URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, 6 - SON. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК 616.37-002.2-07:575.174.015.3

ПОЛИМОРФИЗМ 485G/A ГЕНА ХИМОТРИПСИНА С (CTRC) КАК МАРКЕР РИСКА ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И ЕГО ОСЛОЖНЁННОГО ТЕЧЕНИЯ




А.А.Хамраев
https://orcid.org/0000-0001-5242-5148 e-mail: khamraev.abror@gmail.com
М.У.Турсунова
https://orcid.org/0000-0001-5364-8490 e-mail: minavvar.tursunova@mail.ru
Ташкентский государственный медицинский университет, 100109 Ташкент, Узбекистан, ул. Фаробия, 2, Тел: +998781507825 E-mail: info@tdmu.uz

Аннотация. Хронический панкреатит (ХП) формируется под влиянием множества факторов, включая индивидуальную генетическую предрасположенность [1]. Центральную роль в патогенезе играет преждевременная активация трипсина внутри железы, поэтому особое внимание привлекают гены защитных протеаз.

Ключевые слова: хронический панкреатит; химотрипсин С; CTRC; полиморфизм гена; трипсин; осложнения; отношение шансов.

POLYMORPHISM 485G/A OF THE CHYMOTRYPSIN C GENE (CTRC) AS A MARKER OF THE RISK OF CHRONIC PANCREATITIS AND ITS COMPLICATED COURSE

Annotation. Chronic pancreatitis (CP) develops under the influence of multiple factors, including individual genetic predisposition [1]. The premature activation of trypsin within the gland plays a central role in its pathogenesis; therefore, genes encoding protective proteases have become a focus of particular interest**.**

Keywords: chronic pancreatitis; chymotrypsin C; CTRC; gene polymorphism; trypsin; complications; odds ratio.

XIMOTRIPSIN C (CTRC) GENI 485G/A POLIMORFIZMI — SURUNKALI PANKREATIT VA UNING ASORATLI KECHISHI XAVFI MARKERI SIFATIDA

Annotatsiya. Surunkali pankreatit (SP) individual genetik moyillik kabi bir qancha omillar ta'sirida rivojlanadi [1]. Bez ichida tripsinning muddatidan oldin faollashishi uning patogenezida markaziy rol o'ynaydi, shuning uchun himoya proteazalarini kodlovchi genlar alohida qiziqish uyg'otadi.

Kalit so‘zlar: surunkali pankreatit; ximotripsin C; CTRC; gen polimorfizmi; tripsin; asoratlar; shanslar nisbati.

Введение Химотрипсин С (CTRC) участвует в деградации преждевременно активированного трипсиногена и ограничивает активность трипсина в ткани поджелудочной железы, предотвращая аутодеструкцию органа [5]. Варианты гена CTRC относятся к наиболее значимым генетическим факторам риска ХП [2–4], а варианты с утратой функции повышают риск заболевания, по данным метаанализа [6]. Исследования вариантов CTRC продолжаются, в том числе в педиатрической когорте и в 5′-регуляторной области гена [7, 8]. Значение конкретных вариантов в разных популяциях требует отдельного изучения, так как частоты аллелей между этническими группами различаются.

Цель работы — оценить связь полиморфизма 485G/A гена CTRC с риском ХП и с осложнённым течением заболевания.

Материал и методы

Основную группу составили 102 больных ХП, контрольную — 105 здоровых лиц. Диагноз установлен согласно рекомендациям международных критериев. Больные разделены на две подгруппы: без осложнений (n=72) и с осложнениями (n=30);

Детекция полиморфного гена CTRC 485G/A осуществлялась методом SNP-ПЦР на программируемом термоциклере «Rotor Gene Q, (Quagen, Германия), с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя.

