

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-204-8-28-34>

Роль полиморфизмов rs16944 (–511C/T) гена *IL1B* и rs1143634 (+3954 C/T) гена *IL1B* как генетических предикторов развития острого панкреатита

Дунаевская С. С., Сергеева Е. Ю., Деулина В. В., Доморацкая Е. А., Замбрицкая М. К.

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Для цитирования: Дунаевская С. С., Сергеева Е. Ю., Деулина В. В., Доморацкая Е. А., Замбрицкая М. К. Роль полиморфизмов rs16944 (–511C/T) гена *IL1B* и rs1143634 (+3954 C/T) гена *IL1B* как генетических предикторов развития острого панкреатита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;204(8): 28–34. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-28-34

✉ Для переписки:

Дунаевская

Светлана

Сергеевна

vikto-potapenk@

yandex.ru

Дунаевская Светлана Сергеевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана
Сергеева Екатерина Юрьевна, д.б.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии им. проф. В. В. Иванова
Деулина Вера Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана
Доморацкая Екатерина Алексеевна, м.н.с., лаборатория медицинской генетики
Замбрицкая Мария Константиновна, студент лечебного факультета

Резюме

Цель исследования. Выявить роль носительства ОНП rs16944 (–511C/T) гена *IL1B* и rs1143634 (+3954 C/T) гена *IL1B* в развитии острого панкреатита.

Материал и методы. В проведенном исследовании принимали участие 296 человек с диагнозом острый панкреатит. Мужчин было 124 (41,89%), женщин 172 (58,11%). По возрастному составу пациенты были от 24 до 83 лет, средний возраст составил 44,3±12,6 лет. Больные с легкой степенью тяжести ОП — 103 (34,79%) человек, средней степенью тяжести ОП — 110 (37,16%) человека, тяжелой степенью тяжести ОП — 83 (28,05%) человека. Группа контроля составила 78 человек. Геномную ДНК выделяли сорбционным методом, определение носительства ОНП rs16944 (–511C/T) и rs1143634 (+3954 C/T) гена *IL1B* осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием технологии аллельной дискриминации TaqMan и коммерчески доступных флюоресцентных зондов.

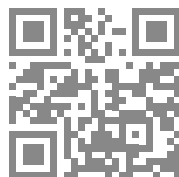
Результаты. В нашем исследовании выявлено статистически достоверное повышение частоты носительства расположенного в промоторной области функционального полиморфизма rs16944 (–511C/T) гена *IL1B*, что коррелирует со степенью тяжести острого панкреатита. Известно, что данный полиморфизм усиливает экспрессию гена и приводит к повышению уровня провоспалительного цитокина. С другой стороны, не установлена корреляция между носительством структурного полиморфизма rs1143634 (+3954 C/T), локализованного в 5 экзоне гена *IL1B* и развитием заболевания, а также степенью тяжести.

Выводы. Таким образом, можно предположить, что у жителей Красноярска носительство ОНП rs16944 (–511C/T) гена *IL1B* является предиктором развития острого панкреатита и тяжелого течения заболевания, что совпадает с данными, полученными при сравнении с Европейской популяцией базы NCBI.

Ключевые слова: острый панкреатит, генетические предикторы, тяжелый острый панкреатит, полиморфизм генов, интерлейкины

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: PCXYWF





Role of polymorphisms rs16944 (–511C/T) of *IL1B* gene and rs1143634 (+ 3954 C/T) of *IL1B* gene as genetic predictors of acute pancreatitis

S. S. Dunayevskaya, E. Yu. Sergeeva, V. V. Deulina, E. A. Domoratskaya, M. K. Zambrzhitskaya

Krasnoyarsk state medical university of the prof. V. F. Voyno-Yasenetsky of the Russian Ministry of Health, 660022, Russia, Krasnoyarsk, Guerrilla Zheleznyak St., 1

