістю від 12 до 15 годин в день госпіталізації до лікарні та після закінчення лікування. Кожному досліджуваному пацієнту перед та після лікування проводився загальний аналіз

крові, біохімічний аналіз крові, фекальної еластази-1, загальний аналіз сечі, визначення рівня гормонів щитоподібної залози ТТГ та Т4 (вільний).

Вміст глюкози в плазмі венозної крові вимірювали за допомогою глюкозооксидазного методу, використовуючи стандартні набори реактивів від НПП "Філісіт Діагностика" (Україна), згідно інструкції виробника.

Вміст загального холестеролу (ЗХС), холестерол ліпопротеїди високої щільності (ХС ЛПВЩ) та триацилгліцеролів (ТГ) у крові визначали за допомогою діагностичних стандартних наборів від компанії "PZ Cormay S.A." (Польща). Для більш точного оцінювання сприятливих і несприятливих поєднань різних показників ліпідного профілю щодо ризику розвитку атеросклерозу використовували індекс атерогенності за формулою А.М. Клімова. Індекс атерогенності (ІА) =  $(\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$ .

Функціональний стан ендотелію оцінювали на основі вмісту стабільних метаболітів монооксиду азоту (нітритів/нітратів) в крові. Вміст стабільних метаболітів NO (нітритів/нітратів) в крові визначали за методом, описаним у роботі L.C. Green та ін. (1982). Метод визначення вмісту кінцевих стабільних метаболітів монооксиду нітрогену в крові базується на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх за реакцією з реактивом Гріса. Оптичну щільність вимірюють на спектрофотометрі СФ-46 (ФЕК) при довжині хвилі 540 нм. Розрахунок кількості нітритів здійснюється за калібрувальним графіком, побудованим за нітритом азоту.

Оцінювали активність  $\alpha$ -амілази в крові (за методом Караєва). Нормальними вважалися такі значення: для  $\alpha$ -амілази в крові – від 12,0 до 32,0 мг/(год×мл). Визначення проводилися відповідно до загальноприйнятих клінічних методик. Принцип методу -  $\alpha$ -амілаза розщеплює крохмаль по з утворенням продуктів, які не дають кольорової реакції з йодом. Зменшення інтенсивності забарвлення йод-крохмального комплексу в одиницю часу пропорційна активності ферменту.

Для визначення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози досліджували вміст фекальної еластази-1 за допомогою набору Pancreatic Elastase ELISA від BIOSERV Diagnostics. Цей метод ґрунтується на використанні техніки

подвійного "сендвіча" з використанням двох поліклональних антитіл. Набір складався з солідно-фазного імуносорбенту, який використовував поліклональні антитіла, спрямовані на специфічну послідовність пептиду людської еластази. Помічені біотином поліклональні антитіла зв'язувалися з еластазою фекалій у досліджуваних зразках. Для візуалізації еластази біотин зв'язувався з пероксидазою хрому, яка була мічена стрептавідином. Зміна кольору, зумовлена окисненням пероксидази, вимірювалася фотометрично при довжині хвилі 450 нм. Оцінка результатів проводилася згідно зі загальноприйнятими нормами: виражена екзокринна панкреатична недостатність вважалася за наявності 200 мг еластази на 1 г фекалій.

Визначення показників тиреоїдного профілю проводили з використанням імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією. Оцінювали вміст вільних T3, T4 та ТТГ у плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізатора "Sunrise" (Tehan, Австрія).

Кількісне визначення селенопротеїну Р в людській сироватці здійснювалося методикою сендвіч-зв'язаного імуноферментного аналізу (ІФА) згідно відповідно до вкладеної до набору інструкції Human Selenoprotein P ELISA Kit. Методика визначення: антитіла для захоплення попередньо наносили на 96-лункові планшети. А кон'юговане антитіло з біотином використовувалося як антитіла для виявлення. Стандарти, тестові зразки та антитіла для виявлення, кон'юговані з біотином, додавали до лунок згодом і промивали промивним буфером. Додавали HRP-стрептавідин і незв'язані кон'югати змивали промивним буфером. Субстрати ТМВ використовували для візуалізації ферментативної реакції HRP. ТМВ каталізував HRP для отримання синього кольору продукту, який змінювався на жовтий після додавання кислого стоп-розчину. Щільність жовтого кольору пропорційна цільовій кількості зразка, взятого на пластину. Оцінивши концентрацію цільового білка в досліджуваному зразку вибирали належний коефіцієнт розведення, щоб концентрація розведеного цільового білка потрапляла в оптимальний діапазон виявлення набору. Зразок розвели наданим буфером для розведення. Тестовий

зразок змішували з буфером для розведення. А також стандартні криві та зразок повинні бути зроблені перед експериментом.

Визначення поліморфізму гена SEPP (rs 7579) проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ДНК екстрагували з цільної венозної крові із використанням набору для виділення ДНК «Quick-DNA Mini Prep Plus Kit» (Zymo Research, США) відповідно до протоколу «Biological Fluids & Cells». Перед початком роботи готували приміщення та лабораторний посуд. Розводили відповідно до інструкції реагент *Proteinase K*. В стерильні пробірки на 1,5 мл типу Eppendorf додавали по 200 мкл зразка крові, 200 мкл *BioFluid&Cell Buffer (Red)* і 20 мкл розведеної *Proteinase K*. Отриману суміш змішували вортексуванням протягом 10-15 секунд та інкубували в мікротермостаті TDB-120 (Biosan, Латвія) протягом 10 хвилин при 55°C. До зразків додавали по 420 мкл *Genomic Binding Buffer* і ретельно перемішували вортексуванням. Суміш переносили в спін-колонки *Zymo-Spin IIC-XL*, розташовані в колекторних пробірках. Центрифугували спін-колонки протягом 1 хвилини при 12 тис об/хв в центрифугі Microspin 12 (Biosan, Латвія), відпрацьовані колекторні пробірки утилізували, а спін-колонки переносили в нові колекторні пробірки. Проводили першу відмивку з додаванням до спін-колонок по 400 мкл *DNA Pre-Wash Buffer*, центрифугували 1 хвилину при 12 тис об/хв, колекторні пробірки утилізували та змінювали на нові. Другу відмивку проводили із внесенням до спін-колонок по 700 мкл *g-DNA Wash Buffer*, центрифугували 1 хвилину при 12 тис об/хв та змінювали колекторні пробірки. До зразків додавали по 200 мкл *g-DNA Wash Buffer*, центрифугували 1 хвилину при 12 тис об/хв, відпрацьовані колекторні пробірки утилізували. Спін-колонки переносили в нові стерильні центрифужні пробірки на 1,5 мл. На фільтр колонок, не торкаючись його, вносили по 60 мкл елюенту *DNA Elution Buffer*, інкубували при кімнатній температурі 5 хвилин та центрифугували 1 хвилину при максимальній швидкості. Утилізували відпрацьовані спін-колонки. ДНК містилася в елюенті на дні центрифужної пробірки. Готову ДНК перед і після використання зберігали при -20°C.

З метою визначення однонуклеотидного поліморфного варіанту (*rs7579*) гена *SEPP1* проводили постановку алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (АС-ПЛР) з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів (Metabion, Німеччина) (табл.1)(1).

Таблиця 2.5 Олігонуклеотидні послідовності праймерів

| Ген,<br>поліморфний<br>варіант гену | Послідовність праймерів (5' – 3')           |
|-------------------------------------|---------------------------------------------|
| <i>SEPP1</i><br>( <i>rs7579</i> )   | F(inner):<br>TGACCTTCAAACATAAATATTTAAAATCGG |
|                                     | R(inner):<br>TGTGTCTAGACTAAATTGGGGAGTATTTT  |
|                                     | F(outer):<br>GAGGAGAACATAACTGAATCTTGTCAGT   |
|                                     | R(outer):<br>CTCCATCATAAAAAATATGGTTTGAGTC   |

Для постановки ПЛР використовували ампліфікаційну суміш «DreamTaq Green PCR Master Mix» (Thermo Scientific, США). В табл.2 наведено перелік компонентів, що використовувались для постановки реакції.

Для забезпечення оптимального температурного режиму реакцію ампліфікації проводили за допомогою термоциклера «FlexCycler BU» (Analytik Jena, Німеччина) та вказаним температурним режимом.

Електрофоретичне розділення ампліфікованих фрагментів здійснювали в електрофоретичній камері multi Sub Midi за допомогою джерела живлення nano Pac-300 (Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія) в 3% агарозному гелі (агароза «TopVision Agarose», Thermo Scientific, США; буфер «10xTBE Electrophoresis Buffer», Thermo Scientific, США) з додаванням барвника – етидію броміду.

Визначення генотипів проводили шляхом порівняння розділених фрагментів з маркером молекулярної ваги «GeneRuler 50 bp DNA Ladder» (Thermo Scientific, США). Результати враховували відповідно до розміру фрагменту та його наявності.

Для аналізу структурних змін в підшлунковій залозі (ПЗ) та щитоподібної залози застосовувалося ультразвукове дослідження з використанням апарату "Алока" SS-630 виробництва Японії з датчиком електронного сканування з частотою 3-5 МГц. При оцінці проводили вимірювання загальних розмірів ПЗ та його окремих частин (головки, тіла, хвоста), визначення їхньої ехогенності, чіткості меж і контурів, однорідності або неоднорідності структури, а також діаметру вірсунгової протоки, наявності псевдокіст, конкрементів, кальцифікатів. Структурний стан ПЗ оцінювали відповідно до Марсельсько-Кембріджської класифікації, призначаючи відповідну кількість балів для визначення ступеня тяжкості процесу. Нормальний стан ПЗ (0 балів) визначався як наявність нормальних розмірів залози, діаметр головної панкреатичної протоки (ГПП) близько 2 мм та гомогенна паренхіма. Сумнівні зміни (1 бал) характеризувалися розширенням ГПП до 2-4 мм, розмірами ПЗ в межах 1-2 норм та неоднорідністю паренхіми. М'які зміни (2 бали) включали дві і більше ознак, таких як розширення ГПП до 2-4 мм, незначне збільшення розмірів ПЗ, неоднорідність паренхіми та нечіткість контурів. Помірні зміни (3 бали) характеризувалися наявністю невеликих кісток (менше 10 мм), нерівномірністю ГПП, гострими фокальними некрозами та іншими ознаками. Значні зміни (4 бали) вказували на серйозний ступінь ураження, що включав одну або декілька з описаних ознак, таких як наявність кіст більше 10 мм, камені, обструкція ГПП, виражена дилатація чи нерівномірність ГПП, інвазія в сусідні органи. У разі необхідності пацієнтам рекомендувалося провести додаткові обстеження, такі як фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС), фіброколоноскопія, КТ черевної порожнини та заочеревинного простору, а також органів дихання. Ультразвукове дослідження щитоподібної залози проводили за допомогою апарату "УДС-6" (ТОВ "Емансис", Україна) відповідно до рекомендацій Американської асоціації клінічних ендокринологів, Асоціації лікарів ендокринологів та Європейської асоціації

щитоподібної залози. Дослідження виконували на базі Чернівецького обласного ендокринологічного центру та відділення ультразвукової діагностики Чернівецького обласного діагностичного центру.

### 2.3 Програма немедикаментозного та медикаментозного лікування обстежених хворих

Варто зауважити, що важливою складовою немедикаментозної терапії ХП обстежених пацієнтів був амбулаторний режим, дотримання правильного способу життя, повна відмова від вживання алкоголю та паління тютюнових і електронних цигарок, індивідуальне дієтичне харчування. Основне завдання дієтичного харчування є зменшення активності ПЗ, як наслідок зняття больових симптомів та покращення самопочуття. Харчування при захворюваннях підшлункової залози повинно бути адаптоване до фізіологічних потреб організму, відповідно до якісного і кількісного складу продуктів та їх енергетичної цінності. Дієтотерапія має проводитися з урахуванням стадії хвороби, характеру порушень метаболічних процесів, а також супутніх захворювань.

При ХП дієта повинна забезпечувати оптимальне споживання білків (80–100 г на добу, з них 45–50 г повинні бути тваринного походження), при цьому споживання жирів має бути помірно обмежене (до 60 г на добу, з яких 25–30 г повинні складати рослинні жири). Жири повинні рівномірно розподілятися між основними прийомами їжі. Якщо у хворого є цукровий діабет, варто виключити з раціону легко засвоювані вуглеводи.

Важливо уникати продуктів, які можуть стимулювати секрецію шлунку та підшлункової залози, таких як гострі, смажені, копчені страви, свіжоспечений хліб, солодощі, шоколад, какао, кава, спеції, бульйони та їжа, що містить велику кількість грубої клітковини.

Також важливим є вибір способу кулінарної обробки їжі (переважно варіння чи запікання), регулярний прийом їжі 4–6 разів на день, обмеження кількості солі до

6–8 г на добу, а також забезпечення достатнього споживання рідини (1–1,5 л на добу). Температура страв повинна бути в межах 15–60°C. Загальна енергетична цінність раціону повинна складати 2000–2500 ккал на добу.

Для встановлення доцільності та ефективності коригуючої терапії у всіх пацієнтів з коморбідною патологією, враховуючи їх генетичний профіль, проводилася індивідуальна оцінка згідно поліморфізму гена SEPP1 rs 7579 поділено на дві групи. Генотип G/G формував першу групу (22 пацієнта) та хворі, з патологічним алелем A – A/G, A/A (27 пацієнта). Під час лікування в обох групах пацієнти отримували базисну терапію та притримувалися дієтичного раціону.

Базисна терапія включала в себе рекомендації дієтичного раціону, з метою полегшення больового синдрому призначення ненаркотичних анальгетиків (парацетамол, метамізол натрію), за відсутності протипоказів НПЗП (ібупрофен), спазмолітиків (дротаверин, мебеверин, папаверин гідрохлорид), поліферментні препарати (панкреатин) по 25000 - 40000 ОД ліпази на основний прийом їжі та 10000 - 20000 ОД ліпази на неосновний прийом їжі. В лікувальний комплекс були включені інгібіторів протонної помпи (омепразол, лансопразол, пантопразол) у стандартній дозі 2 рази на добу.

Пацієнтам назначався препарат селену залежно від рівня дефіциту в крові селенопротеїну-Р у вигляді натрію селеніту у дозі 100-300 мкг на добу. Досліджуваним пацієнтам з коморбідним перебігом захворювання крім базисного лікування був доданий препарат селеніту натрія в індивідуально підібраній дозі з урахуванням поліморфізму гена SEPP1. У пацієнтів з генотипом G/G доза препарату селеніту натрія склала 100 мкг на добу. Хворі з генотипом G/A та A/A отримували вищевказаний препарат у дозі 200 та 300 мкг на добу. За збільшення концентрації ЗХС понад 5 ммоль/л і/чи ХС ЛПНЩ понад 3 ммоль/л – статин (розувастатин 10 мг, чи симвастатин 20 мг на добу). Супутній гіпотиреоз ендокринологом призначено гормонозамісну терапію L-тироксином (левотироксином натрію) у дозі 25-100 мкг/добу (доза вираховувалась індивідуально з урахуванням індивідуального гормонального дисбалансу 1,6-1.8 мкг/кг маси тіла). Симптоматична

антигіпертензивна терапія, протизапальна, антиоксидантний захист). Для пацієнтів нашого дослідження препарат селеніту натрія склав 3 місяці.

2.4. Статистичні методи дослідження та забезпечення вимог біоетики  
Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта отримали затвердження на комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України у Чернівцях. Ці документи були складені відповідно до вимог, що регламентуються 6-м розділом керівництва СН GCP. При розробці протоколу були дотримані основні положення Гельсінської декларації з біомедичних досліджень (1974 р.), а також "Етичних принципів медичних наукових досліджень з використанням людських суб'єктів", затверджених 52-ю Асамблеєю Всесвітньої Медичної Асоціації у 2000 році. При цьому були враховані основні принципи належної медичної практики, такі як інформованість пацієнта, повага до людини, оцінка ризику та користі. Загалом, ці документи відображають етичні принципи, що стосуються учасників дослідження, викладені у Белмонтській доповіді з 1979 року.<sup>98</sup> пацієнтів було включено в дизайн дослідження.

Для створення бази даних всі отримані показники були зібрані та внесені в комп'ютерний реєстр, використовуючи програмне забезпечення Microsoft Excel. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програмного забезпечення StatSoft Statistica v.7.0 (StatSoft Inc., США). Для порівняння різниці між групами використовувалися статистичні методи, такі як t-критерій Стюдента, U-критерій Вілкоксона — Манна — Уїтні. Для оцінки ризику патології був проведений логістичний регресійний аналіз, що дозволив розрахувати відносний ризик (RelR), співвідношення ризику (RR) та співвідношення шансів (OR) з врахуванням 95% довірчого інтервалу [95% CI]. Відмінності вважалися статистично значущими при значеннях  $p < 0,05$ .

### РОЗДІЛ 3

## АСОЦІАЦІЯ ГЕНА СЕЛЕНОПРОТЕЇНУ P SEPP1 (rs7579) ІЗ КЛІНІЧНИМИ ТА МЕТАБОЛІЧНО-ГОРМОНАЛЬНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

### 3.1. Аналіз поліморфізму гена селенопротеїну P SEPP1 (rs7579) і його експресії у хворих на хронічний панкреатит та у поєднанні з гіпотиреозом

Розподіл поліморфних варіантів гена SEPP1 (rs7579) у хворих на ХП наведено в таблиці 3.1. 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 у обстеженій популяції, однак невірогідно [RR=1,43; RR 95%CI:0,91-2,26; OR=1,65; OR 95%CI:0,88-3,08;  $p=0,115$ ].

Таблиця 3.1

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

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

Примітка. OR – відношення шансів; 95% CI – довірчий інтервал відношення шансів; n – абсолютна кількість

Аналіз гетерозиготності 25191G/A поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579) у хворих на ХП наведено в таблиці 3.2. Встановили статистично незначимий дефіцит гетерозиготності за коефіцієнтом інбридингу сумарно та у всіх групах спостереження зокрема. При цьому, очікувана популяційна рівновага за розподілом генотипів відповідає закону Харді-Вайнберга.

Таблиця 3.2

**Аналіз гетерозиготності 25191G/A (rs7579) поліморфізму гена *SEPP1* у хворих на хронічний панкреатит**

| Групи, n           | Генотипи гена, n (%) |               |               | $P_A$ | $P_G$ | $H_0$ | $H_E$ | F     | $\chi^2$ | P     |
|--------------------|----------------------|---------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|-------|
|                    | AA                   | AG            | GG            |       |       |       |       |       |          |       |
| Хворі, n=49 (%)    | 5<br>(10,20)         | 22<br>(44,90) | 22<br>(44,90) | 0,67  | 0,33  | 0,45  | 0,44  | -0,02 | <1,0     | >0,05 |
| Контроль, n=30 (%) | 0                    | 14<br>(46,67) | 16<br>(53,33) | 0,77  | 0,23  | 0,47  | 0,36  | -0,30 | <1,0     | >0,05 |
| Всього, n=79 (%)   | 5<br>(6,33)          | 36<br>(45,57) | 38<br>(48,10) | 0,71  | 0,29  | 0,46  | 0,41  | -0,10 | <1,0     | >0,05 |

Примітки: 1.  $P_A$  – відносна частота А алеля;  $P_G$  – відносна частота G алеля.

2.  $H_0$  – фактична гетерозиготність;  $H_E$  – очікувана гетерозиготність; F – коефіцієнт інбридингу.

3. p – вірогідність відмінностей між фактичною і очікуваною гетерозиготністю методом  $\chi^2$ .

П'ять моделей успадкування ХП залежно від 25191G/A (rs7579) поліморфізму гена *SEPP1* наведено в таблиці 3.3. Найспроможнішою виявилась рецесивна модель із найнижчим інформаційний критерієм Акайке (AIC=12,16), що засвідчує можливість успадкування ХП, як рецесивної ознаки в популяції.

Таблиця 3.3

**Моделі успадкування хронічного панкреатиту з урахуванням 25191G/A  
поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579)**

| Генотипи                                                               | Контроль,<br>n=30 (%) | Хворі,<br>n=49 (%) | ВШ (95% ДІ)        | P    | AIC   |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|------|-------|
| Кодомінантна модель, df=1                                              |                       |                    |                    |      |       |
| GG                                                                     | 16 (53,33)            | 22 (44,90)         | 1,00               | 0,19 | 14,08 |
| GA                                                                     | 14 (46,67)            | 22 (44,90)         | 1,14 (0,45 – 2,92) |      |       |
| AA                                                                     | 0                     | 5 (10,20)          | -                  |      |       |
| Домінантна модель, df=1                                                |                       |                    |                    |      |       |
| GG                                                                     | 16 (53,33)            | 22 (44,90)         | 1,00               | 0,47 | 16,61 |
| AG + AA                                                                | 14 (46,67)            | 27 (55,10)         | 1,40 (0,56 – 3,53) |      |       |
| Рецесивна модель, df=1                                                 |                       |                    |                    |      |       |
| GG + AG                                                                | 30 (100,0)            | 44 (89,80)         | 1,00               | 1,0  | 12,16 |
| AA                                                                     | 0                     | 5 (10,20)          | -                  |      |       |
| Наддомінантна модель, df=2                                             |                       |                    |                    |      |       |
| GG + AA                                                                | 16 (53,33)            | 27 (55,10)         | 1,00               | 0,88 | 17,11 |
| GA                                                                     | 14 (46,67)            | 22 (44,90)         | 0,93 (0,37 – 2,33) |      |       |
| Адитивна модель<br>(тест Кохрана-Армітаджа для лінійних трендів), df=1 |                       |                    |                    |      |       |
| GG                                                                     | 16 (53,33)            | 22 (44,90)         | 1,00               | 0,19 | 15,35 |
| 2AA + GA                                                               | 14 (46,67)            | 32 (65,31)         | 1,69 (0,79 – 3,82) |      |       |

Примітка. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; *df* – ступені свободи.  
AIC – інформаційний критерій Акайке

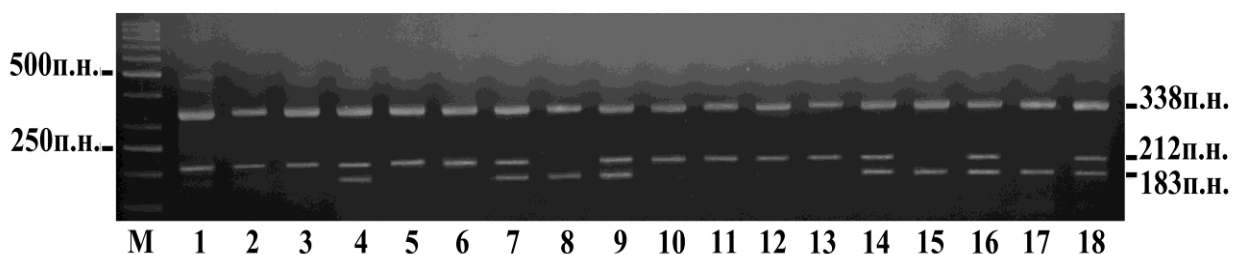
Алельний розподіл гена *SEPP1* (rs7579) у різних популяціях з урахуванням расового аспекту наведено в таблиці 3.4. Отримана дистрибуція дикого та мутаційного алелей не відрізнялась вагомо від більшості популяцій європеїдної раси:  $P_A=0,23-0,33$  та  $P_G=0,67-0,77$  проти  $P_A=0,26-0,36$  і  $P_G=0,64-0,74$ . Однак, частота мутаційного А-алеля вірогідно вища, ніж у більшості популяцій азійської раси (особливо Південної Азії), екваторіальної / африканської рас та латино-американців Афро-Карибського походження ( $p<0,05$ ). Тоді як частота дикого G-алеля траплялась рідше у вище зазначених популяціях:  $P_G=0,67-0,77$  проти  $P_G=0,77-0,90$  ( $p<0,05$ ).

*Таблиця 3.4*

**Сукупна частота алелей 25191G/A поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579)  
за даними Allele Frequency Aggregator (ALFA, NCBI) у різних популяціях [187]**

| Раси, популяції                                             |                                                                                             | $P_{A-алель}$            | $P_{G-алель}$             |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Результати власних досліджень - мешканці Північної Буковини |                                                                                             | 0,23-0,33                | 0,67-0,77                 |
| Європеїдні популяції                                        |                                                                                             | 0,26-0,36                | 0,64-0,74                 |
| Африканські популяції                                       | Африканські                                                                                 | 0,097-0,15               | 0,85-0,903                |
|                                                             | Інші особи африканського походження                                                         | 0,098                    | 0,902                     |
|                                                             | Афроамериканці                                                                              | 0,14-0,15                | 0,85-0,86                 |
| Азіатські популяції                                         | Азійські                                                                                    | 0,255-0,27               | 0,73-0,745                |
|                                                             | Східної Азії (у тч Корея, Японія)                                                           | 0,26-0,27<br>(0,32-0,37) | 0,73-0,737<br>(0,63-0,68) |
|                                                             | Південної Азії                                                                              | 0,22-0,231               | 0,769-0,78                |
|                                                             | Інші особи азіатського походження                                                           | 0,228-0,30               | 0,70-0,772                |
| Латино-американські популяції                               | Особи Афро-Карибського походження (Латинської Америки 1)                                    | 0,233                    | 0,767                     |
|                                                             | Особи переважно європейського та корінного американського походження (Латинської Америки 2) | 0,494                    | 0,506                     |
| Інші популяції                                              |                                                                                             | 0,281                    | 0,719                     |

Отриманий нами візуальний розподіл продуктів ампліфікації (ампліконів) гена *SEPP1* (rs7579) за допомогою електрофоретичної системи гель-документації Micro DOC System із транслюмінатором UV Clear View (Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія) наведено на рисунку 3.1. Розмір ампліфікованих зразків: GG генотип – 212 і 338 пар нуклеотидів (п.н.), GA генотип – 183, 212 і 338 п.н., AA генотип – 183 і 338 п.н., відповідно.



**Рисунок 3.1.** Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму (rs7579) гена *SEPP1*.

Примітка. Зразки 1, 2, 3, 5, 6, 10-13 – генотип GG; зразки 4, 7, 9, 14, 16, 18 – генотип GA; зразки 8, 15, 17 – генотип AA; М – маркер молекулярної ваги, 50 пн.

Розподіл поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) у хворих на ХП із урахуванням наявності гіпотиреозу наведено в таблиці 3.5. 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 А-алель зустрічали на 15% частіше, а G-алель рідше, ніж за ізольованого перебігу ХП ( $\chi^2=5,13$ ;  $p=0,023$ ).

Таблиця 3.5

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

| Поліморфні варіанти гена <i>SEPP1</i> |         | Хворі на хронічний панкреатит, n=24 (%) | Хворі на хронічний панкреатит та гіпотиреоз, n=25 (%) | $\chi^2$ | P     |
|---------------------------------------|---------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------|-------|
| <i>SEPP1</i> (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 |
| $\chi^2$ ; p                          |         | $\chi^2=0,94$ ; $p=0,332$               |                                                       | -        |       |
| <i>SEPP1</i> (A>G), n (%)             | А-алель | 12 (25,0)                               | 20 (40,0)                                             | 5,13     | 0,023 |
|                                       | G-алель | 36 (75,0)                               | 30 (60,0)                                             |          |       |

Вище зазначений розподіл генотипів та алелей гена *SEPP1* (rs7579) зумовив збільшення ризику гіпотиреозу у хворих на ХП у носіїв А-алеля у 2 рази [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. 3.6).

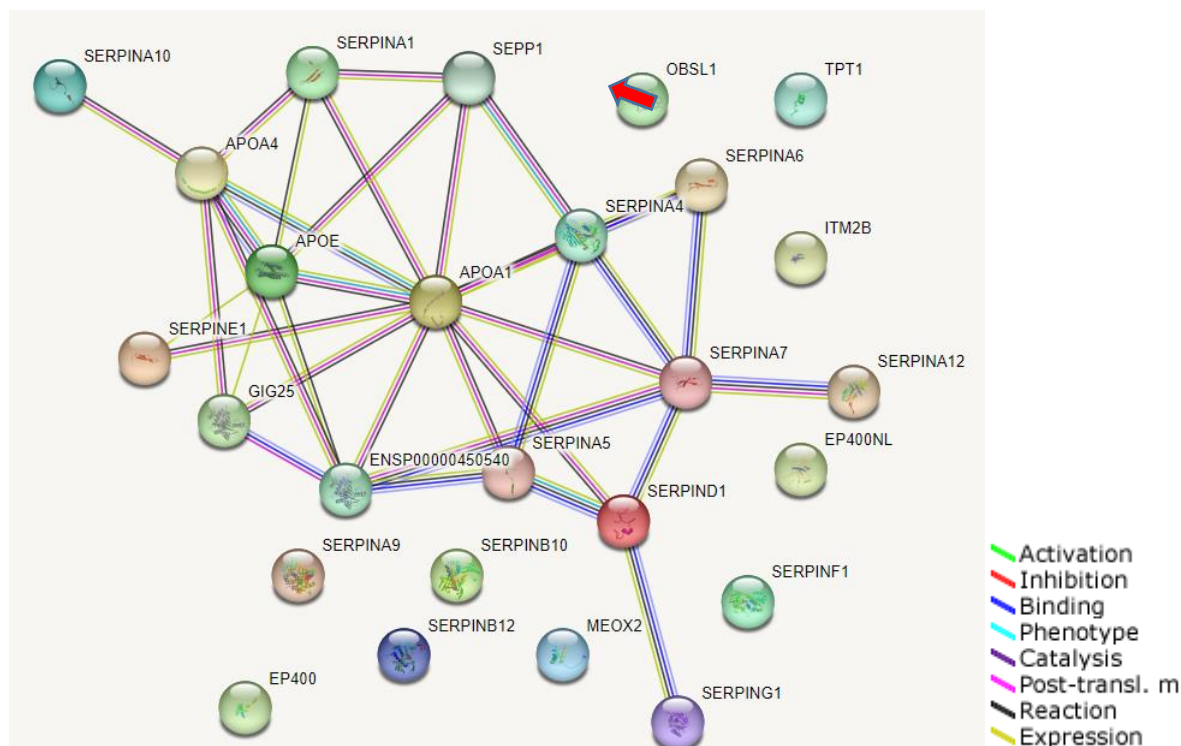
Таблиця 3.6

**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  |       |

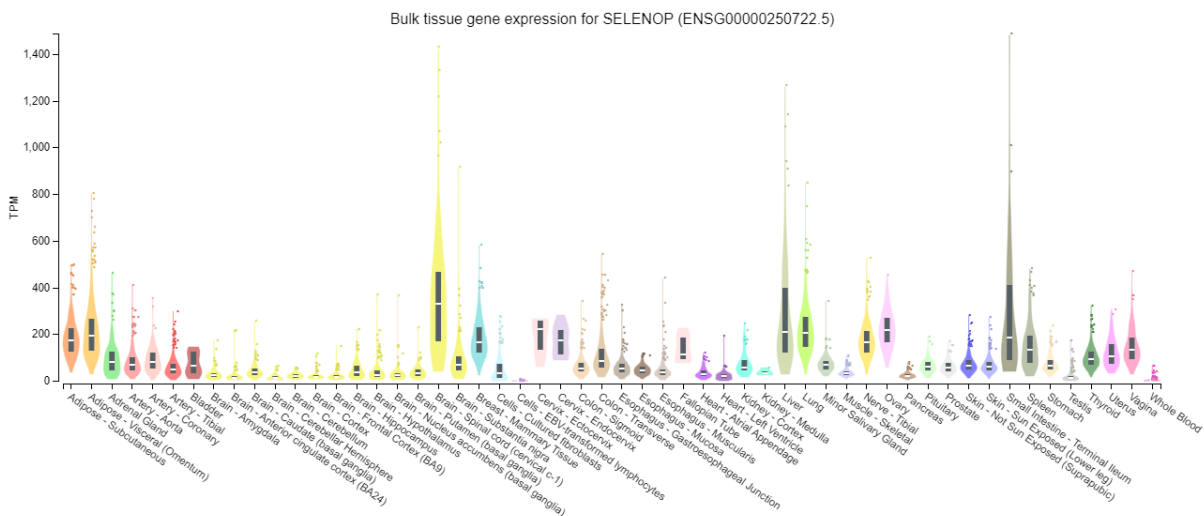
Для аналізу ген-генної взаємодії гена *SEPP1* (rs7579) побудували мережу функційних зв'язків за допомогою бази "GeneCard: The Human Gene Database" STRING interactants (<https://www.genecards.org/>), із топ 25 генами залучених до позаклітинного антиоксидантного захисту за участю селену та сигнальні шляхи його постачання до позапечінкових тканин через рецептор аполіпопротеїну E-2 (apoER2), тканин головного мозку, органів ендокринної системи (рис. 3.2). Миші, у яких відсутній цей ген, демонструють неврологічну дисфункцію, що свідчить про його важливість для нормальної роботи головного мозку. Отримані зв'язки взаємодії гена *SEPP1* включають вплив білка калістатину, продукція якого контролюється геном *SERPINA4*, на пригнічення амідолітичної та кініногеназної активності тканинного калікреїну людини. Ген *SEPP1* взаємодіє за 3-4-ма функційними напрямками: експресія, зв'язування, пост-трансляційна модифікація, каталіз, вплив на фенотип через фізичну взаємодію на молекулярному, клітинному та біологічному рівнях. Встановили найтіснішу взаємодію з генами: родини серпінових *SERPINA4*; *SERPINA6* – ген інгібітора серпінпептидази, глобуліну, що зв'язує кортикостероїди – основний транспортний білок для глюкокортикоїдів і прогестинів; *SERPINA7* – ген тироксинзв'язуючого глобуліну – основного транспортного білка гормонів ЩЗ; *SERPINA1* – ген, що кодує альфа-1-інгібітор протеаз, інгібітор серинових протеаз, основною мішенню якого є еластаза, незворотно інгібує трипсин, хімотрипсин та

активатор плазміногену, має також помірну спорідненість до плазміну та тромбіну, аберантна форма білка пригнічує інсулін-індукований синтез NO в тромбоцитах, зменшує час коагуляції та має протеолітичну активність проти інсуліну та плазміну; *APOA1* – ген аполіпопротеїну A-I, бере участь у зворотному транспортуванні холестеролу з тканин до печінки для виведення з організму, і діючи як кофактор для лецитинхолестерол ацилтрансферази (LCAT); *APOE* – ген аполіпопротеїну E, здійснює зв'язування та катаболізм частинок ліпопротеїнів, може служити лігандом для рецептора ЛПНЩ (апо В/Е) і для специфічного рецептора апо-Е (залишків хіломікрону) тканин печінки; *GIG25* – ген альфа-1-антихімотрипсин; сімейство інгібіторів серпінпептидази (альфа-1 антипротеїназа, антитрипсин), фізіологічна функція до кінця неясна, він може пригнічувати нейтрофільний катепсин G і хімазу опасистих клітин, які здатні перетворювати ангіотензин-1 в активний ангіотензин-2 [188]. GeneCard налічує 4 супершляхи взаємодії гена *SEPP1* (SELENOP): 1) метаболізм селену і селенопротеїну; 2) шляхом реакції на підвищений цитозольний  $\text{Ca}^{2+}$  тромбоцитів (включає 4 шляхи реалізації за даними бази Reactome – активацію тромбоцитів, їх сигналінг і агрегацію (сила ефекту перехресту (F) із найближчим супершляхом 0,51), відповідь на підвищення цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$  тромбоцитів (F=0,51), дегрануляцію тромбоцитів (F=0,49), гемостаз (F=0,42)); 3) шлях розвитку раку молочної залози (за даними WikiPathways – реалізується через шляхи плюрипотентності ембріональних стовбурових клітин (F=0,36)); 4) шлях інтегрин-опосередкованої клітинної адгезії (за даними WikiPathways F=0,34).



