

Винникова В.Е.¹, Смолякова И. В.²

**Молекулярно-биологическая диагностика и прогнозирование
течения хронического панкреатита**

¹Международный государственный экологический институт
им. А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета,
г. Минск, Беларусь

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь

Как известно, хронический панкреатит является прогрессирующим воспалительно-дистрофическим поражением поджелудочной железы с деструкцией паренхимы, ее атрофией и фиброзом, сопровождающи-

мися болевым и диспептическим синдромами, а также нарушением ее экзокринной и эндокринной функции. Частота заболеваемости хроническим панкреатитом среди населения различных стран колеблется от 0,4 до 5%, причем она имеет отчетливую тенденцию к нарастанию. Помимо лабораторных методов диагностики хронического панкреатита, в практике имеют большое значение методы молекулярно-биологической диагностики данного заболевания (ПЦР-анализ определенных генов), которые помогают оценить риск развития или же указать на наследственную предрасположенность к развитию хронического панкреатита у носителей определенных полиморфизмов генов, играющих большую роль в функционировании поджелудочной железы.

Так, при молекулярно-биологической диагностике хронического панкреатита одними из основных показателей являются мутации в генах: катионного трипсиногена, или же серин-протеазы 1 (PRSS1), ингибитора сериновой протеазы типа Kazal-1, или SPINK1, гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR), химотрипсина С, кальций-чувствительного рецептора (CASR) и др. генах (Claudin-2, Carboxypeptidase A1, AOX1 и т.д.).

Катионный трипсиноген (PRSS1) является одним из главных ферментов, синтезируемых поджелудочной железой. Мутации в данном гене (PRSS1) могут привести к увеличению содержания катионного трипсиногена, что инициирует каскад активации других протеолитических и пищеварительных ферментов, что может привести к самоперевариванию паренхимы, а затем – к воспалению и повреждениям, которые клинически проявляются как панкреатит. Известны следующие мутации данного гена: R122H, N291, A16V, D22G, K23R, 28delTCC. Другой не менее важный белок, регулирующий работу трипсина – ингибитор сериновой протеазы типа Kazal-1, или SPINK1. Он представляет собой панкреатический секреторный ингибитор трипсина. В случае повреждения гена SPINK1 ингибирующая активность данного белка снижается, что приводит к нарушению инактивации трипсина в ткани поджелудочной железы, что ведет к активации других панкреатических ферментов с протеолитическим некрозом ткани железы. Наиболее частыми мутациями этого гена считаются N34S, P55S и мутация IVS3 + 2TC. Ген трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) – третий по частоте среди генов, мутации в которых ассоциированы с развитием панкреатита. Этот ген также контролирует хлоридные и бикарбонатные каналы, открытие и закрытие которых контролирует большую часть секреции жидкости из поджелудочной железы. В настоящее время известно более 1200 мутаций CFTR, которые разделены на 5 классов. Наиболее известные мутации: F508, pL997F,

A349V, R75Q и т.д. Другой важный белок химотрипсин С – фермент поджелудочной железы, специфически расщепляющий пептидную связь Leu81–Glu82 в молекуле катионного трипсиногена, осуществляя таким образом его деградацию. Мутации в этом гене могут располагать к развитию панкреатита в результате снижения деградации избыточного трипсина. Наиболее известные мутации: A73T, V235I, R253W и K247_R254del. Кальций-чувствительный рецептор (CASR), играющий ключевую роль в гомеостазе кальция и экспрессирующийся во многих тканях, вовлеченных в его метаболизм, в том числе в клетках ацинусов и протоков поджелудочной железы. Предполагается, что мутации CASR могут быть предрасполагающим генетическим фактором, который может увеличить восприимчивость к хроническому панкреатиту.

Мутации в вышеописанных генах свидетельствуют о риске возникновения хронического наследственного панкреатита и, соответственно, указывают на ферменты и соединения, избыток или недостаток которых будут способствовать развитию хронического панкреатита. Соответственно, идентификация данных полиморфизмов с помощью молекулярно-биологических методов диагностики может помочь в прогнозировании течения заболевания и назначении лечения.