For citation: Dunayevskaya S. S., Sergeeva E. Yu., Deulina V. V., Domoratskaya E. A., Zambrzhitskaya M. K. Role of polymorphisms rs16944 (–511C/T) of *IL1B* gene and rs1143634 (+ 3954 C/T) of *IL1B* gene as genetic predictors of acute pancreatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;204(8): 28–34. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-28-34

✉ *Corresponding author:*

Svetlana S. Dunayevskaya
vikto-potapenk@yandex.ru

Svetlana S. Dunayevskaya, MD, professor, professor of department of the general surgery of the prof. M. I. Gulman; ORCID: 0000–0003–2820–4737

Ekaterina Yu. Sergeeva, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology named after Prof. V. V. Ivanova; ORCID: 0000–0002–2089–6022

Vera V. Deulina, Candidate of Medical Sciences, Assistant of department of the general surgery of the prof. M. I. Gulman; ORCID: 0000–0001–5818–1631

Ekaterina A. Domoratskaya, m.s., Laboratory of Medical Genetics; ORCID: 0000–0001–9946–2878

Mariya K. Zambrzhitskaya, medical student; ORCID: 0000–0003–3026–2100

Summary

Purpose. Identify the role of ONP rs16944 (–511C/T) of the *IL1B* gene and rs1143634 (+ 3954 C/T) of the *IL1B* gene in the development of acute pancreatitis.

Material and methods. The study involved 296 people diagnosed with acute pancreatitis. There were 124 (41.89%) males and 172 (58.11%) females. By age, patients ranged from 24 to 83 years old, the average age was 44,3±12,6 years. Patients with mild severity OP — 103 (34.79%) people, moderate severity OP — 110 (37.16%) people, severe severity OP — 83 (28.05%) people. The control group amounted to 78 people. Genomic DNA was isolated by sorption method, the carrier of rs16944 (–511C/T) and rs1143634 (+ 3954C/T) of the *IL1B* gene was determined by real-time polymerase chain reaction using TaqMan allele discrimination technology and commercially available fluorescence probes.

Results. Our study revealed a statistically significant increase in the frequency of carriage of the rs16944 (–511C/T) *IL1B* gene located in the promoter region of the functional polymorphism, which correlates with the severity of acute pancreatitis. It is known that this polymorphism enhances gene expression and leads to an increase in the level of proinflammatory cytokine. On the other hand, there is no correlation between the presence of the structural polymorphism rs1143634 (+ 3954 C/T), localized in exon 5 of the gene *IL1B* and the development of the disease, as well as the severity.

Conclusions. Thus, it can be assumed that in residents of Krasnoyarsk, the carriage of the rs16944 (–511C/T) ONP gene *IL1B* is a predictor of the development of acute pancreatitis and severe disease, which coincides with the data obtained when compared with the European population of the NCBI base.

Keywords: acute pancreatitis, genetic predictors, severe acute pancreatitis, gene polymorphism, interleukins

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Острый панкреатит (ОП) является одной из актуальных проблем современной медицины. Несмотря на развитие современных подходов к лечению этого заболевания, количество случаев ОП постоянно увеличивается. Ежегодная заболеваемость ОП по миру колеблется от 13 до 45 на 100 000 человек [1], занимая второе место по общей продолжительности пребывания в хирургическом стационаре,

а также является пятой причиной больничной смертности в случае развития тяжелой формы заболевания [2, 10].

Основными этиологическими факторами развития острого панкреатита по-прежнему остаются алиментарный и билиарный, однако наследственная форма заболевания, впервые описанная в 1952 году, также является актуальной причиной

в развитии острого панкреатита. Клиническая картина наследственного панкреатита практически идентична симптоматике пациентов с панкреатитами другой этиологии, однако, существует ряд особенностей. Установлено, что для панкреатита с наследственной предрасположенностью характерны ранее начало заболевания, часто – в возрасте до 20 лет, а также более высокий риск развития сахарного диабета [3, 11]. Определен целый ряд однонуклеотидных полиморфизмов, являющихся основными триггерами или кофакторами инициации как острого, так и хронического наследственно обусловленного панкреатита. Чаще всего

подразумеваются гены, играющие важную роль в регуляции активности трипсина. При генетических абберациях может произойти нарушение инактивации фермента, возникнуть пролонгированная активация ферментов с каталитическими свойствами. Тем не менее, в последние годы именно генам цитокинов придают одну из ведущих ролей в развитии панкреатита, ассоциированного с генетическими факторами [5, 8].