**Рисунок. 3.2.** Мережа міжгенної взаємодії гена селенопротеїну *SEPP1* із 25 генами залученими до позаклітинного антиоксидантного захисту за участю селену і можливий транспорт та сигнальні шляхи постачання селену до тканин головного мозку, органів ендокринної системи.

Пошук локусів кількісних ознак експресії (expression quantitative trait loci eQTL) для одонуклеотидного 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 відділу кишківника (особливо ілеум), дещо слабше – молочні залози, селезінка, легені (рис. 3.3). 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].



**Рисунок 3.3.** Експресія гена *SEPP1* (rs7579) в органах і тканинах

Картографування eQTL характеризує регуляторні варіанти по обидва боки від сайту початку транскрипції гена, так звані цис-діючі, чи транс-діючі, які передбачають характер взаємодій і, звичайно, залежать від фізичної відстані в ділянці гена, який вони регулюють. Нами перевірено цис-діючий варіант eQTL (cis-QTL) розміром  $\pm 10$  М (мегабаз) з обох боків від зазначеного вище сайту транскрипції для SNP гена *SEPP1* (rs7579) і його ефективний алель впливу на експресію генів, послуговуючись QTLbase <http://www.mulinlab.org/qtlbase/index.html>. Встановлено статистично значимі асоціації rs7579 гена *SEPP1* (SELENOP) із експресією 20 генів у різних органах і тканинах, найбільш впливові з яких наведено в таблиці 3.7. Загалом тканиноспецифічну eQTL експресію rs7579 гена *SEPP1* (ділянка  $\pm 10$ М) chr5:42800808 (hg19) виявили у 35 тканинах, із 22 фенотиповими ознаками, 152 асоціаціями, з яких 152 цис-варіантів, 0 транс-варіантів (рис. 3.4). Ефективний T-алель rs7579 гена *SEPP1* (HGVS Genomic gDNA g. 42800808C>T, що відповідає HGVS cDNA кодуєчому – A-алелю с.\*14G>A) асоціює з підвищеною експресією гена *CCDC152* у 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<sup>+</sup> Т-клітинах і CD14<sup>+</sup> моноцитах крові ( $\beta=0,41-0,77$ ,  $p<0,001$ ). Окрім того, зростає транскрипційна активність гена *GHR* у слизовій стравоходу, гомілковій артерії та щитовидній залозі ( $\beta=0,12-0,20$ ,  $p\leq 0,0001$ ). Натомість T-алель rs7579 викликає

транскрипційну репресію гена *SELENOP* у всіх досліджуваних органах і тканинах/клітинах: щитоподібній, підшлунковій і молочній 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 ( $\beta = -0,15$ ,  $p = 2,3741E-5$ ).

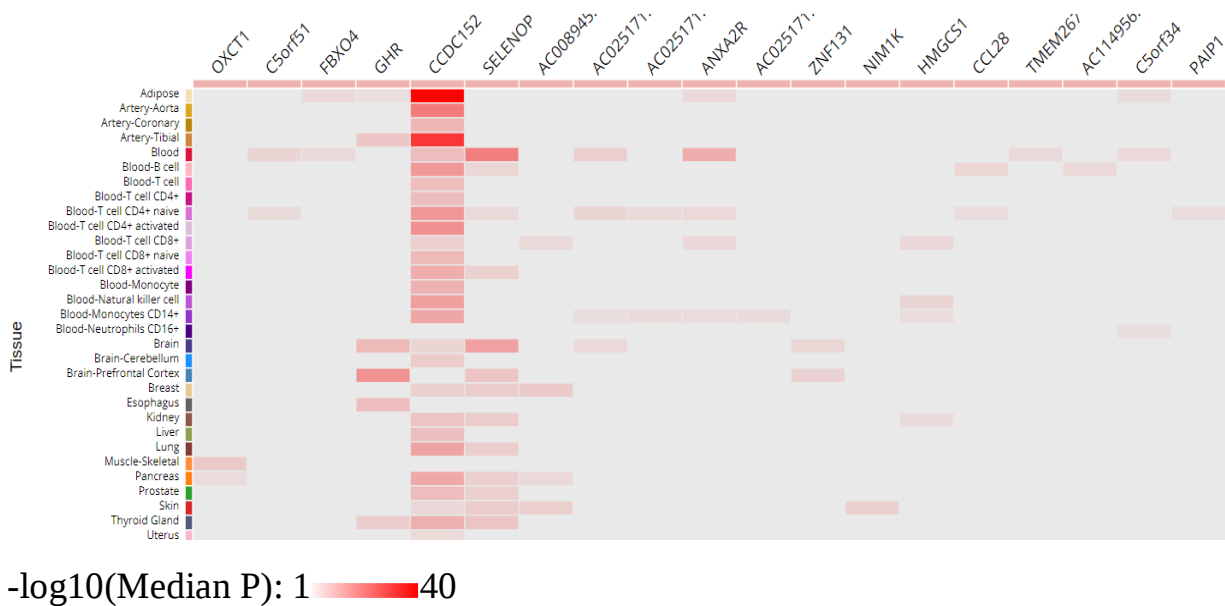
Таблиця 3.7

**Кількісні ознаки тканиноспецифічної експресії eQTL і генетичної регуляції для поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579) на 5-й хромосомі**

| Ген,<br>експресія<br>якого<br>змінюється | Ефективний<br>алель<br>взаємодії<br>HGVS<br>Genomic | Тканина,<br>орган                        | Сила<br>ефекту $\beta$ | SE     | P          |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|--------|------------|
| CCDC152                                  | T                                                   | Гомілкова<br>артерія                     | 0,6078                 | 0,0445 | 1,9513E-36 |
|                                          | T                                                   | Аорта                                    | 0,5536                 | 0,0524 | 1,5535E-22 |
|                                          | T                                                   | Щитовидна<br>залоза                      | 0,3317                 | 0,0440 | 2,3343E-13 |
|                                          | T                                                   | Підшлункова<br>залоза                    | 0,4688                 | 0,0630 | 1,5472E-12 |
|                                          | T                                                   | Коронарні<br>артерії                     | 0,5698                 | 0,0819 | 6,8956E-11 |
|                                          | T                                                   | Цільна кров                              | 0,2303                 | 0,0435 | 1,6417E-7  |
|                                          | T                                                   | Головний<br>мозок<br>(мозочок)           | 0,3638                 | 0,0886 | 6,2823E-5  |
|                                          | C                                                   | Неактивовані<br>CD4+ T-<br>клітини крові | 0,8851                 | 0,1015 | 2,850e-18  |
|                                          | T                                                   | Активовані<br>CD8+ T-<br>клітини крові   | 0,4147                 | 0,0527 | 3,220e-14  |
|                                          | -                                                   | CD14+<br>моноцити<br>крові               | 0,7706                 | 0,0952 | 5,610e-16  |
| GHR                                      | T                                                   | Слизова<br>стравоходу                    | 0,2025                 | 0,0381 | 1,6899E-7  |
|                                          | T                                                   | Гомілкова                                | 0,1519                 | 0,0338 | 8,4975E-6  |

|               |   |                                               |         |        |           |
|---------------|---|-----------------------------------------------|---------|--------|-----------|
|               |   | артерія                                       |         |        |           |
|               | T | Щитовидна залоза                              | 0,1242  | 0,0322 | 0,0001    |
| SELENOP       | T | Щитовидна 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  |
|               | T | Скелетні м'язи                                | -0,1501 | 0,0353 | 2,3741E-5 |
| OXCT1         | T | Гомілковий нерв                               | -0,1806 | 0,0485 | 0,0002    |
| CTD-2325A15.5 | 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 3.4.** Теплова карта візуалізації залежних ознак на рівні органу/тканини/клітин (горизонтальний рядок) і молекулярних (генетичних) eQTL ознак (вертикальний стовпчик) для rs7579 гена *SEPP1* (ділянка +/- 10M) chr5:42800808 (hg19). Насиченість кольору лунки – середнє P-значення eQTL.

**Висновки:** 1. Мутація гена *SEPP1* (rs7579, 25191G/A) у хворих на ХП мешканців Північної Буковини у гомозиготному стані зустрічається з частотою 10,2% за відсутності такої у практично здорових. 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% ( $\chi^2=34,13$ ;  $p<0,001$ ). Алельний розподіл не відхиляється від закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* і відповідає такому для європеїдних популяцій. Успадкування ХП можливе за аутосомно-рецесивним типом (інформаційний критерій Акайке 12,16;  $p>0,05$ ).

2. Поліморфізм гена *SEPP1* (rs7579, 25191G/A) не визначає ризик появи ХП у популяції. Однак, A-алель підвищує ймовірність гіпотиреозу у хворих на ХП у 2 рази [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;  $p=0,023$ ].

3. Картографування локусів кількісних ознак експресії eQTL по обидва боки від сайту початку транскрипції гена *SEPP1* (rs7579) засвідчують 152 статистично

значимих цис-варіанти асоціацій rs7579 гена *SEPP1* (SELENOP) із експресією 20 генів у 35 різних органах і тканинах та 22 фенотипові ознаки. Тканиноспецифічний компонент цис-регуляції гена *SEPP1* (rs7579) найсильніше проявляється у підвищенні експресії гена *CCDC152* у аорті, гомілковій і коронарних артеріях, щитовидній і підшлунковій залозах ( $\beta=0,33-0,61$ ,  $p<0,001$ ), а також активованих CD8<sup>+</sup> Т-клітинах і CD14<sup>+</sup> моноцитах крові ( $\beta=0,41-0,77$ ,  $p<0,001$ ); дещо менше гена *GHR* у слизовій стравоходу, гомілковій артерії та щитовидній 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: щитовидній, підшлунковій і молочній 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 ( $\beta=-0,15$ ,  $p=2,3741E-5$ ).

### **3.2. Клінічні та метаболічно-гормональні зміни у хворих на хронічний панкреатит з урахуванням поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579)**

Окремі демографічні, антропометричні та клінічні показники у обстежених з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) наведено в таблиці 3.8. Серед хворих переважали особи старшого віку, ніж серед практично здорових незалежно від алельного стану аналізованого гена ( $p<0,001$ ). Жінок у дослідженні загалом було більше, ніж чоловіків: серед хворих – на 38,78% (69,39% проти 30,61%,  $\chi^2=14,73$ ;  $p<0,001$ ), у контролі – на 20,0% (60,0% проти 40,0%,  $\chi^2=2,40$ ;  $p>0,05$ ). У контролі частіше зустрічали жінок зі сприятливим GG-генотипом, ніж серед хворих, на 15,91%, а серед пацієнток із ХП навпаки домінували такі з мутаційним A-алелем – на 34,92% ( $\chi^2=3,81$ ;  $p=0,048$ ). Відносна кількість чоловіків загалом та таких із підвищеним ІМТ, частота курців та осіб із обтяженою спадковістю за ХП між групами з урахуванням генотипів гена *SEPP1* (rs7579) не відрізнялась. Однак, обтяжений сімейний анамнез за панкреатитом переважав серед хворих загалом на 26,80% (73,47% проти 46,67% контролю,  $\chi^2=5,75$ ;  $p=0,016$ ). При

цьому відносна кількість хворих жінок-носіїв GG-генотипу зі збільшеним ІМТ переважала над такими у контролі на 15,91% ( $\chi^2=6,44$ ;  $p=0,011$ ).

Систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ, ДАТ) у дослідній групі перевищували такий у практично здорових на 13,14-23,36% ( $P_K \leq 0,001$ ) і 9,69% ( $P_K=0,011$ ), відповідно (табл. 3.8). Необхідно зауважити, що у пацієнтів із GG-генотипом елевація САТ і ДАТ вища, ніж у власників А-алеля на 5,95% ( $P_{A-алель}=0,028$ ) і 7,23% ( $P_{A-алель}=0,052$ ). А ІМТ у здорових чоловіків із GG-генотипом був більшим, ніж у таких із А-алелем та у жінок із аналогічним генотипом на 18,51% ( $P_{A-алель}=0,028$ ) і 25,11% ( $p_{Ж}=0,02$ ) відповідно.

Таблиця 3.8

**Окремі демографічні, антропометричні та клінічні показники у обстежених з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579)**

| Показники                                      |   |           | Здорові, n=30 (%) |                                                                  | Хворі, n=49 (%)                     |                                                                     |
|------------------------------------------------|---|-----------|-------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                                |   |           | A-алель,<br>n=14  | GG-гено-<br>тип, n=16                                            | A-алель,<br>n=27                    | GG-гено-<br>тип, n=22                                               |
| Вік, роки (M±m)                                |   |           | 27,29±2,79        | 24,62±2,92                                                       | 57,27±5,82<br>P <sub>K</sub> <0,001 | 63,86±4,73<br>P <sub>K</sub> <0,001                                 |
| Стать, n<br>(%)                                | Ж |           | 6 (42,86)         | 12 (75,0)                                                        | 21 (77,78)                          | 13 (59,09)                                                          |
|                                                | Ч |           | 8 (57,14)         | 4 (25,0)                                                         | 6 (22,22)                           | 9 (40,91)                                                           |
| САТ, мм рт.ст.                                 |   |           | 122,86±4,1<br>1   | 119,37±5,14                                                      | 139,0±4,33<br>P <sub>K</sub> =0,001 | 147,27±3,36<br>P <sub>K</sub> <0,001<br>P <sub>A-алель</sub> =0,028 |
| ДАТ, мм рт.ст.                                 |   |           | 74,29±3,21        | 76,25±2,22                                                       | 78,0±2,67                           | 83,64±2,96<br>P <sub>K</sub> =0,011<br>P <sub>A-алель</sub> =0,052  |
| Курці, n (%)                                   |   |           | 8 (57,14)         | 4 (25,0)                                                         | 8 (29,63)                           | 10 (45,45)                                                          |
| Обтяжена спадковість<br>за панкреатитом, n (%) |   |           | 6 (42,86)         | 8 (50,0)                                                         | 22 (81,48)                          | 14 (63,64)                                                          |
| ІМТ,<br>n (%)                                  | Ж | ↑(≥25,0)  | 4 (28,57)         | 4 (25,0)                                                         | 14 (51,85)                          | 9 (40,91)                                                           |
|                                                |   | N (<25,0) | 2 (14,29)         | 8 (50,0)                                                         | 7 (25,93)                           | 4 (18,18)                                                           |
|                                                | Ч | ↑(≥25,0)  | 4 (28,57)         | 2 (12,5)                                                         | 5 (18,52)                           | 5 (22,73)                                                           |
|                                                |   | N (<25,0) | 4 (28,57)         | 2 (12,5)                                                         | 1 (3,70)                            | 4 (18,18)                                                           |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup><br>(M±m)                |   | Ж         | 25,30±2,10        | 23,18±1,71                                                       | 27,28±1,40                          | 26,45±2,10                                                          |
|                                                |   | Ч         | 24,47±1,42        | 29,0±0,40<br>P <sub>A-алель</sub> =0,028<br>P <sub>Ж</sub> =0,02 | 26,92±1,70                          | 25,14±1,09<br>P <sub>K</sub> <0,001                                 |

Примітка. Ж – жінки; Ч – чоловіки; САТ, ДАТ – систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; Рк – вірогідність відмінностей з групою контролю відповідного генотипу (та відповідної статі, де наявний розподіл); Р<sub>ж</sub> – вірогідність відмінностей в кожній групі окремо (контроль/хворі) за кожним генотипом гена *SEPP1* (rs7579) між чоловіками і жінками; Р<sub>А-алель</sub> – вірогідність відмінностей в кожній групі окремо (контроль/хворі) з носіями А-алеля гена *SEPP1* (rs7579)

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що наявність А-алеля у жінок підвищує ймовірність ХП у понад 3 рази [OR=3,23; OR 95%CI:0,99-10,72; p=0,048], за протективної ролі GG-генотипу [OR=0,31; OR 95%CI:0,09-1,01; p=0,05] (табл. 3.9). Елевація САТ і ДАТ також підвищує ризик ХП незалежно від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) у 10-44 рази, дещо сильніше за GG-генотипу [OR=44,33; OR 95%CI:6,51-301,7; p<0,001]. Окрім того, підвищений ІМТ є предиктором ХП, але тільки у жінок-носіїв GG-генотипу [OR=4,50; OR 95%CI:1,37-14,78; p=0,011]. Обтяжений сімейний анамнез підвищує ризик ХП у понад 3 рази [OR=3,16; OR 95%CI:1,21-8,34; p=0,016].

Таблиця 3.9

**Окремі клінічні предиктори хронічного панкреатиту у обстеженій популяції з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579)**

| Потенційний предиктор                |   |             | А-алель гена <i>SEPP1</i> |            |       | GG-генотип гена <i>SEPP1</i> |            |        |
|--------------------------------------|---|-------------|---------------------------|------------|-------|------------------------------|------------|--------|
|                                      |   |             | OR                        | OR 95%CI   | P     | OR                           | OR 95%CI   | P      |
| Генотипи                             |   |             | 1,40                      | 0,56-3,49  | >0,05 | 0,71                         | 0,29-1,77  | >0,05  |
| Стать                                | Ж |             | 3,23                      | 0,99-10,72 | 0,048 | 0,31                         | 0,09-1,01  | 0,05   |
|                                      | Ч |             | 0,33                      | 0,07-1,62  | >0,05 | 3,0                          | 0,62-14,62 | >0,05  |
| Куріння                              |   |             | 0,4                       | 0,09-1,83  | >0,05 | 2,5                          | 0,55-11,41 | >0,05  |
| Обтяжена спадковість за панкреатитом |   |             | 2,09                      | 0,60-7,33  | >0,05 | 0,48                         | 0,14-1,67  | >0,05  |
| Гіпотиреоз                           |   |             | 1,5                       | 0,48-4,65  | >0,05 | 0,67                         | 0,21-2,07  | >0,05  |
| САТ/ДАД $\geq 140/90$ мм рт.ст       |   |             | 10,2                      | 1,88-55,20 | 0,003 | 44,33                        | 6,51-301,7 | <0,001 |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>               | Ж | >25,0       | 1,0                       | 0,15-6,85  | >0,05 | 4,50                         | 1,37-14,78 | 0,011  |
|                                      |   | $\leq 24,9$ | 1,0                       | 0,28-3,61  |       | 0,22                         | 0,07-0,23  |        |
|                                      | Ч | >25,0       | 5,0                       | 0,39-34,99 | >0,05 | 1,25                         | 0,12-13,24 | >0,05  |

|  |  |       |     |           |  |     |           |  |
|--|--|-------|-----|-----------|--|-----|-----------|--|
|  |  | ≤24,9 | 0,2 | 0,01-2,58 |  | 0,8 | 0,07-8,48 |  |
|--|--|-------|-----|-----------|--|-----|-----------|--|

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла; САТ/ДАТ – систолічний / діастолічний артеріальний тиск; Ч – чоловіки; Ж - жінки; OR – odds ratio; 95%CI – 95% Confidence Intervals.

Частота зустрічання ожиріння у обстежених не залежить від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Частота ожиріння у обстежених з урахуванням поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579)**

| Генотипи гена <i>SEPP1</i> (rs7579) | ІМТ, кг/м <sup>2</sup> | Контроль, n=30 (%) | Хворі, n=49 (%) | $\chi^2$ | P     |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------|-----------------|----------|-------|
| AA-, AG-генотипи, n=41 (%)          | ≤24,9                  | 6 (20,0)           | 8 (16,33)       | <1,0     | >0,05 |
|                                     | 25,0-29,9              | 8 (26,67)          | 17 (34,69)      | <1,0     | >0,05 |
|                                     | ≥30,0                  | 0                  | 2 (4,08)        | -        | -     |
| GG-генотип, n=38 (%)                | ≤24,9                  | 8 (26,67)          | 8 (16,33)       | 1,23     | >0,05 |
|                                     | 25,0-29,9              | 6 (20,0)           | 11 (22,45)      | <1,0     | >0,05 |
|                                     | ≥30,0                  | 2 (6,67)           | 3 (6,12)        | <1,0     | >0,05 |

Відносна частота хворих зі зниженою фекальною панкреатичною еластазою 1 (<200 мкг/г), селенопротеїну Р (<3,0 нг/мл) і підвищеною панкреатичною  $\alpha$ -амілазою (≥9,0 мг/(сек\*л)), а також вищими рівнями сумарних метаболітів NO (>30 мкмоль/л), змінами гормонального фону, що засвідчують стан гіпотиреозу (підвищеним вмістом ТТГ >4,2 мк МО/мл і зменшеною концентрацією вільного Т4 <0,8 нг/дл), суттєво між генотипами гена *SEPP1* (rs7579) не відрізняється (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

**Частота змін ферментативної та гормональної активності у хворих на хронічний панкреатит з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579)**

| Параметри | Генотипи гена <i>SEPP1</i> |               | $\chi^2$ | P |
|-----------|----------------------------|---------------|----------|---|
|           | AA-, AG-, n=27 (%)         | GG-, n=22 (%) |          |   |

|                                          |                    |            |            |      |       |
|------------------------------------------|--------------------|------------|------------|------|-------|
| Панкреатична еластаза 1, n (%)           | N                  | 9 (33,33)  | 10 (45,45) | <1,0 | >0,05 |
|                                          | ↓(<200 мкг/г)      | 18 (66,67) | 12 (54,55) |      |       |
| Панкреатична α-амілаза по Каравею, n (%) | N                  | 0          | 0          | -    | -     |
|                                          | ↑(≥9,0 мг/(сек*л)) | 27 (100,0) | 22 (100,0) |      |       |
| Селенопротеїн Р, n (%)                   | N                  | 14 (51,85) | 11 (50,0)  | <1,0 | >0,05 |
|                                          | ↓(<3,0 нг/мл)      | 13 (48,15) | 11 (50,0)  |      |       |
| Сумарні метаболіти NO, n (%)             | N (17-25 мкмоль/л) | 9 (33,33)  | 6 (27,27)  | <1,0 | >0,05 |
|                                          | ↑(>30 мкмоль/л)    | 18 (66,67) | 16 (72,73) |      |       |
| ТТГ, n (%)                               | N                  | 12 (44,44) | 12 (54,55) | <1,0 | >0,05 |
|                                          | ↑(>4,2 мкМО/мл)    | 15 (55,56) | 10 (45,45) |      |       |
| Вільний Т4, n (%)                        | N                  | 12 (44,44) | 12 (54,55) | <1,0 | >0,05 |
|                                          | ↓(<0,8 нг/дл)      | 15 (55,56) | 10 (45,45) |      |       |

Частота змін метаболічної активності у хворих на ХП не залежить від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

**Частота змін метаболічної активності у хворих на хронічний панкреатит з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579)**

| Параметри                   |                           | Генотипи гена <i>SEPP1</i> |               | $\chi^2$ | P     |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------|----------|-------|
|                             |                           | AA-, AG-, n=27 (%)         | GG-, n=22 (%) |          |       |
| Глюкоза натще, n (%)        | N                         | 27 (100,0)                 | 22 (100,0)    | -        | -     |
|                             | ↑(>6,1 ммоль/л)           | 0                          | 0             |          |       |
| ЗХС, n (%)                  | N                         | 5 (18,52)                  | 9 (40,91)     | 2,98     | 0,08  |
|                             | ↑(>5,0 ммоль/л)           | 22 (81,48)                 | 13 (59,09)    |          |       |
| ТГ, n (%)                   | N                         | 11 (40,74)                 | 8 (36,36)     | <1,0     | >0,05 |
|                             | ↑(>1,70 ммоль/л)          | 16 (59,26)                 | 14 (63,64)    |          |       |
| ХС ЛПВЩ                     | N                         | 9 (33,33)                  | 3 (13,64)     | 2,54     | 0,111 |
|                             | ↓ (Ж<1,2; Ч<1,02 ммоль/л) | 18 (66,67)                 | 19 (86,36)    |          |       |
| ↑ ХС ЛПНЩ                   | N                         | 15 (55,56)                 | 14 (63,64)    | <1,0     | >0,05 |
|                             | ↑(>3,0 ммоль/л)           | 12 (44,44)                 | 8 (36,36)     |          |       |
| Індекс атерогенності, n (%) | N                         | 10 (37,04)                 | 5 (22,73)     | 1,17     | 0,279 |
|                             | ↑(≥3,5 ммоль/л)           | 17 (62,96)                 | 17 (77,27)    |          |       |

Встановили у хворих на ХП із G-алелем менший ІМТ на 5,38-5,82% ( $p \leq 0,046$ ), більшу концентрацію фекальної панкреатичної еластази 1 – на 50% і 54,54% ( $p \leq 0,001$ ) і лабораторно менш виражені ознаки гіпотиреозу, ніж у осіб із AA-генотипом, за нижчими рівнями ТТГ і вищим вмістом вільного Т4 – на 36,67-40,44% ( $p_{AA} < 0,001$ ) і 2,47-2,97 рази ( $p_{AA} < 0,001$ ) відповідно (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

**Окремі клінічно-лабораторні показники, ферментативно-гормональна активність залежно від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579)**

| Показники                                              | Генотипи гена <i>SEPP1</i> (rs7579) | Група контролю | Хворі на хронічний панкреатит загалом     |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>                                 | AA-                                 | -              | 27,50±0,28                                |
|                                                        | AG-                                 | 24,83±1,81     | 26,02±1,08 $p_{AA}=0,026$                 |
|                                                        | GG-                                 | 24,61±1,54     | 25,90±1,42 $p_{AA}=0,046$                 |
| Панкреатична еластаза 1, мкг/г                         | AA-                                 | -              | 100,0                                     |
|                                                        | AG-                                 | 428,57±35,71   | 150,0±28,26 $p < 0,001$<br>$P_{AA}=0,001$ |
|                                                        | GG-                                 | 437,50±38,89   | 154,54±28,46<br>$p, p_{AA} < 0,001$       |
| Панкреатична $\alpha$ -амілаза по Кара-вею, мг/(сек*л) | AA-                                 | -              | 11,70±0,35                                |
|                                                        | AG-                                 | 5,23±0,48      | 11,18±0,55 $p < 0,001$                    |
|                                                        | GG-                                 | 5,38±0,32      | 10,82±0,51 $p < 0,001$                    |
| Селенопротеїн Р, нг/мл                                 | AA-                                 | -              | 2,60±0,31                                 |
|                                                        | AG-                                 | 4,47±0,35      | 3,46±0,52 $p=0,022$                       |
|                                                        | GG-                                 | 5,22±0,24      | 3,28±0,58 $p < 0,001$                     |
| ТТГ, мк МО/мл                                          | AA-                                 | -              | 7,69±0,21                                 |
|                                                        | AG-                                 | 1,91±0,16      | 4,87±0,89 $p, p_{AA} < 0,001$             |
|                                                        | GG-                                 | 2,08±0,25      | 4,58±0,90 $p, p_{AA} < 0,001$             |
| Вільний Т4, нг/дл                                      | AA-                                 | -              | 0,34±0,05                                 |
|                                                        | AG-                                 | 1,38±0,11      | 0,84±0,22 $p=0,001$<br>$p_{AA} < 0,001$   |
|                                                        | GG-                                 | 1,34±0,10      | 1,01±0,26 $p=0,033$<br>$p_{AA} < 0,001$   |

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників із групою здорових;  $P_{AA}$ ,  $P_{AG}$  – вірогідність відмінностей показників із носіями вказаного генотипу гена *SEPP1* за відповідним показником у межах групи.

У хворих на ХП із *AA*-генотипом виявили вищий рівень ЗХС крові, ніж у таких із *G*-алелем, на 21,66% і 31,90% ( $p_{AA}<0,001$ ), ХС ЛПНЩ – на 32,61% і 35,55% ( $p_{AA}<0,001$ ), сумарних метаболітів NO – на 14,43% ( $p_{AA}<0,001$ ) і 12,77% ( $p_{AA}=0,003$ ) відповідно (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

**Показники метаболічної активності та рівень NO у хворих з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579),  $M\pm m$**

| Показники                                             | Генотипи гена <i>SEPP1</i> (rs7579) | Група контролю | Хворі на хронічний панкреатит загалом         |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|
| Глюкоза, ммоль/л                                      | AA-                                 | -              | 4,52±0,12                                     |
|                                                       | AG-                                 | 4,43±0,14      | 4,69±0,19                                     |
|                                                       | GG-                                 | 4,21±0,22      | 4,77±0,25 $p=0,022$                           |
| ЗХС, ммоль/л                                          | AA-                                 | -              | 6,74±0,10                                     |
|                                                       | AG-                                 | 4,31±0,12      | 5,54±0,27 $p, p_{AA}<0,001$                   |
|                                                       | GG-                                 | 4,27±0,21      | 5,11±0,28 $p, p_{AA}<0,001$<br>$p_{AG}=0,048$ |
| ТГ, ммоль/л                                           | AA-                                 | -              | 2,04±0,07                                     |
|                                                       | AG-                                 | 1,03±0,15      | 1,74±0,18 $p=0,002$<br>$p_{AA}=0,036$         |
|                                                       | GG-                                 | 0,90±0,13      | 1,96±0,25 $p<0,001$                           |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л                                      | AA-                                 | -              | 1,0±0,13                                      |
|                                                       | AG-                                 | 1,56±0,09      | 1,09±0,11 $p<0,001$                           |
|                                                       | GG-                                 | 1,51±0,08      | 0,96±0,12 $p<0,001$                           |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л                                      | AA-                                 | -              | 3,66±0,07                                     |
|                                                       | AG-                                 | 1,83±0,10      | 2,76±0,24 $p, p_{AA}<0,001$                   |
|                                                       | GG-                                 | 1,84±0,08      | 2,70±0,30 $p, p_{AA}<0,001$                   |
| ІА, уо                                                | AA-                                 | -              | 6,45±0,81                                     |
|                                                       | AG-                                 | 1,82±0,12      | 4,51±0,70 $p<0,001$                           |
|                                                       | GG-                                 | 1,90±0,19      | 4,85±0,67 $p<0,001$                           |
| ШКФ, за креатиніном СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м <sup>2</sup> | AA-                                 | -              | 68,58±3,82                                    |
|                                                       | AG-                                 | 115,66±7,20    | 72,84±5,88 $p<0,001$                          |
|                                                       | GG-                                 | 94,82±4,80     | 78,50±6,32 $p=0,005$                          |

|                                 |     |                  |                                                  |
|---------------------------------|-----|------------------|--------------------------------------------------|
|                                 |     | $p_{AG}=0,023$   |                                                  |
| Сумарні метаболіти NO, мкмоль/л | AA- | -                | $38,06 \pm 0,31$                                 |
|                                 | AG- | $18,09 \pm 0,59$ | $33,26 \pm 2,05$ $p, p_{AA} < 0,001$             |
|                                 | GG- | $18,80 \pm 0,72$ | $33,75 \pm 2,57$ $p < 0,001$<br>$p_{AA} = 0,003$ |

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників із групою здорових;  $P_{AA}$ ,  $P_{AG}$  – вірогідність відмінностей показників із носіями вказаного генотипу гена *SEPP1* за відповідним показником у межах групи.

Проаналізували і систематизували скарги хворих на ХП з урахуванням коморбідності за гіпотиреозу та поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579) (табл. 3.15). Серед пацієнтів із ХП відсутні такі з гомозиготною мутацією (AA-) гена *SEPP1*. Вірогідної різниці у частоті скарг на біль у підребір'ях (справа, зліва), епігастрії і/чи мезогастрії між групами не встановили. Одначе, хворі на ХП та гіпотиреоз частіше жалілися на загальну слабкість, втому, підвищену сонливість на 30,83% (60,0% проти 29,17% загалом,  $\chi^2=4,71$ ;  $p=0,03$ ), особливо носії А-алеля гена *SEPP1*. А хворі на ізольований ХП більше ремствували на відсутність, чи зниження апетиту і/чи втрату маси тіла на 29,5% (37,5% проти 8,0%;  $\chi^2=6,12$ ;  $p=0,013$ ), чи поєднання відсутності апетиту і проносу на 39,0% (75,0% проти 36,0%;  $\chi^2=7,53$ ;  $p=0,006$ ), дещо менше – тільки на пронос на 9,5% (37,5% проти 28,0%,  $p>0,05$ ). Необхідно зауважити, що скарги на посилення апетиту і/чи збільшення маси тіла (32,0%), випадіння волосся і/чи набряки переважно обличчя (40,0%), плаксивість, пригніченість, дратівливість, чи зміни настрою (48,0%) були притаманні тільки хворим за поєднання ХП та гіпотиреозу без статистично значимої різниці з урахуванням алельного стану гена *SEPP1*.

