

# ПРОТЕКТИВНАЯ РОЛЬ ГИПОКСИЕЙ ИНДУЦИРУЕМОГО ФАКТОРА-1 $\alpha$ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА HIF-1A В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Осипова И.В., Демко А.Е.,  
Рысева А.А., Малькова В.М.

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»,  
Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Острый панкреатит (ОП) — острое хирургическое заболевание брюшной полости, приобретающее тяжелое течение у 20-30% больных с летальностью, достигающей 25%. Гипоксия, возникающая при ОП, может быть связана с активацией регуляторного белка — гипоксией индуцируемого фактора-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), который играет важную роль в ответе организма на гипоксию. Транскрипционный фактор HIF-1 индуцирует экспрессию генов, участвующих в клеточной пролиферации, ангиогенезе, нейрогенезе, эритропоэзе и клеточном метаболизме, поддержании внутриклеточного pH. Цель работы — изучить связь содержания HIF-1 $\alpha$  в крови и полиморфизма гена HIF-1A с критериями гипоксии, тканевого повреждения и тяжести ОП. Обследовано 93 пациента с ОП различной тяжести в 1-е и 3-и сутки заболевания, возраст 48 (39-67) лет. Выделили 3 группы пациентов: с легкой степенью ОП — 32 человека, средней — 26 человек, тяжелой — 35 человек. Группа сравнения — 25 здоровых волонтеров, средний возраст 47 (39-56) лет. Оценивали содержание в крови HIF-1 $\alpha$ , наличие полиморфизма гена HIF-1A, интерлейкина-6, С-реактивного белка, прокальцитонина, ферритина, D-димера, белка S100, клинический анализ крови, газовый состав крови. У пациентов с ОП наблюдали клинические и лабораторные признаки острого воспаления, нарушения микроциркуляции, гипоксии и органной дисфункции. При легкой степени тяжести ОП в 1-3-и сутки наблюдения уровень HIF-1 $\alpha$  в крови превышал содержание в группе сравнения; при среднетяжелом и тяжелом ОП уровень HIF-1 $\alpha$  как фактора адаптации к гипоксии — снижался. Выявлена связь содержания HIF-1 $\alpha$  с тяжестью ОП. У этих же пациентов исследовали полиморфизм гена HIF-1A (1772C>T, rs11549465) для выявления носительства генотипов C/C, C/T и T/T. Определили, что среди больных преобладали пациенты с C/C, у которых концентрация HIF-1 $\alpha$  была ниже, чем в группе с C/T. Летальность среди больных с генотипом C/C и тяжелым ОП составила 47%. В группе с генотипом C/T все больные были выписаны, в том числе с тяжелым ОП. Выявлена связь уровня HIF-1 $\alpha$  в крови с маркерами тканевого

**Адрес для переписки:**

Осипова Ирина Викторовна  
ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»,  
Санкт-Петербург, Россия  
192242, Россия, Санкт-Петербург,  
ул. Будапештская, 3.  
Тел.: 8 (812) 384-46-68, 8 (921) 963-79-48.  
E-mail: ivosipova@yandex.ru

**Address for correspondence:**

Irina V. Osipova  
St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute  
of Emergency Medicine  
3 Budapeshtskaya St  
St. Petersburg  
192242 Russian Federation  
Phone: +7 (812) 384-46-68, +7 (921) 963-79-48.  
E-mail: ivosipova@yandex.ru

**Образец цитирования:**

Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина, И.В. Осипова,  
А.Е. Демко, А.А. Рысева, В.М. Малькова  
«Протективная роль гипоксией индуцируемого  
фактора-1 $\alpha$  и полиморфизма гена HIF-1A  
в развитии острого панкреатита» // Российский  
иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 627-634.  
doi: 10.46235/1028-7221-16702-PRO

© Пивоварова Л.П. и соавт., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

**For citation:**

L.P. Pivovarova, O.B. Ariskina, I.V. Osipova, A.E. Demko,  
A.A. Ryseva, V.M. Malkova "Protective role of hypoxia-  
induced factor-1 $\alpha$  and HIF-1A gene polymorphism in  
the development of acute pancreatitis", Russian Journal  
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024,  
Vol. 27, no. 3, pp. 627-634.  
doi: 10.46235/1028-7221-16702-PRO

© Pivovarova L.P. et al., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16702-PRO

повреждения S100, смешанной гипоксии – лактата, кислотного-основного состояния – pHt. Результаты позволяют рассматривать генотипы HIF-1A в качестве потенциальных предикторов тяжести течения ОП.