Цель исследования – выявление роли носительства ОНП rs16944 (–511C/T) гена *IL1B* и rs1143634 (+3954 C/T) гена *IL1B* в развитии острого панкреатита.

Материалы и методы

В проведенном исследовании принимали участие 296 человек с диагнозом острый панкреатит. Мужчин было 124 (41,89%), женщин 172 (58,11%). По возрастному составу пациенты были от 24 до 83 лет, средний возраст составил $44,3 \pm 12,6$ лет.

Больные с легкой степенью тяжести ОП – 103 (34,79%) человек, средней степенью тяжести ОП – 110 (37,16%) человека, тяжелой степенью тяжести ОП – 83 (28,05%) человека. Группа контроля составила 78 человек.

Тяжесть острого панкреатита определяли согласно шкале Ranson, тяжесть состояния пациента оценивали согласно критериям шкалы APACHE II. Органную дисфункцию определяли согласно многофакторной шкале SOFA. Диагноз и его осложнения также подтверждали инструментальными исследованиями.

Проведение исследования было одобрено на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 60/2015 от 28.01.2015). Все пациенты подписали информированное согласие на добровольное участие в исследовании, на забор биологического материала (кровь).

Геномную ДНК выделяли сорбционным методом из 0,1 мл взвеси лейкоцитов, используя набор «ДНК-Сорб-В» (103–20, «АмплиПрайм», Россия) согласно инструкции производителя. Определение носительства ОНП rs16944 (–511C/T) и rs1143634 (+3954C/T) гена *IL1B* осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на аппарате «Rotor-Gene 6000» (Corbett Life Science, Австралия) с использованием

технологии аллельной дискриминации TaqMan и коммерчески доступных флуоресцентных зондов («Applied Biosystems», США). В составе буфера были 2,5-кратная реакционная смесь, адаптированная для ПЦР-РВ, 25 мМ $MgCl_2$, ddH₂O (М-428, «Синтол», Россия). Амплификация выполнялась в объёме 25 мкл, содержащем 100–150 нг ДНК, по следующему протоколу: 95 °C – 10 мин; 92 °C – 15 с, 60 °C – 90 с (50 циклов). В каждый эксперимент был включен отрицательный контроль, где ДНК-матрица заменялась дистиллированной водой. Варианты генотипов ОНП rs16944 (–511C/T) были обозначены следующим образом: гомозиготный генотип – СС (цитозин/цитозин), гетерозиготный генотип – СТ (цитозин/тимин), гомозиготный генотип – ТТ (тимин/тимин). Варианты генотипов ОНП rs1143634 (+3954 C/T) обозначались: гомозиготный генотип – СС (цитозин/цитозин), гетерозиготный генотип – СТ (цитозин/тимин), гомозиготный генотип – ТТ (тимин/тимин).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов прикладных программ STATISTICA (версия 10.0). Значимость различий между количественными показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Крускаллы–Уоллиса. Распределение генотипов по исследуемому полиморфному аллельному варианту проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (РХВ). При попарном сравнении частот аллелей и генотипов с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) использовали онлайн-калькулятор «Ген Эксперт», доступный по электронному адресу <http://gen-exp.ru>. Для анализа произвольных сопряжённых таблиц оценивался точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании проведен поиск генетических ассоциаций между частотой носительства ОНП rs16944 (–511C/T) гена *IL1B*. При сравнении частоты носительства генотипов ОНП rs16944 (–511C/T) у пациентов с лёгкой и средней степенями тяжести выявлены статистически значимые различия между группами больных ($p=0,033$). Кроме того, выявлены достоверные различия при сравнении групп пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести с группой контроля ($p=0,001$)

(таблица 1). Распределение частот генотипов всех исследуемых полиморфных вариантов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (РХВ), что свидетельствует об их стабильном носительстве в дальнейших поколениях при соблюдении условий генетического равновесия.