Епідеміологічний аналіз підтвердив зростання ризику таких клінічних ознак як слабкість, нездужання, сонливість майже у 4 рази за коморбідного перебігу ХП та гіпотиреозу [ $OR=3,64$ ;  $OR_{95\%CI}:1,11-11,97$ ;  $p=0,03$ ]. Тоді як за ізольованого ХП зростали шанси на зниження апетиту і/чи втрату маси тіла окремо та у поєднанні з проносом майже у 7 та понад 5 разів [ $OR=6,90$ ;  $OR_{95\%CI}:1,31-36,45$ ;  $p=0,015$  і

OR=5,33; OR95%CI:1,55-18,30;  $p=0,007$ ] відповідно, незалежно від поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579).

Таблиця 3.15

**Скарги хворих залежно від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579)**

| Скарги                                                               | Генотипи гена <i>SEPP1</i> (rs7579) | Хворі на ХП, n=24 (%) | Хворі на ХП та гіпотиреоз, n=25 (%) |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Загальна слабкість, сонливість                                       | AA-, n=5                            | 0                     | 4 (16,0)                            |
|                                                                      | AG-, n=22                           | 2 (8,33)              | 6 (24,0)                            |
|                                                                      | GG-, n=22                           | 5 (20,83)             | 5 (20,0)                            |
| Больовий синдром (підребір'я, епігастрій, мезогастрій)               | AA-                                 | 0                     | 3 (12,0)                            |
|                                                                      | AG-                                 | 6 (25,0)              | 7 (28,0)                            |
|                                                                      | GG-                                 | 9 (37,5)              | 5 (20,0)                            |
| Пронос                                                               | AA-                                 | 0                     | 3 (12,0)                            |
|                                                                      | AG-                                 | 6 (25,0)              | 2 (8,0)                             |
|                                                                      | GG-                                 | 3 (12,5)              | 2 (8,0)                             |
| Відсутність/зниження апетиту і/чи втрата маси тіла                   | AA-                                 | 0                     | 0                                   |
|                                                                      | AG-                                 | 5 (20,83)             | 0                                   |
|                                                                      | GG-                                 | 4 (16,67)             | 2 (8,0)                             |
| Посилення апетиту і/чи збільшення маси тіла                          | AA-                                 | 0                     | 2 (8,0)                             |
|                                                                      | AG-                                 | 0                     | 3 (12,0)                            |
|                                                                      | GG-                                 | 0                     | 3 (12,0)                            |
| Випадіння волосся і/чи набряки під очима, набряки інших ділянок тіла | AA-                                 | 0                     | 3 (12,0)                            |
|                                                                      | AG-                                 | 0                     | 4 (16,0)                            |
|                                                                      | GG-                                 | 0                     | 3 (12,0)                            |
| Плаксивість, пригніченість, дратівливість, зміни настрою             | AA-                                 | 0                     | 3 (12,0)                            |
|                                                                      | AG-                                 | 0                     | 5 (20,0)                            |
|                                                                      | GG-                                 | 0                     | 4 (16,0)                            |

Аналіз клінічно-лабораторних показників у хворих на ХП із урахуванням коморбідного гіпотиреозу засвідчив вірогідну різницю в АТ тільки у групі з гіпотиреозом, де САТ і ДАТ у осіб із AA-генотипом нижче, ніж у таких із GG-генотипом на 7,02% ( $p_{AA}=0,01$ ) і 8,23% ( $p_{AA}=0,038$ ) (табл. 3.16). Саме у зазначених вище пацієнтів спостерігали нижчий вміст панкреатичної еластази 1 на 60,0% ( $p_{AA}=0,013$ ) та вищий рівень ТТГ – на 15,64% ( $p_{AA}=0,009$ ) відповідно. Необхідно зауважити, що у хворих за поєднання ХП і гіпотиреозу ІМТ був вищим, аніж за

ізолюваного ХП на 11,83-13,78% ( $p \leq 0,01$ ), як і панкреатична  $\alpha$ -амілаза (у власників А-алеля) – на 13,78% ( $p = 0,003$ ), за нижчого рівня селенопротеїну Р – на 28,65-48,08% ( $p \leq 0,048$ ), без статистично значимої залежності з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579). Гормони щитовидної залози за коморбідного перебігу засвідчили наявність гіпотиреозу зі вірогідною різницею показників у порівнянні з хворими на ХП: за вищим рівнем ТТГ – у 2,20-2,44 разу ( $p < 0,001$ ) і нижчим вмістом вільного Т4 – у 3,68-3,97 разу ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

**Окремі клінічно-лабораторні показники і ферментативно-гормональна активність у хворих на хронічних панкреатит та гіпотиреоз залежно від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579)**

| Показники                                              | Генотипи гена <i>SEPP1</i> (rs7579) | Хворі на хронічний панкреатит | Хворі на хронічний панкреатит та гіпотиреоз       |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|
| САТ, мм рт.ст                                          | АА-                                 | -                             | 139,0 $\pm$ 2,33                                  |
|                                                        | АG-                                 | 140,83 $\pm$ 3,14             | 140,50 $\pm$ 3,42                                 |
|                                                        | GG-                                 | 145,42 $\pm$ 3,33             | 149,50 $\pm$ 2,54 $p_{AA}=0,01$<br>$p_{AG}=0,011$ |
| ДАТ, мм рт.ст                                          | АА-                                 | -                             | 78,0 $\pm$ 1,83                                   |
|                                                        | АG-                                 | 82,08 $\pm$ 2,50              | 83,0 $\pm$ 2,45                                   |
|                                                        | GG-                                 | 82,50 $\pm$ 3,46              | 85,0 $\pm$ 3,18 $p_{AA}=0,038$                    |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>                                 | АА-                                 | -                             | 27,50 $\pm$ 0,28                                  |
|                                                        | АG-                                 | 24,69 $\pm$ 1,80              | 27,61 $\pm$ 0,94 $p=0,006$                        |
|                                                        | GG-                                 | 24,39 $\pm$ 1,24              | 27,75 $\pm$ 0,93 $p=0,01$                         |
| Панкреатична еластаза 1, мкг/г                         | АА-                                 | -                             | 100,0                                             |
|                                                        | АG-                                 | 158,33 $\pm$ 26,92            | 140,0 $\pm$ 25,45                                 |
|                                                        | GG-                                 | 150,0 $\pm$ 25,90             | 160,0 $\pm$ 27,27 $p_{AA}=0,013$                  |
| Панкреатична $\alpha$ -амілаза по Кара-вею, мг/(сек*л) | АА-                                 | -                             | 11,70 $\pm$ 0,35                                  |
|                                                        | АG-                                 | 10,52 $\pm$ 0,49              | 11,97 $\pm$ 0,33 $p=0,003$                        |
|                                                        | GG-                                 | 10,65 $\pm$ 0,56              | 11,03 $\pm$ 0,43 $p_{AG}=0,041$                   |
| Селенопротеїн Р, нг/мл                                 | АА-                                 | -                             | 2,60 $\pm$ 0,31                                   |
|                                                        | АG-                                 | 4,43 $\pm$ 0,35               | 2,30 $\pm$ 0,32 $p < 0,001$                       |
|                                                        | GG-                                 | 3,77 $\pm$ 0,55               | 2,69 $\pm$ 0,47 $p=0,048$                         |
| ТТГ, мк МО/мл                                          | АА-                                 | -                             | 7,69 $\pm$ 0,21                                   |
|                                                        | АG-                                 | 3,15 $\pm$ 0,28               | 6,94 $\pm$ 0,28 $p < 0,001$<br>$p_{AA}=0,04$      |

|                   |     |                                     |                                             |
|-------------------|-----|-------------------------------------|---------------------------------------------|
|                   | GG- | 2,85±0,34                           | 6,65±0,32 p<0,001<br>p <sub>AA</sub> =0,009 |
| Вільний Т4, нг/дл | AA- | -                                   | 0,34±0,05                                   |
|                   | AG- | 1,27±0,09                           | 0,32±0,08 p<0,001                           |
|                   | GG- | 1,51±0,10<br>p <sub>AG</sub> =0,026 | 0,41±0,05 p<0,001                           |

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників із групою хворих на хронічний панкреатит; Р<sub>AA</sub>, Р<sub>AG</sub> – вірогідність відмінностей показників із носіями вказаного генотипу гена *SEPP1* за відповідним показником у межах групи.

У хворих на ХП та гіпотиреоз носіїв GG-генотипу виявили вищий рівень глюкози крові, аніж у таких із AA-генотипом та у пацієнтів тільки із ХП – на 13,72% (p<sub>AA</sub>=0,012) і 15,25% (p=0,006) відповідно (табл. 3.17). Також за гіпотиреозу у власників А-алеля (особливо AA-генотипу) встановили вищу концентрацію ЗХС та ХС ЛПНЩ, ніж у осіб із GG-генотипом – на 11,77-26,45% (p≤0,01) і 18,06-26,21% (p<sub>AA</sub>≤0,019).

Варто зауважити, що метаболічний профіль пацієнтів із ХП та гіпотиреозом загалом був гіршим у порівнянні з хворими на ізольований ХП: за більшим вмістом ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ІА – на 17,31-57,98% (p≤0,024), вищою концентрацією сумарних метаболітів NO крові – на 29,49-37,74% (p<0,001), за нижчої ШКФ за креатиніном СКД-ЕРІ – на 18,30% (p=0,024), сильніше у власників А-алеля гена *SEPP1* (rs7579) (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

**Показники метаболічної активності та рівень NO у хворих за хронічного панкреатиту і гіпотиреозу залежно від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579), М±m**

| Показники        | Генотипи гена <i>SEPP1</i> (rs7579) | Хворі на хронічний панкреатит | Хворі на хронічний панкреатит та гіпотиреоз |
|------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|
| Глюкоза, ммоль/л | AA-                                 | -                             | 4,52±0,12                                   |
|                  | AG-                                 | 4,65±0,17                     | 4,73±0,17                                   |
|                  | GG-                                 | 4,46±0,21                     | 5,14±0,17 p=0,006<br>p <sub>AA</sub> =0,012 |
| ЗХС, ммоль/л     | AA-                                 | -                             | 6,74±0,10                                   |

|                                                               |     |            |                                                            |
|---------------------------------------------------------------|-----|------------|------------------------------------------------------------|
|                                                               | AG- | 5,14±0,20  | 6,03±0,25 p=0,002<br>p <sub>AA</sub> =0,01                 |
|                                                               | GG- | 4,92±0,26  | 5,33±0,27 p <sub>AA</sub> <0,001<br>p <sub>AG</sub> =0,028 |
| ТГ, ммоль/л                                                   | AA- | -          | 2,04±0,07                                                  |
|                                                               | AG- | 1,52±0,17  | 1,99±0,17 p=0,021                                          |
|                                                               | GG- | 1,67±0,19  | 2,30±0,20 p=0,016                                          |
| ХС ЛПВЩ,<br>ммоль/л                                           | AA- | -          | 1,0±0,13                                                   |
|                                                               | AG- | 1,19±0,12  | 0,98±0,09                                                  |
|                                                               | GG- | 1,0±0,13   | 0,92±0,09                                                  |
| ХС ЛПНЩ,<br>ммоль/л                                           | AA- | -          | 3,66±0,07                                                  |
|                                                               | AG- | 2,64±0,25  | 2,90±0,21 p <sub>AA</sub> =0,001                           |
|                                                               | GG- | 2,37±0,30  | 3,10±0,25 p=0,015<br>p <sub>AA</sub> =0,019                |
| ІА, уо                                                        | AA- | -          | 6,45±0,81                                                  |
|                                                               | AG- | 3,57±0,39  | 5,64±0,71 p=0,01                                           |
|                                                               | GG- | 4,56±0,80  | 5,20±0,45                                                  |
| ШКФ, за креати-<br>ніном СКД-ЕРІ,<br>мл/хв/1,73м <sup>2</sup> | AA- | -          | 68,58±3,82                                                 |
|                                                               | AG- | 79,45±7,27 | 64,91±3,63 p=0,024                                         |
|                                                               | GG- | 83,53±6,54 | 72,47±5,53                                                 |
| Сумарні<br>метаболіти NO,<br>мкмоль/л                         | AA- | -          | 38,06±0,31                                                 |
|                                                               | AG- | 29,33±0,52 | 37,98±0,80 p<0,001                                         |
|                                                               | GG- | 28,80±1,18 | 39,67±1,02 p<0,001                                         |

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників із групою хворих на хронічний панкреатит; Р<sub>AA</sub>, Р<sub>AG</sub> – вірогідність відмінностей показників із носіями вказаного генотипу гена SEPP1 за відповідним показником у межах групи.

Статевий розподіл хворих на ХП з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) засвідчив, що у жінок-носіїв GG-генотипу вищий рівень АТ, ніж у таких із А-алелем (за САТ) та у чоловіків (за ДАТ) – на 5,99% (p=0,005) і 10,18% (p<sub>ж</sub>=0,018), нижчий вміст панкреатичної α-амілази – на 12,70% (p<sub>AA,AG</sub><0,001) і 9,50% (p<sub>ж</sub><0,001), відповідно (табл. 3.18). У жінок із А-алелем спостерігали вищу концентрацію ТТГ у крові, ніж у таких із GG-генотипом та чоловіків на 45,18% (p<sub>GG</sub><0,001) і 60,31% (p<sub>ж</sub>=0,034) за нижчого вмісту вільного Т4 – у 2,62 разу (p<sub>GG</sub>=0,01) і 2,97 разу (p<sub>ж</sub>=0,011) відповідно.

Таблиця 3.18

**Окремі клінічно-лабораторні показники, ферментативно-гормональна активність у хворих на хронічний панкреатит із урахуванням статі та поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579)**

| Показники                                              | Генотипи гена <i>SEPP1</i> (rs7579) | Хворі на хронічний панкреатит    |                          |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
|                                                        |                                     | Жінки                            | Чоловіки                 |
| САТ, мм рт.ст                                          | AA-, AG-                            | 141,15±3,07                      | 141,67±2,85              |
|                                                        | GG-                                 | 149,61±2,69<br>$p_{AA,AG}=0,005$ | 143,89±3,55              |
| ДАТ, мм рт.ст                                          | AA-, AG-                            | 82,31±2,42                       | 82,50±2,14               |
|                                                        | GG-                                 | 86,92±2,61                       | 78,89±2,94 $p_{Ж}=0,018$ |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>                                 | AA-, AG-                            | 27,28±0,70                       | 26,92±0,85               |
|                                                        | GG-                                 | 26,45±1,55                       | 25,14±1,04               |
| Панкреатична еластаза 1, мкг/г                         | AA-, AG-                            | 123,08±18,13                     | 166,67±18,13             |
|                                                        | GG-                                 | 153,85±26,92                     | 155,55±27,77             |
| Панкреатична $\alpha$ -амілаза по Кара-вею, мг/(сек*л) | AA-, AG-                            | 11,89±0,40                       | 11,43±0,38               |
|                                                        | GG-                                 | 10,38±0,37<br>$p_{AA,AG}<0,001$  | 11,47±0,49 $p_{Ж}<0,001$ |
| Селенопротеїн Р, нг/мл                                 | AA-, AG-                            | 2,44±0,27                        | 4,02±0,60 $p_{Ж}=0,034$  |
|                                                        | GG-                                 | 3,12±0,54                        | 3,51±0,55                |
| ТТГ, мк МО/мл                                          | AA-, AG-                            | 7,23±0,29                        | 4,51±0,69 $p_{Ж}=0,005$  |
|                                                        | GG-                                 | 4,98±0,77<br>$p_{AA,AG}<0,001$   | 3,99±0,78                |
| Вільний Т4, нг/дл                                      | AA-, AG-                            | 0,32±0,07                        | 0,95±0,17 $p_{Ж}=0,011$  |
|                                                        | GG-                                 | 0,84±0,27<br>$p_{AA,AG}=0,01$    | 1,25±0,16                |

Примітка.  $P_{Ж}$  – вірогідність відмінностей показників із групою жінок;  $P_{AA,AG}$  – вірогідність відмінностей показників із носіями вказаних генотипів гена *SEPP1* за відповідним показником у межах групи.

У хворих на ХП жінок-носіїв *A*-алеля гена *SEPP1* (rs7579) виявили вищу концентрацію ЗХС крові, ніж у власниць *GG*-генотипу і чоловіків – на 26,57% ( $p_{GG}<0,001$ ) і 23,65% ( $p_{Ж}<0,001$ ) (табл. 3.19). На додаток у жінок загалом вищі, аніж у чоловіків ХС ЛПНЩ, ІА – на 35,87-54,50% ( $p_{Ж}\leq 0,017$ ), а також сумарні метаболіти NO – на 17,43-18,14% ( $p_{Ж}\leq 0,032$ ), за меншої ШКФ за креатиніном СКД-ЕПІ – на 21,96-24,56% ( $p_{Ж}\leq 0,033$ ) відповідно.

Таблиця 3.19

**Показники метаболічної активності та рівень NO у хворих на хронічний панкреатит із урахуванням статі та поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579),**

**M±m**

| Показники                                 | Генотипи гена <i>SEPP1</i> (rs7579) | Хворі на хронічний панкреатит          |                                  |
|-------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|
|                                           |                                     | Жінки                                  | Чоловіки                         |
| Глюкоза, ммоль/л                          | AA-, AG-                            | 4,70±0,16                              | 4,50±0,20                        |
|                                           | GG-                                 | 4,76±0,28                              | 4,78±0,19                        |
| ЗХС, ммоль/л                              | AA-, AG-                            | 6,43±0,23                              | 5,20±0,13 p <sub>ж</sub> <0,001  |
|                                           | GG-                                 | 5,08±0,33<br>p <sub>AA,AG</sub> <0,001 | 5,16±0,16                        |
| ТГ, ммоль/л                               | AA-, AG-                            | 1,98±0,10                              | 1,58±0,21                        |
|                                           | GG-                                 | 2,05±0,26                              | 1,82±0,19                        |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л                          | AA-, AG-                            | 0,94±0,10                              | 1,05±0,07                        |
|                                           | GG-                                 | 0,95±0,14                              | 0,99±0,08                        |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л                          | AA-, AG-                            | 3,17±0,23                              | 2,62±0,24                        |
|                                           | GG-                                 | 3,03±0,18                              | 2,23±0,32 p <sub>ж</sub> =0,017  |
| ІА, уо                                    | AA-, AG-                            | 6,35±0,80                              | 4,11±0,30 p <sub>ж</sub> =0,002  |
|                                           | GG-                                 | 5,06±0,68                              | 4,55±0,58                        |
| ШКФ, за креатиніном СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м² | AA-, AG-                            | 64,98±4,0                              | 86,13±7,80 p <sub>ж</sub> =0,033 |
|                                           | GG-                                 | 70,40±4,90                             | 90,21±6,20 p <sub>ж</sub> =0,005 |
| Сумарні метаболіти NO, мкмоль/л           | AA-, AG-                            | 37,99±0,61                             | 32,35±1,64 p <sub>ж</sub> =0,012 |
|                                           | GG-                                 | 36,02±2,01                             | 30,49±2,25 p <sub>ж</sub> =0,032 |

Примітка. Р<sub>ж</sub> – вірогідність відмінностей показників із групою жінок; Р<sub>AA,AG</sub> – вірогідність відмінностей показників із носіями вказаних генотипів гена *SEPP1* за відповідним показником у межах групи.

Оскільки концентрація селенопротеїну Р (*SEPP*) крові на залежала напряду від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579), але була вірогідно нижчою у хворих на ХП, особливо за наявності гіпотиреозу та у жінок-носіїв *A*-алеля, виконали квартильний розподіл хворих за рівнем *SEPP* із наступним аналізом клінічно-лабораторних показників: за нормальне значення приймали рівень *SEPP* в межах верхнього квартилю Q1 (процентилу) дослідної групи  $\geq 4,42$  нг/мл (що не відрізнялось від групи контролю та референтних значень), помірне зниження *SEPP* –

середній квартиль 3,0-4,41 нг/мл, за низький рівень SEPP – нижній квартиль <3,0 нг/мл (табл. 3.20).

Відносна частота хворих на ХП та гіпотиреоз домінувала за нижнього квартилю SEPP (<3,0 нг/мл) у 5 разів, натомість за нормального значення SEPP та його помірного зниження (верхній і середній квартиль  $\geq 3,0$  нг/мл) навпаки переважали пацієнти тільки з ХП у 5,5 та 3 рази ( $\chi^2=19,89$ ;  $df=2$ ;  $p<0,001$ ). Вік, статевий розподіл, алельний стан гена *SEPP1*, рівень АТ, ІМТ не асоціювали із сироватковим рівнем SEPP у обстежених (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

**Клінічно-лабораторні показники пацієнтів залежно від рівня селенопротеїну Р крові**

| Показники                      |                        | Q1, n=13<br>Селенопротеїн<br>Р $\geq 4,42$ нг/мл | Q2, n=12<br>Селенопротеїн<br>Р 3,0-4,41 нг/мл | Q3-Q4, n=24<br>Селенопротеїн<br>Р <3,0 нг/мл |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Вік, роки                      |                        | 62,15 $\pm$ 4,07                                 | 58,67 $\pm$ 3,79                              | 59,39 $\pm$ 3,33                             |
| Стать, n (%)                   | Ж                      | 7 (53,85%)                                       | 9 (75,0%)                                     | 18 (75,0%)                                   |
|                                | Ч                      | 6 (46,15%)                                       | 3 (25,0%)                                     | 6 (25,0%)                                    |
| Хворі на ХП, n (%)             | ХП                     | 11 (84,62%)                                      | 9 (75,0%)                                     | 4 (16,67%)                                   |
|                                | ХП+Г                   | 2 (15,38%)                                       | 3 (25,0%)                                     | 20 (83,33%)                                  |
| Алельний стан гена SEPP1, n(%) | AA-, AG-               | 7 (53,85%)                                       | 7 (58,33)                                     | 13 (54,17%)                                  |
|                                | GG-                    | 6 (46,15%)                                       | 5 (41,67)                                     | 11 (45,83%)                                  |
| САТ, мм рт.ст                  |                        | 142,31 $\pm$ 3,30                                | 146,25 $\pm$ 2,98                             | 142,71 $\pm$ 3,79                            |
| ДАТ, мм рт.ст                  |                        | 81,92 $\pm$ 2,61                                 | 85,42 $\pm$ 2,88                              | 81,46 $\pm$ 3,01                             |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>         |                        | 25,52 $\pm$ 1,04                                 | 25,77 $\pm$ 1,08                              | 26,63 $\pm$ 1,68                             |
| ІМТ, n (%)                     | $\uparrow (\geq 25,0)$ | 8 (61,54%)                                       | 8 (66,67%)                                    | 17 (70,83%)                                  |
|                                | N (<25,0)              | 5 (38,46%)                                       | 4 (33,33%)                                    | 7 (29,17%)                                   |

Примітка. ХП – хронічний панкреатит; ХП+Г – хворі на хронічний панкреатит та гіпотиреоз;  $P_{Q1}$  – вірогідність відмінностей показників за рівнем Селенопротеїну Р в межах першого квартилю Q1 дослідної групи;  $P_{Q2}$  – вірогідність відмінностей показників за рівнем Селенопротеїну Р в межах другого квартилю Q2 дослідної групи.

За низької концентрації SEPP (<3,0 нг/мл) спостерігали вищий вміст панкреатичної  $\alpha$ -амілази на 10,46% ( $p=0,019$ ), ТТГ – на 71,70% ( $p<0,001$ ) і 53,56% ( $p=0,005$ ), ЗХС –

на 17,98% ( $p=0,001$ ) і 9,98% ( $p=0,041$ ), ТГ – на 28,39% ( $p=0,037$ ), ІА – на 64,67% ( $p<0,001$ ), сумарних метаболітів монооксиду нітрогену – на 20,28% ( $p<0,001$ ), за нижчого рівня ХС ЛПВЩ – на 37,42% ( $p=0,039$ ) відповідно (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

**Ферментативна, гормональна та метаболічна активність у хворих на хронічний панкреатит залежно від рівня селенопротеїну Р крові**

| Показники                                             | Q1, n=13<br>Селенопротеїн<br>Р $\geq 4,42$ нг/мл | Q2, n=12<br>Селенопротеїн<br>Р 3,0-4,41 нг/мл | Q3-Q4, n=24<br>Селенопротеїн<br>Р $< 3,0$ нг/мл     |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Панкреатична еластаза 1, мкг/г                        | 146,15 $\pm$ 26,37                               | 158,33 $\pm$ 26,92                            | 141,67 $\pm$ 26,66                                  |
| Панкреатична $\alpha$ -амілаза по Каравею, мг/(сек*л) | 10,42 $\pm$ 0,57                                 | 10,90 $\pm$ 0,50                              | 11,51 $\pm$ 0,43<br>$p_{Q1}=0,019$                  |
| ТТГ, мк МО/мл                                         | 3,64 $\pm$ 0,58                                  | 4,07 $\pm$ 0,83                               | 6,25 $\pm$ 0,62<br>$p_{Q1}<0,001$<br>$p_{Q2}=0,005$ |
| Вільний Т4, нг/дл                                     | 5,90 $\pm$ 0,52                                  | 5,60 $\pm$ 0,21                               | 5,80 $\pm$ 0,24                                     |
| Глюкоза, ммоль/л                                      | 4,92 $\pm$ 0,15                                  | 4,42 $\pm$ 0,17<br>$p_{Q1}=0,006$             | 4,73 $\pm$ 0,23                                     |
| ЗХС, ммоль/л                                          | 4,95 $\pm$ 0,25                                  | 5,31 $\pm$ 0,24                               | 5,84 $\pm$ 0,35<br>$p_{Q1}=0,001$<br>$p_{Q2}=0,041$ |
| ТГ, ммоль/л                                           | 1,55 $\pm$ 0,24                                  | 1,97 $\pm$ 0,15<br>$p_{Q1}=0,052$             | 1,99 $\pm$ 0,20<br>$p_{Q1}=0,037$                   |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л                                      | 1,25 $\pm$ 0,15                                  | 0,88 $\pm$ 0,06<br>$p_{Q1}=0,006$             | 0,97 $\pm$ 0,12<br>$p_{Q1}=0,039$                   |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л                                      | 2,49 $\pm$ 0,29                                  | 2,88 $\pm$ 0,26                               | 2,98 $\pm$ 0,26                                     |
| ІА, уо                                                | 3,34 $\pm$ 0,54                                  | 5,23 $\pm$ 0,52<br>$p_{Q1}=0,002$             | 5,50 $\pm$ 0,80<br>$p_{Q1}<0,001$                   |
| ШКФ, за креатиніном СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м <sup>2</sup> | 75,64 $\pm$ 4,15                                 | 80,65 $\pm$ 7,42                              | 71,72 $\pm$ 6,08                                    |
| Сумарні метаболіти NO, мкмоль/л                       | 31,07 $\pm$ 0,99                                 | 30,33 $\pm$ 1,30                              | 37,37 $\pm$ 1,63<br>$p_{Q1,Q2}<0,001$               |

Примітка.  $P_{Q1}$  – вірогідність відмінностей показників за рівнем Селенопротеїну Р в межах першого квартилю Q1 дослідної групи;  $P_{Q2}$  – вірогідність відмінностей

показників за рівнем Селенопротеїну Р в межах другого квартилю Q2 дослідної групи.

Зниження вмісту SEPP крові ( $<3,0$  нг/мл) підвищує ризик гіпотиреозу (за збільшення ТТГ ( $>4,2$  мк МО/мл) і зниження вільного Т4 ( $<0,8$  нг/дл)) у 20 разів [OR 95%CI: 4,67-85,57;  $p<0,001$ ], зростає ймовірність надмірної продукції NO із підвищенням ризику утворення його токсичного метаболіту пероксинітриту – майже у 12 разів [OR=11,92; OR 95%CI:2,30-11,63;  $p<0,001$ ], а також гіперхолестеролемії з дисліпідемією за рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА – у 2,53-3,33 разу, однак невірогідно [OR 95%CI:0,71-12,72;  $p>0,05$ ] (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

**Зниження вмісту селенопротеїну Р крові, як чинник ризику клінічно-метаболических та ферментативних порушень у хворих на хронічний панкреатит**

| Маркери                                       |             | Селенопротеїн Р $\geq 3,0$<br>нг/мл, n=25 |           |          | Селенопротеїн Р $< 3,0$<br>нг/мл, n=24 |            |          |
|-----------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|-----------|----------|----------------------------------------|------------|----------|
|                                               |             | OR                                        | OR 95%CI  | P        | OR                                     | OR 95%CI   | P        |
| Гіпотиреоз                                    |             | 0,05                                      | 0,01-0,21 | $<0,001$ | 20,0                                   | 4,67-85,57 | $<0,001$ |
| САТ/ДАД<br>$\geq 140/90$ мм рт.ст             |             | 1,65                                      | 0,44-6,15 | $>0,05$  | 0,61                                   | 0,16-2,27  | $>0,05$  |
| ІМТ,<br>кг/м <sup>2</sup>                     | $>25,0$     | 0,73                                      | 0,22-2,43 | $>0,05$  | 1,37                                   | 0,41-4,54  | $>0,05$  |
|                                               | $\leq 24,9$ | 1,37                                      | 0,41-4,54 |          | 0,73                                   | 0,22-2,43  |          |
| Панкреатична<br>еластаза 1 ( $<200$<br>мкг/г) |             | 0,64                                      | 0,20-2,03 | $>0,05$  | 1,57                                   | 0,49-5,01  | $>0,05$  |
| Сумарні метаболіти NO ( $>30$<br>мкмоль/л)    |             | 0,08                                      | 0,02-0,43 | $<0,001$ | 11,92                                  | 2,30-11,63 | $<0,001$ |
| ТТГ ( $>4,2$ мк<br>МО/мл)                     |             | 0,05                                      | 0,01-0,21 | $<0,001$ | 20,0                                   | 4,67-85,57 | $<0,001$ |
| Вільний Т4 ( $<0,8$<br>нг/дл)                 |             | 0,05                                      | 0,01-0,21 | $<0,001$ | 20,0                                   | 4,67-85,57 | $<0,001$ |
| ЗХС ( $>5,0$<br>ммоль/л)                      |             | 0,39                                      | 0,11-1,40 | $>0,05$  | 2,53                                   | 0,71-9,01  | $>0,05$  |
| ТГ ( $>1,70$<br>ммоль/л)                      |             | 0,52                                      | 0,16-1,51 | $>0,05$  | 1,91                                   | 0,58-6,23  | $>0,05$  |

|                                       |      |           |       |      |            |       |
|---------------------------------------|------|-----------|-------|------|------------|-------|
| ХС ЛПВЩ<br>(Ж<1,2; Ч<1,02<br>ммоль/л) | 0,85 | 0,26-2,95 | >0,05 | 1,14 | 0,34-3,86  | >0,05 |
| ХС ЛПНЩ (≥3,0<br>ммоль/л)             | 0,34 | 0,10-1,05 | 0,057 | 2,97 | 0,95-9,57  | 0,056 |
| ІА (≥3,5 ммоль/л)                     | 0,3  | 0,08-1,14 | 0,07  | 3,33 | 0,87-12,72 | 0,067 |

Гендерний розподіл засвідчив, що наявність коморбідного гіпотиреозу супроводжується у жінок вищим рівнем панкреатичної  $\alpha$ -амілази крові на 14,60% ( $p_{\text{ХП}} < 0,001$ ), при цьому її концентрація у чоловіків була більшою за ХП – на 12,70% ( $p_{\text{Ж}} = 0,012$ ) (табл. 3.23). Загалом наявність супутнього гіпотиреозу погіршувала перебіг ХП за клінічно-лабораторними показниками незалежно від статі, дещо сильніше у жінок: за зниженням SEPP на 39,66% ( $p_{\text{ХП}} < 0,001$ ) і 33,33% ( $p_{\text{ХП}} = 0,046$ ), зростанням сумарних метаболітів NO – на 29,94% і 38,09% ( $p_{\text{ХП}} < 0,001$ ), ТГ – на 21,76% ( $p_{\text{ХП}} = 0,046$ ) і 62,16% ( $p_{\text{ХП}} = 0,021$ ), гіперхолестеролемією та збільшенням ІА (у жінок) – на 21,41% і 60,70% ( $p_{\text{ХП}} < 0,001$ ), відповідно.

Таблиця 3.23

**Клінічно-лабораторні показники пацієнтів залежно від наявності супутнього гіпотиреозу та статі у хворих на хронічний панкреатит**

| Показники                                  |   | Хворі на хронічний Панкреатит     | Хворі на хронічний панкреатит та гіпотиреоз |
|--------------------------------------------|---|-----------------------------------|---------------------------------------------|
| Панкреатична еластаза 1, мкг/г             | Ж | 138,46±21,48                      | 142,86±27,27                                |
|                                            | Ч | 172,73±30,30                      | 125,0±15,0                                  |
| Панкреатична $\alpha$ -амілаза, мг/(сек*л) | Ж | 10,0±0,35                         | 11,46±0,47 $p_{\text{ХП}} < 0,001$          |
|                                            | Ч | 11,27±0,53 $p_{\text{Ж}} = 0,012$ | 11,95±0,19                                  |
| Селенопротеїн Р, нг/мл                     | Ж | 4,11±0,33                         | 2,48±0,35 $p_{\text{ХП}} < 0,001$           |
|                                            | Ч | 4,08±0,55                         | 2,72±0,36 $p_{\text{ХП}} = 0,046$           |
| Сумарні метаболіти NO, мкмоль/л            | Ж | 29,69±1,07                        | 38,58±0,80 $p_{\text{ХП}} < 0,001$          |
|                                            | Ч | 28,35±1,12                        | 39,15±1,08 $p_{\text{ХП}} < 0,001$          |
| ЗХС, ммоль/л                               | Ж | 4,95±0,27                         | 6,01±0,32 $p_{\text{ХП}} < 0,001$           |
|                                            | Ч | 5,14±0,17                         | 5,27±0,07 $p_{\text{Ж}} = 0,002$            |
| ТГ, ммоль/л                                | Ж | 1,70±0,19                         | 2,07±0,18 $p_{\text{ХП}} = 0,046$           |
|                                            | Ч | 1,48±0,17                         | 2,40±0,20 $p_{\text{ХП}} = 0,021$           |

|                     |   |                                |                                 |
|---------------------|---|--------------------------------|---------------------------------|
| ХС ЛПВЩ,<br>ммоль/л | Ж | 1,19±0,16                      | 0,93±0,11                       |
|                     | Ч | 0,98±0,07                      | 1,10±0,08                       |
| ХС ЛПНЩ,<br>ммоль/л | Ж | 2,85±0,18                      | 3,12±0,25                       |
|                     | Ч | 2,10±0,26 $p_{\text{Ж}}=0,004$ | 3,17±0,21 $p_{\text{ХП}}=0,007$ |
| ІА, уо              | Ж | 3,69±0,64                      | 5,93±0,73 $p_{\text{ХП}}<0,001$ |
|                     | Ч | 4,51±0,53                      | 4,0±0,37 $p_{\text{Ж}}=0,007$   |

Примітка.  $P_{\text{ХП}}$  – вірогідність відмінностей показників із хворими на хронічних панкреатит за відповідною статтю;  $P_{\text{Ж}}$  – вірогідність відмінностей за окремим показником із жінками у межах кожної групи окремо.

