

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-242-10-78-84>

Полиморфизмы *rs1800795* гена *IL6* и *rs5275* гена *PTGS2*: роль в развитии острого билиарного и алкогольно-алиментарного панкреатита

Дунаевская С.С., Сергеева Е.Ю., Деулина В.В.

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, (ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Россия)

Для цитирования: Дунаевская С.С., Сергеева Е.Ю., Деулина В.В. Полиморфизмы *rs1800795* гена *IL6* и *rs5275* гена *PTGS2*: роль в развитии острого билиарного и алкогольно-алиментарного панкреатита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(10): 78–84 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-242-10-78-84

✉ Для переписки:

Дунаевская

Светлана

Сергеевна

vikto-potapenk

@yandex.ru

Дунаевская Светлана Сергеевна, д.м.н., профессор

Сергеева Екатерина Юрьевна, д.б.н., профессор

Деулина Вера Валерьевна, к.м.н., доцент

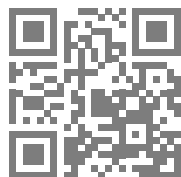
Резюме

Целью исследования: выявление роли носительства однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) *rs1800795* (–174G/C) гена интерлейкина-6 (*IL6*) и ОНП *rs5275* (+8473T/C) гена циклооксигеназы-2 *PTGS2* в развитии острого панкреатита.

Материалы и методы: В проведенном когортном исследовании принимали участие 296 человек с диагнозом острый панкреатит (ОП) (41,89% мужчин, средний возраст 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. Методом ПЦР в режиме реального времени определяли частоту встречаемости ОНП *rs1800795* (–174G/C) гена интерлейкина-6 *IL6* и ОНП *rs5275* (+8473T/C) гена циклооксигеназы-2 *PTGS2* у больных ОП с различными степенями тяжести. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы MS Excel for Windows и пакета программ STATISTICA 10.0.

Результаты: Было выявлено, что при сравнении частот аллелей у пациентов всех степеней тяжести с группой контроля носительство как рискового вариантного аллеля G (*rs1800795* (–174G/C) гена интерлейкина-6) (ОШ 2,334; 95% ДИ 1,611–3,381; $p < 0,001$), так и гомозиготного GG (ОШ 6,713; 95% ДИ 2,957–15,242; $p < 0,001$) генотипов можно рассматривать как фактор риска для развития острого панкреатита. Сравнение частот аллелей пациентов группы с тяжелой степенью тяжести ОП и группы контроля позволило установить, что носительство как рискового вариантного аллеля G (*rs1800795* (–174G/C) гена интерлейкина-6) (ОШ 2,320; 95% ДИ 1,435–3,750; $p < 0,001$), так и гомозиготного GG (ОШ 7,607; 95% ДИ 3,023–19,146; $p < 0,001$) генотипа можно рассматривать как фактор риска развития тяжелого течения острого панкреатита. При сравнении частот аллелей у пациентов всех степеней тяжести с контролем носительство рискового вариантного аллеля G гена *PTGS2* (*COX-2*) (ОШ 1,588; 95% ДИ 1,063–2,282; $p = 0,023$), является фактором риска для развития ОП. При сравнении группы пациентов с тяжелой степенью тяжести ОП и группы контроля: носительство рискового вариантного аллеля G (ОШ 1,813; 95% ДИ 1,117–2,942; $p = 0,016$), можно рассматривать как фактор риска для развития тяжелого течения острого панкреатита.

EDN: ARAOYT



Заключение: Таким образом, у жителей г. Красноярска носительство как *rs1800795* (–174G/C) гена *IL6*, так и *rs5275* (+8473T/C) гена *PTGS2* может служить предиктором развития ОП и тяжелого течения заболевания.