Таким образом, при сравнении пациентов с острым панкреатитом с группой контроля носительство как рискованного вариантного аллеля Т (ОШ 16,818; 95% ДИ 8,068–35,057; $p<0,001$), так

Таблица 1.

Частота встречаемости аллелей и генотипов ОНП rs16944 (-511C/T) гена *IL1B*, rs1143634 (+3954 C/T) гена *IL1B*

Ген, ОНП	Аллель, генотип	Количество человек, n (%)					Значимость, р (общая модель)	
		Всего (0) n = 296	Больные			Контроль		
			Степень тяжести					
			Лёгкая (1) n = 103	Средняя (2) n = 110	Тяжёлая (3) n = 83			
IL1B rs16944 -511C/T	CC	51 22.08%	25 29.07%	11 13.41%	15 23.81%	72 92.31%	P _{1,2} = 0,033 P _{1,3} = 0,774 P _{2,3} = 0,186	P _{0,K} = <0,001 P _{1,K} = <0,001 P _{2,K} = <0,001 P _{3,K} = <0,001
	CT	140 60.61%	46 53.49%	58 70.73%	36 57.14%	4 5.13%		
	TT	40 17.32%	15 17.44%	13 15.85%	12 19.05%	2 2.56%		
	C	121 52.38%	48 55.81%	40 48.78%	33 52.38%	74 94.87%	P _{1,2} = 0,197 P _{1,3} = 0,557 P _{2,3} = 0,544	P _{0,K} = <0,001 P _{1,K} = <0,001 P _{2,K} = <0,001 P _{3,K} = <0,001 P _{0,NCBI} = 0,001 P _{1,NCBI} = 0,021 P _{2,NCBI} = 0,001 P _{3,NCBI} = 0,006
	T	110 47.62%	38 44.19%	42 51.22%	30 47.62%	4 5.13%		
	PXB	p = 0,001	p = 0,43	p = 0,0002	p = 0,25	p = 0,00003		
IL1B rs1143634 +3594 C/T	CC	138 59.74%	47 54.65%	51 62.20%	40 63.49%	40 51.28%	P _{1,2} = 0,563 P _{1,3} = 0,496 P _{2,3} = 0,980	P _{0,K} = 0,250 P _{1,K} = 0,468 P _{2,K} = 0,297 P _{3,K} = 0,305
	CT	83 35.93%	34 39.53%	28 34.15%	21 33.33%	36 46.15%		
	TT	10 4.33%	5 5.81%	3 3.66%	2 3.17%	2 2.56%		
	C	179.5 77.71%	64 74.42%	65 79.27%	50.5 80.16%	58 74.36%	P _{1,2} = 0,293 P _{1,3} = 0,246 P _{2,3} = 0,852	P _{0,K} = 0,392 P _{1,K} = 0,991 P _{2,K} = 0,298 P _{3,K} = 0,251 P _{0,NCBI} = 0,298 P _{1,NCBI} = 0,827 P _{2,NCBI} = 0,260 P _{3,NCBI} = 0,221
	T	51.5 22.29%	22 25.58%	17 20.73%	12.5 19.84%	20 25.64%		
	PXB	p = 0,57	p = 0,72	p = 0,72	p = 0,7	p = 0,06		

Таблица 2.