**Висновки:** 1. ХП загалом характеризується тяжчим перебігом за клінічно-лабораторними показниками у носіїв *A*-алеля (особливо *AA*-генотипу) гена *SEPP1* (rs7579): із частішими скаргами на загальну слабкість і нездужання на 20,0% (особливо за гіпотиреозу) та пронос – на 12,25% ( $p<0,05$ ), нижчою концентрацією в калі панкреатичної еластази 1 – на 50% і 54,54% ( $p\leq 0,001$ ), статистично значимими проявами метаболічних змін за більшим ІМТ на 5,69-6,18% ( $p\leq 0,046$ ), вищим рівнем ЗХС крові на 21,66-31,90% ( $p<0,001$ ), ХС ЛПНЩ – на 32,61- 35,55% ( $p<0,001$ ), сумарних метаболітів NO – на 12,77-14,43% ( $p\leq 0,003$ ). Окрім того, саме у вище зазначених хворих із *A*-алелем наявні більш виражені ознаки гіпотиреозу за вищим рівнем ТТГ – на 57,9-67,9% ( $p_{\text{AA}}<0,001$ ) та низьким вмістом вільного Т4 – у 2,47-2,97 разу ( $p_{\text{AA}}<0,001$ ). Натомість, у власників *GG*-генотипу САТ і ДАТ є вищими на 5,95% ( $p=0,028$ ) і 7,23% ( $p=0,052$ ) відповідно.

2. Епідеміологічний аналіз із урахуванням поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579) засвідчив, що наявність *A*-алеля у жінок підвищує ймовірність ХП у понад 3 рази [ $\text{OR}=3,23$ ;  $\text{OR } 95\%\text{CI}:0,99-10,72$ ;  $p=0,048$ ], за протективної ролі *GG*-генотипу [ $\text{OR}=0,31$ ;  $\text{OR } 95\%\text{CI}:0,09-1,01$ ;  $p=0,05$ ]. Елевація САТ і ДАТ також підвищує ризик ХП незалежно від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) у 10-44 рази, дещо сильніше за *GG*-генотипу [ $\text{OR}=44,33$ ;  $\text{OR } 95\%\text{CI}:6,51-301,7$ ;  $p<0,001$ ]. Окрім того, підвищений ІМТ є предиктором ХП, але тільки у жінок-носіїв *GG*-генотипу [ $\text{OR}=4,50$ ;  $\text{OR } 95\%\text{CI}:1,37-14,78$ ;  $p=0,011$ ]. За ХП зростають шанси на зниження апетиту і/чи втрату маси тіла окремо та у поєднанні з проносом майже у 7 та понад 5

разів [OR=6,90; OR95%CI:1,31-36,45;  $p=0,015$  і OR=5,33; OR95%CI:1,55-18,30;  $p=0,007$ ] відповідно, незалежно від поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579). Обтяжений сімейний анамнез підвищує ризик ХП у понад 3 рази [OR=3,16; OR 95%CI:1,21-8,34;  $p=0,016$ ].

3. Алельний стан гена *SEPP1* (rs7579) у хворих на ХП не асоціює з відносною частотою пацієнтів зі зниженою панкреатичною еластазою 1 (<200 мкг/г), селенопротеїном Р (SEPP) (<3,0 нг/мл) і підвищеною панкреатичною  $\alpha$ -амілазою ( $\geq 9,0$  мг/(сек\*л)), а також вищими рівнями сумарних метаболітів NO (>30 мкмоль/л), змінами гормонального фону, що засвідчують стан гіпотиреозу (підвищеним вмістом ТТГ >4,2 мк МО/мл і зменшеною концентрацією вільного Т4 <0,8 нг/дл), та ліпідно-вуглеводними змінами.

4. Наявність супутнього гіпотиреозу у хворих на ХП погіршує клінічний перебіг недуги, що супроводжується більш вагомими змінами лабораторних показників, ніж за ізольованого ХП: частішими скаргами на загальну слабкість, втому, підвищену сонливість на 30,83% ( $\chi^2=4,71$ ;  $p=0,03$ ), особливо у носіїв А-алеля гена *SEPP1* (rs7579), посилення апетиту і/чи збільшення маси тіла (32,0%), випадіння волосся і/чи набряки переважно обличчя (40,0%), плаксивість, пригніченість, дратівливість, чи зміни настрою (48,0%); більшою концентрацією панкреатичної  $\alpha$ -амілази (особливо у власників А-алеля) – на 13,78% ( $p=0,003$ ), а надто у жінок – на 14,60% ( $p<0,001$ ), за нижчого рівня фекальної панкреатичної еластази 1 (у носіїв АА-генотипу) на 60,0% ( $p_{AA}=0,013$ ) та селенопротеїну Р – на 28,65-48,08% ( $p\leq 0,048$ ) незалежно від алельного стану гена *SEPP1* (rs7579); із відповідним підтвердженням гіпотиреоїдного стану за вищим вмістом ТТГ крові – у 2,20-2,44 разу ( $p<0,001$ ) і нижчою концентрацією вільного Т4 – у 3,68-3,97 разу ( $p<0,001$ ). За наявності гіпотиреозу у хворих на ХП погіршується метаболічний профіль: за вищим ІМТ на 11,83-13,78% ( $p\leq 0,01$ ), більшим рівнем ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ІА (вагомніше у жінок) – на 17,31-57,98% ( $p\leq 0,024$ ), вищою концентрацією сумарних метаболітів NO крові – на 29,49-37,74% ( $p<0,001$ ), за нижчої ШКФ за

креатиніном СКД-EPI – на 18,30% ( $p=0,024$ ), сильніше у власників *A*-алеля гена *SEPP1* (rs7579).

Епідеміологічний аналіз підтвердив за коморбідного перебігу ХП та гіпотиреозу зростання ризику слабкості, нездужання і/чи сонливості майже у 4 рази [OR=3,64; OR95%CI:1,11-11,97;  $p=0,03$ ].

5. Статевий розподіл хворих на ХП з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) засвідчив у жінок-носіїв *GG*-генотипу вищий рівень АТ, ніж у таких із *A*-алелем (за САТ) та у чоловіків (за ДАТ) – на 5,99% ( $p=0,005$ ) і 10,18% ( $p_{\text{ж}}=0,018$ ). Натомість, у власниць *A*-алеля спостерігали більшу концентрацію панкреатичної  $\alpha$ -амілази на 14,55% ( $p<0,001$ ), ніж за *GG*-генотипу (хоча загалом  $\alpha$ -амілаза крові у чоловіків була вищою на 12,70%,  $p=0,012$ ), вищий рівень ТТГ у крові, ніж у таких із *GG*-генотипом та чоловіків – на 45,18-60,31% ( $p\leq 0,034$ ) за нижчого вмісту вільного Т4 – у 2,62-2,97 разу ( $p\leq 0,011$ ) відповідно; більшу концентрацію ЗХС крові – на 23,65-26,57% ( $p<0,001$ ). У жінок загалом, незалежно від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579), вищі, аніж у чоловіків, ХС ЛПНЩ, ІА – на 35,87-54,50% ( $p\leq 0,017$ ), а також сумарні метаболіти NO – на 17,43-18,14% ( $p\leq 0,032$ ), за меншої ШКФ за креатиніном СКД-EPI – на 21,96-24,56% ( $p\leq 0,033$ ) відповідно.

6. Перебіг ХП за низької концентрації SEPP (нижній кuartиль дослідної групи  $<3,0$  нг/мл) характеризується вищим рівнем панкреатичної  $\alpha$ -амілази на 10,46% ( $p=0,019$ ), ТТГ – на 53,56-71,70% ( $p\leq 0,005$ ), ЗХС – на 9,98-17,98% ( $p\leq 0,041$ ), ТГ – на 28,39% ( $p=0,037$ ), ІА – на 64,67% ( $p<0,001$ ), сумарних метаболітів монооксиду нітрогену – на 20,28% ( $p<0,001$ ), за нижчим вмістом ХС ЛПВЩ – на 37,42% ( $p=0,039$ ) відповідно; більшою частотою осіб із гіпотиреозом у 5 разів, тоді як за нормального значення SEPP та його помірного зниження (верхній і середній кuartиль  $\geq 3,0$  нг/мл) навпаки домінують хворі на ізольований ХП у 5,5 та 3 рази ( $\chi^2=19,89$ ;  $df=2$ ;  $p<0,001$ ). Вік, статевий розподіл, алельний стан гена *SEPP1*, рівень АТ, ІМТ не асоціюють із сироватковим рівнем SEPP у обстежених.

7. Зниження вмісту SEPP крові ( $<3,0$  нг/мл) підвищує ризик гіпотиреозу (за збільшенням ТТГ ( $>4,2$  мк МО/мл) і зниженням вільного Т4 ( $<0,8$  нг/дл)) у 20 разів [OR 95%CI: 4,67-85,57;  $p<0,001$ ], зростає ймовірність надмірної продукції NO із підвищенням ризику утворення його токсичного метаболіту пероксинітриту – майже у 12 разів [OR=11,92; OR 95%CI:2,30-11,63;  $p<0,001$ ], а також гіперхолестеролемії з дисліпідемією за рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА – у 2,53-3,33 разу, однак невірогідно [OR 95%CI:0,71-12,72;  $p>0,05$ ].

### **3.3. Кореляції показників за хронічного панкреатиту залежно від алельного стану гена *SEPP1* (rs7579)**

Беручи до уваги велику констеляцію предикторів ХП, вважали за необхідне вивчити роль окремих із урахуванням генетичного чинника.

З метою оцінки наявних зв'язків ферментативної активності ПЗ, гормонів щитовидної залози, SEPP із клінічними, антропометричними, демографічними та метаболічними параметрами у хворих на ХП залежно від поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579) виконали кореляційний аналіз. За нормального розподілу для кількісних ознак застосували лінійний парний параметричний коефіцієнт Пірсона ( $r$ ), за відсутності нормального розподілу для рангових ознак використали лінійний непараметричний критерій Спірмена ( $r$ ); за нелінійного зв'язку провели регресійний аналіз. Кореляційну матрицю відтворили за допомогою діаграм розсіювання з поліноміальною лінією тренду. Також наведено рівняння регресії з урахуванням перемінних ознак, а також силу і напрям кореляції з довірчим інтервалом 95%.

Кореляції ( $r$ ) показників SEPP, ферментів ПЗ та гормонів щитовидної залози із окремими демографічними, клінічними, антропометричними та метаболічними параметрами у хворих на ХП носіїв А-алеля гена *SEPP1* (rs7579) наведено в таблиці 3.24. Діаграми більшості вірогідно залежних, чи наближених до них ознак включають рівняння множинної кореляції для парних показників (рис. 3.5-3.10). У носіїв А-алеля гена *SEPP1* (rs7579) селенопротеїн Р корелює прямо сильно з рівнем вільного Т4 ( $r=0,73$ ;  $P<0,001$ ) і зворотно помірно залежить від ІМТ, гіперхолестеролемії за вмістом ЗХС і ТГ, токсичного рівня сумарних метаболітів

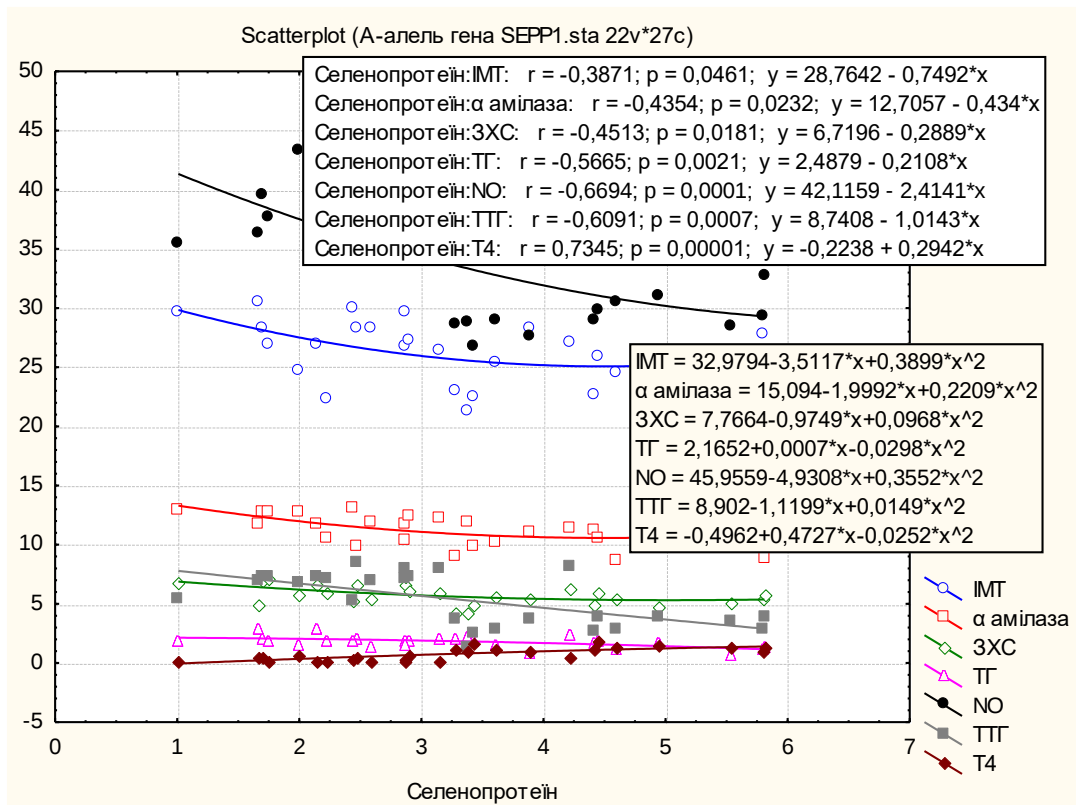
NO ( $\text{NO}^2+\text{NO}^3$ ) та збільшення ТТГ ( $r=-0,39/-0,67$ ;  $p\leq 0,046$ ) і панкреатичної  $\alpha$ -амілази ( $r=-0,43$ ;  $P=0,023$ ) (рис. 3.5). Виявили негативну кореляцію помірної сили панкреатичної еластази 1 із креатиніном крові ( $r=-0,47$ ;  $P=0,013$ ). Панкреатична  $\alpha$ -амілаза прямо впливає на ІМТ ( $r=0,39$ ;  $P=0,045$ ), рівень метаболітів NO ( $r=0,43$ ;  $P=0,025$ ) і зворотно – на концентрацію SEPP крові і вільного Т4 ( $r=-0,43$ ;  $P=0,023$  і  $r=-0,53$ ;  $P=0,004$ ) (рис. 3.6). ТТГ позитивно корелює із жіночою статтю, негативно із чоловіками (у власниць А-алеля рівень ТТГ вище, ніж у чоловіків і носійок GG-генотипу гена *SEPP1* (rs7579),  $r=-0,51$ ;  $P=0,007$ ) (рис. 3.7). Пряму залежність ТТГ встановили з дисметаболічними змінами - ІМТ, ЗХС, ТГ, ІА ( $r=0,43-0,73$ ;  $P\leq 0,024-0,001$ ), сильну – із надмірним вмістом метаболітів NO ( $r=0,88$ ;  $P<0,001$ ), зворотну – з рівнем SEPP ( $r=-0,61$ ;  $P=0,001$ ), вільного Т4 ( $r=-0,81$ ;  $P<0,001$ ) і ШКФ за креатиніном СКД-ЕРІ ( $r=-0,41$ ;  $P=0,031$ ) відповідно (рис. 3.8). Концентрація вільного Т4 у крові прямо сильно впливає на вміст SEPP ( $r=0,73$ ;  $P<0,001$ ) та помірно – на ШКФ ( $r=0,42$ ;  $P=0,03$ ) (рис. 3.9). Натомість, вільний Т4 зворотно корелює з панкреатичною  $\alpha$ -амілазою ( $r=-0,53$ ;  $P=0,004$ ), показниками ліпідного профілю – ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ІА та ІМТ ( $r=-0,39/-0,63$ ;  $p\leq 0,043-0,001$ ), сильно – з сумарними метаболітами NO ( $r=-0,79$ ;  $P<0,001$ ) і ТТГ ( $r=-0,81$ ;  $P<0,001$ ) (рис. 3.10).

Таблиця 3.24

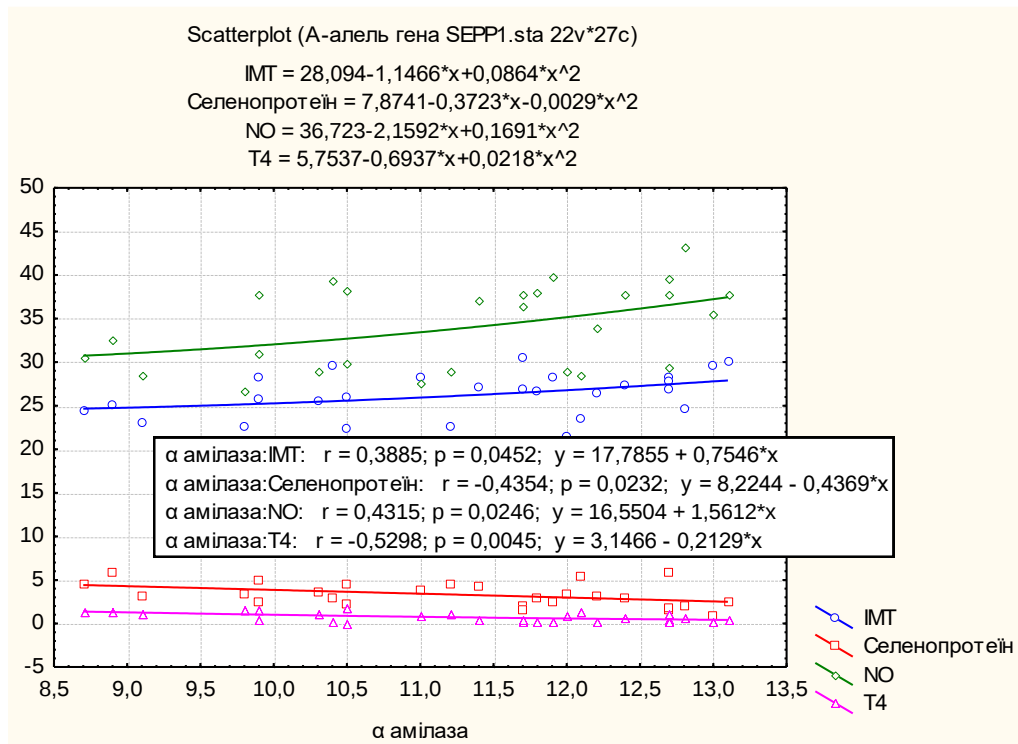
**Кореляції (r) показників ферментативної активності підшлункової залози та гормонів щитовидної залози, селенопротеїну Р з окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на хронічний панкреатит носіїв А-алеля гена *SEPP1* (rs7579)**

| Показники | Селено-протеїн Р               | Панкреатична еластаза 1 | Панкреатична $\alpha$ -амілаза | ТТГ                            | Вільний Т4                     |
|-----------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Вік       | 0,07                           | -0,02                   | 0,27                           | -0,05                          | -0,04                          |
| Стать     | 0,25                           | 0,31                    | -0,16                          | <b>-0,51</b><br><b>P=0,007</b> | 0,37<br>P=0,057                |
| САТ       | 0,07                           | 0,16                    | 0,29                           | -0,08                          | -0,05                          |
| ДАТ       | -0,03                          | 0,21                    | 0,23                           | -0,15                          | -0,16                          |
| ІМТ       | <b>-0,39</b><br><b>P=0,046</b> | -0,02                   | <b>0,39</b><br><b>P=0,045</b>  | <b>0,55</b><br><b>P=0,003</b>  | <b>-0,51</b><br><b>P=0,006</b> |

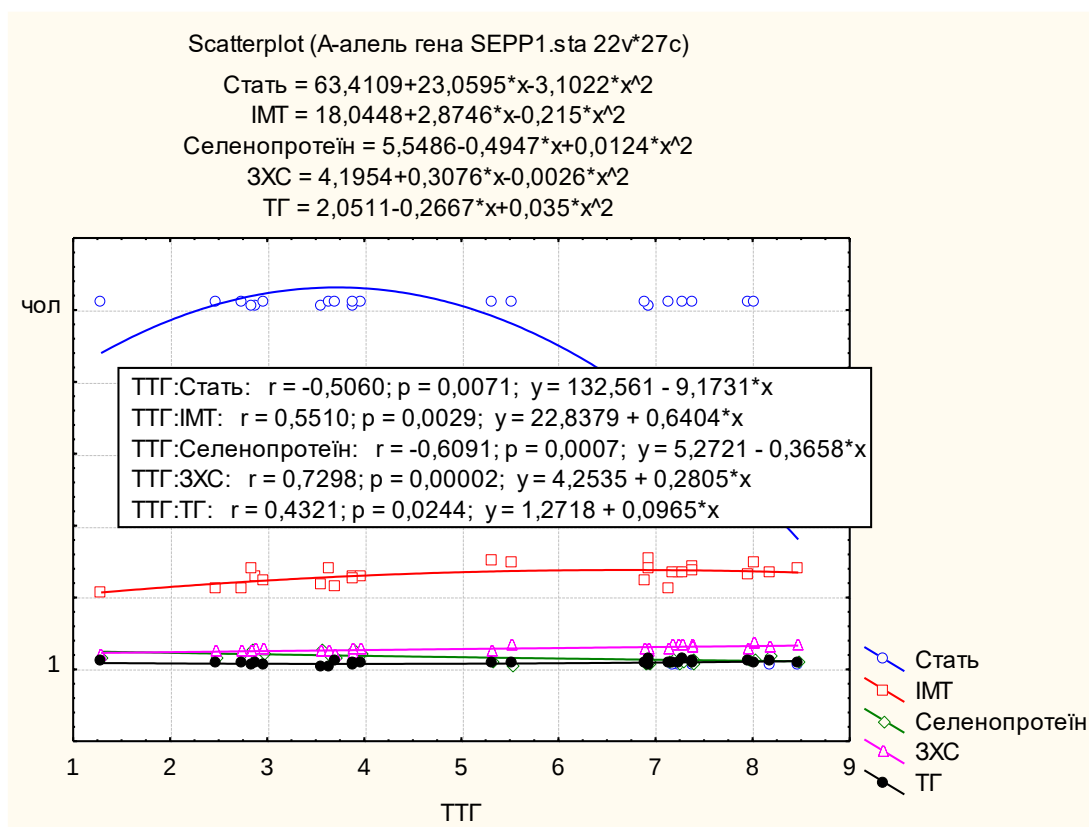
|                                       |                                   |                                |                                |                                   |                                   |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Панкреатична еластаза 1               | 0,26                              | 1,0                            | -0,28                          | -0,23                             | 0,12                              |
| Панкреатична $\alpha$ -амілаза        | <b>-0,43</b><br><b>P=0,023</b>    | -0,28                          | 1,0                            | 0,32                              | <b>-0,53</b><br><b>P=0,004</b>    |
| Селенопротеїн Р                       | 1,0                               | 0,26                           | <b>-0,43</b><br><b>P=0,023</b> | <b>-0,61</b><br><b>P=0,001</b>    | <b>0,73</b><br><b>p&lt;0,001</b>  |
| Глюкоза                               | 0,05                              | 0,17                           | 0,21                           | -0,05                             | -0,11                             |
| ЗХС                                   | <b>-0,45</b><br><b>P=0,018</b>    | -0,03                          | 0,26                           | <b>0,73</b><br><b>p&lt;0,001</b>  | <b>-0,63</b><br><b>p&lt;0,001</b> |
| ТГ                                    | <b>-0,57</b><br><b>P=0,002</b>    | -0,08                          | 0,15                           | <b>0,43</b><br><b>P=0,024</b>     | <b>-0,39</b><br><b>P=0,043</b>    |
| ХС ЛПВЩ                               | 0,16                              | 0,04                           | -0,24                          | -0,29                             | 0,33                              |
| ХС ЛПНЩ                               | -0,34                             | -0,12                          | 0,19                           | 0,30                              | <b>-0,40</b><br><b>P=0,039</b>    |
| ІА                                    | -0,30                             | -0,08                          | 0,27                           | <b>0,59</b><br><b>P=0,001</b>     | <b>-0,51</b><br><b>P=0,007</b>    |
| NO(NO <sub>2</sub> +NO <sub>3</sub> ) | <b>-0,67</b><br><b>P&lt;0,001</b> | -0,19                          | <b>0,43</b><br><b>P=0,025</b>  | <b>0,88</b><br><b>P&lt;0,001</b>  | <b>-0,79</b><br><b>P&lt;0,001</b> |
| ТТГ                                   | <b>-0,61</b><br><b>P=0,001</b>    | -0,23                          | 0,32                           | 1,0                               | <b>-0,81</b><br><b>P&lt;0,001</b> |
| Вільний Т4                            | <b>0,73</b><br><b>P&lt;0,001</b>  | 0,12                           | <b>-0,53</b><br><b>P=0,004</b> | <b>-0,81</b><br><b>P&lt;0,001</b> | 1,0                               |
| АЛТ                                   | 0,27                              | -0,03                          | 0,08                           | -0,29                             | 0,19                              |
| АСТ                                   | 0,01                              | 0,02                           | 0,17                           | 0,03                              | -0,01                             |
| Заг. Білірубін                        | 0,05                              | 0,14                           | -0,02                          | 0,004                             | -0,05                             |
| Креатинін                             | -0,16                             | <b>-0,47</b><br><b>P=0,013</b> | 0,21                           | 0,34                              | -0,34                             |
| ШКФ                                   | 0,28                              | -0,12                          | -0,24                          | <b>-0,41</b><br><b>P=0,031</b>    | <b>0,42</b><br><b>P=0,03</b>      |



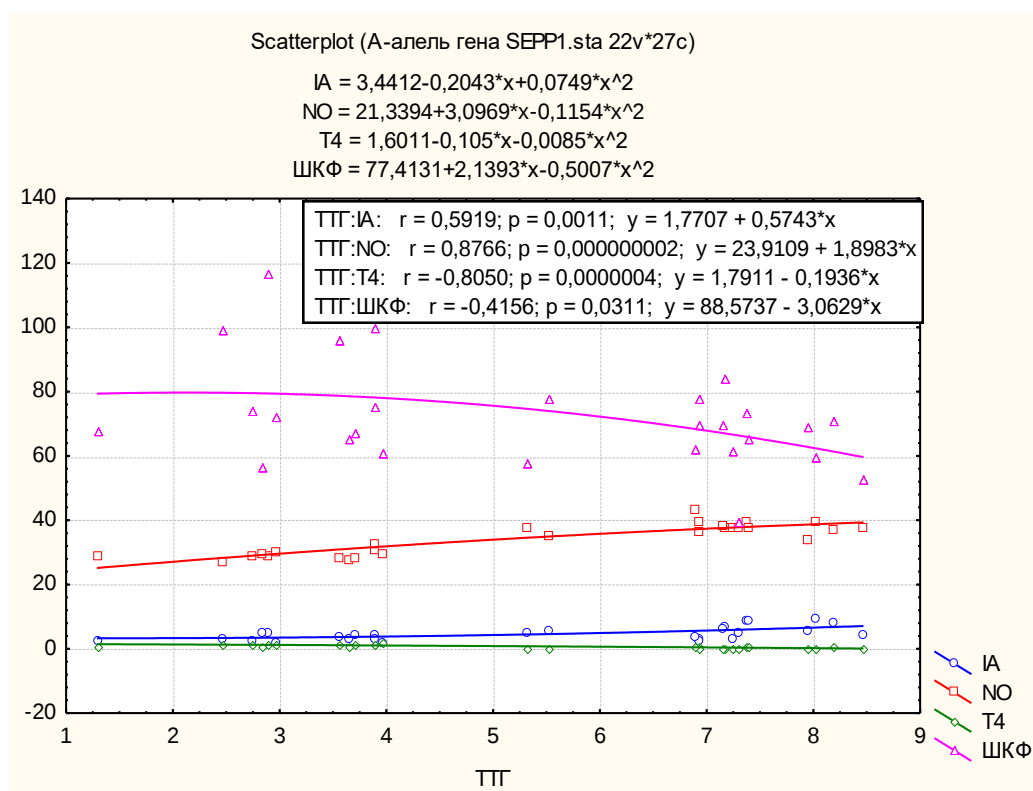
**Рисунок 3.5.** Окремі зв'язки селенопротеїну Р із лабораторними показниками у хворих на хронічний панкреатит носіїв *A*-алеля гена *SEPP1* (rs7579)



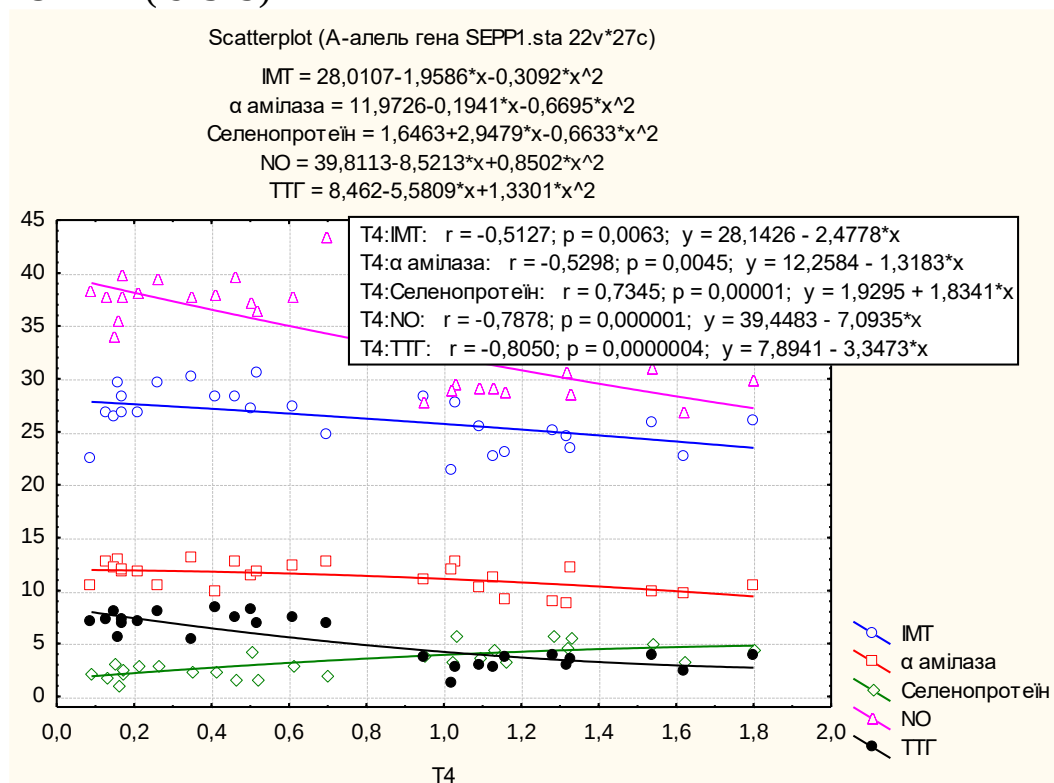
**Рисунок 3.6.** Зв'язки панкреатичної α-амілази із індексом маси тіла, селенопротеїном Р, сумарними метаболітами NO і рівнем вільного тироксину Т4 у хворих на хронічний панкреатит носіїв *A*-алеля гена *SEPP1* (rs7579)



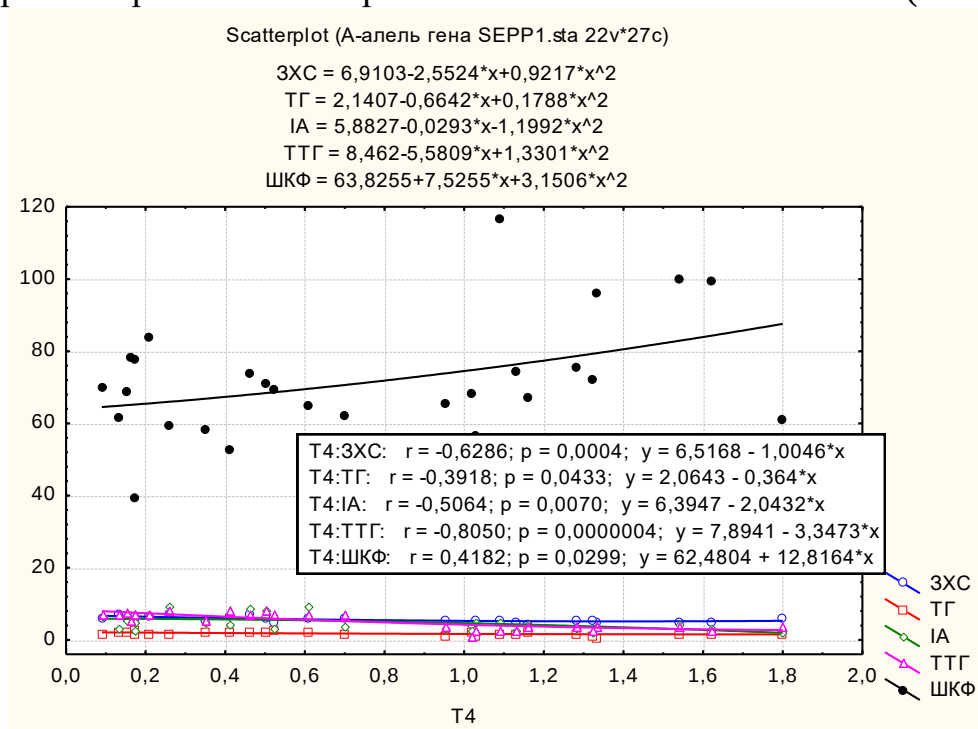
**Рисунок 3.7.** Зв'язки тиретропного гормону (ТТГ) зі статтю, індексом маси тіла, селенопротеїном Р, загальним холестерином і триацилгліцеридами у хворих на хронічний панкреатит носіїв *A*-алеля гена *SEPP1* (rs7579)