Статистический анализ. Соответст вие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга (РХВ) оценивали точным тестом, так как ожидаемая частота гомозигот A/A мала. Частоты аллелей и генотипов в группах сравнивали критерием χ^2 Пирсона, при ожидаемых частотах менее 5 в любой ячейке — точным тестом Фишера. Силу связи оценивали по отношению шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ) по методу Вулфа; при нулевых значениях в ячейке вводили поправку 0,5. Для генотипов OR рассчитывали по схеме «данный генотип против всех остальных»; дополнительно оценивали доминантную модель (носители аллеля A: G/A + A/A против G/G). Выполнены четыре сравнения: ХП против контроля; ХП без осложнений против контроля; ХП с осложнениями против контроля; ХП с осложнениями против ХП без осложнений. Различия считали значимыми при $p<0,05$; поскольку локус CTRC был одним из пяти локусов общей панели, также приводим порог с поправкой Бонферрони ($p<0,01$).

Результаты

Распределение генотипов и равновесие Харди–Вайнберга

Во всех группах преобладали аллель G и генотип G/G (табл. 1). Аллель A встречался в контрольной группе в 1,4% (3 из 210 аллелей), у больных ХП — в 6,9% (14 из 204), причём гомозиготы A/A выявлены только у двух больных (по одному в каждой подгруппе). В контроле распределение соответствовало РХВ ($p=1,000$). У больных доля гетерозигот была ниже ожидаемой (9,8% против 12,8%), но отклонение не достигало значимости при точном тесте ($p=0,063$; асимптотический $\chi^2=5,54$, $p=0,019$ ненадёжен: ожидаемое число гомозигот A/A — 0,5). Различие обусловлено избытком гомозигот A/A (2 наблюдения против 0,5 ожидаемых; табл. 2).

URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, 6 - SON. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей CTRC 485G/A, n (%)

Вариант	Контроль (n=105)	ХП, всего (n=102)	ХП без осложнений (n=72)	ХП с осложнениями (n=30)
G/G	102 (97,1%)	90 (88,2%)	63 (87,5%)	27 (90,0%)
G/A	3 (2,9%)	10 (9,8%)	8 (11,1%)	2 (6,7%)
A/A	0 (0,0%)	2 (2,0%)	1 (1,4%)	1 (3,3%)
Аллель A	3 (1,4%)	14 (6,9%)	10 (6,9%)	4 (6,7%)

Таблица 2. Соответствие распределения генотипов CTRC 485G/A равновесию Харди–Вайнберга

Группа		/G	/A	/A	Набл. гетерозигот, %	Ожид. гетерозигот, %	p (точный тест)
Контроль	05	02			2,9	2,8	1,000
ХП, всего	02	0	0		9,8	12,8	0,063
ХП без осложнений	2	3			11,1	12,9	0,285
ХП с осложнениями	0	7			6,7	12,4	0,101

Хронический панкреатит и контроль

Аллель A встречался у больных ХП в 5 раз чаще, чем в контроле: 6,9% против 1,4% (OR 5,08; 95% ДИ 1,44–17,97; χ^2=7,76; p=0,005). Генотип G/G, наоборот, был реже: 88,2% против 97,1% (OR 0,22; 0,06–0,81; p=0,013). Гетерозиготы G/A встречались в 9,8% и 2,9% (OR 3,70; 0,99–13,84; p=0,039 по χ^2, p=0,047 по точному тесту); нижняя граница ДИ практически равна 1, поэтому эту связь следует считать пограничной. Для гомозиготы A/A (2 больных, в контроле — ни одного) оценка неустойчива (табл. 3). В доминантной модели носители аллеля A составили 11,8% больных и 2,9% контроля (OR 4,53; 1,24–16,58; p=0,013; табл. 4).