Взаимосвязь носительства аллелей и генотипов ОНП rs16944 (-511C/T) гена *IL1B*, rs1143634 (+3954 C/T) гена *IL1B* среди всех пациентов и пациентов с тяжелой степенью тяжести в сравнении с группой контроля

Ген, ОНП	Аллель, генотип	0 vs K				3 vs K			
		ОШ	95% ДИ	Значимость, р (доминантная/рецессивная)		ОШ	95% ДИ	Значимость, р (доминантная/рецессивная)	
IL1B rs16944 -511C/T	CC	0,024	0,010–0,057	CC+CT/TT	0,002 0,002*	0,026	0,009–0,072	CC+CT/TT	0,002 0,003*
	CT	28,462	10,058–80,538			24,667	8,023–75,833		
	TT	7,958	1,876–33,751	TT+CT/CC	<0,001	8,941	1,920–41,642	TT+CT/CC	<0,001
	C	0,059	0,029–0,124			0,059	0,027–0,131		
	T	16,818	8,068–35,057			16,818	7,612–37,158		
IL1B rs1143634 +3594 C/T	CC	1,410	0,841–2,362	CC+CT/TT	0,486 0,720*	1,652	0,838–3,256	CC+CT/TT	0,829 0,770*
	CT	0,654	0,389–1,101			0,583	0,293–1,160		
	TT	1,719	0,368–8,024	TT+CT/CC	0,392	1,246	0,171–9,103	TT+CT/CC	0,251
	C	1,202	0,789–1,831			1,393	0,791–2,455		
	T	0,832	0,546–1,267			0,718	0,401–1,265		

и гетерозиготного СТ (ОШ 28,462; 95% ДИ 10,058–80,538; p=0,002), либо гомозиготного ТТ (ОШ 7,958; 95% ДИ 1,876–33,751; p=0,002) генотипов можно рассматривать как фактор риска для развития острого панкреатита. Такая же тенденция выявляется при сравнении группы пациентов с тяжелым острым панкреатитом и группы контроля: носительство как рискованного вариантного аллеля Т (ОШ 16,818; 95% ДИ 7,612–37,158; p<0,001), так и гетерозиготного СТ (ОШ 24,667; 95% ДИ 8,023–75,833; p=0,002), либо гомозиготного ТТ (ОШ 8,941; 95% ДИ 1,920–41,642; p=0,003) генотипов можно рассматривать

как фактор риска для развития тяжелого течения острого панкреатита (таблица 2). При сравнении частоты носительства генотипов ОНП rs1143634 (+3954 C/T) у групп пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести, статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было (p_{1,2} = 0,563; p_{1,3} = 0,496; p_{2,3} = 0,980). При сравнении как всех пациентов так и групп пациентов с легкой, средней или тяжелой степенью тяжести ОП с группой контроля статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (p_{0,K} = 0,250; p_{1,K} = 0,468; p_{2,K} = 0,297; p_{3,K} = 0,305; p_{0,NCBI} = 0,298; p_{1,NCBI} = 0,827; p_{2,NCBI} = 0,260; p_{3,NCBI} = 0,221).

Таблица 3.

Взаимосвязь носительства аллелей и генотипов ОНП rs16944 (–511C/T) гена IL1B и rs1143634 (+3954 C/T) гена IL1B среди всех пациентов и пациентов с тяжелой степенью тяжести в сравнении с данными по Европейской популяции базы NCBI

Ген, ОНП	Аллель, генотип	0 vs NCBI				3 vs NCBI			
		ОШ	95% ДИ	Значимость, р (доминантная/рецессивная)		ОШ	95% ДИ	Значимость, р (доминантная/рецессивная)	
IL1B rs16944	C	0,592	0,473–0,741	TT+CT/CC	<0,001	0,592	0,408–0,860	TT+CT/CC	0,006
	–511C/T	1,688	1,349–2,112			1,688	1,163–2,452		
IL1B rs1143634	C	1,149	0,885–1,494	TT+CT/CC	0,298	1,332	0,840–2,112	TT+CT/CC	0,221
	+3594 C/T	0,870	0,670–1,130			0,751	0,473–1,190		

Таблица 4.