**Рисунок 3.8.** Зв'язки тиретропного гормону (ТТГ) з індексом атерогенності, сумарними метаболітами NO, рівнем вільного тироксину Т4 і швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном у хворих на хронічний панкреатит носіїв *A*-алеля гена *SEPP1* (rs7579)



**Рисунок 3.9.** Зв'язки вільного тироксину Т4 з індексом маси тіла, панкреатичною α-амілазою, селенопротеїном Р, сумарними метаболітами NO і тиретропним гормоном (ТТГ) у хворих на хронічний панкреатит носіїв *A*-алеля гена *SEPP1* (rs7579)



**Рисунок 3.10.** Зв'язки вільного тироксину Т4 із загальним холестеролом, триацилгліцеролами, індексом атерогенності, ТТГ і швидкістю клубочкової фільтрації у хворих на хронічний панкреатит носіїв А-алеля гена *SEPP1* (rs7579)

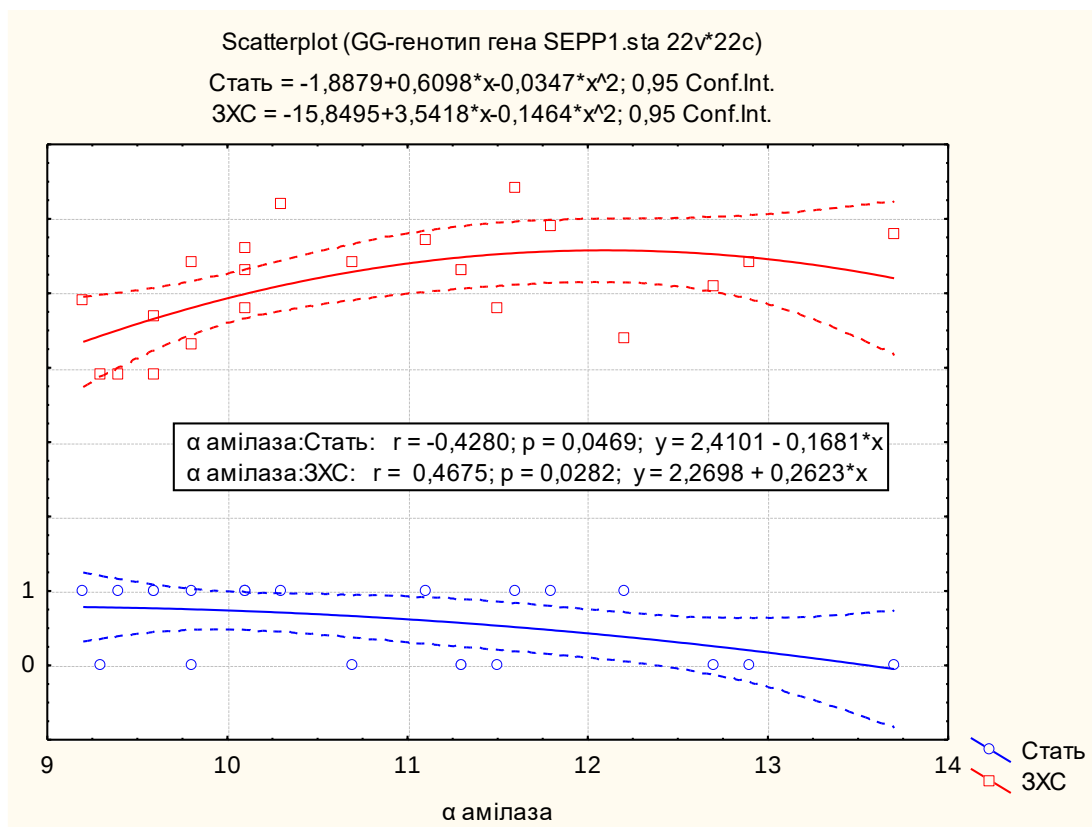
Аналогічний аналіз зв'язку показників виконали для носіїв GG-генотипу гена *SEPP1* (rs7579) (табл. 3.25). Рівень SEPP і фекальної панкреатичної еластази 1 не мають залежності від зазначених у таблиці змінних. У носіїв GG-генотипу гена *SEPP1* (rs7579) панкреатична  $\alpha$ -амілаза корелює прямо з чоловічою статтю (вища у чоловіків) і зворотно з жінками ( $r=-0,43$ ;  $p=0,047$ ), прямо помірно з рівнем ЗХС ( $r=0,47$ ;  $p=0,028$ ) (рис. 3.11). Рівень ТТГ прямо помірно впливає на зміни метаболізму: ІМТ, концентрацію глюкози, ТГ, ХС ЛПНЩ ( $r=0,46-0,62$ ;  $p\leq 0,03-0,002$ ), сильно зв'язаний із надмірною продукцією метаболітів NO ( $r=0,78$ ;  $p<0,001$ ), негативно корелює з вмістом вільного Т4 ( $r=-0,79$ ;  $p<0,001$ ) (рис. 3.12-3.13). Натомість рівень вільного Т4 активізує метаболізм і тому має негативний зв'язок із ІМТ, глюкозою крові, надмірним синтезом метаболітів NO і концентрацією ТТГ ( $r=-0,45/-0,81$ ;  $p\leq 0,035-0,001$ ) (рис. 3.14).

Таблиця 3.25

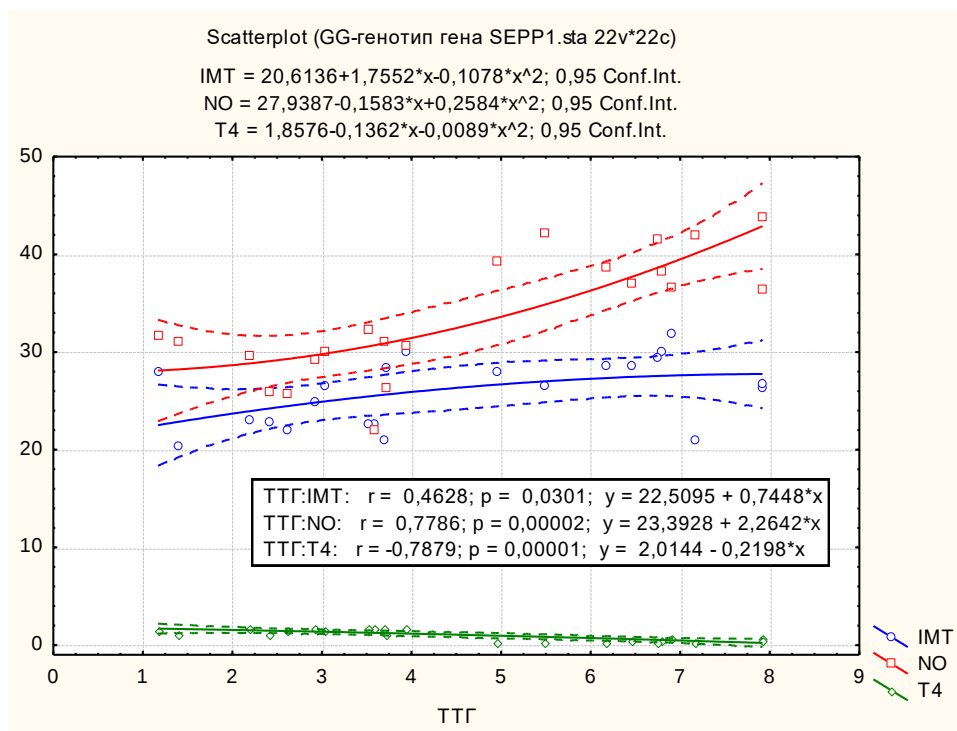
**Кореляції (r) показників ферментативної активності підшлункової залози та гормонів щитовидної залози, селенопротеїну з окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на хронічний панкреатит носіїв GG-генотипу гена *SEPP1* (rs7579)**

| Показники               | Селено-протеїн Р | Панкреатична еластаза1 | Панкреатична $\alpha$ -амілаза | ТТГ                           | Вільний Т4                     |
|-------------------------|------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Вік                     | 0,08             | -0,09                  | -0,27                          | -0,20                         | 0,05                           |
| Стать                   | -0,14            | -0,01                  | <b>-0,43</b><br><b>P=0,047</b> | 0,23                          | -0,35                          |
| САТ                     | 0,09             | 0,14                   | 0,03                           | 0,12                          | -0,11                          |
| ДАТ                     | 0,25             | 0,14                   | -0,15                          | 0,03                          | -0,10                          |
| ІМТ                     | 0,03             | 0,20                   | -0,09                          | <b>0,46</b><br><b>P=0,030</b> | <b>-0,45</b><br><b>P=0,035</b> |
| Панкреатична еластаза 1 | -0,01            | 1,0                    | 0,19                           | -0,04                         | -0,15                          |
| Панкреатична $\alpha$ - | -0,19            | 0,19                   | 1,0                            | 0,31                          | -0,17                          |

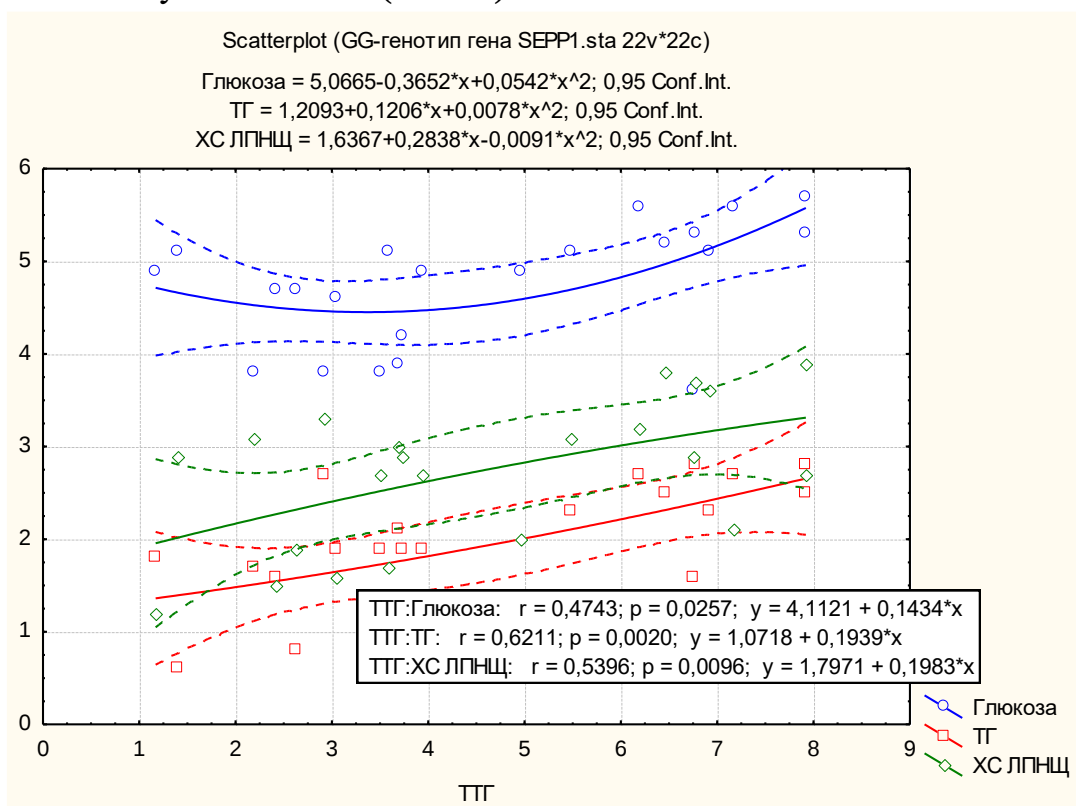
|                                       |       |       |                               |                                   |                                   |
|---------------------------------------|-------|-------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| амілаза                               |       |       |                               |                                   |                                   |
| Селенопротеїн Р                       | 1,0   | -0,01 | -0,19                         | -0,39                             | 0,40                              |
| Глюкоза                               | 0,04  | -0,10 | 0,19                          | <b>0,47</b><br><b>P=0,026</b>     | <b>-0,56</b><br><b>P=0,007</b>    |
| ЗХС                                   | -0,31 | 0,30  | <b>0,47</b><br><b>P=0,028</b> | 0,35                              | -0,29                             |
| ТГ                                    | -0,12 | -0,16 | 0,13                          | <b>0,62</b><br><b>P=0,002</b>     | -0,36                             |
| ХС ЛПВЩ                               | 0,21  | 0,01  | 0,07                          | -0,10                             | 0,14                              |
| ХС ЛПНЩ                               | -0,01 | 0,04  | 0,08                          | <b>0,54</b><br><b>P=0,010</b>     | -0,34                             |
| ІА                                    | -0,26 | 0,10  | 0,06                          | 0,23                              | -0,21                             |
| NO(NO <sub>2</sub> +NO <sub>3</sub> ) | -0,40 | 0,01  | 0,04                          | <b>0,78</b><br><b>P&lt;0,001</b>  | <b>-0,81</b><br><b>P&lt;0,001</b> |
| ТТГ                                   | -0,39 | -0,04 | 0,31                          | 1,0                               | <b>-0,79</b><br><b>P&lt;0,001</b> |
| Вільний Т4                            | 0,40  | -0,15 | -0,17                         | <b>-0,79</b><br><b>P&lt;0,001</b> | 1,0                               |
| АЛТ                                   | 0,11  | -0,12 | 0,06                          | 0,03                              | -0,07                             |
| АСТ                                   | 0,09  | -0,27 | 0,40                          | 0,18                              | -0,13                             |
| Заг. Білірубін                        | 0,21  | -0,32 | -0,003                        | 0,27                              | -0,23                             |
| Креатинін                             | 0,06  | -0,08 | 0,25                          | 0,12                              | -0,04                             |
| ШКФ                                   | -0,01 | 0,09  | 0,18                          | -0,16                             | 0,21                              |



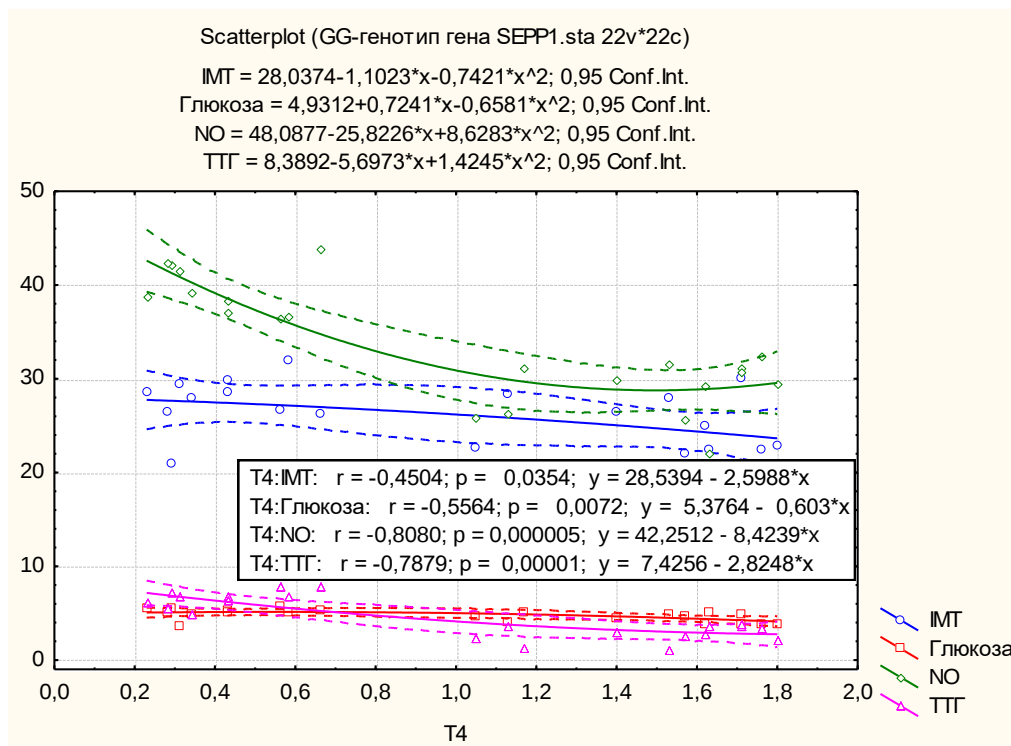
**Рисунок 3.11.** Зв'язки панкреатичної  $\alpha$ -амілази зі статтю та концентрацією загального холестеролу у хворих на хронічний панкреатит носіїв GG-генотипу гена *SEPP1* (rs7579).



**Рисунок 3.12.** Зв'язки тиретропного гормону (ТТГ) з індексом маси тіла, сумарними метаболітами NO, рівнем вільного тироксину Т4 у хворих на хронічний панкреатит носіїв GG-генотипу гена *SEPP1* (rs7579)



**Рисунок 3.13.** Зв'язки тиретропного гормону (ТТГ) із рівнем глюкози, триацилгліцеролів та холестеролу ліпопротеїнів низької щільності у хворих на хронічний панкреатит носіїв GG-генотипу гена *SEPP1* (rs7579)



**Рисунок 3.14.** Зв'язки вільного тироксину T4 з індексом маси тіла, рівнем глюкози, сумарних метаболітів NO та тиретропного гормону (ТТГ) у хворих на хронічний панкреатит носіїв GG-генотипу гена *SEPP1* (rs7579)

**Висновки:** Аналіз кореляцій показників SEPP, ферментів ПЗ та гормонів щитовидної залози із окремими демографічними, клінічними, антропометричними та метаболічними параметрами у хворих на ХП з урахуванням поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579) засвідчив що:

- Вміст селенопротеїну Р прямо сильно залежить від рівня вільного T4 ( $r=0,73$ ;  $P<0,001$ ) і зворотно помірно від дисметаболічних змін (ІМТ, ЗХС і ТГ), токсичного рівня сумарних метаболітів NO ( $NO_2^- + NO_3^-$ ) і збільшення ТТГ ( $r=-0,39/-0,67$ ;  $p \leq 0,046$ ) та панкреатичної  $\alpha$ -амілази ( $r=-0,43$ ;  $P=0,023$ ), але тільки у носіїв A-алеля гена *SEPP1* (rs7579);

- Панкреатична  $\alpha$ -амілаза у власників A-алеля гена *SEPP1* (rs7579) прямо впливає на ІМТ ( $r=0,39$ ;  $P=0,045$ ), рівень метаболітів NO ( $r=0,43$ ;  $P=0,025$ ) і зворотно – на концентрацію SEPP крові і вільного T4 ( $r=-0,43$ ;  $P=0,023$  і  $r=-0,53$ ;  $P=0,004$ ). У носіїв GG-генотипу панкреатична  $\alpha$ -амілаза корелює прямо з чоловічою статтю (вища у чоловіків) і зворотно з жінками ( $r=-0,43$ ;  $p=0,047$ ), прямо помірно з рівнем

ЗХС ( $r=0,47$ ;  $p=0,028$ ). Панкреатична еластаза 1 негативно з помірною силою визначає показник креатиніну крові ( $r=-0,47$ ;  $P=0,013$ ), але тільки у осіб із *A*-алелем;

- На рівень ТТГ впливає стать: у жінок-носіїв *A*-алеля рівень ТТГ вище, ніж у чоловіків і носійок GG-генотипу гена *SEPP1* (rs7579) і негативна кореляція з чоловіками ( $r=-0,51$ ;  $P=0,007$ ). Встановили прямий зв'язок ТТГ із метаболічними змінами незалежно від алельного стану гена *SEPP1* (rs7579) за ІМТ, ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ІА ( $r=0,43-0,73$ ;  $P\leq 0,024-0,001$ ), сильний – із надмірною продукцією метаболітів NO ( $r=0,78-0,88$ ;  $P<0,001$ ). Виявили негативний сильний вплив ТТГ крові на концентрацію вільного Т4 незалежно від поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579) ( $r=-0,79/-0,81$ ;  $P<0,001$ ), а у носіїв *A*-алеля – ще й на рівень SEPP сироватки ( $r=-0,61$ ;  $P=0,001$ ) і ШКФ за креатиніном СКД-EPI ( $r=-0,41$ ;  $P=0,031$ ), відповідно;

- Концентрація гормону щитоподібної залози вільного Т4 незалежно від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) негативно сильно визначає рівень контррегулюючого ТТГ крові ( $r=-0,79/-0,81$ ;  $P<0,001$ ), дещо помірніше впливає на вміст показників ліпідного обміну (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ІА), глюкози та ІМТ ( $r=-0,39/-0,63$ ;  $p\leq 0,043-0,001$ ) і сильно – на збільшений рівень сумарних метаболітів NO ( $r=-0,79/-0,81$ ;  $P<0,001$ ). Додатково у власників *A*-алеля гена *SEPP1* (rs7579) вільний Т4 корелює прямо сильно з концентрацією SEPP ( $r=0,73$ ;  $P<0,001$ ) та помірно – зі ШКФ ( $r=0,42$ ;  $P=0,03$ ).

## РОЗДІЛ 4

### ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ НА ДИНАМІКУ КЛІНІЧНИХ СИМПТОМІВ, МЕТАБОЛІЧНИХ, ФЕРМЕНТАТИВНИХ І ГОРМОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *SEPP1* (RS7579)

Лікування хронічного панкреатиту проводили згідно сучасних галузевих стандартів і настанов, протоколів і рекомендацій: згідно наказу Міністерства охорони здоров'я України № 638 від 10.09.2014р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті», національного Уніфікованого клінічного Протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит» (2023 р), національної Клінічної Настанови, заснованої на доказах, «Хронічний панкреатит» (2023 р), рекомендацій міжнародного консенсусу з хронічного панкреатиту у співробітництві з Міжнародною Асоціацією панкреатологів, Американською панкреатичною Асоціацією, Японським товариством підшлункової залози, Робочою групою Pancreas Fest та Європейським панкреатичним клубом 2018-2022 рр [189, 190, 191].

Лікування супутнього гіпотиреозу у хворих на ХП проводили згідно клінічних практичних рекомендацій Європейської тиреоїдної асоціації з лікування захворювань щитовидної залози 2023 року та низки світових організацій [192,193,194]. Також керувались окремими положеннями вітчизняної Клінічної Настанови, заснованої на доказах, «Вроджений гіпотиреоз» (2023 р) та рекомендаціями NICE (National Institute for Health and Care Excellence) "Thyroid disease: assessment and management" 2019 року, оновленими в 2023 році [195], клінічною настановою DUODECIM "Гіпотиреоз" [196].

Всі хворі окрім базової ферментозамісної терапії та дієтичного харчування згідно протоколу "Хронічний панкреатит", описаних у розділі "Матеріал і методи", додатково отримували упродовж 3 місяців:

- препарат селену у вигляді натрію селеніту у дозі 100-300 мкг на добу залежно від рівня дефіциту в крові селенопротеїну-Р;
- за збільшення концентрації ЗХС понад 5 ммоль/л і/чи ХС ЛПНЩ понад 3 ммоль/л – статин (розувастатин 10 мг);
- за супутнього гіпотиреозу ендокринологом призначено гормонозамісну терапію L-тироксином (левотироксином натрію) у дозі 25-100 мкг/добу, з урахуванням індивідуального гормонального дисбалансу;
- симптоматична терапія (спазмолітична, антигіпертензивна, протизапальна, антиоксидантний захист)

Динаміку клінічних симптомів під впливом лікування наведено на рисунках 4.1-4.2. Оцінка базової замісної ферментної терапії (ЗФТ) проводилась за динамікою клінічних симптомів мальдигестії, які зникли, чи вагомо зменшились у 72% пацієнтів (про ефективність свідчать зникнення стеатореї, зменшення або зникнення метеоризму і ознак диспепсії у 86% і 70% випадків, нормалізація маси тіла у 27% осіб) та покращення нутритивного статусу пацієнтів загалом. Вірогідно зменшилась кількість осіб, які скаржились на абдомінальний біль і загальну слабкість – на 90% і 81% відповідно. Наявні прояви порушення травлення, як результат екзокринної недостатності ПЗ, вагомо покращились під впливом лікування.

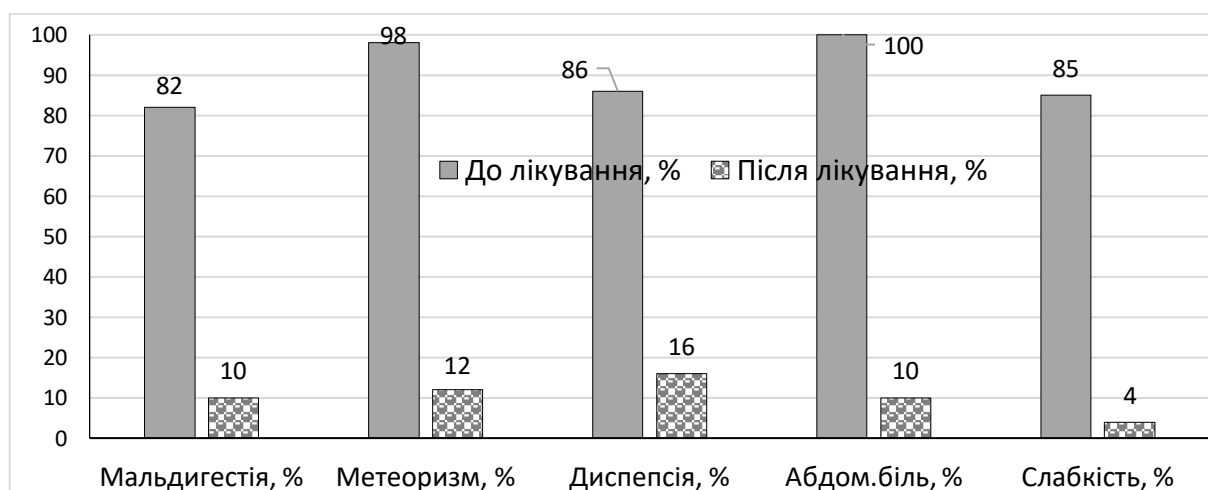


Рисунок 4.1. Динаміка клінічних симптомів порушення травлення під впливом лікування хворих на хронічний панкреатит

На тлі лікування всі пацієнти відмічали суттєве поліпшення загального самопочуття, у тч пройшла виражена астенизація та слабкість у осіб, які її відчували. Окрім того, вагомо (в рази) зменшились, чи взагалі минули ознаки нутритивного дефіциту (нестачі вітамінів, мікро- і макроелементів у тч браку селену, цинку, заліза, фосфорно-кальцієво-магнієвого дисбалансу, тощо) у більшості обстежених (рис. 4.2): за зменшенням ламкості нігтів і випадінням волосся – на 53% і 46%; послабленням болей у м'язах і/чи суглобах, спині – на 64%; відсутністю, чи вагомим зниженням відчуття виснаження і втоми; у більшості пацієнтів покращився настрій, сон, зменшилась дратівливість і окремі ознаки депресивно-тривожних розладів – на 45% і 38% відповідно.

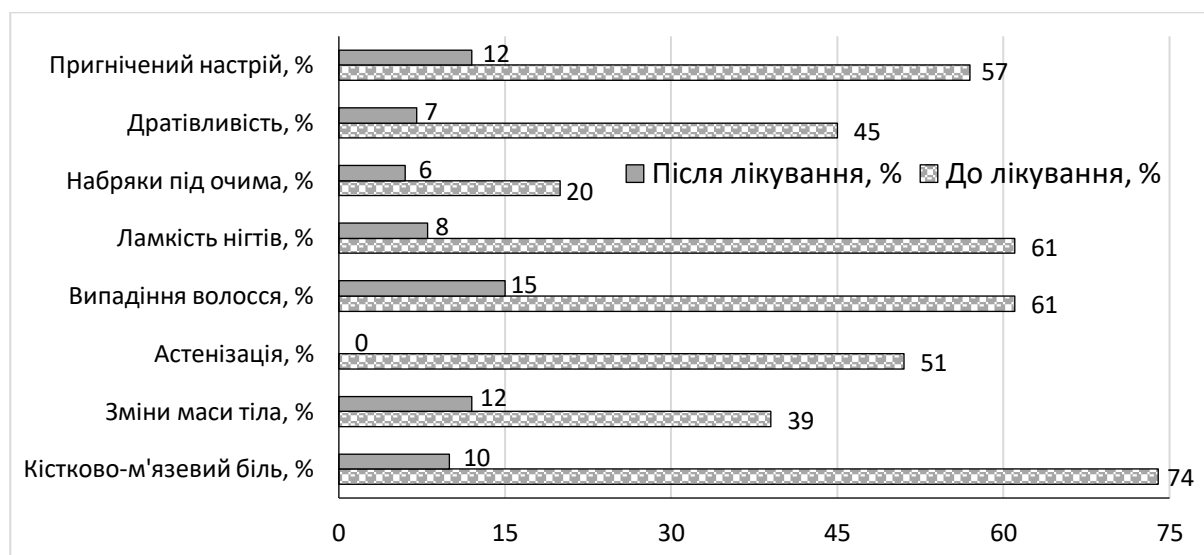


Рисунок 4.2. Динаміка клінічних симптомів нутритивного дефіциту і загальних розладів під впливом лікування хворих на хронічний панкреатит

У хворих на ізольований ХП не встановили вірогідної динаміки показників артеріального тиску та ІМТ під впливом лікування (табл. 4.1). Тоді як у пацієнтів із ХП та гіпотиреозом на тлі терапії зменшився САТ на 5,44% ( $p=0,047$ ), а ІМТ, хоч і мав тенденцію до зниження, але все ж перевищував такий у осіб без гіпотиреозу як до, так і після комплексного лікування на 12,63% і 8,89% ( $p<0,05$ ).

Таблиця 4.1

**Показники артеріального тиску та індексу маси тіла до і після лікування у хворих на хронічний панкреатит і за поєднання з гіпотиреозом,  $M \pm m$**

| Групи хворих           |                 | Хворі на хронічний панкреатит | Хворі на хронічний панкреатит та гіпотиреоз |
|------------------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------------------|
| САТ, мм рт.ст          | До лікування    | 143,12 $\pm$ 3,57             | 143,80 $\pm$ 2,95                           |
|                        | Після лікування | 136,25 $\pm$ 4,04             | 135,98 $\pm$ 2,45 $p=0,047$                 |
| ДАТ, мм рт.ст          | До лікування    | 82,29 $\pm$ 3,10              | 82,80 $\pm$ 2,94                            |
|                        | Після лікування | 79,32 $\pm$ 2,17              | 80,05 $\pm$ 1,88                            |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup> | До лікування    | 24,54 $\pm$ 0,71              | 27,64 $\pm$ 0,86 $p_{\text{хп}} < 0,01$     |
|                        | Після лікування | 23,85 $\pm$ 0,53              | 25,97 $\pm$ 0,75 $p_{\text{хп}} = 0,026$    |

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників у хворих до/після лікування в межах кожної групи; Р<sub>хп</sub> – вірогідність відмінностей показників із групою хворих на хронічний панкреатит.

Аналогічну тенденцію з відсутністю вірогідної динаміки зазначених вище показників виявили і при їх аналізі залежно від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) (табл. 4.2). САТ і ДАТ загалом у хворих на ХП із GG-генотипом до лікування перевищували такі у осіб із А-алелем гена *SEPP1* (rs7579) на 5,95% ( $p=0,028$ ) і 7,23% ( $p=0,05$ ) відповідно, без статистично вагомих відмінностей після лікування.

Таблиця 4.2

**Показники артеріального тиску та індексу маси тіла у хворих на хронічний панкреатит до і після лікування з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579)**

| Показники      | Лікування       | Хворі, n=49 (%)   |                                                   |
|----------------|-----------------|-------------------|---------------------------------------------------|
|                |                 | А-алель, n=27     | GG-генотип, n=22                                  |
| САТ, мм рт.ст. | До лікування    | 139,0 $\pm$ 4,33  | 147,27 $\pm$ 3,36<br>$P_{\text{А-алель}} = 0,028$ |
|                | Після лікування | 136,01 $\pm$ 3,14 | 138,85 $\pm$ 2,93                                 |
| ДАТ, мм рт.ст. | До лікування    | 78,0 $\pm$ 2,67   | 83,64 $\pm$ 2,96<br>$P_{\text{А-алель}} = 0,052$  |
|                | Після лікування |                   |                                                   |

|                        |                 |            |            |
|------------------------|-----------------|------------|------------|
|                        | Після лікування | 78,05±1,52 | 79,20±2,35 |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup> | До лікування    | 26,92±1,70 | 25,14±1,09 |
|                        | Після лікування | 25,46±1,63 | 24,0±1,25  |

Примітка.  $P_{A-алель}$  – вірогідність відмінностей з носіями А-алеля гена *SEPP1* (rs7579) окремо за кожним показником;  $P$  – вірогідність відмінностей показників у хворих до лікування в межах кожної групи.

Після лікування концентрація панкреатичної  $\alpha$ -амілази (по Каравею) вірогідно знизилась в обох групах спостереження до референтних значень – на 38,18% і 31,63% ( $p<0,001$ ), хоч і продовжувала перевищувати таку у хворих на ХП – на 20,64% ( $p_{ХП}=0,011$ ) (табл. 4.3). Фекальна панкреатична еластаза 1 навпаки зросла у 2,11 і 2,15 разу ( $p<0,001$ ) з рівня переважно "помірної екзокринної недостатності" до нормального вмісту, відповідно. Окрім того, комплексна терапія сприяла зростанню кількості селенопротеїну Р крові як за ХП, так і за поєднання ХП і гіпотиреоз, дещо вагомніше, на 32,68% і 58,57% ( $p<0,001$ ). При цьому селенодефіцит зберігався в групі хворих із коморбідністю по відношенню до осіб із ізольованим ХП як до, так і після, дещо менше, лікування – на 38,78% і 26,84% ( $p<0,001$ ) відповідно. Отримані дані свідчать про необхідність продовження селено-замісної терапії пацієнтам із ХП за супутнього гіпотиреозу до нормалізації показника селенопротеїну Р крові.