Связь с осложнённым течением

У больных без осложнений аллель A встречался в 6,9% случаев (OR 5,15; 1,39–19,05; p=0,007), у больных с осложнениями — в 6,7% (OR 4,93; 1,07–22,67; p=0,045, точный тест) против 1,4% в контроле. Для генотипов в подгруппе без осложнений сохранялась та же картина

(G/G: OR 0,21; p=0,016; G/A: OR 4,25; 1,09–16,61; p=0,052), в подгруппе с осложнениями различия по генотипам значимости не достигли (p=0,123 и p=0,308) при малом числе наблюдений. При прямом сравнении больных с осложнениями и без них различий не было: аллель A — 6,7% против 6,9% (OR 0,96; 0,29–3,18; p=1,000), генотип G/A — 6,7% против 11,1% (OR 0,57; 0,11–2,86; p=0,719).

Таблица 3. Связь полиморфизма CTRC 485G/A с ХП и его течением

Сравнение	Вариант	OR (95% ДИ)	p
ХП vs контроль	Аллель A	5,08 (1,44–17,97)	0,005
ХП vs контроль	Генотип G/G	0,22 (0,06–0,81)	0,013
ХП vs контроль	Генотип G/A	3,70 (0,99–13,84)	0,039
ХП vs контроль	Генотип A/A	5,25 (0,25–111)‡	0,242†
Без осложнений vs контроль	Аллель A	5,15 (1,39–19,05)	0,007
Без осложнений vs контроль	Генотип G/G	0,21 (0,05–0,79)	0,016†
Без осложнений vs контроль	Генотип G/A	4,25 (1,09–16,61)	0,052†
Без осложнений vs контроль	Генотип A/A	4,43 (0,18–110)‡	0,407†
С осложнениями vs контроль	Аллель A	4,93 (1,07–22,67)	0,045†
С осложнениями vs контроль	Генотип G/G	0,26 (0,05–1,39)	0,123†
С осложнениями vs контроль	Генотип G/A	2,43 (0,39–15,25)	0,308†
С осложнениями vs контроль	Генотип A/A	10,73 (0,43–270)‡	0,222†
С осложнениями vs без осложнений	Аллель A	0,96 (0,29–3,18)	1,000†
С осложнениями vs без осложнений	Генотип G/G	1,29 (0,32–5,12)	1,000†
С осложнениями vs без осложнений	Генотип G/A	0,57 (0,11–2,86)	0,719†
С осложнениями vs без осложнений	Генотип A/A	2,45 (0,15–40,48)	0,504†

† — точный тест Фишера (ожидаемая частота менее 5 хотя бы в одной ячейке); ‡ — поправка 0,5 при нулевой ячейке. OR для генотипов — «данный генотип против остальных».

Таблица 4. Носительство аллеля A (G/A + A/A) против G/G

Сравнение	Носители A, n/N (%)	OR (95% ДИ)	p
ХП vs контроль	12/102 (11,8%) vs 3/105 (2,9%)	4,53 (1,24–16,58)	0,013
Без осложнений vs контроль	9/72 (12,5%) vs 3/105 (2,9%)	4,86 (1,27–18,62)	0,016 †
С осложнениями vs контроль	3/30 (10,0%) vs 3/105 (2,9%)	3,78 (0,72–19,78)	0,123 †

Сравнение	Носители A, n/N (%)	OR (95% ДИ)	p
С осложнениями vs без осложнений	3/30 (10,0%) vs 9/72 (12,5%)	0,78 (0,20–3,10)	1,000 †

Обсуждение

Полиморфизм CTRC 485G/A оказался одним из наиболее сильных по величине эффекта маркеров в нашей выборке: аллель A встречался у больных ХП примерно в пять раз чаще, чем в контроле (OR 5,08), и эта ассоциация сохранялась при пересчёте точным тестом и после поправки на пять локусов панели (p=0,005 при пороге 0,01). Направление эффекта согласуется с представлением о защитной роли CTRC: белок разрушает преждевременно активированный трипсиноген, а варианты с утратой функции повышают риск ХП [5, 6]. Функциональные последствия именно варианта 485G/A в нашей работе не оценивались, поэтому механизм остаётся предположением: снижение активности CTRC могло бы ослаблять контроль трипсина внутри железы и увеличивать восприимчивость ткани к повреждению. Для проверки этого нужны функциональные исследования данного варианта.