Ключевые слова: острый панкреатит, олигонуклеотидные полиморфизмы, генетическая предрасположенность, тяжелый острый панкреатит, полиморфизм генов, интерлейкины

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Rs1800795 IL6 and rs5275 PTGS2 gene polymorphisms: role in the development of acute biliary and alcoholic-alimentary pancreatitis

S.S. Dunaevskaya, E.Yu. Sergeeva, V.V. Deulina

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, (1, Partisana Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia)

For citation: Dunaevskaya S.S., Sergeeva E.Yu., Deulina V.V. *Rs1800795 IL6 and rs5275 PTGS2 gene polymorphisms: role in the development of acute biliary and alcoholic-alimentary pancreatitis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2025;(10): 78–84. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-242-10-78-84*

✉ **Corresponding author:**

Svetlana S. Dunaevskaya
vikto-potapenk
@yandex.ru

Svetlana S. Dunaevskaya, Dr. Med.Sci., Professor; ORCID: 0000–0003–2820–4737

Ekaterina Yu. Sergeeva, Dr.B. Sci., Professor; ORCID: 0000–0002–2089–6022

Vera V. Deulina, Ph.D.; ORCID: 0000–0001–5818–1631

Summary

The aim: identifying the role of single nucleotide polymorphism (SNP) carrier rs1800795 (–174G/C) of the interleukin-6 IL6 gene and rs5275 (+ 8473T/C) of the cyclooxygenase-2 PTGS2 gene in the development of acute pancreatitis.

Materials and methods: The case-control study involved 296 people diagnosed with acute pancreatitis (OP). 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. In real time determined by the PCR method the frequency of occurrence of ONP rs1800795 (–174G/C) a gene of IL6 and ONP rs5275 interleukin-6 (+ 8473T/C) a gene of PTGS2 cyclooxygenase-2 at sick OP with varying severity. Statistical data processing was carried out using the MS Excel for Windows program and the STATISTICA 10.0 software package.

Results: When comparing alleles in patients of all grades with the control group, carriage as a risky variant allele G (rs1800795 (–174G/C) rs1800795 (interleukin-6 IL6 gene) (OR 2,334; 95% CI 1,611–3.381; $p < 0.001$) and homozygous GG (OR 6.713; 95% CI 2,957–15,242; $p < 0.001$) genotypes can be considered as a risk factor for the development of acute pancreatitis. Comparison of alleles in patients with severe OP severity and control group allowed to establish that carriage as a risky variant allele of G (rs1800795 (–174G/C) rs1800795 (IL-6) gene (OR 2.320; 95% CI 1.435–3.750; $p < 0.001$) and homozygous GG (OR 7.607; 95% CI 3.023–19.146; $p < 0.001$) of the genotype can be considered as a risk factor for the development of severe acute pancreatitis. When comparing alleles in patients of all grades with control, carrying a risky variant G allele of the PTGS2 gene (COX-2) (OR 1.588; 95% CI 1.063–2.282; $p = 0.023$), is a risk factor for the development of OP. When comparing alleles in patients with severe severity of OP and control group: carrying a risky variant allele G (OR 1.813; 95% CI 1.117–2.942; $p = 0.016$), can be considered as a risk factor for the development of a severe course of acute pancreatitis.

Conclusion: Thus, in residents of Krasnoyarsk, the carriage of both the rs1800795 (–174G/C) IL6 gene and the rs5275 (+ 8473T/C) PTGS2 gene can serve as a predictor of the development of OP and severe disease

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

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Заболеваемость острым панкреатитом продолжает расти во всем мире, и это одна из наиболее частых причин госпитализации в ургентной хирургии. К наиболее значимым эпидемиологическим факторам этого заболевания относятся алкоголизм, воздействие некоторых лекарственных веществ, все большее внимание уделяют значению ожирения и ряда других нарушений метаболизма в развитии и прогрессировании острого панкреатита (ОП)

[1]. Показано, что ожирение способствует возникновению полиорганной недостаточности при ОП, более тяжелому течению и повышению количества смертельных исходов. Причиной этого могут являться токсические эффекты внутрипанкреатической и абдоминальной жировой ткани, которые являются метаболически активными и способны осуществлять продукцию множества адипокинов и цитокинов, включающих адипонектин, лептин,

фактор некроза опухоли (ФНО альфа), интерлейкин-6 (*IL-6*), что создает предпосылки для развития вялотекущего воспалительного процесса [2, 3].

Среди факторов, предрасполагающих к развитию острого панкреатита, особое значение отводится генетическим факторам. Существует мнение, что именно они играют решающую роль в особенностях клинической картины, степени тяжести и исходе заболевания. Тем не менее, в настоящее время отсутствует полное представление о ключевых механизмах, лежащих в основе этой регуляции [1, 4, 5, 6].