Таблиця 4.3

**Ферментативна активність підшлункової залози та рівень селенопротеїну Р крові до і після лікування у хворих на хронічний панкреатит і за поєднання з гіпотиреозом,  $M\pm m$**

| Групи хворих                      |                 | Хворі на хронічний панкреатит | Хворі на хронічний панкреатит та гіпотиреоз |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------------------|
| Панкреатична еластаза 1, мкг/г    | До лікування    | 154,17±28,16                  | 140,0±26,15                                 |
|                                   | Після лікування | 325,20±32,41<br>$p<0,001$     | 300,55±16,88<br>$p<0,001$                   |
| Панкреатична $\alpha$ -амілаза по | До лікування    | 10,58±0,35                    | 11,54±0,29<br>$p_{ХП}=0,003$                |

|                           |                 |                      |                                             |
|---------------------------|-----------------|----------------------|---------------------------------------------|
| Каравею,<br>мг/(сек*л)    | Після лікування | 6,54±0,27<br>p<0,001 | 7,89±0,32<br>p <sub>ХП</sub> =0,011 p<0,001 |
| Селенопротеїн<br>Р, нг/мл | До лікування    | 4,10±0,45            | 2,51±0,36<br>p <sub>ХП</sub> <0,001         |
|                           | Після лікування | 5,44±0,39 p=0,03     | 3,98±0,25<br>p <sub>ХП</sub> <0,001 p=0,009 |

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників хворих до лікування в межах кожної групи ; Р<sub>ХП</sub> – вірогідність відмінностей показників із хворими на хронічний панкреатит.

Встановили помірну-тяжку ферментативну екзокринну недостатність ПЗ у носіїв АА-генотипу гена *SEPP1* (rs7579) до лікування за низьким вмістом фекальної панкреатичної еластази 1 ( $\leq 100,0$  мкг/г), зростанням панкреатичної  $\alpha$ -амілази по Каравею, що супроводжувалось вагомим селенодефіцитом і потребувало вищих доз ФЗТ, натрію селеніту, антиоксидантного захисту, симптоматичної корекції (табл. 4.4). Після комплексного лікування концентрація фекальної еластази 1 і селенопротеїну Р суттєво збільшились: у носіїв АА-генотипу – у 2,8 разу (p<0,001), G-алеля – у 2,17 разу (p<0,001) та на 46,15% (p=0,039) і 42,01% (p=0,049) відповідно. Натомість зменшився вміст панкреатичної  $\alpha$ -амілази по Каравею до нормальних значень незалежно від поліморфних варіантів гена *SEPP1* на 38,89% і 37,09% (p<0,001).

Таблиця 4.4

**Ферментативна активність підшлункової залози та рівень селенопротеїну Р крові до і після лікування у хворих на хронічний панкреатит з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579)**

| Показники                                  | Лікування       | Хворі, n=49 (%)         |                                        |
|--------------------------------------------|-----------------|-------------------------|----------------------------------------|
|                                            |                 | АА-генотип              | G-алель                                |
| Панкреатична еластаза 1, мкг/г             | До лікування    | 100,0                   | 152,54±28,30<br>p <sub>АА</sub> <0,001 |
|                                            | Після лікування | 280,46±30,25<br>p<0,001 | 331,05±23,87<br>p<0,001                |
| Панкреатична $\alpha$ -амілаза по Каравею, | До лікування    | 11,70±0,35              | 11,0±0,53                              |
|                                            | Після лікування | 7,15±0,40 p<0,001       | 6,92±0,32 p<0,001                      |

|                            |                    |                   |                   |
|----------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| мг/(сек*л)                 |                    |                   |                   |
| Селенопротеї<br>н Р, нг/мл | До лікування       | 2,60±0,31         | 3,38±0,55         |
|                            | Після<br>лікування | 3,80±0,47 p=0,039 | 4,80±0,44 p=0,049 |

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників хворих до лікування в межах кожної групи ; Р<sub>АА</sub> – вірогідність відмінностей показників із носіями АА-генотипу гена *SEPP1* (rs7579).

Вірогідних змін функції щитовидної залози (ЩЗ) у хворих на ХП як до, так і після лікування не спостерігали (табл. 4.5). Натомість концентрація сумарних азотисних сполук NO у цих пацієнтів після лікування зменшилась з пошкоджуючих значень до верхньої межі норми – на 11,89% (p=0,005). Тоді як у хворих на ХП та гіпотиреоз спостерігали вагоміші зміни функції ЩЗ, ніж за ХП, як до, так і після лікування: рівень ТТГ зменшився під впливом комплексної терапії на 40,46% (p=0,002), а вільного тироксину 4 (Т4) навпаки зріс у 2,5 рази (p=0,006), сягаючи межі норми і продовжуючи відрізнятися за такі у осіб із ХП – вміст ТТГ перевищував даний показник на 34,74% (p<sub>ХП</sub>=0,045), а вільного Т4 – навпаки був нижчим на 33,33% (p<sub>ХП</sub>=0,03) відповідно. Знизився вміст сумарних метаболітів NO під впливом терапії у хворих на ХП і гіпотиреоз на 24,90% (p<0,001), що однаке все рівно перевищує верхню межу норми на 16,16% та аналогічний показник у групі з ізольованим ХП – на 13,26% (p<sub>ХП</sub><0,01).

Таблиця 4.5

**Гормональна активність щитовидної залози та вміст сумарних метаболітів монооксиду нітрогену крові до і після лікування хворих на хронічний панкреатит і за поєднання з гіпотиреозом, М±m**

| Групи хворих     |                 | Хворі на хронічний панкреатит | Хворі на хронічний панкреатит та гіпотиреоз |
|------------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------------------|
| ТТГ,<br>мк МО/мл | До лікування    | 3,0±0,32                      | 6,97±0,33 p <sub>ХП</sub> <0,001            |
|                  | Після лікування | 3,08±0,24                     | 4,15±0,46 p <sub>ХП</sub> =0,045<br>p=0,002 |
| Вільний Т4,      | До лікування    | 1,39±0,12                     | 0,36±0,07 p <sub>ХП</sub> <0,001            |

|                                 |                 |                         |                                              |
|---------------------------------|-----------------|-------------------------|----------------------------------------------|
| нг/дл                           | Після лікування | 1,35±0,16               | 0,90±0,12 $p_{\text{ХП}}=0,03$<br>$p=0,006$  |
| Сумарні метаболіти NO, мкмоль/л | До лікування    | 29,10±0,86              | 38,67±0,90<br>$p_{\text{ХП}}<0,001$          |
|                                 | Після лікування | 25,64±0,80<br>$p=0,005$ | 29,04±0,65 $p_{\text{ХП}}<0,01$<br>$p<0,001$ |

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників хворих до лікування в межах кожної групи ;  $P_{\text{ХП}}$  – вірогідність відмінностей показників із хворими на хронічний панкреатит.

Зміни гормональної активності ЩЗ та вміст сумарних метаболітів монооксиду нітрогену крові під впливом лікування з урахуванням алельного стану гена *SEPP1* (rs7579) наведено в таблиці 4.6. Гормональний дисбаланс ЩЗ до лікування був більш вираженим у хворих на ХП носіїв *AA*-генотипу гена *SEPP1* (rs7579) за високою концентрацією ТТГ, яка перевищувала верхню межу норми референтних значень у 1,92 разу, і низьким рівнем вільного Т4 – у 2,62 разу, відповідно. При цьому, саме у даних пацієнтів із *AA*-генотипом зростає рівень сумарних стабільних метаболітів NO крові – на 52,24% ( $p<0,001$ ) до можливих пошкоджуючих / цитотоксичних значень, які можуть компенсуватись певним рівнем активності антиоксидантного захисту, протизапальними чинниками та стабілізацією активності індукцйбельної NO-синтази. Небезпечно високий рівень метаболітів NO виявили і у носіїв *G*-алеля гена *SEPP1* (rs7579), який, однак, все рівно був нижчим, ніж у хворих на ХП із *AA*-генотипом – на 13,61% ( $p_{\text{AA}}<0,001$ ), але вищим за референтні значення – на 34% ( $p<0,001$ ).

Після лікування встановили зниження ТТГ і зростання вільного Т4 на 30,17% ( $p=0,002$ ) і у 2,6 разу ( $p<0,001$ ), але вірогідно тільки у хворих із *AA*-генотипом гена *SEPP1* (rs7579), що призвело до часткової нормалізації показників у більшості пацієнтів даної групи і свідчить про необхідність продовження терапії (табл. 4.6). У власників *G*-алеля виявили повну середньостатистичну нормалізацію показників під впливом лікування, хоча зміни загалом виявились невірогідними. Однак, необхідно зауважити, що серед носіїв *G*-алеля кількість осіб із ХП та за поєднання з

гіпотиреозом була на паритетних засадах (24 проти 20), тоді як серед пацієнтів із *AA*-генотипом гена *SEPP1* (rs7579) були тільки такі з коморбідністю. Терапія сприяла зниженню концентрації сумарних метаболітів NO у власників *AA*-генотипу на 21,49% ( $p<0,001$ ), у носіїв G-алеля – на 25,34% ( $p=0,005$ ) відповідно. Але, незважаючи на лікування, у носіїв *AA*-генотипу рівень метаболітів NO продовжував перевищувати верхню межу референтних значень на 19,52%.

Таблиця 4.6

**Гормональна активність щитовидної залози та вміст сумарних метаболітів монооксиду нітрогену крові у хворих на хронічний панкреатит до і після лікування з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579)**

| Показники                          | Лікування       | Хворі, n=49 (%)         |                                        |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------|----------------------------------------|
|                                    |                 | <i>AA</i> -генотип      | G-алель                                |
| ТТГ,<br>мк МО/мл                   | До лікування    | 7,69±0,21               | 4,73±0,82 $p_{AA}<0,001$               |
|                                    | Після лікування | 5,37±0,38 $p=0,002$     | 3,65±0,41 $p_{AA}=0,003$               |
| Вільний Т4,<br>нг/дл               | До лікування    | 0,34±0,05               | 0,93±0,24 $p_{AA}<0,001$               |
|                                    | Після лікування | 0,88±0,14 $p<0,001$     | 1,33±0,17 $p_{AA}=0,047$               |
| Сумарні метаболіти NO,<br>мкмоль/л | До лікування    | 38,06±0,31              | 33,50±2,31 $p_{AA}<0,001$              |
|                                    | Після лікування | 29,88±0,60<br>$p<0,001$ | 25,01±1,55 $p_{AA}=0,025$<br>$p=0,005$ |

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників хворих до лікування в межах кожної групи ;  $P_{AA}$  – вірогідність відмінностей показників із носіями *AA*-генотипу гена *SEPP1* (rs7579).

Вміст глюкози до-, після лікування незалежно від групи спостереження не відрізнявся (табл. 4.7). Але рівень ЗХС під впливом терапії зменшився вагомо в обох групах спостереження – на 12,52% ( $p=0,006$ ) і 13,24% ( $p=0,009$ ), як і ІА – на 32,02% ( $p=0,031$ ) і 33,75% ( $p=0,006$ ), відповідно, продовжуючи переважати у хворих на ХП і гіпотиреоз над такими з ізольованим ХП – на 17,10% ( $p_{ХП}<0,001$ ) і 16,14% ( $p_{ХП}=0,005$ ) та 38,67% ( $p_{ХП}=0,001$ ) і 35,14% ( $p_{ХП}=0,05$ ), відповідно. Інші метаболічні параметри ліпідної панелі не змінились достовірно за весь термін лікування. Необхідно зауважити, що за цей період не всі показники ліпідного профілю

нормалізувались, хоча суттєво покращились їх загальні середньостатистичні дані (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Ліпіди крові і рівень глюкози до і після лікування у хворих на хронічний панкреатит і за поєднання з гіпотиреозом,  $M \pm m$**

| Показники        |                 | Хворі на хронічний панкреатит | Хворі на хронічний панкреатит та гіпотиреоз      |
|------------------|-----------------|-------------------------------|--------------------------------------------------|
| Глюкоза, ммоль/л | До лікування    | 4,55±0,20                     | 4,85±0,21                                        |
|                  | Після лікування | 4,50±0,23                     | 4,67±0,33                                        |
| ЗХС, ммоль/л     | До лікування    | 5,03±0,16                     | 5,89±0,21 $p_{\text{ХП}} < 0,001$                |
|                  | Після лікування | 4,40±0,15 $p = 0,006$         | 5,11±0,19 $p_{\text{ХП}} = 0,005$<br>$p = 0,009$ |
| ТГ, ммоль/л      | До лікування    | 1,60±0,13                     | 2,12±0,15 $p_{\text{ХП}} < 0,001$                |
|                  | Після лікування | 1,55±0,17                     | 1,85±0,20                                        |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | До лікування    | 1,09±0,14                     | 0,96±0,11                                        |
|                  | Після лікування | 1,17±0,09                     | 1,08±0,12                                        |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | До лікування    | 2,51±0,20                     | 3,13±0,16 $p_{\text{ХП}} < 0,001$                |
|                  | Після лікування | 2,45±0,18                     | 2,96±0,17 $p_{\text{ХП}} = 0,045$                |
| ІА, уо           | До лікування    | 4,06±0,43                     | 5,63±0,49 $p_{\text{ХП}} = 0,001$                |
|                  | Після лікування | 2,76±0,39 $p = 0,031$         | 3,73±0,45 $p_{\text{ХП}} = 0,05$<br>$p = 0,006$  |

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників із хворими до лікування в межах кожної групи;  $R_{\text{ХП}}$  – вірогідність відмінностей показників із хворими на хронічний панкреатит.

Динаміка метаболічних параметрів під впливом комплексного лікування з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) засвідчила вірогідне зниження ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА вагомніше у носіїв АА-генотипу – на 18,40% ( $p = 0,003$ ) і 13,92% ( $p = 0,032$ ), 15,85% ( $p = 0,026$ ) та 34,26% ( $p = 0,048$ ) і 33,97% ( $p = 0,019$ ), відповідно (табл. 4.8). Необхідно зауважити, що у власників АА-генотипу дисліпідемія була більш вираженою до лікування, ніж у хворих із G-алелем, що також збереглося і після 3-х місячного курсу терапії і свідчить про необхідність

більш агресивнішої тактики призначення статинів (збільшення дози та тривалості застосування) у комплексній терапії, але тільки у хворих на ХП із АА-генотипом гена *SEPP1* (rs7579).

Таблиця 4.8

**Ліпіди крові і рівень глюкози до і після лікування у хворих на хронічний панкреатит з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579)**

| Показники        | Лікування       | Хворі, n=49 (%)        |                                       |
|------------------|-----------------|------------------------|---------------------------------------|
|                  |                 | АА-генотип             | G-алель                               |
| Глюкоза, ммоль/л | До лікування    | 4,52±0,12              | 4,80±0,15                             |
|                  | Після лікування | 4,47±0,10              | 4,65±0,18                             |
| ЗХС, ммоль/л     | До лікування    | 6,74±0,10              | 5,32±0,28 $p_{AA}<0,001$              |
|                  | Після лікування | 5,50±0,22<br>$p=0,003$ | 4,58±0,19 $p=0,032$<br>$p_{AA}=0,002$ |
| ТГ, ммоль/л      | До лікування    | 2,04±0,07              | 1,85±0,21                             |
|                  | Після лікування | 1,86±0,15              | 1,69±0,14                             |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | До лікування    | 1,0±0,13               | 1,03±0,11                             |
|                  | Після лікування | 1,05±0,07              | 1,12±0,09                             |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | До лікування    | 3,66±0,07              | 2,74±0,25 $p_{AA}<0,001$              |
|                  | Після лікування | 3,08±0,20 $p=0,026$    | 2,50±0,18 $p_{AA}=0,037$              |
| ІА, уо           | До лікування    | 6,45±0,81              | 4,68±0,59                             |
|                  | Після лікування | 4,24±0,49 $p=0,048$    | 3,09±0,30 $p_{AA}=0,05$<br>$p=0,019$  |

Примітка. Р – вірогідність відмінностей показників хворих до лікування в межах кожної групи ;  $P_{AA}$  – вірогідність відмінностей показників із носіями АА-генотипу гена *SEPP1* (rs7579).

**Висновки.** 1. Комплексне лікування хворих на ХП сприяло покращанню екзокринної функції ПЗ та клінічної симптоматики за зменшенням, чи зникненням симптомів мальдигестії у 72% осіб, метеоризму і диспепсичного синдрому у 86% і 70% випадків, у 27% пацієнтів нормалізувалась маса тіла до нормальної, у 90% хворих минув абдомінальний біль, а решта відчули значне полегшення, у всіх спостерігали покращення загального самопочуття. В рази зменшились ознаки нутритивного дефіциту (нестачі вітамінів, мікро- і макроелементів у тч браку селену, цинку, заліза, фосфорно-кальцієво-магнієвого дисбалансу, тощо) у більшості

частини обстежених: за зменшенням ламкості нігтів і випадінням волосся – на 53% і 46%; послабленням болей у м'язах і/чи суглобах, спині – на 64%; відсутністю, чи вагомим зниженням відчуття виснаження і втоми. У більшості пацієнтів під впливом багатокomпонентної терапії покращився настрій, сон, зменшилась дратівливість і окремі ознаки депресивно-тривожних розладів – на 45% і 38% відповідно; нормалізувався систолічний АТ у хворих на ХП і гіпотиреоз.

2. Мультисистемний полісиндромний терапевтичний підхід призвів до покращання функцій як підшлункової, так і щитовидної залоз: збільшення концентрації фекальної панкреатичної еластази 1 у 2,11 і 2,15 разу ( $p < 0,001$ ) з рівня переважно "помірної екзокринної недостатності" до нормального вмісту, зниження панкреатичної  $\alpha$ -амілази в обох групах спостереження (ізолюваного ХП та ХП за супутнього гіпотиреозу) до референтних значень – на 38,18% і 31,63% ( $p < 0,001$ ); зменшився селенодефіцит за зростанням кількості селенопротеїну Р (SEPP) крові в обох групах, вагомніше за поєднання ХП і гіпотиреозу – на 32,68% і 58,57% ( $p < 0,001$ ) відповідно, однак нестача селену продовжувала залишатись у групі хворих із супутнім гіпотиреозом, що зумовило необхідність продовження прийому натрію селеніту у збільшених дозах до нормалізації рівня SEPP. Встановили покращання гормональної активності ЩЗ під впливом терапії у хворих на ХП і гіпотиреоз за зниженням рівня ТТГ крові на 40,46% ( $p = 0,002$ ) і зростанням вільного Т4 у 2,5 рази ( $p = 0,006$ ). Концентрація сумарних метаболітів NO у пацієнтів із ХП після лікування зменшилась з пошкоджуючих значень до верхньої межі норми – на 11,89% ( $p = 0,005$ ), а за коморбідного перебігу – на 24,90% ( $p < 0,001$ ), що, однак, все рівно перевищує референтні значення на 16,16% та аналогічний показник у групі з ізолюваним ХП – на 13,26% ( $p_{\text{ХП}} < 0,01$ ) відповідно.

Виявили позитивну динаміку метаболічних параметрів під впливом застосованої комплексної терапії за зменшенням ЗХС на 12,52% ( $p = 0,006$ ) і 13,24% ( $p = 0,009$ ) та індексу атерогенності – на 32,02% ( $p = 0,031$ ) і 33,75% ( $p = 0,006$ ) відповідно, із нормалізацією більшості показників ліпідної панелі у хворих на ХП та суттєвим їх

покращанням за коморбідного перебігу ХП із гіпотиреозом, що потребує продовження статинотерапії.

3. Ефективність обраної лікувальної тактики з динамічним корегуванням індивідуально підібраних доз із урахуванням тяжкості ХП, коморбідності з первинним гіпотиреозом, ступеня селенодефіциту та супутньої симптоматики мала залежність від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579). Найтяжчий перебіг ХП за клінічно-лабораторними показниками до лікування встановили у носіїв *AA*-генотипу гена *SEPP1* (rs7579): у всіх хворих із даним поліморфним варіантом наявна "помірна/тяжка ферментативна екзокринна недостатність" ПЗ за низьким вмістом фекальної панкреатичної еластази 1 ( $\leq 100,0$  мкг/г), елевацією панкреатичної  $\alpha$ -амілази, що супроводжувалось вагомим селенодефіцитом ( $< 3,0$  нг/мл) і потребувало вищих доз ФЗТ, натрію селеніту, антиоксидантного захисту, симптоматичної корекції. Окрім того, всі пацієнти з *AA*-генотипом мали супутній клінічно-маніфестний первинний гіпотиреоз із відповідними гормональними змінами (збільшення ТТГ у 1,92 разу за зниження вільного Т4 у 2,62 разу відповідно), що асоціювало зі зростанням сумарних стабільних метаболітів NO крові до пошкоджуючих / цитотоксичних значень – на 52,24% ( $p < 0,001$ ), що також потребувало індивідуального фармакогенетичного підходу в лікуванні з відповідним корегуванням доз L-тироксину та антиоксидантних препаратів.

4. Програма комплексної терапії сприяла нормалізації стану пацієнтів із *G*-алелем гена *SEPP1* (rs7579) за більшістю аналізованих показників та статистично значимому покращенню отриманих даних у осіб із *AA*-генотипом: зросла концентрація фекальної еластази 1 і селенопротеїну Р крові за зменшення вмісту сироваткової панкреатичної  $\alpha$ -амілази у носіїв *AA*-генотипу – у 2,8 разу ( $p < 0,001$ ) та на 46,15% ( $p = 0,039$ ) і 38,89% ( $p < 0,001$ ), у власників *G*-алеля – у 2,17 разу ( $p < 0,001$ ) та на 42,01% ( $p = 0,049$ ) і 37,09% ( $p < 0,001$ ) відповідно; встановили зниження ТТГ і зростання вільного Т4 на 30,17% ( $p = 0,002$ ) і у 2,6 разу ( $p < 0,001$ ), але вірогідно тільки у хворих із *AA*-генотипом гена *SEPP1* (rs7579), що призвело до часткової нормалізації показників у більшості пацієнтів даної групи та свідчить про

необхідність продовження терапії; зменшилась концентрація сумарних метаболітів NO у власників *G*-алеля на 25,34% ( $p=0,005$ ), у носіїв *AA*-генотипу – на 21,49% ( $p<0,001$ ) відповідно, перевищуючи в останніх верхню межу референтних значень на 19,52%; вірогідно знизилась рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА у власників всіх поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579), вагомніше у носіїв *AA*-генотипу – на 18,40% ( $p=0,003$ ) і 13,92% ( $p=0,032$ ), 15,85% ( $p=0,026$ ), 34,26% ( $p=0,048$ ) і 33,97% ( $p=0,019$ ) відповідно, без досягнення популяційної норми, але тільки у хворих на ХП із *AA*-генотипом, що вимагає продовження саме для цієї когорти пацієнтів статинотерапії із відповідним корегуванням доз.

## **РОЗДІЛ 5**

### **АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Згідно з даними загальної структури захворювань органів травлення ХП займає третє місце серед всіх патологій шлунково-кишкового тракту і становить 5-9% серед 100 тис. населення. Особливо в Україні за останні 30 років ми спостерігаємо більш ніж вдвічі приріст захворюваності на ХП, що становить приблизно 1 мільйон хворих, що в чотири рази вище, ніж в Європі. За даними медичних досліджень ВООЗ, поширеність ХП становить від 5 до 10 випадків на 100 000 населення на рік. Отже ХП є важливою та складною сучасною проблемою клінічної гастроентерології. Захворюваність у чоловіків вдвічі вища, ніж у жінок, а епідеміологічні дані, опубліковані за останні 5 років, вказують на тенденцію до зростання [197,198]. Існує все більше доказів того, що ХП є гетерогенним захворюванням з різною етіологією та плеiotропним спектром ускладнень, пов'язаних із захворюванням [199]. Визначення етіології з потенційними варіантами лікування має вирішальне значення для запобігання прогресуванню фіброзапальної реакції та ускладнень, пов'язаних з ХП. Класифікація TIGAR-O була розроблена, щоб надати клініцистам вичерпний контрольний список для оцінки етіології ХП. Вона класифікує ХП на шість різних груп: токсичний/метаболічний, ідіопатичний, генетичний, аутоімунні, рецидивуючий та тяжкий гострий панкреатит, а також протокова обструкція. Ця система класифікації була вперше запроваджена у 2001 році та оновлена у 2019 році, включаючи останні наукові дані [200]. Фактори ризику також узагальнено в класифікації M-ANNHEIM, включаючи споживання алкоголю, споживання нікотину, харчові фактори, спадкові фактори, фактори еферентних проток, імунологічні фактори та різноманітні й рідкісні метаболічні фактори. Важливо наголосити, що у більшості пацієнтів більше одного фактора ризику сприяє розвитку ХП.

Загальновідомо, що поширеність гіпотиреозу по всьому світу зростає. Згідно сучасних наукових досліджень на гіпотиреоз страждає приблизно до 10% населення

планети, враховуючи як маніфестний так і субклінічний варіанти перебігу нозології [201,202].

На наш погляд, проблему діагностики на ранніх етапах захворювання і удосконалення лікування гіпотиреозу та ХП можна вирішити лише спільно медичними фахівцями різних профілів, у першу чергу терапевтів, гастроентерологів спільно з ендокринологами. [203]

З огляду на коморбідність цих нозологій під час нашого дослідження ми спробували вирішити окремі питання вдосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

На жаль, на даний момент відсутні наукові праці, які досліджують патогенетичні аспекти та особливості коморбідності ХП та гіпотиреозу з урахуванням поліморфізму гену SEPP1 rs 7579. Тому вивчення клінічної картини при коморбідності ХП та гіпотиреозу, рівня селенопротеїну Р, показників ліпідного та вуглеводного обміну та залежність їх від поліморфізму гена SEPP1 rs 7579 у хворих на ХП, поєднаний з гіпотиреозом є актуальним і сприятиме підвищенню ефективності лікування таких хворих.

*Мета дослідження* - покращити діагностику, оптимізувати та підвищити ефективність лікування хворих на ХП на тлі гіпотиреозу на підставі отримання нових наукових даних про алельний стан гену селенопротеїну Р шляхом диференційованого призначення препарату натрій селеніту при зазначеній поєднаній патології, враховуючи клінічно-патогенетичні механізми її розвитку, взаємовпливу та роль генетичних чинників.

Для виконання поставленої мети нами сформульовані завдання роботи, які детально описані у вступі. У науковій роботі ми визначили частоту поліморфізму гена SEPP1 rs 7579, виконали аналіз клінічних особливостей ХП, поєднаного з гіпотиреозом з урахуванням поліморфізму гена SEPP1 rs 7579, вивчили функціональний стан ПЗ та ЩЗ, вивчили показники вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові, рівень селенопротеїну Р, оцінили ефективність комплексного

лікування ХП у хворих на гіпотиреоз із застосуванням препарату селеніту натрія у дозі 100-300 мг у комбінації з антиліпідної терапії.

У міру прогресування ХП відбуваються незворотні зміни в тканині та функціях залози, що в кінцевому підсумку викликає хронічний біль в животі, а також екзокринну та ендокринну недостатність

Згідно літературних даних, найпоширенішими клінічними симптомами є абдомінальний біль, нудота, блювання та інші прояви, з яких біль у животі спостерігається у близько 76% пацієнтів . Проте, у 10% хворих біль може бути відсутньою. Згідно відомих даних, біль при ХП може мати різний характер (немає болю/постійний біль/переривчастий біль) і навіть змінюватися з часом, але механізми їх виникнення та способи зменшення її інтенсивності є завданням багатьох наукових досліджень. Патогенез болю пов'язаний із різними факторами, такими як ремоделювання та нейропатія ПЗ, підвищення внутрішньопротокового та паренхіматозного тиску, ішемія ПЗ та, як наслідок запального процесу в ній [204,205].

Одним із завдань нашого дослідження було вивчення особливостей клінічної картини ХП у хворих на гіпотиреоз.

У нашому дослідженні брали участь 98 пацієнтів, 48 хворих на ХП (1 група), 50 хворих на ХП, поєднаний із гіпотиреозом (2 група). Групу контролю склали 30 практично здорові особи (ПЗО), репрезентативні за віком і статтю.

Аналіз клінічної картини показав перевагу симптомів астеничного, больового та диспептичного синдромів. Серед астеничних розладів, переважна більшість пацієнтів скаржилися на загальну слабкість, відчуття виснаження і втоми, поганий настрій, порушення сну, дратівливість і окремі ознаки депресивно-тривожних станів. Виражені ознаки нутритивного дефіциту - ламкість нігтів і випадіння волосся, біль у м'язах і/чи суглобах, біль у спині. Прояви скарг є достовірно вищими у пацієнтів II групи при перебігу ХП, поєднаним із гіпотиреозом. Дані нашого дослідження збігаються із даними попередніх наукових робіт вивчення клінічного перебігу та якості життя при коморбідному перебігу ХП та гіпотиреозу[206].

Багато світових досліджень мутації генів доводять взаємозв'язок генетичного впливу на патогенез та прогресування ХП та гіпотиреозу. Основний транспорт Se в організмі людини здійснюється завдяки білку селенопротеїну Р, вивчення поліморфізму гена *SEPP* (rs7579) є досить актуальним, в контексті вивчення дефіцитних та профіцитних станів рівня Se та функціонування підшлункової та щитоподібної залози. В Україні вперше досліджувався поліморфізм даного гену, на момент здійснення нашого наукового дослідження жодних даних, щодо проведення наукових робіт в контексті дослідження даного гену не відмічалися.

Згідно світових досліджень, два однонуклеотидні поліморфізми *SEPP1* rs7579 та rs3877899 мають функціональні наслідки на рівні та/або функції білка селенопротеїну Р. Amini G. та ін. вивчали у своїх наукових працях поліморфізм rs7579 розташований у нетрансльованому регіоні (3'UTR) гена *SEPP1*, науковці припускають, що потенційно даний поліморфізм може впливати на включення селеноцистеїну під час синтезу білка. Згідно даних Karunasinghe та ін., Merlan та ін., кодуєчий *SEPP1* rs3877899 (Ala234Thr) впливає на рівні селенопротеїну Р у плазмі як у європейських американців, так і в жителів Південної Азії. Згідно результатів нашої наукової роботи алельний стан гена *SEPP1* rs7579 у хворих на ХП, поєднаний з гіпотиреозом, не асоціюється з відносною частотою пацієнтів зі зниженим селенопротеїном Р (*SEPP*) (<3,0 нг/мл).

ХП загалом характеризується тяжчим перебігом за клінічними показниками у носіїв *A*-алеля (особливо *AA*-генотипу) гена *SEPP1* (rs7579): із частішими скаргами на загальну слабкість і нездужання та пронос. При ХП зростають шанси на зниження апетиту і/чи втрату маси тіла окремо та у поєднанні з проносом незалежно від поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579). Окрім того, саме у вище зазначених хворих із *A*-алелем наявні більш виражені ознаки гіпотиреозу за вищим рівнем ТТГ та низьким вмістом вільного Т4. Натомість, за результатами дослідження, у власників *GG*-генотипу *CAT* і *DAT* є вищими, порівняно з *AA*-генотипом. Підвищення рівня *CAT* і *DAT*, за даним генотипом, підвищує ризик ХП незалежно від поліморфних

варіантів гена *SEPP1* (rs7579). Обтяжений сімейний анамнез підвищує ризик ХП у понад 3 рази.

Поглиблення розуміння факторів ризику виникнення ХП та гіпотиреозу може відкрити потенційні шляхи для прогнозування ризику та стратегій запобігання прогресування цих нозологій. Світові дослідження доводять тісний взаємозв'язок дисліпідемії з процесами виникнення та прогресування ХП та гіпотиреозу. Дисліпідемію можна розглядати, як наслідок порушення жирового обміну при ХП та гіпотиреозі, крім того, молекули окислювального стресу, пов'язані з аномальним накопиченням ліпідів, можуть діяти як медіатори, які модулюють тканинні та клітинні події, відповідальні за прогресування запалення та фіброзу тканин залоз. Сучасні науковці досліджують виникнення та механізм активації зірчастих клітин підшлункової залози метаболітами ліпопротеїнів, а також рушійну силу фіброзної агресивності при ХП. Згідно даних Mao and Teng та Rayman and Stranges кодуючі та некодуючі варіанти в *SEPP1* пов'язані з динамічними показниками гомеостазу глюкози та ожиріння, а також пов'язаними ознаками, такими як запалення, щільність печінки та рівні ліпідів. Згідно наших результатів, найбільш виражені ознаки дисліпідемії виявлено у хворих на ХП поєднаний з гіпотиреозом, що підтверджує тісний патогенетичний зв'язок між такими нозологіями маркером тиреоїдної недостатності (підвищення рівня ТТГ, зниження Т4), проявами дисліпідемії та ураженням підшлункової залози. Наші дані дослідження *A*-алеля (особливо *AA*-генотипу) гена *SEPP1* (rs7579) доводять значимими прояви метаболічних змін за більшим ІМТ та вищим рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ крові. Окрім того, підвищений ІМТ є предиктором ХП, але тільки у жінок-носіїв *GG*-генотипу.

Епідеміологічний аналіз із урахуванням поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579) засвідчив, що наявність *A*-алеля у жінок підвищує ймовірність ХП у понад 3 рази, за протективної ролі *GG*-генотипу.

*A*-алель гена *SEPP1* (rs7579) незначно підвищує ризик появи ХП у обстеженій популяції, однак невірогідно. Встановили статистично незначимий дефіцит гетерозиготності за коефіцієнтом інбридингу сумарно та у всіх групах

спостереження зокрема. При цьому, очікувана популяційна рівновага за розподілом генотипів відповідає закону Харді-Вайнберга. Найспроможнішою виявилась рецесивна модель із найнижчим інформаційний критерієм Акайке ( $AIC=12,16$ ), що засвідчує можливість успадкування ХП, як рецесивної ознаки в популяції. Отримана дистрибуція дикого та мутаційного алелей не відрізнялась вагомо від більшості популяцій європеїдної раси:  $P_A=0,23-0,33$  та  $P_G=0,67-0,77$  проти  $P_A=0,26-0,36$  і  $P_G=0,64-0,74$ . Однак, частота мутаційного *A*-алеля вірогідно вища, ніж у більшості популяцій азійської раси (особливо Південної Азії), екваторіальної / африканської рас та латино-американців Афро-Карибського походження ( $p<0,05$ ). Тоді як частота дикого *G*-алеля траплялась рідше у вище зазначених популяціях:  $P_G=0,67-0,77$  проти  $P_G=0,77-0,90$  ( $p<0,05$ ).

Систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ, ДАТ) у дослідній групі перевищували такий у практично здорових на 13,14-23,36% ( $P_k \leq 0,001$ ) і 9,69% ( $P_k=0,011$ ), відповідно. Необхідно зауважити, що у пацієнтів із *GG*-генотипом елевація САТ і ДАТ вища, ніж у власників *A*-алеля на 5,95% ( $P_{A-алель}=0,028$ ) і 7,23% ( $P_{A-алель}=0,052$ ). А ІМТ у здорових чоловіків із *GG*-генотипом був більшим, ніж у таких із *A*-алелем та у жінок із аналогічним генотипом на 18,51% ( $P_{A-алель}=0,028$ ) і 25,11% ( $p_{\text{ж}}=0,02$ ) відповідно.

Аналіз клінічно-лабораторних показників у хворих на ХП із урахуванням коморбідного гіпотиреозу засвідчив вірогідну різницю в АТ тільки у групі з гіпотиреозом, де САТ і ДАТ у осіб із *AA*-генотипом нижче, ніж у таких із *GG*-генотипом на 7,02% ( $p_{AA}=0,01$ ) і 8,23% ( $p_{AA}=0,038$ ) (табл. 3.16). Саме у зазначених вище пацієнтів спостерігали нижчий вміст панкреатичної еластази 1 на 60,0% ( $p_{AA}=0,013$ ) та вищий рівень ТТГ – на 15,64% ( $p_{AA}=0,009$ ) відповідно. Необхідно зауважити, що у хворих за поєднання ХП і гіпотиреозу ІМТ був вищим, аніж за ізольованого ХП на 11,83-13,78% ( $p \leq 0,01$ ), як і панкреатична  $\alpha$ -амілаза (у власників *A*-алеля) – на 13,78% ( $p=0,003$ ), за нижчого рівня селенопротеїну Р – на 28,65-48,08% ( $p \leq 0,048$ ), без статистично значимої залежності з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579). Гормони щитовидної залози за коморбідного перебігу

засвідчили наявність гіпотиреозу зі вірогідною різницею показників у порівнянні з хворими на ХП: за вищим рівнем ТТГ – у 2,20-2,44 разу ( $p<0,001$ ) і нижчим вмістом вільного Т4 – у 3,68-3,97 разу ( $p<0,001$ ).

У хворих на ХП та гіпотиреоз носіїв GG-генотипу виявили вищий рівень глюкози крові, аніж у таких із AA-генотипом та у пацієнтів тільки із ХП – на 13,72% ( $p_{AA}=0,012$ ) і 15,25% ( $p=0,006$ ) відповідно (табл. 3.17). Також за гіпотиреозу у власників A-алеля (особливо AA-генотипу) встановили вищу концентрацію ЗХС та ХС ЛПНЩ, ніж у осіб із GG-генотипом – на 11,77-26,45% ( $p\leq 0,01$ ) і 18,06-26,21% ( $p_{AA}\leq 0,019$ ).

Варто зауважити, що метаболічний профіль пацієнтів із ХП та гіпотиреозом загалом був гіршим у порівнянні з хворими на ізолюваний ХП: за більшим вмістом ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ІА – на 17,31-57,98% ( $p\leq 0,024$ ), вищою концентрацією сумарних метаболітів NO крові – на 29,49-37,74% ( $p<0,001$ ), за нижчої ШКФ за креатиніном СКД-EPI – на 18,30% ( $p=0,024$ ), сильніше у власників A-алеля гена *SEPP1* (rs7579)

Статевий розподіл хворих на ХП з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) засвідчив, що у жінок-носіїв GG-генотипу вищий рівень АТ, ніж у таких із A-алелем (за САТ) та у чоловіків (за ДАТ) – на 5,99% ( $p=0,005$ ) і 10,18% ( $p_{\text{ж}}=0,018$ ), нижчий вміст панкреатичної  $\alpha$ -амілази – на 12,70% ( $p_{AA,AG}<0,001$ ) і 9,50% ( $p_{\text{ж}}<0,001$ ), відповідно (табл. 3.18). У жінок із A-алелем спостерігали вищу концентрацію ТТГ у крові, ніж у таких із GG-генотипом та чоловіків на 45,18% ( $p_{GG}<0,001$ ) і 60,31% ( $p_{\text{ж}}=0,034$ ) за нижчого вмісту вільного Т4 – у 2,62 разу ( $p_{GG}=0,01$ ) і 2,97 разу ( $p_{\text{ж}}=0,011$ ) відповідно.

У хворих на ХП жінок-носіїв A-алеля гена *SEPP1* (rs7579) виявили вищу концентрацію ЗХС крові, ніж у власниць GG-генотипу і чоловіків – на 26,57% ( $p_{GG}<0,001$ ) і 23,65% ( $p_{\text{ж}}<0,001$ ). На додаток у жінок загалом вищі, аніж у чоловіків ХС ЛПНЩ, ІА – на 35,87-54,50% ( $p_{\text{ж}}\leq 0,017$ ), а також сумарні метаболіти NO – на 17,43-18,14% ( $p_{\text{ж}}\leq 0,032$ ), за меншої ШКФ за креатиніном СКД-EPI – на 21,96-24,56% ( $p_{\text{ж}}\leq 0,033$ ) відповідно.

Оскільки концентрація селенопротеїну Р (SEPP) крові не залежала напряму від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579), але була вірогідно нижчою у хворих на ХП, особливо за наявності гіпотиреозу та у жінок-носіїв А-алеля, виконали квартильний розподіл хворих за рівнем SEPP із наступним аналізом клінічно-лабораторних показників: за нормальне значення приймали рівень SEPP в межах верхнього квартилю Q1 (процентилу) дослідної групи  $\geq 4,42$  нг/мл (що не відрізнялось від групи контролю та референтних значень), помірне зниження SEPP – середній квартиль 3,0-4,41 нг/мл, за низький рівень SEPP – нижній квартиль  $< 3,0$  нг/мл.

Відносна частота хворих на ХП та гіпотиреоз домінувала за нижнього квартилю SEPP ( $< 3,0$  нг/мл) у 5 разів, натомість за нормального значення SEPP та його помірною зниження (верхній і середній квартиль  $\geq 3,0$  нг/мл) навпаки переважали пацієнти тільки з ХП у 5,5 та 3 рази ( $\chi^2=19,89$ ;  $df=2$ ;  $p<0,001$ ). Вік, статевий розподіл, алельний стан гена *SEPP1*, рівень АТ, ІМТ не асоціювали із сироватковим рівнем SEPP у обстежених.

За низької концентрації SEPP ( $< 3,0$  нг/мл) спостерігали вищий вміст панкреатичної  $\alpha$ -амілази на 10,46% ( $p=0,019$ ), ТТГ – на 71,70% ( $p<0,001$ ) і 53,56% ( $p=0,005$ ), ЗХС – на 17,98% ( $p=0,001$ ) і 9,98% ( $p=0,041$ ), ТГ – на 28,39% ( $p=0,037$ ), ІА – на 64,67% ( $p<0,001$ ), сумарних метаболітів монооксиду нітрогену – на 20,28% ( $p<0,001$ ), за нижчого рівня ХС ЛПВЩ – на 37,42% ( $p=0,039$ ) відповідно.

Зниження вмісту SEPP крові ( $< 3,0$  нг/мл) підвищує ризик гіпотиреозу (за збільшення ТТГ ( $> 4,2$  мк МО/мл) і зниження вільного Т4 ( $< 0,8$  нг/дл)) у 20 разів [OR 95%CI: 4,67-85,57;  $p<0,001$ ], зростає ймовірність надмірної продукції NO із підвищенням ризику утворення його токсичного метаболіту пероксинітриту – майже у 12 разів [OR=11,92; OR 95%CI: 2,30-11,63;  $p<0,001$ ], а також гіперхолестеролемії з дисліпідемією за рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА – у 2,53-3,33 разу, однак невірогідно [OR 95%CI: 0,71-12,72;  $p>0,05$ ]

Гендерний розподіл засвідчив, що наявність коморбідного гіпотиреозу супроводжується у жінок вищим рівнем панкреатичної  $\alpha$ -амілази крові на 14,60%

( $p_{\text{ХП}} < 0,001$ ), при цьому її концентрація у чоловіків була більшою за ХП – на 12,70% ( $p_{\text{ж}} = 0,012$ ) (табл. 3.23). Загалом наявність супутнього гіпотиреозу погіршувала перебіг ХП за клінічно-лабораторними показниками незалежно від статі, дещо сильніше у жінок: за зниженням SEPP на 39,66% ( $p_{\text{ХП}} < 0,001$ ) і 33,33% ( $p_{\text{ХП}} = 0,046$ ), зростанням сумарних метаболітів NO – на 29,94% і 38,09% ( $p_{\text{ХП}} < 0,001$ ), ТГ – на 21,76% ( $p_{\text{ХП}} = 0,046$ ) і 62,16% ( $p_{\text{ХП}} = 0,021$ ), гіперхолестеролемією та збільшенням ІА (у жінок) – на 21,41% і 60,70% ( $p_{\text{ХП}} < 0,001$ )

З метою оцінки наявних зв'язків ферментативної активності ПЗ, гормонів щитовидної залози, SEPP із клінічними, антропометричними, демографічними та метаболічними параметрами у хворих на ХП залежно від поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579) виконали кореляційний аналіз. За нормального розподілу для кількісних ознак застосували лінійний парний параметричний коефіцієнт Пірсона ( $r$ ), за відсутності нормального розподілу для рангових ознак використали лінійний непараметричний критерій Спірмена ( $r$ ); за нелінійного зв'язку провели регресійний аналіз. Кореляційну матрицю відтворили за допомогою діаграм розсіювання з поліноміальною лінією тренду. Також наведено рівняння регресії з урахуванням перемінних ознак, а також силу і напрям кореляції з довірчим інтервалом 95%.

Кореляції ( $r$ ) показників SEPP, ферментів ПЗ та гормонів щитовидної залози із окремими демографічними, клінічними, антропометричними та метаболічними параметрами у хворих на ХП носіїв *A*-алеля гена *SEPP1* (rs7579) наведено в таблиці 3.24. Діаграми більшості вірогідно залежних, чи наближених до них ознак включають рівняння множинної кореляції для парних показників (рис. 3.5-3.10). У носіїв *A*-алеля гена *SEPP1* (rs7579) селенопротеїн Р корелює прямо сильно з рівнем вільного Т4 ( $r = 0,73$ ;  $P < 0,001$ ) і зворотно помірно залежить від ІМТ, гіперхолестеролемії за вмістом ЗХС і ТГ, токсичного рівня сумарних метаболітів NO ( $\text{NO}^2 + \text{NO}^3$ ) та збільшення ТТГ ( $r = -0,39$ ;  $P = 0,046$ ) і панкреатичної  $\alpha$ -амілази ( $r = -0,43$ ;  $P = 0,023$ ) (рис. 3.5). Виявили негативну кореляцію помірної сили панкреатичної еластази 1 із креатиніном крові ( $r = -0,47$ ;  $P = 0,013$ ). Панкреатична  $\alpha$ -амілаза прямо впливає на ІМТ ( $r = 0,39$ ;  $P = 0,045$ ), рівень метаболітів NO ( $r = 0,43$ ;

$P=0,025$ ) і зворотно – на концентрацію SEPP крові і вільного T4 ( $r=-0,43$ ;  $P=0,023$  і  $r=-0,53$ ;  $P=0,004$ ) (рис. 3.6). ТТГ позитивно корелює із жіночою статтю, негативно із чоловіками (у власниць *A*-алеля рівень ТТГ вище, аніж у чоловіків і носійок GG-генотипу гена *SEPP1* (rs7579),  $r=-0,51$ ;  $P=0,007$ ) (рис. 3.7). Пряму залежність ТТГ встановили з дисметаболічними змінами - ІМТ, ЗХС, ТГ, ІА ( $r=0,43-0,73$ ;  $P\leq 0,024-0,001$ ), сильну – із надмірним вмістом метаболітів NO ( $r=0,88$ ;  $P<0,001$ ), зворотну – з рівнем SEPP ( $r=-0,61$ ;  $P=0,001$ ), вільного T4 ( $r=-0,81$ ;  $P<0,001$ ) і ШКФ за креатиніном СКD-EPI ( $r=-0,41$ ;  $P=0,031$ ) відповідно (рис. 3.8). Концентрація вільного T4 у крові прямо сильно впливає на вміст SEPP ( $r=0,73$ ;  $P<0,001$ ) та помірно – на ШКФ ( $r=0,42$ ;  $P=0,03$ ) (рис. 3.9). Натомість, вільний T4 зворотно корелює з панкреатичною  $\alpha$ -амілазою ( $r=-0,53$ ;  $P=0,004$ ), показниками ліпідного профілю – ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ІА та ІМТ ( $r=-0,39/-0,63$ ;  $p\leq 0,043-0,001$ ), сильно – з сумарними метаболітами NO ( $r=-0,79$ ;  $P<0,001$ ) і ТТГ ( $r=-0,81$ ;  $P<0,001$ ) (рис. 3.10).

Аналогічний аналіз зв'язку показників виконали для носіїв GG-генотипу гена *SEPP1* (rs7579). Рівень SEPP і фекальної панкреатичної еластази 1 не мають залежності від зазначених у таблиці змінних. У носіїв GG-генотипу гена *SEPP1* (rs7579) панкреатична  $\alpha$ -амілаза корелює прямо з чоловічою статтю (вища у чоловіків) і зворотно з жінками ( $r=-0,43$ ;  $p=0,047$ ), прямо помірно з рівнем ЗХС ( $r=0,47$ ;  $p=0,028$ ) (рис. 3.11). Рівень ТТГ прямо помірно впливає на зміни метаболізму: ІМТ, концентрацію глюкози, ТГ, ХС ЛПНЩ ( $r=0,46-0,62$ ;  $p\leq 0,03-0,002$ ), сильно зв'язаний із надмірною продукцією метаболітів NO ( $r=0,78$ ;  $p<0,001$ ), негативно корелює з вмістом вільного T4 ( $r=-0,79$ ;  $p<0,001$ ) (рис. 3.12-3.13). Натомість рівень вільного T4 активізує метаболізм і тому має негативний зв'язок із ІМТ, глюкозою крові, надмірним синтезом метаболітів NO і концентрацією ТТГ ( $r=-0,45/-0,81$ ;  $p\leq 0,035-0,001$ )

Оцінка базової замісної ферментної терапії (ЗФТ) проводилась за динамікою клінічних симптомів мальдигестії, які зникли, чи вагомо зменшились у 72% пацієнтів (про ефективність свідчать зникнення стеатореї, зменшення або зникнення метеоризму і ознак диспепсії у 86% і 70% випадків, нормалізація маси тіла у 27%

осіб) та покращення нутритивного статусу пацієнтів загалом. Вірогідно зменшилась кількість осіб, які скаржились на абдомінальний біль і загальну слабкість – на 90% і 81% відповідно. Наявні прояви порушення травлення, як результат екзокринної недостатності ПЗ, вагомо покращились під впливом лікування.

На тлі лікування всі пацієнти відмічали суттєве поліпшення загального самопочуття, у тч пройшла виражена астенизація та слабкість у осіб, які її відчували. Окрім того, вагомо (в рази) зменшились, чи взагалі минули ознаки нутритивного дефіциту (нестачі вітамінів, мікро- і макроелементів у тч браку селену, цинку, заліза, фосфорно-кальцієво-магнієвого дисбалансу, тощо) у більшій частини обстежених (рис. 4.2): за зменшенням ламкості нігтів і випадінням волосся – на 53% і 46%; послабленням болів у м'язах і/чи суглобах, спині – на 64%; відсутністю, чи вагомим зниженням відчуття виснаження і втоми; у більшості пацієнтів покращився настрій, сон, зменшилась дратівливість і окремі ознаки депресивно-тривожних розладів – на 45% і 38% відповідно.

У хворих на ізольований ХП не встановили вірогідної динаміки показників артеріального тиску та ІМТ під впливом лікування (табл. 4.1). Тоді як у пацієнтів із ХП та гіпотиреозом на тлі терапії зменшився САТ на 5,44% ( $p=0,047$ ), а ІМТ, хоч і мав тенденцію до зниження, але все ж перевищував такий у осіб без гіпотиреозу як до, так і після комплексного лікування на 12,63% і 8,89% ( $p<0,05$ ).

Аналогічну тенденцію з відсутністю вірогідної динаміки зазначених вище показників виявили і при їх аналізі залежно від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) (табл. 4.2). САТ і ДАТ загалом у хворих на ХП із GG-генотипом до лікування перевищували такі у осіб із А-алелем гена *SEPP1* (rs7579) на 5,95% ( $p=0,028$ ) і 7,23% ( $p=0,05$ ) відповідно, без статистично вагомих відмінностей після лікування.

Після лікування концентрація панкреатичної  $\alpha$ -амілази (по Каравею) вірогідно знизилась в обох групах спостереження до референтних значень – на 38,18% і 31,63% ( $p<0,001$ ), хоч і продовжувала перевищувати таку у хворих на ХП – на 20,64% ( $p_{\text{ХП}}=0,011$ ) (табл. 4.3). Фекальна панкреатична еластаза 1 навпаки зросла

у 2,11 і 2,15 разу ( $p < 0,001$ ) з рівня переважно "помірної екзокринної недостатності" до нормального вмісту, відповідно. Окрім того, комплексна терапія сприяла зростанню кількості селенопротеїну Р крові як за ХП, так і за поєднання ХП і гіпотиреоз, дещо вагомніше, на 32,68% і 58,57% ( $p < 0,001$ ). При цьому селенодефіцит зберігався в групі хворих із коморбідністю по відношенню до осіб із ізольованим ХП як до, так і після, дещо менше, лікування – на 38,78% і 26,84% ( $p < 0,001$ ) відповідно. Отримані дані свідчать про необхідність продовження селено-замісної терапії пацієнтам із ХП за супутнього гіпотиреозу до нормалізації показника селенопротеїну Р крові.

Встановили помірну-тяжку ферментативну екзокринну недостатність ПЗ у носіїв *AA*-генотипу гена *SEPP1* (rs7579) до лікування за низьким вмістом фекальної панкреатичної еластази 1 ( $\leq 100,0$  мкг/г), зростанням панкреатичної  $\alpha$ -амілази по Каравею, що супроводжувалось вагомим селенодефіцитом і потребувало вищих доз ФЗТ, натрію селеніту, антиоксидантного захисту, симптоматичної корекції (табл. 4.4). Після комплексного лікування концентрація фекальної еластази 1 і селенопротеїну Р суттєво збільшились: у носіїв *AA*-генотипу – у 2,8 разу ( $p < 0,001$ ), *G*-алеля – у 2,17 разу ( $p < 0,001$ ) та на 46,15% ( $p = 0,039$ ) і 42,01% ( $p = 0,049$ ) відповідно. Натомість зменшився вміст панкреатичної  $\alpha$ -амілази по Каравею до нормальних значень незалежно від поліморфних варіантів гена *SEPP1* на 38,89% і 37,09% ( $p < 0,001$ ).

Вірогідних змін функції щитовидної залози (ЩЗ) у хворих на ХП як до, так і після лікування не спостерігали (табл. 4.5). Натомість концентрація сумарних азотисних сполук NO у цих пацієнтів після лікування зменшилась з пошкоджуючих значень до верхньої межі норми – на 11,89% ( $p = 0,005$ ). Тоді як у хворих на ХП та гіпотиреоз спостерігали вагомніші зміни функції ЩЗ, ніж за ХП, як до, так і після лікування: рівень ТТГ зменшився під впливом комплексної терапії на 40,46% ( $p = 0,002$ ), а вільного тироксину 4 (Т4) навпаки зріс у 2,5 рази ( $p = 0,006$ ), сягаючи межі норми і продовжуючи відрізнятись за такі у осіб із ХП – вміст ТТГ перевищував даний показник на 34,74% ( $p_{\text{ХП}} = 0,045$ ), а вільного Т4 – навпаки був

нижчим на 33,33% ( $p_{\text{ХП}}=0,03$ ) відповідно. Знизився вміст сумарних метаболітів NO під впливом терапії у хворих на ХП і гіпотиреоз на 24,90% ( $p<0,001$ ), що однаке все рівно перевищує верхню межу норми на 16,16% та аналогічний показник у групі з ізольованим ХП – на 13,26% ( $p_{\text{ХП}}<0,01$ ).

Зміни гормональної активності ЩЗ та вміст сумарних метаболітів монооксиду нітрогену крові під впливом лікування з урахуванням алельного стану гена *SEPP1* (rs7579) наведено в таблиці 4.6. Гормональний дисбаланс ЩЗ до лікування був більш вираженим у хворих на ХП носіїв *AA*-генотипу гена *SEPP1* (rs7579) за високою концентрацією ТТГ, яка перевищувала верхню межу норми референтних значень у 1,92 разу, і низьким рівнем вільного Т4 – у 2,62 разу, відповідно. При цьому, саме у даних пацієнтів із *AA*-генотипом зростав рівень сумарних стабільних метаболітів NO крові – на 52,24% ( $p<0,001$ ) до можливих пошкоджуючих / цитотоксичних значень, які можуть компенсуватись певним рівнем активності антиоксидантного захисту, протизапальними чинниками та стабілізацією активності індукцибельної NO-синтази. Небезпечно високий рівень метаболітів NO виявили і у носіїв *G*-алеля гена *SEPP1* (rs7579), який, однаке, все рівно був нижчим, ніж у хворих на ХП із *AA*-генотипом – на 13,61% ( $p_{\text{AA}}<0,001$ ), але вищим за референтні значення – на 34% ( $p<0,001$ ).

Після лікування встановили зниження ТТГ і зростання вільного Т4 на 30,17% ( $p=0,002$ ) і у 2,6 разу ( $p<0,001$ ), але вірогідно тільки у хворих із *AA*-генотипом гена *SEPP1* (rs7579), що призвело до часткової нормалізації показників у більшості пацієнтів даної групи і свідчить про необхідність продовження терапії. У власників *G*-алеля виявили повну середньостатистичну нормалізацію показників під впливом лікування, хоча зміни загалом виявились невірогідними. Однак, необхідно зауважити, що серед носіїв *G*-алеля кількість осіб із ХП та за поєднання з гіпотиреозом була на паритетних засадах (24 проти 20), тоді як серед пацієнтів із *AA*-генотипом гена *SEPP1* (rs7579) були тільки такі з коморбідністю. Терапія сприяла зниженню концентрації сумарних метаболітів NO у власників *AA*-генотипу на 21,49% ( $p<0,001$ ), у носіїв *G*-алеля – на 25,34% ( $p=0,005$ ) відповідно. Але,

незважаючи на лікування, у носіїв *AA*-генотипу рівень метаболітів *NO* продовжував перевищувати верхню межу референтних значень на 19,52%.

Вміст глюкози до-, після лікування незалежно від групи спостереження не відрізнявся. Але рівень ЗХС під впливом терапії зменшився вагомо в обох групах спостереження – на 12,52% ( $p=0,006$ ) і 13,24% ( $p=0,009$ ), як і ІА – на 32,02% ( $p=0,031$ ) і 33,75% ( $p=0,006$ ), відповідно, продовжуючи переважати у хворих на ХП і гіпотиреоз над такими з ізольованим ХП – на 17,10% ( $p_{\text{ХП}} < 0,001$ ) і 16,14% ( $p_{\text{ХП}} = 0,005$ ) та 38,67% ( $p_{\text{ХП}} = 0,001$ ) і 35,14% ( $p_{\text{ХП}} = 0,05$ ), відповідно. Інші метаболічні параметри ліпідної панелі не змінились достовірно за весь термін лікування. Необхідно зауважити, що за цей період не всі показники ліпідного профілю нормалізувались, хоча суттєво покращились їх загальні середньостатистичні дані.

Динаміка метаболічних параметрів під впливом комплексного лікування з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) засвідчила вірогідне зниження ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА вагоміше у носіїв *AA*-генотипу – на 18,40% ( $p=0,003$ ) і 13,92% ( $p=0,032$ ), 15,85% ( $p=0,026$ ) та 34,26% ( $p=0,048$ ) і 33,97% ( $p=0,019$ ), відповідно (табл. 4.8). Необхідно зауважити, що у власників *AA*-генотипу дисліпідемія була більш вираженою до лікування, ніж у хворих із *G*-алелем, що також збереглося і після 3-х місячного курсу терапії і свідчить про необхідність більш агресивнішої тактики призначення статинів (збільшення дози та тривалості застосування) у комплексній терапії, але тільки у хворих на ХП із *AA*-генотипом гена *SEPP1* (rs7579).

## ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичний огляд і нове вирішення актуального питання в сучасній практичній медицині. Дослідження зосереджене на визначенні клініко-патогенетичних особливостей та лікування ХП у хворих на гіпотиреоз.

1. Аналіз клінічної картини показав перевагу симптомів астеничного (загальну слабкість (73%), відчуття виснаження і втоми (55%), поганий настрій (59%), порушення сну (51%), дратівливість (48%) і окремі ознаки депресивно-тривожних розладів (39%)), больового (96%) та диспепсичного синдромів (у вигляді метеоризму (86,7 %), відрижки (31,6%), нудоти (16,3%), проносу (38,7%)). Наявність супутнього гіпотиреозу у хворих на ХП погіршує клінічний перебіг недуги, що супроводжується більш інтенсивними змінами больового синдрому, 62,2 % відзначали появу симптоматики на тлі емоційного переживання та хвилювання. Прояви скарг є достовірно вищими у пацієнтів II групи при перебігу ХП, поєднаним із гіпотиреозом.

2. ХП характеризується тяжчим перебігом за клінічно-лабораторними показниками у носіїв *A*-алеля (особливо *AA*-генотипу) гена *SEPP1* (rs7579): із частішими скаргами на загальну слабкість і нездужання та пронос. За ХП збільшується ймовірність на зниження апетиту і/чи втрату маси тіла окремо та у поєднанні з проносом майже у 7 та понад 5 разів відповідно, незалежно від поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579). Окрім того, саме у вище зазначених хворих із *A*-алелем наявні більш виражені ознаки гіпотиреозу за вищим рівнем ТТГ та низьким вмістом вільного Т4. Епідеміологічний аналіз із урахуванням поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579) засвідчив, що наявність *A*-алеля у жінок підвищує ймовірність ХП у понад 3 рази, за протективної ролі *GG*-генотипу. Окрім того, підвищений ІМТ є предиктором ХП, але тільки у жінок-носіїв *GG*-генотипу. Обтяжений сімейний анамнез підвищує ризик ХП у понад 3 рази.

3. Алельний стан гена *SEPP1* (rs7579) у хворих на ХП не асоціює з відносною частотою пацієнтів зі зниженою панкреатичною еластазою 1, селенопротеїном Р (SEPP) і підвищеною панкреатичною  $\alpha$ -амілазою, змінами гормонального фону, що

засвідчують стан гіпотиреозу (підвищеним вмістом ТТГ  $>4,2$  мк МО/мл і зменшеною концентрацією вільного Т4  $<0,8$  нг/дл), та ліпідно-вуглеводними змінами. Перебіг ХП за низької концентрації SEPP (нижній кuartиль дослідної групи  $<3,0$  нг/мл) характеризується вищим рівнем панкреатичної  $\alpha$ -амілази на 10,46% ( $p=0,019$ ), ТТГ – на 53,56-71,70% ( $p\leq 0,005$ ), ЗХС – на 9,98-17,98% ( $p\leq 0,041$ ), ТГ – на 28,39% ( $p=0,037$ ), ІА – на 64,67% ( $p<0,001$ ), сумарних метаболітів монооксиду нітрогену – на 20,28% ( $p<0,001$ ), за нижчим вмістом ХС ЛПВЩ – на 37,42% ( $p=0,039$ ) відповідно; більшою частотою осіб із гіпотиреозом у 5 разів, тоді як за нормального значення SEPP та його помірного зниження (верхній і середній кuartиль  $\geq 3,0$  нг/мл) навпаки домінують хворі на ізольований ХП у 5,5 та 3 рази ( $\chi^2=19,89$ ;  $df=2$ ;  $p<0,001$ ). Вік, статевий розподіл, алельний стан гена *SEPP1*, ІМТ не асоціюють із сироватковим рівнем SEPP у обстежених.

4. Зниження вмісту SEPP крові ( $<3,0$  нг/мл) підвищує ризик гіпотиреозу (за збільшенням ТТГ ( $>4,2$  мк МО/мл) і зниженням вільного Т4 ( $<0,8$  нг/дл)) у 20 разів [OR 95%CI: 4,67-85,57;  $p<0,001$ ], зростає ймовірність надмірної продукції NO із підвищенням ризику утворення його токсичного метаболіту пероксинітриту – майже у 12 разів [OR=11,92; OR 95%CI: 2,30-11,63;  $p<0,001$ ], а також гіперхолестеролемії з дисліпідемією за рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА – у 2,53-3,33 разу, однак невірогідно [OR 95%CI: 0,71-12,72;  $p>0,05$ ]. Вміст селенопротеїну Р прямо сильно залежить від рівня вільного Т4 ( $r=0,73$ ;  $P<0,001$ ) і зворотно помірно від дисметаболических змін (ІМТ, ЗХС і ТГ), токсичного рівня сумарних метаболітів NO ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) і збільшення ТТГ ( $r=-0,39$  /  $-0,67$ ;  $p\leq 0,046$ ) та панкреатичної  $\alpha$ -амілази ( $r=-0,43$ ;  $P=0,023$ ), але тільки у носіїв А-алеля гена *SEPP1* (rs7579);

5. Комплексне лікування хворих на ХП сприяло покращанню екзокринної функції ПЗ та клінічної симптоматики та загального самопочуття. Мультисистемний полісиндромний терапевтичний підхід призвів до нормалізації функцій як підшлункової, так і щитовидної залоз. Спостерігаємо зменшення селенодефіциту за зростанням кількості селенопротеїну Р (*SEPP1*) крові в обох групах, вагомніше за

поєднання ХП і гіпотиреозу, однак нестача селену продовжувала залишатись у групі хворих із супутнім гіпотиреозом, що зумовило необхідність продовження прийому натрію селеніту у збільшених дозах до нормалізації рівня SEPP. Найтяжчий перебіг ХП за клінічно-лабораторними показниками до лікування встановили у носіїв AA-генотипу гена *SEPP1* (rs7579) потребувало вищих доз ФЗТ, натрію селеніту, антиоксидантного захисту, симптоматичної корекції а також потребувало індивідуального фармакогенетичного підходу в лікуванні з відповідним корегуванням доз L-тироксину та антиоксидантних препаратів.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої діагностики ХП, поєднаного з гіпотиреозом рекомендується проводити комплексне обстеження з урахуванням рівня селенопротеїну Р в сироватці крові.
2. Дослідження поліморфізму гена SEPP (rs 7579) є доцільним для прогнозування виникнення гіпотиреозу у хворих на хронічний панкреатит.
3. Для підвищення ефективності лікування хронічного панкреатиту, поєднаного з гіпотиреозом, рекомендовано використовувати комплексну терапію. Ця схема включає комбінацію препаратів селену у формі селеніту натрію в дозуванні 100-300 мкг залежно від рівня селенопротеїну Р в крові з подальшим контролем. Також призначається симптоматична терапія, що включає статини, спазмолітики, антигіпертензивні засоби та протизапальні препарати.

## Список літератури

1. Закон України. Критерії встановлення ступеня стійкої втрати працездатності у відсотках працівникам, яким заподіяно ушкодження здоров'я, пов'язане з виконанням трудових обов'язків. 2020. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/go/z1388-12/>
2. Whitcomb DC. Primer on Precision Medicine for Complex Chronic Disorders. Clin Transl Gastroenterol. 2019;10(7):e00067. doi:10.14309/ctg.0000000000000067
3. Коваленко ВМ, Борткевич ОП. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. Український ревматологічний журнал. 2019;3(77):33–44.
4. Goulart-Silva F, Pessoa AFM, Costa RGF, Bargi-Souza P, Santos MF, Nunes MT. Effect of thyroid hormones on rat exocrine pancreas morphology and function. Life Sci. 2020;245:117385. doi:10.1016/j.lfs.2020.117385
5. Shimizuguchi R, Kamisawa T, Endo Y, Kikuyama M, Kuruma S, Chiba K, Tabata T, Koizumi S. Hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2018;9(2):16–21. doi:10.4292/wjgpt.v9.i2.16
6. Люлько ІВ. Коморбідність у практиці сімейного лікаря: сучасне бачення проблеми. Сімейна медицина. 2020;2(90):6–10.
7. Власенко МВ, Петрова ВІ, Никифорова ВВ. Сучасні погляди на проблему поєднаної патології щитоподібної залози і гепатобіліарної системи. Проблеми ендокринної патології. 2020;3(73):35–40.
8. Hadj-Kacem H, Rebuffat SA, Mnif-Feki M, Ayadi H, Peraldi-Roux S. Autoantibodies to thyroglobulin idiotypes in autoimmune thyroid diseases. Clin Exp Immunol. 2009;156(2):188–96. doi:10.1111/j.1365-2249.2009.03890.x
9. Іпатов АВ, Сергієні ОВ, Войтчак ТГ, та ін. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти первинної інвалідності внаслідок хвороб органів травлення населення працездатного віку в Україні. Гастроентерологія. 2007;39:10–15.