*Ключевые слова:* острый панкреатит, HIF-1 $\alpha$ , полиморфизм гена, HIF-1A, гипоксия, воспаление, тканевая деструкция

## PROTECTIVE ROLE OF HYPOXIA-INDUCED FACTOR-1 $\alpha$ AND HIF-1A GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE PANCREATITIS

Pivovarova L.P., Ariskina O.B., Osipova I.V., Demko A.E., Ryseva A.A., Malkova V.M.

*St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation*

**Abstract.** Acute pancreatitis (AP) is an acute surgical disease of the abdominal cavity that becomes severe in 20-30% of patients and has a mortality rate reaching 25%. Hypoxia that occurs during AP may be associated with the activation of a regulatory protein, hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), which plays an important role in the body's response to hypoxia. The HIF-1 transcription factor induces the expression of genes involved in cell proliferation, angiogenesis, neurogenesis, erythropoiesis and cellular metabolism, and maintenance of intracellular pH. The purpose of the work is to study the relationship between HIF-1 $\alpha$  blood levels and polymorphism of the HIF-1A gene with the criteria of hypoxia, tissue damage and severity of AP. We examined 93 patients with AP of varying severity on days 1 and 3 of the disease, age 48 (39-67) years. We identified 3 groups of patients: with mild AP – 32 people, moderate – 26 people, or severe – 35 people. The comparison group consisted of 25 healthy volunteers, average age 47 (39-56) years. The HIF-1 $\alpha$  levels, the presence of HIF-1A gene polymorphism, interleukin-6, C-reactive protein, procalcitonin, ferritin, D-dimer, S100 protein, clinical blood test, and blood gas composition were assessed. In patients with AP, clinical and laboratory signs of acute inflammation, microcirculation disorders, hypoxia and organ dysfunction were observed. With mild severity of AP on days 1-3 of observation, the HIF-1 $\alpha$  level exceeded its content in the comparison group. With moderate and severe AP, the production of HIF-1 $\alpha$  as a factor of adaptation to hypoxia decreased. A relationship was found between the HIF-1 $\alpha$  level and the severity of AP. In the same patients, the HIF-1A gene polymorphism (1772C>T, rs11549465) was studied to identify carriage of the C/C, C/T and T/T genotypes. It was determined that among the patients, patients with C/C predominated, in whom the concentration of HIF-1 $\alpha$  was lower than in the group with C/T. Mortality among patients with the C/C genotype and severe AP was 47%. In the group with the C/T genotype, all patients were discharged, including those with severe AP. A relationship was found between HIF-1 $\alpha$  blood levels and the marker of tissue damage S100, mixed hypoxia – lactate, and acid-base state – pHt. The results allow us to consider HIF-1A genotypes as potential predictors of the severity of AP.

*Keywords:* acute pancreatitis, HIF-1 $\alpha$ , HIF-1A gene polymorphism, hypoxia, inflammation, tissue destruction

### Введение

Острый панкреатит (ОП) – часто встречающееся острое хирургическое заболевание, которое составляет 28-45% от всех острых заболеваний брюшной полости [1]. У большинства пациентов ОП протекает в легкой форме, однако у 20-30% развивается тяжелая форма с летальностью, достигающей 25%. Неутешительные результаты лечения заставляют исследователей не прекращать научный поиск, искать новые, более информативные методы диагностики ОП, эффективные методы лечения этого заболевания [1]. В патогенезе ОП ключевая роль принадлежит гиперактивации ферментов поджелудочной железы (ПЖ), нарушению микроциркуляции в приле-

гающих тканях. Это приводит к гипоксемии и ацидозу, а прогрессирование воспалительного процесса способствует активации свертывающей системы крови и тромбозу мелких сосудов с развитием острой ишемии ПЖ. Воздействие медиаторов воспаления на эндотелий микроциркуляторного русла также способствует пропотеванию плазмы через сосудистую стенку и плазмопотере, развитию эндотоксикоза и органной недостаточности [2]. Гипоксия, возникающая при ОП, в том числе связана с активацией специфического регуляторного белка – транскрипционного фактора или гипоксией индуцируемого фактора-1 $\alpha$  (от англ. hypoxia-induced factor, HIF-1 $\alpha$ ). HIF-1 $\alpha$  играет главную роль в системном ответе орга-

низма на гипоксию, отвечает за формирование краткосрочной и долговременной адаптации к гипоксии [5, 9]. Активность продукции HIF-1 $\alpha$  увеличивается при снижении напряжения кислорода в крови. Несмотря на актуальность проблемы острого панкреатита в urgentной хирургии и большое количество публикаций, посвященных патогенезу заболевания, сведения о роли HIF-1 $\alpha$  в развитии ОП весьма ограничены [7, 10, 12].