Было изучено действие полиморфных локусов rs11546155 и rs6119534 гена *Gamma-glutamyltransferase 7 (GGT7)* на развитие и прогрессирование острого панкреатита алиментарной этиологии. Доказано, что изученные SNPs являются прогностическими предикторами развития тяжелого острого панкреатита [7].

Выявлен ряд генов, играющих ключевую роль в патогенезе заболевания, к их числу относятся гены ингибитора сериновой пептидазы Kazal тип 1 (Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 1, *SPINK1*), сериновой протеазы 2 анионного трипсиногена (Serine Protease 2, *PRSS2*), сериновой протеазы 1 анионного трипсиногена (Serine Protease 1, *PRSS1*), регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CF Transmembrane Conductance Regulator, *CFTR*) и ряд других генов. Наследственный панкреатит ассоциированный с *PRSS1* характеризуется эпизодами острого панкреатита и рецидивирующим острым панкреатитом с частым прогрессированием в хронический панкреатит [8].

Наиболее распространенные мутации связаны с генами *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1* и *CTRC* [8]. Новые мутации в этих генах и ранее неизвестные

мутации в других генах обнаруживаются благодаря все более широкому использованию геномного секвенирования следующего поколения. Несмотря на различные варианты мутаций, клинические проявления у пациентов, как правило, сходны. Однако, не только мутации, но и такой популяционный признак, как полиморфизм, может иметь важное значение при развитии заболевания [9]. Помимо генов, так или иначе принимающих участие в контроле функционирования трипсина, сравнительно недавно целым рядом исследователей сделано предположение об изменении экспрессии других генов, в частности, генов цитокинов и гена циклооксигеназы-2 (*PTGS2*, также известный как *COX-2*) [5] при панкреатите. В 1 экзоне гена *PTGS2*, расположенном в локусе 1p13, описан полиморфизм rs5275 в положении 8473 в 3'-нетранслируемой области. По данным литературы 3'-нетранслируемая область мышинного гена *PTGS2* содержит несколько регуляторных элементов, изменяющих стабильность мРНК и эффективность трансляции, и предполагается, что полиморфизм в соответствующей области человеческого гена *PTGS2* может иметь аналогичное влияние на экспрессию *COX-2* [10].

Полиморфизм rs1800795 расположен в промоторной зоне (–174) гена интерлейкина-6, и носительство вариантного аллеля G ассоциировано с более высокими уровнями продукции *IL6* [11]. Однако информация о роли этих генов в патогенезе ОП неоднозначна и недостаточна.

Цель исследования: выявление роли носительства rs1800795 (–174G/C) гена интерлейкина-6 *IL6* и однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs5275 (+8473T/C) гена циклооксигеназы-2 *PTGS2* в риске развития 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±12,6 лет.

В зависимости от этиологического фактора: пациентов с билиарным панкреатитом было 109 (36,83%) и алкогольно-алиментарным – 187 (63,17%). Больные по степени тяжести острого панкреатита были распределены следующим образом: с легкой степенью – 103 (34,79%) человека, средней степени тяжести ОП – 110 (37,16%) человека, тяжелой степени тяжести ОП – 83 (28,05%) человека. Группа контроля составила 78 человек из числа добровольцев.

Тяжесть острого панкреатита, тяжесть состояния пациента и органную дисфункцию, а также лечебно-диагностические мероприятия проводили согласно принятым клиническим рекомендациям по ведению пациентов с острым панкреатитом [12].

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).