Риск, связанный с аллелем A, оказался одинаковым у больных без осложнений и с осложнениями (OR 5,15 и 4,93), а между подгруппами больных различий не было (OR 0,96). Таким образом, данные говорят скорее о связи варианта с возникновением болезни, чем с переходом к осложнённому течению. Важно, что прогностическую ценность маркера по этим данным оценить нельзя: в подгруппе с осложнениями всего 30 больных и 4 аллеля A, доверительные интервалы широки (OR 4,93; 95% ДИ 1,07–22,67), а различия по генотипам между подгруппами (в частности для G/A: 11,1% против 6,7%) не могут быть интерпретированы как защитный или предиктивный эффект.

Клиническая интерпретация должна учитывать редкость аллеля. Чувствительность носительства A в нашей выборке низкая (11,8%, т.е. около одного из восьми больных), а специфичность высока (97,1%). Такой профиль типичен для редких вариантов с выраженным эффектом: они подходят для включения в генетическую панель для стратификации риска вместе с другими маркерами, но не для самостоятельного скрининга.

Работы по CTRC продолжаются и показывают многообразие вариантов — от редких мутаций у детей до вариаций регуляторной области [7, 8], поэтому сравнение частот между популяциями должно опираться на точную номенклатуру варианта, чтобы не смешивать разные полиморфизмы этого гена [3].

Выводы

1. Аллель A полиморфизма CTRC 485G/A встречается у больных ХП чаще, чем в контроле (6,9% против 1,4%; OR 5,08; 95% ДИ 1,44–17,97; p=0,005); носительство аллеля A связано с повышением риска в 4,5 раза (11,8% против 2,9%; OR 4,53; 1,24–16,58).
2. Ассоциация одинакова при неосложнённом и осложнённом течении (OR 5,15 и 4,93); между этими подгруппами различий нет (OR 0,96; p=1,000), то есть вариант связан с возникновением болезни, а не с осложнениями.
3. Вариант редкий (носители — около 12% больных), поэтому его целесообразно использовать как компонент генетической панели риска ХП; прогностическая ценность для осложнений не подтверждена и требует проверки на более крупной выборке.

Литература

1. Shimizu K, Ito T, Irisawa A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. J Gastroenterol. 2022;57(10):709–724. doi:10.1007/s00535-022-01911-6
2. Beer S, Hegyi E, Rosendahl J. Functional consequences of CTRC polymorphisms in pancreatic disease. Int J Mol Sci. 2023;24(9):8112.
3. Berke G, Beer S, Gede N, et al. Risk of chronic pancreatitis in carriers of the c.180C>T CTRC variant: case-control studies and meta-analysis. Pancreatology. 2023;23(5):481–490.
4. Chen JM, Férec C. Molecular genetics of pancreatitis: recent advances. Diagnostics. 2024;14(2):211.
5. Hegyi E, Sahin-Tóth M. Human CTRC variants in chronic pancreatitis pathogenesis. Front Physiol. 2022;13:845921.
6. Takáts A, Berke G, Gede N, et al. Risk of chronic pancreatitis in carriers of loss-of-function CTRC variants: a meta-analysis. PLoS One. 2022;17(5):e0268859.
7. Stefanovics R, et al. Novel chymotrypsin C (CTRC) variants from real-world genetic testing of pediatric chronic pancreatitis cases. Pancreatology. 2024;24(5):690–697. doi:10.1016/j.pan.2024.06.003
8. Karamya ZA, et al. Sequence analysis of the 5′ region of the chymotrypsin C (CTRC) gene in chronic pancreatitis. Pancreatology. 2025;25(1):65–69. doi:10.1016/j.pan.2024.12.020