- 10.Гайдукова СЄ, Казанюк ВЮ. Структурно-функціональний стан підшлункової залози в хворих на субклінічний гіпотиреоз. Ендокринологія. 2016;21(2):71–77.
- 11.Lohr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153–199.
- 12.Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):175–184.
- 13.Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020;396:499–512.
- 14.Kempeneers MA, Issa Y, Verdonk RC, et al. Pain patterns in chronic pancreatitis: a nationwide longitudinal cohort study. *Gut*. 2021;70:1724–1733.
- 15.Hori Y, Vege SS, Chari ST, et al. Classic chronic pancreatitis is associated with prior acute pancreatitis in only 50% of patients in a large single-institution study. *Pancreatology*. 2019;19:224–229.
- 16.McDermott MT. Hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 2020;173(1):ITC1–ITC16. doi:10.7326/AITC202007070
- 17.Chen C, Xie Z, Shen Y, Xi SF. The roles of thyroid and thyroid hormone in pancreas: physiology and pathology. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:Article ID 2861034. doi:10.1155/2018/2861034
- 18.Jia Y, Nima C, Yang L, Wang L, Wei B, Li Y, 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;15(8):2010. doi:10.3390/nu15082010
- 19.Tangjaidee P, Swedlund P, Xiang J, Yin H, Quek SY. Selenium-enriched plant foods: selenium accumulation, speciation, and health functionality. *Front Nutr*. 2023;9:962312. doi:10.3389/fnut.2022.962312
- 20.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;68(24):10171–10177. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-1827

21. Steinbrecher A, Méplan C, Hesketh J, Schomburg L, Endermann T, Jansen E, Akesson B, Rohrmann S, Linseisen J. 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;19(11):2958–2968. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0364
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 Biomed Res.* 2019;8:47. doi:10.4103/abr.abr\_249\_18
23. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr.* 2001;4(2B):593–599. doi:10.1079/phn2001143
24. Jablonska E, Raimondi S, Gromadzinska J, Reszka E, Wieczorek E, Krol MB, et al. DNA damage and oxidative stress response to selenium yeast in the non-smoking individuals: a short-term supplementation trial with respect to GPX1 and SEPP1 polymorphism. *Eur J Nutr.* 2016;55:2469–2484. doi:10.1007/s00394-015-1118-4
25. Христич ТН, Гонцарюк ТАК. Патогенетичні аспекти коморбідності хронічного панкреатиту та хронічної обструктивної хвороби легень. *Gastroenterologia.* 2019;53(1):54–61. doi:10.22141/2308-2097.53.1.2019.163459
26. Губергриц НБ, Беляєва НВ, Клочков ОЄ, Фоменко ПГ. Хронічний панкреатит: робота над помилками. *Сучасна гастроентерологія.* 2015;3(83):98–104.
27. Губергриц НБ, Фоменко ПГ, Беляєва НВ. «Фатальна ланцюжок»: і в панкреатології теж. *Сучасна гастроентерологія.* 2018;5(91):97.
28. Губергриц НБ, Беляєва НВ, Зубов АД, та ін. Новини світової панкреатології (за матеріалами об'єднаної зустрічі Міжнародної Асоціації панкреатологів, Японського панкреатологічного товариства, Азіатсько-Тихоокеанської асоціації панкреатологів, Сендай, Японія, 2016). *Вісник клубу панкреатологів.* 2017;1(3):5–12.

29. Запалення підшлункової залози чи хронічний панкреатит: якість життя залежить від своєчасності встановлення діагнозу. Ваше Здоров'я. 2020. Режим доступу: <https://www.vz.kiev.ua/zapalennya-pidshlunkovoyi-zalozy-chy-hronichnyj-pankreatyt-yakist-zhyttya-zalezhyt-vid-svoyechasnosti-vstanovlennya-diagnozu/>
30. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. У: Мостовий ЮМ, ред. 19-те вид., доп. і перероб. Вінниця: 2019. 1011 с.
31. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації: хронічний панкреатит. Наказ МОЗ України від 10.09.2014 №638.
32. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T, et al. Chronic pancreatitis. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17060. doi:10.1038/nrdp.2017.60
33. Хронічний панкреатит. Внутрішня медицина. Розділ 4. Захворювання органів травлення. Компендіум. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-meditsina/4-rozdil-zakhvoriuvannia-orhaniv-travlennia/4-13-hronichnij-pankreatit/>
34. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: a review. JAMA. 2019;322(24):2422–2434. doi:10.1001/jama.2019.19411
35. Machicado JD, Yadav D. Epidemiology of recurrent acute and chronic pancreatitis: similarities and differences. Dig Dis Sci. 2017;62(7):1683–1691. doi:10.1007/s10620-017-4510-5
36. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(3):175–184. doi:10.1038/s41575-018-0087-5
37. Kichler A, Jang S. Chronic pancreatitis: epidemiology, diagnosis, and management updates. Drugs. 2020;80(12):1155–1168. doi:10.1007/s40265-020-01360-6
38. Запалення підшлункової залози чи хронічний панкреатит: якість життя залежить від своєчасності встановлення діагнозу. Ваше Здоров'я. 2020. Режим доступу: <https://www.vz.kiev.ua/zapalennya-pidshlunkovoyi-zalozy-chy-hronichnyj-pankreatyt-yakist-zhyttya-zalezhyt-vid-svoyechasnosti-vstanovlennya-diagnozu/>

- 39.Бабінець ЛС, Шевченко НО. Дослідження трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит у віковому аспекті. Гастроентерологія. 2018;52(1):28–31.
- 40.Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://medstat.gov.ua>
- 41.Yang D, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2017;33(5):396–403. doi:10.1097/MOG.0000000000000377
- 42.Hart PA, Conwell DL. Chronic pancreatitis: managing a difficult disease. Am J Gastroenterol. 2020;115(1):49–55. doi:10.14309/ajg.0000000000000421
- 43.Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: a review. JAMA. 2019;322(24):2422–2434. doi:10.1001/jama.2019.19411
- 44.Lara LF, Wastvedt S, Hodges JS, et al. The association of smoking and alcohol abuse on anxiety and depression in patients with recurrent acute or chronic pancreatitis undergoing total pancreatectomy and islet autotransplantation: a report from the prospective observational study of TPIAT cohort. Pancreas. 2021;50(6):852–858. doi:10.1097/MPA.0000000000001850
- 45.Hegyi P, Párnitzky A, Lerch MM, et al. International consensus guidelines for risk factors in chronic pancreatitis. Pancreatology. 2020;20(4):579–585. doi:10.1016/j.pan.2020.03.014
- 46.O'Brien J, Omer E. Chronic pancreatitis and nutrition therapy. Nutr Clin Pract. 2019;34(S1):S13–S26.
- 47.Perkhofer L, Besold T, Schmidberger J, et al. Etiology and morphology impact on the clinical course of chronic pancreatitis. Digestion. 2021;102(3):462–468. doi:10.1159/000505646
- 48.Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2020;115(3):322–339. doi:10.14309/ajg.0000000000000535

49. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(3):322–339. doi:10.14309/ajg.0000000000000535
50. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153–199. doi:10.1177/2050640616684695
51. Masamune A, Kikuta K, Kume K, et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan: introduction and validation of the new Japanese diagnostic criteria 2019. *J Gastroenterol*. 2020;55(11):1062–1071. doi:10.1007/s00535-020-01704-9
52. Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST, et al. International consensus statements on early chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(5):516–527. doi:10.1016/j.pan.2018.05.008
53. Sharer N, Schwarz M, Malone G, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339(10):645–652. doi:10.1056/NEJM199809033391001
54. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339(10):653–658. doi:10.1056/NEJM199809033391002
55. Witt H, Luck W, Hennies HC, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2000;25(2):213–216. doi:10.1038/76088
56. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2008;40(1):78–82. doi:10.1038/ng.2007.44
57. Witt H, Beer S, Rosendahl J, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2013;45(10):1216–1220. doi:10.1038/ng.2730

- 58.Masamune A, Kotani H, Sörge FL, et al. Variants that affect function of calcium channel TRPV6 are associated with early-onset chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1626–1641.e8. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.005
- 59.Kichler A, Jang S. Chronic pancreatitis: epidemiology, diagnosis, and management updates. *Drugs*. 2020;80(12):1155–1168. doi:10.1007/s40265-020-01360-6
- 60.Xu YW, Li R, Xu SC. Hypothyroidism with elevated pancreatic amylase and lipase without clinical symptoms: a case report. *World J Clin Cases*. 2020;8(15):3299–3304. doi:10.12998/wjcc.v8.i15.3299
- 61.Shimizuguchi R, Kamisawa T, Endo Y, et al. Hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2018;9(2):16–21. doi:10.4292/wjgpt.v9.i2.16
- 62.Goulart-Silva F, Pessoa AFM, Costa RGF, et al. Effect of thyroid hormones on rat exocrine pancreas morphology and function. *Life Sci*. 2020;245:117385. doi:10.1016/j.lfs.2020.117385
- 63.Rodríguez-Castelán J, Martínez-Gómez M, Castelán F, Cuevas E. Hypothyroidism affects vascularization and promotes immune cells infiltration into pancreatic islets of female rabbits. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:917806. doi:10.1155/2015/917806
- 64.Бабінець ЛС. Вікові особливості формування мінеральної трофологічної недостатності при хронічному панкреатиті. *Здоров'я України. Серія: Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія*. 2020;1:28–29.
- 65.Губергриц НБ, Беляєва НВ, Лукашевич ГМ. Новини європейської панкреатології (за матеріалами Європейського Клубу Панкреатологів). *Вісник клубу панкреатологів*. 2019;4:6–16.
- 66.Паньків ВІ. Синдром гіпотиреозу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2012;5(45):123–145.
- 67.Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(13):1349–1359. doi:10.1001/jama.2018.13770

68. Mitchell AL, Hegedüs L, Žarković M, et al. Patient satisfaction and quality of life in hypothyroidism: an online survey by the British Thyroid Foundation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(3):513–520. doi:10.1111/cen.14340
69. Shimosegawa T. A new insight into chronic pancreatitis. *Tohoku J Exp Med*. 2019;248(4):225–238. doi:10.1620/tjem.248.225
70. Wiersinga WM. Adult hypothyroidism. In: Feingold KR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. 2014. PMID: 25905416
71. Chiovato L, Magri F, Carle A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Adv Ther*. 2019;36(Suppl. 2):47–58.
72. Taylor P, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301–316.
73. Biondi B, Cappola A, Cooper D. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA*. 2019;322(2):153–160.
74. Gruters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;18:104–113.
75. Wang F, Li C, Li S, et al. Selenium and thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1133000. doi:10.3389/fendo.2023.1133000
76. Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2021;103(10):605–613.
77. Хоменко ЛО, Двояшкіна ЮІ. Вплив гормонів щитоподібної залози на моторно-секреторну функцію у хворих на ГЕРХ із супутнім гіпотиреозом. *Терапевтика*. 2021;2(2):56–60. doi:10.31793/2709-7404.2021.2-2.56
78. Kyriacou A, McLaughlin J, Syed AA. Thyroid disorders and gastrointestinal and liver dysfunction: a state of the art review. *Eur J Intern Med*. 2015;26(8):563–571. doi:10.1016/j.ejim.2015.07.017
79. Ляшук ПМ, Ляшук РП, Сходницький ІВ. Деякі дискусійні питання проблеми гіпотиреозу. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020;19(4):102–106. doi:10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.15

80. Зак МЮ. Нові підходи до класифікації та оптимізація лікування синдрому диспепсії. Сучасна гастроентерологія. 2016;3:73–80.
81. Xu YW, Li R, Xu SC. Hypothyroidism with elevated pancreatic amylase and lipase without clinical symptoms: A case report. *World J Clin Cases*. 2020;8(15):3299–3304. doi:10.12998/wjcc.v8.i15.3299.
82. Yamaguchi M, Steward MC, Smallbone K, Sohma Y, Yamamoto A, Ko SB, et al. Bicarbonate-rich fluid secretion predicted by a computational model of guinea-pig pancreatic duct epithelium. *J Physiol*. 2017;595(6):1947–1972.
83. Lourdes S, Dean C, Hirohito I. Antioxidant therapy in pancreatitis. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(5):657.
84. Philippa M, Lin HJ. TRPM2 channel-mediated cell death: An important mechanism linking oxidative stress-inducing pathological factors to associated pathological conditions. *Redox Biol*. 2020;37:101755.
85. Greg GK, Reza FA, Shiri L, Hirohito I. Reducing pancreatic fibrosis using antioxidant therapy targeting Nrf2 antioxidant pathway: A possible treatment for chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2019;48(10):1259–1262.
86. Bopanna S, Nayak B, Prakash S, Mahapatra SJ, Garg PK. Increased oxidative stress and deficient antioxidant levels may be involved in the pathogenesis of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17:529–533.
87. Udovcic M, Pena R, Patham B, et al. Hypothyroidism and the heart. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2017;13(2):55–59.
88. Оленович ОА, Перепелюк МД. Стан про- та антиоксидантної системи крові й щитоподібної залози при експериментальному гіпотиреозі. *Медична хімія*. 2007;9(4):99–102.
89. Cheserek MJ, Wu GR, Ntazinda A, et al. Association of thyroid dysfunction with oxidative stress and antioxidant status in women. *J Med Biochem*. 2015;34(3):323–331. doi:10.2478/jomb-2014-0044.

90. Remenjagina EI, Pavljuchenko II, Ohremenko OS, Panasenкова JuS. Современные проблемы науки и образования. 2014;2. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12596>.
91. Safayee S, Karbalaee N, Noorafshan A, Nadimi E. Induction of oxidative stress, suppression of glucose-induced insulin release, ATP production, glucokinase activity, and histomorphometric changes in pancreatic islets of hypothyroid rat. *Eur J Pharmacol*. 2016;791:147–156.
92. Labbadia J, Morimoto RI. The biology of proteostasis in aging and disease. *Annu Rev Biochem*. 2015;84:435–464. doi:10.1146/annurev-biochem-060614-033955.
93. Xu Q, Wang Y, Shen X, Zhang Y, Fan Q, Zhang W. The effect of subclinical hypothyroidism on coagulation and fibrinolysis: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:861746. doi:10.3389/fendo.2022.861746.
94. Семченко НМ. Кореляція тиреоїдного статусу з показниками ліпідного обміну та рівнем психофізіологічного розвитку дітей з латентним гіпотиреозом. *Фізіологічний журнал*. 2008;54(3):57–64.
95. Скрипник НВ, Вацеба ТС. Метаболічний синдром і гіпотиреоз: патогенетичні взаємозв'язки, діагностика і лікування. *Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади*. 2017;(1)37:60–63.
96. Вікові особливості ліпідного обміну у хворих з маніфестним гіпотиреозом. *Архів клінічної медицини*. 2014;1:21–23.
97. Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1206–1211.
98. Rivera-Hernández A, Rojas-Martínez R, Mendoza-Zubieta V, Balcázar-Hernández L. Effect of the normalization of TSH and free T4 on lipid profile in a pediatric population with primary hypothyroidism. *Andes Pediatr*. 2021;92(1):59–66.

99. Madhura N, Mythri S, Shashikala N. Subclinical hypothyroidism and atherogenic index of plasma (AIP) in women: a case-control study from a tertiary care hospital in South India. *Cureus*. 2020;12(9):e10635.
100. Паньків ВІ. Синдром гіпотиреозу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2012;5:83–87.
101. 101. Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Sewerynek E. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokrynol Pol*. 2017;68(4):440–465. doi:10.5603/EP.2017.0051.
102. Mao J, Pop VJ, Bath SC, Vader HL, Redman CW, Rayman MP. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. *Eur J Nutr*. 2016;55(1):55–61. doi:10.1007/s00394-014-0822-9.
103. Fordyce FM. Selenium deficiency and toxicity in the environment. In: Selinus O, Alloway B, Centeno JA, Finkelman RB, Fuge R, Lindh U, Smedley P, editors. *Essentials of Medical Geology*. Dordrecht: Springer; 2013. p. 375–416.
104. Hariharan S, Dharmaraj S. Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology*. 2020;28(3):667–695. doi:10.1007/s10787-020-00690-x.
105. Skalickova S, Milosavljevic V, Cihalova K, Horky P, Richtera L, Adam V. Selenium nanoparticles as a nutritional supplement. *Nutrition*. 2017;33:83–90. doi:10.1016/j.nut.2016.05.001.
106. Maiyo F, Singh M. Selenium nanoparticles: potential in cancer gene and drug delivery. *Nanomedicine (Lond)*. 2017;12(9):1075–1089. doi:10.2217/nnm-2017-0024.
107. Sanmartin C, Plano D, Font M, Palop JA. Selenium and clinical trials: new therapeutic evidence for multiple diseases. *Curr Med Chem*. 2011;18(30):4635–4650. doi:10.2174/092986711797379249.
108. Conrad M, Proneth B. Selenium: tracing another essential element of ferroptotic cell death. *Cell Chem Biol*. 2020;27(4):409–419. doi:10.1016/j.chembiol.2020.03.012.

109. Noè R, Inglese N, Romani P, Serafini T, Paoli C, Calciolari B, et al. Organic Selenium induces ferroptosis in pancreatic cancer cells. *Redox Biol.* 2023;68:102962. doi:10.1016/j.redox.2023.102962.
110. Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders – essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(3):165–176. doi:10.1038/s41574-019-0311-6.
111. Dijck-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ, Verheesen RH, Schaafsma G, Schaafsma A, Geurts JMW. Thyroidal and Extrathyroidal Requirements for Iodine and Selenium: A Combined Evolutionary and (Patho)Physiological Approach. *Nutrients.* 2022;14(19):3886. doi:10.3390/nu14193886.
112. Sheck L. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011;365(8):770. doi:10.1056/NEJMc1107080.
113. Mousa R, Dardashti RN, Metanis N. Selenium and Selenocysteine in Protein Chemistry. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2017;56:15818–15827.
114. Фадєєнко ГД, Просоленко КО, Лапшина КА. Можливості селенотерапії при хронічному панкреатиті. *Сучасна гастроентерологія.* 2012;2(64):35–41.
115. Кравців РЙ, Янович ДО. Роль селену у функціонуванні ендокринної системи, органів і тканин організму тварин. *Біологія тварин.* 2008;10(1–2):33–48.
116. Bhardwai P. Antioxidants reduce pain, oxidative stress in chronic pancreatitis. *Gastroenterol.* 2009;136:149–159.
117. Köhrle J. Selenium, Iodine and Iron—Essential Trace Elements for Thyroid Hormone Synthesis and Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3393. doi:10.3390/ijms24043393.
118. Refetoff S, Bassett JH, Beck-Peccoz P, et al. Classification and Proposed Nomenclature for Inherited Defects of Thyroid Hormone Action, Cell Transport, and Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:768–770. doi:10.1210/jc.2013-3393.
119. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, et al. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):30. doi:10.1038/s41572-022-00357-7.
120. Peeler JC, Weerapana E. Chemical Biology Approaches to Interrogate the Selenoproteome. *Acc Chem Res.* 2019;52:2832–2840.

121. Flohé L, Toppo S, Orian L. The glutathione peroxidase family: Discoveries and mechanism. *Free Radic Biol Med.* 2022;187:113–122.
122. Zhang F, Li X, Wei Y. Selenium and Selenoproteins in Health. *Biomolecules.* 2023;13(5):799. doi:10.3390/biom13050799.
123. Short SP, Pilat JM, Williams CS. Roles for selenium and selenoprotein P in the development, progression, and prevention of intestinal disease. *Free Radic Biol Med.* 2018;127:26–35. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.066.
124. Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, et al. Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *J Clin Invest.* 2010;120:4220–4235.
125. Copeland PR, Fletcher JE, Carlson BA, Hatfield DL, Driscoll DM. A novel RNA binding protein, SBP2, is required for the translation of mammalian selenoprotein mRNAs. *EMBO J.* 2000;19(2):306–314. doi:10.1093/emboj/19.2.306.
126. Shetty S, Copeland PR. Molecular mechanism of selenoprotein P synthesis. *Biochim Biophys Acta.* 2018;1862:2506. doi:10.1016/j.bbagen.2018.04.011.
127. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: Molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev.* 2014;94:739–777.
128. Saito Y. Selenium Transport Mechanism via Selenoprotein P—Its Physiological Role and Related Diseases. *Front Nutr.* 2021;8:685517. doi:10.3389/fnut.2021.685517.
129. Gharipour M, Ouguerram K, Nazih E, et al. Effects of selenium supplementation on expression of SEPP1 in mRNA and protein levels in subjects with and without metabolic syndrome suffering from coronary artery disease: Selenegene study. *J Cell Biochem.* 2018;119:8282–8289.
130. Schomburg L. Selenoprotein P—Selenium transport protein, enzyme and biomarker of selenium status. *Free Radic Biol Med.* 2022;191:150–163. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.022.

131. Wang C, Guo Y, Tian Q, et al. SerRS-tRNA<sup>Sec</sup> complex structures reveal mechanism of the first step in selenocysteine biosynthesis. *Nucleic Acids Res.* 2015;43:10534–10545.
132. Fischer N, Neumann P, Bock LV, et al. The pathway to GTPase activation of elongation factor SelB on the ribosome. *Nature.* 2016;540:80–85.
133. Xia Y, Hill KE, Li P, et al. Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):525-531. doi:10.3945/ajcn.2010.29642.
134. Penglase S, Hamre K, Ellingsen S. The selenium content of SEPP1 versus selenium requirements in vertebrates. *PeerJ.* 2015;3:e1244. doi:10.7717/peerj.1244.
135. Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5180-5188. doi:10.1210/jc.2010-0191.
136. Leiter O, Zhuo Z, Rust R, et al. Selenium mediates exercise-induced adult neurogenesis and reverses learning deficits induced by hippocampal injury and aging. *Cell Metab.* 2022;34:408–423.
137. Saito Y, Shichiri M, Hamajima T, et al. Enhancement of lipid peroxidation and its amelioration by vitamin E in a subject with mutations in the SBP2 gene. *J Lipid Res.* 2015;56(11):2172-2182.
138. Skesters A, Kustovs D, Lece A, et al. Selenium, selenoprotein P, and oxidative stress levels in SARS-CoV-2 patients during illness and recovery. *Inflammopharmacology.* 2022;30(2):499-503.
139. Reeves MA, Hoffmann PR. The human selenoproteome: Recent insights into functions and regulation. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66:2457–2478.
140. Takayama H, Misu H, Iwama H, et al. Metformin suppresses expression of the selenoprotein P gene via an AMPK/FoxO3a pathway. *J Biol Chem.* 2014;289(1):335-345.
141. Oo SM, Misu H, Saito Y, et al. Serum selenoprotein P predicts future hyperglycemia in a general Japanese population. *Sci Rep.* 2018;8(1):16727.
142. Mita Y, Nakayama K, Inari S, et al. Selenoprotein P-neutralizing antibodies improve insulin secretion and glucose sensitivity. *Nat Commun.* 2017;8(1):1658.

143. Jacobs ET, Lance P, Mandarino LJ, et al. Selenium supplementation and insulin resistance: a randomized clinical trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000613.
144. Harmon JS, Bogdani M, Parazzoli SD, et al.  $\beta$ -Cell-specific overexpression of glutathione peroxidase reverses diabetes in db/db mice. *Endocrinology*. 2009;150:4855–4862.
145. Guo S, Dai C, Guo M, et al. Inactivation of specific  $\beta$  cell transcription factors in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2013;123:3305–3316.
146. Li S, Zhao Q, Zhang K, et al. Selenium deficiency-induced pancreatic pathology and oxidative stress. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(1):154-165.
147. Rehan N, Qayyum R. Sex-specific relationship between blood selenium and platelet count in U.S. population. *Platelets*. 2022;33(8):1287-1292.
148. Wei B, Tan W, Wang S, et al. Interaction between smoking status and dietary selenium intake affects PSA. *Urol Oncol*. 2023;41(12):483.e1-483.e9.
149. Karunasinghe N, et al. Serum selenium and SNPs in selenoprotein genes and oxidative stress in men. *Genes Nutr*. 2012;7:179–190.
150. Janowska M, Potocka N, Paszek S, et al. GPX1, DIO2, SEPP1 gene polymorphisms in endometrial cancer. *Genes*. 2022;13:188. doi:10.3390/genes13020188.
151. Kurokawa S, Bellinger FP, Hill KE, Burk RF, Berry MJ. Isoform-specific Binding of Selenoprotein P to the  $\beta$ -Propeller Domain of Apolipoprotein E Receptor 2 Mediates Selenium Supply. *J Biol Chem*. 2014;289:9195–9207.
152. Evans DM, Zhu G, Dy V, Heath AC, Madden PA, Kemp JP, McMahon G, St Pourcain B, Timpson NJ, Golding J, et al. Genome-wide association study identifies loci affecting blood copper, selenium and zinc. *Hum Mol Genet*. 2013;22:3998–4006.
153. Cornelis MC, Fornage M, Foy M, Xun P, Gladyshev VN, Morris S, Chasman DI, Hu FB, Rimm EB, Kraft P, et al. Genome-wide association study of selenium concentrations. *Hum Mol Genet*. 2015;24:1469–1477.
154. Méplan C, Crosley LK, Nicol F, Beckett GJ, Howie AF, Hill KE, et al. Genetic polymorphisms in the human selenoprotein P gene determine the response of

selenoprotein markers to selenium supplementation in a gender-specific manner (the SELGEN study). *FASEB J.* 2007;21:3063–3074.

155. Combs GF Jr, Watts JC, Jackson MI, Johnson LK, Zeng H, Scheett AJ, et al. Determinants of selenium status in healthy adults. *Nutr J.* 2011;10:75.

156. Thomson CD, Chisholm A, McLachlan SK, Campbell JM. Brazil nuts: an effective way to improve selenium status. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(2):379–384.

157. Donadio JLS, Rogero MM, Cockell S, Hesketh J, Cozzolino SMF. Influence of genetic variations in selenoprotein genes on gene expression after Brazil nut supplementation. *Nutrients.* 2017;9:7.

158. Donadio JLS, Rogero MM, Guerra-Shinohara EM, Desmarchelier C, Borel P, Cozzolino SMF. SEPP1 polymorphisms modulate serum glucose and lipid response to Brazil nut supplementation. *Eur J Nutr.* 2018;57:1873–1882.

159. Meplan C, Crosley LK, Nicol F, Beckett GJ, Howie AF, Hill KE, et al. Genetic polymorphisms in the human selenoprotein P gene determine the response of selenoprotein markers to selenium supplementation in a gender-specific manner. *FASEB J.* 2007;21:3063–3074.

160. Zhou L, Liang X, Xie M, Yin J, Huang Y, Li X, et al. A Functional Variant in SEPP1 Interacts With Plasma Selenium Concentrations on 3-Year Lipid Changes. *Front Nutr.* 2021;8:789577.

161. Steinbrenner H, Hotze AL, Speckmann B, Pinto A, Sies H, Schott M, et al. Localization and regulation of pancreatic selenoprotein P. *J Mol Endocrinol.* 2012;50(1):31–42.

162. Liang Y, Lin SL, Wang CW, Yao HD, Zhang ZW, Xu SW. Effect of Selenium on Selenoprotein Expression in the Adipose Tissue of Chickens. *Biol Trace Elem Res.* 2014;160:41–48.

163. Mao J, Vanderlelie JJ, Perkins AV, Redman CW, Ahmadi KR, Rayman MP. Genetic polymorphisms that affect selenium status and response to selenium supplementation in UK pregnant women. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(1):100–106.

164. Moriguchi Watanabe L, Bueno AC, de Lima LF, Ferraz-Bannitz R, Dessordi R, Guimarães MP, et al. Variations of selenoprotein P and response to Brazil nut consumption by patients using statins. *Br J Nutr.* 2022;127(5):679–686.
165. Donadio JLS, Rogero MM, Guerra-Shinohara EM, Barbosa F Jr, Desmarchelier C, Borel P, et al. Genetic variants in selenoprotein genes modulate biomarkers of selenium status. *Clin Nutr.* 2019;38:539–548.
166. Hesketh J, Méplan C. Transcriptomics and genetic polymorphisms as biomarkers of micronutrient function: focus on selenium. *Proc Nutr Soc.* 2011;70(3):365–373.
167. Chen K, Yuan S, Chen J, et al. Effects of sodium selenite on T cell subsets, IL-2 and IFN- $\gamma$  in broilers. *Res Vet Sci.* 2013;95:143–145.
168. Lehrer S, Rheinstein PH. Selenium, SEPP1, fluid intelligence, and exercise in the UK Biobank Cohort. *Cureus.* 2022;14(5):e25353.
169. Гаврюшенко Г. Йод і селен як противірусні агенти: потенційні помічники в боротьбі із SARS-CoV-2 та COVID-19. *Здоров'я України 21 сторіччя.* 2021;(7):1–2.
170. Kielczykowska M, Kocot J, Paździor M, Musik I. Selenium – a fascinating antioxidant of protective properties. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(2):245–255.
171. Zhou J, Chen X. Tolerable upper intake level on vitamins and minerals. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2004;33(6):771–3.
172. Yang G, Zhou R. Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1994;8(3-4):159–65.
173. Wang F, Li C, Li S, Cui L, Zhao J, Liao L. Selenium and thyroid diseases. *FrontEndocrinol(Lausanne).* 2023;14:1133000. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1133000>
174. Maria Del Bas J, Rodríguez B, Puiggròs F, et al. Hepatic accumulation of S-adenosylmethionine in hamsters with non-alcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome under selenium and vitamin E deficiency. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(3):409–23. <https://doi.org/10.1042/cs20171039>

175. Moriarty PM, Picciano MF, Beard JL, Reddy CC. Classical selenium-dependent glutathione peroxidase expression is decreased secondary to iron deficiency in rats. *J Nutr.* 1995;125(2):293–301. <https://doi.org/10.1093/jn/125.2.293>
176. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-gut-axis: How does the microbiota influence thyroid function? *Nutrients.* 2020;12(6):1769. <https://doi.org/10.3390/nu12061769>
177. Наказ МОЗ України №1204 від 04.07.2023 «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Хронічний панкреатит”». [https://moz.gov.ua/uploads/9/47657-dn\\_1204\\_05072023\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/9/47657-dn_1204_05072023_dod.pdf)
178. Хронічний панкреатит. Клінічна настанова, заснована на доказах. МОЗ України, 2023. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/07/2023\\_kn\\_hronichnyj-pankreatyt.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/07/2023_kn_hronichnyj-pankreatyt.pdf)
179. Вроджений гіпотиреоз. Клінічна настанова, заснована на доказах. МОЗ України, 2023. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/07/2023\\_kn\\_vrodzhenyj-gipotyreoz.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/07/2023_kn_vrodzhenyj-gipotyreoz.pdf)
180. NICE guideline NG145. Thyroid disease: assessment and management. 2019 (updated 2023). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng145>
181. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ №1422 від 12.12.2016. [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/RE30398Z.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/RE30398Z.html)
182. Магальяс ВМ, Міхєєв АО, Роговий ЮЄ. Сучасні методи експериментальних і клінічних досліджень. Чернівці: БДМА; 2001. 42 с.
183. Мецишен ІФ. Метод визначення активності глутатіонтрансферази у крові. Сімферополь; 1987. 136 с.
184. Веремєєнко НК, Голобородько ОП, Кизим АІ. Протеоліз в нормі і патології. Київ: Здоров'я; 1988. 200 с.
187. National Center for Biotechnology Information. dbSNP Short Genetic Variation. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs7579#frequency\\_tab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs7579#frequency_tab)
188. GeneCards: The Human Gene Database. SELENOP gene. [https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SELENOP#pathways\\_interactions](https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SELENOP#pathways_interactions)

189. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, et al. ACG clinical guideline: chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:322–339. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000535>
190. Oland GL, Hines OJ. New guidelines for the treatment of severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2022;11(6):913–916. <https://doi.org/10.21037/hbsn-22-532>
191. Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST, et al. International consensus statements on early chronic pancreatitis: Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, Pancreas Fest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatology.* 2018;S1424-3903(18)30113–3.
192. Urgatz B, Razvi S. Subclinical hypothyroidism, outcomes and management guidelines: a narrative review and update of recent literature. *Curr Med Res Opin.* 2023;39(3):351-365. doi:10.1080/03007995.2023.2165811.
193. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J.* 2023;12(5):e230067. doi:10.1530/ETJ-23-0067.
194. Ku EJ, Yoo WS, Chung HK. Management of Subclinical Hypothyroidism: A Focus on Proven Health Effects in the 2023 Korean Thyroid Association Guidelines. *Endocrinol Metab.* 2023;38(4):381-391. doi:10.3803/EnM.2023.1778.
195. NICE. Thyroid disease: assessment and management. NICE guideline [NG145]. 2019 [updated 2023]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng145>.
196. Гіпотиреоз. Настанова 00514. Настанови на засадах доказової медицини. DUODECIM Medical Publications, Ltd. 2017. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3350>
197. Thierens N, Verdonk RC, Löhr JM, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2025;404(10471):2605-2618. doi:10.1016/S0140-6736(24)02187-1.

198. Spagnolo DM, Greer PJ, Ohlsen CS, et al. Acute and Chronic Pancreatitis Disease Prevalence, Classification, and Comorbidities: A Cohort Study of the UK BioBank. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022;13(1):e00455. doi:10.14309/ctg.0000000000000455.
199. Von Widdern JC, Rosendahl J, Ammer-Herrmenau C. Chronic and Idiopathic Pancreatitis-A Personalized Treatment Approach. *United European Gastroenterol J*. 2025;13(1):116-124. doi:10.1002/ueg2.12741.
200. Whitcomb DC; North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(6):e00027. doi:10.14309/ctg.0000000000000027.
201. Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *Lancet*. 2024;404(10460):1347-1364. doi:10.1016/S0140-6736(24)01614-3.
202. Brenta G, Gottwald-Hostalek U. Comorbidities of hypothyroidism. *Curr Med Res Opin*. 2025;41(3):421-429. doi:10.1080/03007995.2025.2476075.
203. Волошина ЛО, Сміян СІ. Патоморфоз метаболічного фенотипу остеоартрозу: роль ожиріння, цукрового діабету та гіпотиреозу (вікові та гендерні аспекти). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017;13(5):11-8.
204. Saito Y. Selenoprotein P as a significant regulator of pancreatic  $\beta$  cell function. *J Biochem*. 2020;167(2):119-124. doi:10.1093/jb/mvz061.
205. Wang T, Xiong K, He Y, et al. Chronic pancreatitis-associated metabolic bone diseases: epidemiology, mechanisms, and clinical advances. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2024;326(6):E856-E868. doi:10.1152/ajpendo.00113.2024.
206. Salamadze O, Babinets L, Havrish O, et al. Clinical signs and quality of life analysis in the patients with hypothyreosis and chronic pancreatitis. *Pol Merkur Lekarski*. 2023;51(3):255-259. doi:10.36740/Merkur202303112.