Для выделения ДНК из клинического материала (100 мл цельной крови) был использован набор реагентов «ДНК-Сорб-В» (103–20, «АмплиПрайм», Россия) согласно инструкции производителя. ОНП rs1800795 (–174G/C) гена *IL6* и rs5275 (+8473T/C) гена *PTGS2* определяли с использованием технологии аллельной дискриминации TaqMan и флуоресцентных зондов («Applied Biosystems», США). Полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ) осуществлялась на приборе «Rotor-Gene 6000» (Corbett Life Science, Австралия) с использованием 2,5-кратной реакционной смеси для ПЦР-РВ (М-428, «Синтол», Россия) по протоколу: 95 °C – 10 мин (удержание температуры); 92 °C – 15 с, 60 °C – 90 с (циклирование, 50 циклов). Генотипы ОНП rs1800795 (–174G/C) гена *IL6* обозначались: гомозиготный – CC (цитозин/цитозин), гетерозиготный – CG (цитозин/гуанин), гомозиготный – GG (гуанин/гуанин). Генотипы ОНП rs5275 (+8473T/C) гена *PTGS2* обозначались: гомозиготный – AA (аденин/аденин), гетерозиготный – AG (аденин/гуанин), гомозиготный – GG (гуанин/гуанин).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы MS Excel for Windows и пакета программ STATISTICA 10.0. Распределение генотипов для каждого исследуемого ОНП проверялось на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (ПХВ). Для анализа данных использовались следующие критерии: хи-квадрат Пирсона (χ^2) для попарного сравнения частот аллелей и генотипов; точный критерий Фишера

для анализа произвольных сопряженных таблиц. Статистически значимыми результаты считались при значении $p < 0,05$. Для оценки тесноты связи между фактором риска (носительством ОНП) и наступлением исхода (заболевание ОП) использовались показатель отношения шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ). Расчёты проводились с использованием онлайн-калькулятора «Ген Эксперт» (<http://gen-exp.ru>).

Результаты

Мы провели поиск генетических ассоциаций между частотой носительства ОНП rs1800795 (–174G/C) гена *IL6* у больных ОП с легкой степенью тяжести (1 группа), средней степенью тяжести (2 группа), тяжелой степенью заболевания (3 группа) и группой контроля. При сравнении частоты носительства генотипов ОНП rs1800795 (–174G/C) гена интерлейкина-6 выявлены достоверные различия при сравнении групп пациентов с легкой средней и тяжелой степенью тяжести с группой контроля ($p < 0,001$) (табл. 1). Распределение частот генотипов всех исследуемых полиморфных вариантов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (ПХВ), что свидетельствует об их стабильном носительстве в дальнейших поколениях при соблюдении условий генетического равновесия.

Таким образом, показано, что, при сравнении частот аллелей у пациентов всех степеней тяжести с группой контроля носительство как рискового вариантного аллеля G (ОНП rs1800795 (–174G/C) гена *IL6*) (ОШ 2,334; 95% ДИ 1,611–3,381; $p < 0,001$), так и гомозиготного GG (ОШ 6,713; 95% ДИ 2,957–15,242; $p < 0,001$) генотипов можно рассматривать

как фактор риска для развития острого панкреатита (табл. 2). Сравнение частот аллелей у пациентов группы с тяжелой степенью тяжести ОП и группы контроля позволило установить, что носительство как рискового вариантного аллеля G (ОНП rs1800795 (–174G/C) гена *IL6*) (ОШ 2,320; 95% ДИ 1,435–3,750; $p < 0,001$), так и гомозиготного GG (ОШ 7,607; 95% ДИ 3,023–19,146; $p < 0,001$) генотипа можно рассматривать как фактор риска развития тяжелого течения острого панкреатита. (табл. 2).

При сравнении частоты носительства генотипов ОНП rs5275 (+8473T/C) гена *PTGS2* (*COX-2*) между группами пациентов с легкой, средней и тяжелой степенями тяжести, были выявлены статистически значимые межгрупповые различия легкой и средней степени тяжести по сравнению с тяжелой ($p_{1,3} = 0,032$, $p_{2,3} = 0,012$ соответственно). При сравнении частот аллелей у всех пациентов и пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести ОП с контролем статистически значимые межгрупповые различия обнаружены между всеми пациентами и группой контроля, между группами пациентов с легкой степенью тяжести, а также тяжелой

Таблица 1.
Частота встречаемости аллелей и генотипов ОНП rs1800795 (–174G/C) гена интерлейкина-6 *IL6* и rs5275 (+8473T/C) гена циклооксигеназы-2 *PTGS2*.