Взаимосвязь носительства аллелей и генотипов ОНП rs16944 (–511C/T) гена IL1B и rs1143634 гена IL1B среди пациентов с легкой и средней степенью тяжести в сравнении с данными по Европейской популяции базы NCBI

Ген, ОНП	Аллель, генотип	1 vs NCBI				2 vs NCBI			
		ОШ	95% ДИ	Значимость, р (доминантная/рецессивная)		ОШ	95% ДИ	Значимость, р (доминантная/рецессивная)	
IL1B rs16944	C	0,680	0,490–0,944	TT+CT/CC	0,021	0,513	0,368–0,715	TT+CT/CC	<0,001
	–511C/T	2,346	1,690–3,256			1,950	1,398–2,720		
IL1B rs1143634	C	0,959	0,662–1,391	TT+CT/CC	0,827	1,261	0,842–1,888	TT+CT/CC	0,260
	+3594 C/T	1,042	0,719–1,511			0,793	0,530–1,188		

$K = 0,297$; $p3$, $K = 0,251$) (таблица 1). Показано, что при сравнении пациентов всех степеней тяжести с контролем носительство как рискового вариантного аллеля Т (ОШ 0,832; 95% ДИ 0,546–1,267; $p = 0,392$), так и гетерозиготного СТ (ОШ 0,654; 95% ДИ 0,389–1,101; $p = 0,720$), либо гомозиготного ТТ (ОШ 1,719; 95% ДИ 0,368–8,024; $p = 0,720$) генотипов, не является фактором риска для развития ОП (таблица 2). Такая же направленность установлена при сравнении группы пациентов с тяжелой степенью тяжести ОП и группы контроля: носительство как рискового вариантного аллеля Т (ОШ 0,718; 95% ДИ 0,401–1,265; $p = 0,251$), так и гетерозиготного СТ (ОШ 0,583; 95% ДИ 0,293–1,160; $p = 0,770$) либо гомозиготного ТТ (ОШ 1,246; 95% ДИ 0,171–9,103; $p = 0,770$) генотипов нельзя рассматривать как фактор риска для развития тяжелого течения острого панкреатита (таблица 2).

При сравнении всех пациентов с данными по Европейской популяции базы NCBI только в отношении ОНП rs16944 (–511C/T) были получены статистически значимые результаты. При сравнении пациентов острым панкреатитом с данными NCBI носительство рискового вариантного аллеля Т (ОШ 1,688; 95% ДИ 1,349–2,112; $p < 0,001$) можно рассматривать как фактор риска для развития острого панкреатита. При сравнении группы пациентов с тяжелой степенью тяжести ОП и данными NCBI: носительство рискового вариантного аллеля Т (ОШ 1,688; 95% ДИ 1,163–2,452; $p < 0,006$) можно рассматривать как фактор риска для развития тяжелого течения острого панкреатита (таблица 3). Такая же тенденция выявлена при сравнении пациентов с легкой (ОШ 2,346; 95% ДИ 1,690–3,256; $p < 0,021$) и средней (ОШ 1,950; 95% ДИ 1,398–2,720;

$p < 0,001$) степенями тяжести с данными NCBI: носительство рискового вариантного аллеля Т является возможным фактором риска развития заболевания (таблица 4). При сравнении как всех пациентов, так и пациентов с легкой, средней и тяжелой степенями тяжести с данными по Европейской популяции базы NCBI носительство ОНП rs1143634 (+3954 C/T) не является фактором риска развития ОП (таблицы 3, 4).