HIF-1 $\alpha$  входит в группу транскрипционных факторов HIF-s, имеющих 3 субъединицы, каждая из которых кодируется соответствующим геном. HIF-1 – это гетеродимер, содержащий две белковые субъединицы: HIF-1 $\alpha$  (73-120 kDa) – зависит от кислорода и HIF-1 $\beta$  (91-94kDa) – не зависит от кислорода и экспрессируется постоянно [8]. HIF-1 $\alpha$  кодируется одноименным геном HIF-1A, локализованным на длинном плече (q-плече) 14-й хромосомы. При нормальной концентрации кислорода (при нормоксии) в большинстве клеток ген HIF-1A конститутивно экспрессируется на низких уровнях. HIF-1 $\alpha$  в присутствии кислорода подвергается гидроксилированию, связывается с консервативным белком убиквитином, который участвует в регуляции процессов внутриклеточной протеасомной деградации других белков [15]. В условиях гипоксии в клетке гидроксилирование не происходит, HIF-1 $\alpha$  стабилизируется и димеризуется со второй кислород-нечувствительной субъединицей HIF-1 $\beta$ , которая также называется ядерным трансклокатором АН-рецептора (ARNT) (сокр. от англ. Arylhydrocarbon receptor nuclear translocator). Получившийся комплекс транслицируется в ядро, где связывается с гипоксия-зависимыми элементами (hypoxia response elements, HREs) и запускает генетическую программу выживания клетки в условиях дефицита кислорода, регулируя экспрессию более чем ста генов [6]. Гены, экспрессия которых регулируется транскрипционным фактором HIF-1, участвуют в клеточной пролиферации, ангиогенезе, нейрогенезе, эритропоэзе и клеточном метаболизме (анаэробный гликолиз – лактатдегидрогеназа, пируваткиназа), поддержании внутриклеточного рН, повышая адаптацию ткани к ишемии [13]. Генетические исследования в данной когорте пациентов потенциально могли бы выявить возможные генетические предикторы развития тяжелого ОП на самых ранних стадиях.

**Цель** – изучить связь содержания HIF-1 $\alpha$  в крови и полиморфизма гена HIF-1A с критериями гипоксии, тканевого повреждения и тяжести острого панкреатита.

## Материалы и методы

Обследовано 93 пациента с ОП различной степени тяжести в 1-е и 3-и сутки заболевания в возрасте 48 (39-67) лет. Критерии включения:

пациенты с острым панкреатитом различной степени тяжести, возраст от 20 до 80 лет. Критерии исключения: наличие хронических гепатитов В и С, ВИЧ, наркозависимости, онкологических и аутоиммунных заболеваний. Степень тяжести ОП определяли по шкале критериев первичной экспресс оценки тяжести острого панкреатита СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (шкала НИИСП) и по шкале классификации острого панкреатита Российского Общества Хирургов [4]. Пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от тяжести заболевания: легкая степень – 32 человек (35%), средняя степень – 26 человек (28%), тяжелая степень – 35 человек (37%). Группа сравнения – 25 здоровых волонтеров, средний возраст – 47 (39-56) лет. Оценивали содержание в крови гипоксией индуцируемого фактора HIF-1 $\alpha$  (ИФА, Ray Bio, США), наличие полиморфизма гена HIF-1A (Rt-PCR, CFX-96 (Bio-Rad, США) с использованием специфичных праймеров и зондов к гену HIF-1A НПФ «Литех», Россия), интерлейкина-6 (IL-6), (ИФА, АО «Вектор-Бест», Россия), СРБ (Cobas c601, Roche Diagnostics, Швейцария), прокальцитонина, ферритина (Architect i2000, Abbot, США), белка S100 (ИФА-ХЕМА, Россия), D-димера (ИФА, АО «Вектор-Бест», Россия), клинический анализ крови (Sysmex XN1000), газовый состав крови (Cobas b221, Roche Diagnostics, Швейцария).