Table 1.
Frequency of occurrence of alleles and genotypes rs1800795 (–174G/C) of the interleukin-6 *IL6* gene and rs5275 (+8473T/C) of the cyclooxygenase-2 gene *PTGS2*

Ген, ОНП	Аллель, генотип	Количество человек, n (%)										Значимость, р (общая модель)	
		Больные								Контроль n = 78			
		Всего (0) n = 231		Степень тяжести									
Лёгкая (1) n = 86				Средняя (2) n = 82		Тяжёлая (3) n = 63							
rs1800795 (–174G/C) гена IL6	CC	40	17.32%	13	15.12%	14	17.07%	13	20.63%	22	28.21%	P _{1,2} = 0,152 P _{1,3} = 0,160 P _{2,3} = 0,861	P _{0,K} = <0,001 P _{1,K} = <0,001 P _{2,K} = <0,001 P _{3,K} = <0,001
	CG	99	42.86%	45	52.33%	31	37.80%	23	36.51%	49	62.82%		
	GG	92	39.83%	28	32.56%	37	45.12%	27	42.86%	7	8.97%		
	C	89	38.74%	35	41.28%	29	35.98%	24	38.89%	46	59.62%	P _{1,2} = 0,319 P _{1,3} = 0,678 P _{2,3} = 0,611	P _{0,K} = <0,001 P _{1,K} = <0,001 P _{2,K} = <0,001 P _{3,K} = <0,001
	G	142	61.26%	51	58.72%	53	64.02%	39	61.11%	32	40.38%		
	PXB	p = 0,14	p = 0,46		p = 0,1		p = 0,07		p = 0,007				
rs5275 (+8473T/C) гена PTGS2	AA	68	29.44%	26	30.23%	31	37.80%	11	17.46%	34	43.59%	P _{1,2} = 0,497 P _{1,3} = 0,032 P _{2,3} = 0,012	P _{0,K} = 0,050 P _{1,K} = <0,001 P _{2,K} = 0,495 P _{3,K} = 0,004
	AG	127	54.98%	43	50.00%	39	47.56%	45	71.43%	37	47.44%		
	GG	36	15.58%	17	19.77%	12	14.63%	7	11.11%	7	8.97%		
	A	132	56.93%	47	55.23%	50	61.59%	34	53.17%	52	67.31%	P _{1,2} = 0,238 P _{1,3} = 0,725 P _{2,3} = 0,151	P _{0,K} = 0,023 P _{1,K} = 0,026 P _{2,K} = 0,286 P _{3,K} = 0,016
	G	99	43.07%	39	44.77%	32	38.41%	29	46.83%	26	32.69%		
	PXB	p = 0,07	p = 0,92		p = 0,96		p = 0,04		p = 0,49				

Примечание:

Данные представлены в виде абсолютных значений и процентов

ПХВ- равновесие Харди-Вайнберга

(0 – пациенты всех степеней тяжести, 1 - группа пациентов с легкой степенью тяжести, 2- группа пациентов со средней степенью тяжести, 3-группа пациентов с тяжелой степенью заболевания, к – группа контроля)

Таблица 2.

Взаимосвязь носительства аллелей и генотипов ОНП rs1800795 (–174G/C) гена интерлейкина-6 *IL6* и rs5275 (+8473T/C) гена циклооксигеназы-2 *PTGS2* среди всех пациентов и пациентов с тяжелой степенью тяжести в сравнении с группой контроля.

Примечание:

Table 2.

* с поправкой Йейтса

Relationship of allele carriage and rs1800795 (–174G/C) gene genotypes of the interleukin-6 *IL6* gene and rs5275 (+ 8473T/C) gene of cyclooxygenase-2 *PTGS2* among all patients and patients with severe acute pancreatitis compared to the control group

Ген, ОНП	Аллель, генотип	0 vs K				3 vs K			
		ОШ	95% ДИ	Значимость, p (доминантная/рецессивная)		ОШ	95% ДИ	Значимость, p (доминантная/рецессивная)	
LOC541472 rs1800795	CC	0,533	0,293–0,971	CC+CG/ GG	<0,001 <0,001*	0,662	0,302–1,450	CC+CG/ GG	<0,001 <0,001*
	CG	0,444	0,262–0,753			0,340	0,171–0,677		
	GG	6,713	2,957–15,242			7,607	3,023–19,146		
	C	0,428	0,296–0,621	GG+CG/ CC	<0,001	0,431	0,267–0,697	GG+CG/ CC	<0,001
	G	2,334	1,611–3,381			2,320	1,435–3,750		
PTGS2 rs5275	AA	0,540	0,318–0,917	AA+AG/ GG	0,145 0,205*	0,274	0,124–0,603	AA+AG/ GG	0,674 0,890*
	AG	1,353	0,809–2,264			2,770	1,370–5,604		
	GG	1,873	0,797–4,399			1,268	0,420–3,827		
	A	0,642	0,438–0,940	GG+AG/ AA	0,023	0,552	0,340–0,895	GG+AG/ AA	0,016
	G	1,588	1,063–2,282			1,813	1,117–2,942		