Воспалительный ответ при остром панкреатите может вызвать как рекрутирование, так и активацию клеток, играющих ключевую роль в процессе воспаления [4]. Локальный рекрутинг и активация этих клеток могут вызвать продуцирование провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, а также фактора некроза опухоли альфа [5; 6]. Провоспалительные цитокины играют важную роль в патогенезе воспалительного процесса при остром панкреатите и могут рассматриваться как факторы риска развития тяжелого течения заболевания [7; 8]. Рядом исследователей подтверждено, что повышенная секреция провоспалительных цитокинов утяжеляет течение патологического процесса при остром панкреатите [9; 10].

В частности, одной из характерных особенностей картины крови пациентов с острым панкреатитом является повышение уровня ИЛ-1 β . Интерлейкин 1 β является одной из двух форм ИЛ-1, принимающего важнейшее участие в реализации иммунного ответа. Этот цитокин является одним из ведущих медиаторов индуцированных воспалительных процессов, он продуцируется целым рядом клеток, к числу которых относятся тканевые макрофаги, а также моноциты крови. Получены данные, что при ряде заболеваний, таких как

нейродегенеративные заболевания, ретинопатия при сахарном диабете, некоторые аутоиммунные болезни уровень секреции ИЛ-1 β соотносится со степенью тяжести патологического процесса [11].

Известно, что сывороточные уровни иммуноглобулинов регулируются на уровне транскрипции. Согласно данным исследований, некоторые полиморфизмы, локализующиеся в области промотора гена *IL1B*, например, rs1143634 (+3954 C/T) и rs16944 (-511C/T), усиливают экспрессию этого цитокина. Следовательно, различия в генетическом кодировании интерлейкинов могут опосредованно влиять на патологический процесс или тяжесть заболевания [12; 13]. Однако результаты в разных этнических группах значительно различаются [8, 13].

Заключение

В нашем исследовании выявлено статистически достоверное повышение частоты носительства расположенного в промоторной области функционального полиморфизма rs16944 (-511C/T) гена *IL1B*, что коррелирует со степенью тяжести ОП. Известно, что этот полиморфизм усиливает экспрессию гена и приводит к повышению уровня данного провоспалительного цитокина. Однако, не было установлено корреляции между носительством структурного полиморфизма rs1143634 (+3954 C/T), локализованного в 5 экзоне гена *IL1B* и развитием ОП, а также степенью тяжести заболевания.

Отсутствие значимой взаимосвязи также подтверждают исследования, проведенные в 2000 и 2001 годах Smithies et al. и Powell et al. соответственно, проведенные среди британской популяции [18, 19]. Однако исследование, проведенное Chi, D.Z.; Chen, J.; Huang, D.P. (2015), напротив, выявляет статистически значимую корреляцию между носительством полиморфизма rs1143634

По результатам метаанализа, проведенного Zhu, Xiaole и др. (2019), выявлена корреляция между носительством ОНП rs1143634 (+3954 C/T) и rs16944 (-511C/T), и повышенным риском возникновения и тяжелого течения ОП [14]. Напротив, исследование, проведенное в 2015 году Bao X.B и Ma Z., а также метаанализ, проведенный в 2015 году Li D., Li J., не выявили существенной связи между носительством вышеуказанных полиморфизмов и риском развития и тяжелого течения ОП [15, 16], что согласуется с исследованием, проведенным в 2007 Chen et al. в китайской популяции, которое показало отсутствие существенной связи между носительством ОНП rs16944 (-511C/T) и риском ОП [17].

(+3954 C/T) и риском развития и тяжелого течения ОП [20].

Таким образом, можно предположить, что у жителей г. Красноярска носительство ОНП rs16944 (-511C/T) гена *IL1B* является предиктором развития ОП и тяжелого течения заболевания, что совпадает с данными, полученными при сравнении с Европейской популяцией базы NCBI. Значительные различия в результатах по данным литературы могут быть объяснены разными этническими группами, среди которых исследования были проведены. Следует учитывать, что ОП – сложное мультифакторное заболевание, на которое могут влиять как генетические факторы, так и факторы окружающей среды, следовательно, роль ОНП, влияющих на экспрессию гена *IL1B*, может быть ограничена. Поэтому необходимы дальнейшие мультицентровые исследования с большими объемами выборок, чтобы исследовать связь между воспалительными цитокинами и риском развития и тяжелого течения острого панкреатита.