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0; определяли медиану (Me) и перцентили ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ), коэффициент корреляции Спирмена, отношение шансов (ОШ). При корреляционном анализе показателей с исходом заболевания выписанным пациентам присваивали 1 балл, умершим – 0 баллов. Статистическая значимость принималась при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Острая фаза панкреатита у всех больных характеризовалась типичной для данного заболевания клинической картиной, ферментемией и данными инструментальной диагностики. Больные поступали с интенсивным болевым синдромом в брюшной полости, диспептическими проявлениями, слабостью и тахикардией. При поступлении в стационар у больных наблюдали усиление секреции амилазы, наиболее выраженное при легкой степени тяжести – 948 (418-1836) ед/л, которая снижалась к 3-м суткам у больных всех групп в 5,8-6,3 раза, но не достигала уровня нормальных значений (51 (43-55) ед/л). Аналогичная картина наблюдалась при определении активности липазы: максимальный уровень липазы также был у пациентов с ОП легкой степени – 1225 (256-1463) ед/л, снижался к 3-м суткам во всех

группах в 5,3-6,3 раза, не достигая референсных значений (34,7 (30,7-47,6) ед/л).

Одновременно наблюдались метаболические изменения, проявившиеся в развитии гипергликемии, гипопроотеинемии, гипоальбуминемии, повышении уровня лактатдегидрогеназы и в снижении содержания холестерина в крови. У больных с тяжелым ОП сохранялась умеренная гипергликемия (7,0 (5,81-10,0)), в то время как у пациентов с легкой и средней тяжестью уровень глюкозы к 3-м суткам нормализовался. Гипоальбуминемия наблюдалась в 1-е и 3-и сутки у всех больных с ОП и была наиболее выражена и прогрессировала (до 18,6 (14,8-21,0) г/л) у пациентов с ОП тяжелой степени и летальным исходом.

Развитие воспаления было ассоциировано с увеличением концентрации в крови острофазовых медиаторов: значительно возрастал уровень ИЛ-6, который сохранялся и в 3-и сутки наблюдения (табл. 1); усиливалась продукция С-реактивного белка, наиболее выраженная у пациентов со средним (197 (78-283) г/л) и тяжелым (157 (48-371) г/л) ОП; повышалось содержание фибриногена (до 7,2 (6,0-9,0) г/л) и D-димера у пациентов с тяжелым ОП (табл. 2).

Также наблюдали значительный рост содержания ферритина как неспецифического фактора воспаления, наиболее выраженный у пациентов с ОП средней и тяжелой степени (табл. 3).

При поступлении у пациентов с тяжелым ОП наблюдали эритроцитоз  $-4,9 (4,6-5,4) \times 10^{12}/л$  и гипергемоглобинемию  $- 159 (141-175) г/л$ , достигающие у умерших больных с fulminантным течением ОП наиболее высоких значений:  $5,2 (4,7-5,5) \times 10^{12}/л$  и  $161 (137-176) г/л$  соответ-

ственно. Но уже на 2-3-и сутки заболевания у больных этой категории развивалась нормохромная нормоцитарная анемия: эритроциты  $3,6 (2,8-3,7) \times 10^{12}/л$ , гемоглобин  $109 (87-123) г/л$ . В основе развития острой анемии при тяжелом ОП могут быть анорексия, высокая концентрация ИЛ-6, гипопроотеинемия, системное воспаление, функциональная недостаточность печени и слизистой оболочки кишок и цитолиз [2].

В 1-е сутки острого панкреатита выявлена корреляционная зависимость уровня гемоглобина, лактата и числа тромбоцитов с исходом заболевания ( $r = -0,358, p < 0,01$ ;  $r = -0,811, p < 0,001$  и  $r = 0,273, p < 0,05$  соответственно), а его тяжесть в большей степени была ассоциирована с концентрацией лактатдегидрогеназы ( $r = 0,423, p < 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов с ОП различной степени тяжести наблюдали лабораторные признаки острого воспаления, нарушения микроциркуляции, гипоксии и органной дисфункции. Картину гипоксии и тканевого повреждения у таких больных дополнили сведения, полученные при исследовании содержания в сыворотке крови белка HIF-1 $\alpha$  и полиморфизма гена HIF-1A.