степенью тяжести и контролем ($p_{0,K} = 0,050$ $p_{1,K} = 0,026$ $p_{3,K} = 0,004$ соответственно) (табл. 1).

Показано, что при сравнении частот аллелей у пациентов всех степеней тяжести с контролем носительство рискованного вариантного аллеля G гена *PTGS2* (COX-2) (ОШ 1,588; 95% ДИ 1,063–2,282; $p = 0,023$), является фактором риска для развития

ОП (табл. 2). Такая же тенденция установлена при сравнении группы пациентов с тяжелой степенью тяжести ОП и группы контроля: носительство рискованного вариантного аллеля G (ОШ 1,813; 95% ДИ 1,117–2,942; $p = 0,016$), можно рассматривать как фактор риска для развития тяжелого течения острого панкреатита (табл. 2).

Обсуждение

Уровень провоспалительных цитокинов, как правило, соответствует тяжести заболеваний, в основе патогенеза которых лежит системный воспалительный ответ. К числу таких цитокинов относится *IL6* – один из провоспалительных цитокинов, содержание которого в крови коррелирует с выраженностью клинических проявлений болезни. Показано, что *IL6* повышается по мере увеличения тяжести острого панкреатита и может выступать в качестве маркера степени тяжести заболевания [13].

Ген *IL6* кодирует гликопротеин с массой 21 гДА, известно, что существует много ОНП в кодирующих и некодирующих регионах этого гена. ОНП в регуляторных областях гена, таких, как области промоторов, интронов, 5'– и 3'–UTR регионах могут обуславливать изменение продукции кодируемого белка. Однако, ОНП в кодирующих областях приводят к потере или нарушению функций кодируемой структуры [14].

Установлено, что полиморфизм гена *IL6* rs1800795 (–174G/C), обуславливает увеличение экспрессии *IL6*, что может являться фактором, обеспечивающим повышенную предрасположенность к развитию ряда воспалительных заболеваний, к числу которых относится и ОП [8, 15]. Повышение продукции *IL6* приводит к активации сигнального пути преобразователь сигналов и активатор белков транскрипции (JAK (киназы Януса)-STAT)

вследствие связывания *IL6* с мембранными рецепторами *IL6* (IL-6R) и гликопротеина 130 (gp130). Активированный JAK-STAT способствует быстрой трансформации наивных Т-лимфоцитов в эффекторные, результатом чего является еще более значительная выработка этими лейкоцитами различных цитокинов, медирующих повышение проницаемости сосудистой стенки, полиорганную недостаточность [16].

В свою очередь, в данной работе нами показано, что носительство ОНП rs1800795 (–174G/C) создает предпосылки как для повышения уровня заболеваемости ОП в целом, вне зависимости от степени тяжести заболевания, так и для повышения риска развития тяжелой формы этого заболевания.

Циклооксигеназа 2 (ЦОГ-2), является ферментом, катализирующим расщепление веществ и принимающим важное участие в процессе воспаления. Циклооксигеназы, ЦОГ-2, ЦОГ-1 осуществляют превращение арахидоновой кислоты в простагландин H_2 (PGH₂). В дальнейшем, при помощи соответствующих синтаз, происходит конвертация PGH₂ в простагландин D₂ (PGD₂), простагландин F₂ (PGF₂), простагландин E₂ (PGE₂), простагландин I₂ (PGI₂) и тромбоксан A₂ (TXA₂) [17].