Литература | References

1. Yadav D., Lowenfels A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144:1252.
2. Paul Georg L., Minoti A., Banks P. A. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015;386:85–96.
3. Raphael K. L., Willingham F. F. Hereditary pancreatitis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:197–207.
4. Sit M., Aktas G., Yilmaz E. E., Alcelik A. Effects of the inflammatory response on serum omentin levels in early acute and chronic pancreatitis. *Clin. Ter*. 2014;165: e148–e152.
5. Stimac D., Fisić E., Milić S., Bilić-Zulle L. Prognostic values of IL-6, IL-8, and IL-10 in acute pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol*. 2006;40:209–212.
6. Yuan B. S., Zhu R. M., Braddock M., Zhang X. H. Interleukin-18: a pro-inflammatory cytokine that plays an important role in acute pancreatitis. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2007;11:1261–1271.
7. Mukaida N., Harada A., Matsushima K. Interleukin-8 (il-8) and monocyte chemoattractant and activating factor (mcaf/mcp-1), chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1998;9:9–23.
8. Mayer J., Rau B., Gansauge F., Beger H. G. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut*. 2000;47:546–552.
9. Chun-Chia C., Sun-Sang W., Fa-Yauh L., Full-Young C., Shou-Dong L. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 1999;94(1):213–218. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.00709.x
10. Hirota M., Nozawa F., Okabe A., Shibata M., Beppu T., Shimada S. Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis. *Pancreas*. 2000;21:141.
11. Mendiola A. S., Cardona A. E. The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125(5):781–795. doi: 10.1007/s00702-017-1732-9.
12. Yan-Wei Y., Qian-Qian S., Jian-Qiong F., Ai-Min H., Hong-Li L., Qi W. Influence of interleukin gene polymorphisms on development of acute pancreatitis: a sys-

- tematic review and meta-analysis. *Molecular Biology Reports*. 2013;40(10):5931–5941.
13. Chen H., Wilkins L. M., Aziz N., Cannings C., Wyllie D. H., Bingle C. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Hum Mol Genet*. 2006;15: 19–529.
 14. Zhu X., Hou C., Tu M., Shi C., Yin L., Peng Y., Li Q., Miao Y. Gene polymorphisms in the interleukins gene and the risk of acute pancreatitis: A meta-analysis. *Cytokine*. 2019;115:50–59. doi:10.1016/j.cyt.2018.12.003
 15. Li D., Li J., Wang L., Zhang Q. Association between IL-1 β , IL-8, and IL-10 polymorphisms and risk of acute pancreatitis. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14(2):6635–6641.
 16. Bao X. B., Ma Z., Gu J. B., Wang X. Q., Li H. G., Wang W. Y. IL-8–251T/A polymorphism is associated with susceptibility to acute pancreatitis. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14(1):1508–1514. doi:10.4238/2015. February.
 17. Chen X. Q. A study on the association between the interleukin-1 β , interleukin-6 gene polymorphisms and the condition of patients with acute pancreatitis. *Fujian Medical University (Master thesis)*. 2007;12:1–49.
 18. Smithies A. M., Sargen K., Demaine A. G., Kingsnorth A. N. Investigation of the interleukin 1 gene cluster and its association with acute pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20:234–240.
 19. Powell J. J., Fearon K. C., Siriwardena A. K., Ross J. A. Evidence against a role for polymorphisms at tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist gene loci in the regulation of disease severity in acute pancreatitis. *Surgery*. 2001;129:633–640.
 20. Chi D. Z., Chen J., Huang D. P. Influence of interleukin-1 β and interleukin-6 gene polymorphisms on the development of acute pancreatitis. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14(1):975–980. doi:10.4238/2015.