Экспрессия ЦОГ-2 увеличивается при воспалении, что обусловлено, в том числе, воздействием цитокинов. Повышение экспрессии ЦОГ-2 является одним из факторов, способствующих переходу ОП

средней тяжести в тяжелый. Ряд цитокинов, к которым относится и *IL6*, способствуют активации фактора транскрипции (TLR)-ядерного фактора (NF κ B), таким образом, осуществляя индукцию увеличения экспрессии ЦОГ-2. Кроме того, показано, что TLR (toll-подобные рецепторы) способствуют развитию иммунных и аутоиммунных реакций, что может иметь важное значение в патогенезе ОП [5].

Рядом авторов установлено, что полиморфизмы гена *PTGS2* (*COX-2*), rs689466 (–1195G/A), rs20417 (–765 G/C), rs3218625 (–759G/A) и rs689470 (+8365 C/T), ассоциированные с повышенной экспрессией ЦОГ-2, создают предпосылки для прогрессии процесса воспаления, и, возможно, способствуют повышению степени тяжести острого панкреатита [5]. Нами выявлено, что исследуемый в нашей работе ОНП rs5275 (+8473T/C) тоже повышает не только риск развития ОП, но и более опасной степени тяжести заболевания.

Заключение

Таким образом, у жителей г. Красноярска носительство как ОНП rs1800795 (–174G/C) гена *IL6*, так и ОНП rs5275 (+8473T/C) гена *PTGS2* может служить предиктором развития ОП и тяжелого течения заболевания. Кроме того, можно предположить,

что исследуемые нами полиморфизмы могут играть роль в предрасположенности к таким онкологическим заболеваниям, как рак шейки матки [18], гепатоцеллюлярная карцинома [19, 20], онкологические заболевания предстательной железы [21, 22], хотя патофизиологические механизмы этого окончательно не изучены. Тем не менее, можно предположить, что важную роль в этом играет активация NF κ B и индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1), одним из эффектов которых может стать хронизация воспалительного процесса. При этом происходит up-регуляция факторов, играющих роль в канцерогенезе и включающих проангиогенный фактор роста сосудистого эндотелия A (VEGF-A), матриксную металлопротеиназу 9 (MMP-9) и хемокины. Которые в свою очередь способствуют рекрутингу опухоли-ассоциированных нейтрофилов [23].

Финансирование.

Статья выполнена при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 22–25–20067 от 22.03.22 и КНФ в рамках научного проекта № 26 от 25.03.22

Funding.

This article was supported by the Russian Science Foundation (RSF) under research project No. 22–25–20067 dated March 22, 2022, and the KNF under research project No. 26 dated March 25, 2022.

Литература | References

- Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 16:175–184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.
- Malli A., Li F., Conwell D.L., Cruz-Monserrate Z., Hussan H., Krishna S.G. The Burden of Systemic Adiposity on Pancreatic Disease: Acute Pancreatitis, Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease, and Pancreatic Cancer. *JOP*. 2017;18(5):365–368.
- Park W., Chawla A., O'Reilly E.M. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*. 2021;326(9):851–862. doi: 10.1001/jama.2021.13027.
- Wertheim-Tysarowska, K., Oracz, G., Rygiel, A.M. Genetic risk factors in early-onset nonalcoholic chronic pancreatitis: an update. *Genes*. 2021; 12(5):785. doi: 10.3390/genes12050785.
- Huang Z., Ma, X., Jia, X. et al. Prevention of severe acute pancreatitis with cyclooxygenase-2 inhibitors: a randomized controlled clinical trial. *American Journal of Gastroenterology*. 2020; 115(3):473–480. doi: 10.14309/ajg.0000000000000529.
- Li G., Chen H., Liu L. et al. Role of Interleukin-17 in acute pancreatitis. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12:674803. doi: 10.3389/fimmu.2021.674803.
- Samgina T.A. Prediction of the course and outcome of acute alcoholic and alimental pancreatitis taking into account the genetic status of the patient by the polymorphic loci rs11546155 and rs6119534 of the GGT7 gene. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2022;204(8): 35–40. (in Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-35-40.
- Samgina T.A. Прогнозирование течения и исхода острого алкогольно- алиментарного панкреатита с учетом генетического статуса пациента по полиморфным локусам rs11546155 и rs6119534 гена GGT7. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;204(8): 35–40. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-35-40.
- Van den Berg F.F., Kempeneers M.A., van Santvoort H.C., Zwinderman A.H., Issa Y., Boermeester M.A. Meta-analysis and field synopsis of genetic variants associated with the risk and severity of acute pancreatitis. *BJS Open*. 2020; 4(1):3–15. doi: 10.1002/bjs5.50231.
- Ściskalska M., Milnerowicz H. Activity of glutathione S-transferase and its π isoenzyme in the context of single nucleotide polymorphism in the GSTP1 gene (rs1695) and tobacco smoke exposure in the patients with acute pancreatitis and healthy subjects. *Biomed Pharmacother*. 2021 Aug;140:111589. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111589.
- Kim J.G., Chae Y.S., Sohn S.K. et al. Prostaglandin synthase 2/cyclooxygenase 2 (PTGS2/COX2) 8473T>C polymorphism associated with prognosis for patients with

- colorectal cancer treated with capecitabine and oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Oct;64(5):953–60. doi: 10.1007/s00280-009-0947-3.
11. Fishman D., Faulds G., Jeffery R. et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest.* 1998 Oct 1;102(7):1369–76. doi: 10.1172/JCI2629.
 12. Acute pancreatitis: clinical guidelines. ROH. 2020: 38. (in Russ.) Available at: <http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/nacionalnye-klinicheskie-rekomendaci-po-ostromu-pankreatitu.html> (Accessed: 12.06.23)
Острый панкреатит: клинические рекомендации. ПОХ. 2020: 38. <http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/nacionalnye-klinicheskie-rekomendaci-po-ostromu-pankreatitu.html> (дата обращения 12.06.23)
 13. Habtezion A., Gukovskaya A.S., Pandol S.J. Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions. *Gastroenterology.* 2019;156(7):1941–1950.
 14. Gómez-Cambronero L.G., Sabater L., Pereda J., Cassinello N., Camps B., Viña J., Sastre J. Role of cytokines and oxidative stress in the pathophysiology of acute pancreatitis: therapeutic implications. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2002;1(4):393–403.
 15. Verma S., Verma S., Khan F.H. et al. Genetic polymorphisms of IL6 gene –174G > C and –597G > A are associated with the risk of COVID-19 severity. *Int J Immunogenet.* 2023;50(1):5–11.
 16. Yao C., Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. *British Journal of Pharmacology.* 2019; 176(3):337–354. doi: 10.1111/bph.14530.
 17. Kerget F., Kerget B. Frequency of Interleukin-6 rs1800795 (–174G/C) and rs1800797 (–597G/A) Polymorphisms in COVID-19 Patients in Turkey Who Develop Macrophage Activation Syndrome. *Jpn J Infect Dis.* 2021;74(6):543–548.
 18. Park J.Y., Pillinger M.H., Abramson S.B. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. *Clin Immunol.* 2006;119(3):229–40.
 19. Vitkauskaitė A., Celiesiute J., Juseviciute V. et al. IL-6 597A/G (rs1800797) and 174G/C (rs1800795) Gene Polymorphisms in the Development of Cervical Cancer in Lithuanian Women. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(10):1025.
 20. Badshah Y., Shabbir M., Khan K., Fatima M., Majoka I., Aslam L., Munawar H. Manipulation of Interleukin-6 (IL-6) and Transforming Growth Factor Beta-1(TGFβ-1) towards viral induced liver cancer pathogenesis. *PLoS One.* 2022;17(10): e0275834.
 21. Xu W., Huang Y., Zhang T., Zhao L., Fan J., Li L. Cyclooxygenase-2 gene polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma: A meta-analysis based on 10 case-control studies. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(Supplement): S105–S113.
 22. Dargahi Abbasabad G., Banan Khojasteh S.M., Eskandari Naji H., Zamani M.R., Hajipour H., Serati-Nouri H. An Interleukin-6 Single Nucleotide Polymorphism and Susceptibility to Prostate Adenocarcinoma and Bone Metastasis in an Iranian Population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(6):1717–1720.
 23. Korbecki J., Simińska D., Gąssowska-Dobrowolska M. et al. Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF-κB Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 2;22(19):10701. doi: 10.3390/ijms221910701.