У пациентов с ОП легкой степени тяжести в 1-е и 3-и сутки наблюдения высокий уровень содержания HIF-1 $\alpha$  в крови значительно превышал содержание этого показателя в группе сравнения (в 8 раз и в 20 раз соответственно). При этом у больных со среднетяжелым и тяжелым ОП способность к выработке HIF-1 $\alpha$  как фактора адаптации к гипоксии снижалась (табл. 4). Таким образом выявлена связь содержания HIF-1 $\alpha$  в крови с тяжестью течения ОП по шкале НИИСП

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ИЛ-6 (нг/мл) В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ОП РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

TABLE 1. BLOOD LEVELS OF IL-6 (ng/mL) IN PATIENTS WITH AP OF VARYING SEVERITY

Группы по тяжести течения ОП Groups by severity of AP	1-е сутки 1 <sup>st</sup> day	3-и сутки 3 <sup>rd</sup> day
Группа сравнения Comparison group n = 25	0,81 (0,15-2,06)	0,81 (0,15-2,06)
Легкая степень Mild degree n = 32	41,9 (14,9-76,1) * p = 0,001 ** p = 0,000 *** p = 0,011	23,8 (11,6-29,4) * p = 0,000 ** p = 0,000 *** p = 0,027
Средняя степень Moderate degree n = 26	140 (45-241) * p = 0,006 **** p = 0,000	81 (28-195) * p = 0,000 **** p = 0,044
Тяжелая степень Severe degree n = 35	256 (119-491) * p = 0,045	163 (99-388) * p = 0,000

Примечание. p – различия между группами. \* – ОП легкой, средней и тяжелой степени и группой сравнения. \*\* – легкой степени и средней степени. \*\*\* – легкой степени и тяжелой степени. \*\*\*\* – средней степени и тяжелой степени (выжившие).

Note. p, differences between groups. \*, mild, moderate and severe AP and comparison group. \*\*, mild and moderate. \*\*\*, mild and severe. \*\*\*\*, moderate and severe (survivors).

**ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ D-ДИМЕРА (нг/мл) В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ОП РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

TABLE 2. BLOOD LEVELS OF D-DIMER (ng/mL) IN PATIENTS WITH AP OF VARYING SEVERITY

Группы по тяжести течения ОП Groups by severity of AP	1-е сутки 1 <sup>st</sup> day	3-и сутки 3 <sup>rd</sup> day
<b>Группа сравнения</b> Comparison group n = 25	199 (167-227)	199 (167-227)
<b>Легкая степень</b> Mild degree n = 32	2070 (906-2835) * p = 0,001 *** p = 0,040	1174 (913-1776) * p = 0,001 ** p = 0,016 *** p = 0,000
<b>Средняя степень</b> Moderate degree n = 26	2704 (1308-5825) * p = 0,003	2285 (1074-5064) * p = 0,002
<b>Тяжелая степень</b> Severe degree n = 35	2719 (1759-5687) * p = 0,003	5205 (2462-7158) * p = 0,000

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

**ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ ФЕРРИТИНА (нг/мл) В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ОП РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

TABLE 3. BLOOD LEVELS OF FERRITIN (ng/mL) IN PATIENTS WITH AP OF VARYING SEVERITY

Группы по тяжести течения ОП Groups by severity of AP	1-е сутки 1 <sup>st</sup> day	3-и сутки 3 <sup>rd</sup> day
<b>Группа сравнения</b> Comparison group n = 25	42,8 (30,7-105)	42,8 (30,7-105)
<b>Легкая степень</b> Mild degree n = 32	211 (120-373) * p = 0,02 ** p = 0,015 *** p = 0,004	33 5 (179-393) * p = 0,00 ** p = 0,002 *** p = 0,001
<b>Средняя степень</b> Moderate degree n = 26	406 (156-714) * p = 0,008 **** p = 0,031	443 (329-866) * p = 0,001
<b>Тяжелая степень</b> Severe degree n = 35	548 (295-1319) * p = 0,012	831 (596-1615) * p = 0,009

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

на 1-е и 3-и сутки заболевания, ( $r = -0,244$ ,  $p < 0,05$  и  $r = -0,345$ ,  $p < 0,01$  соответственно).

Кроме этого, у этих пациентов были выполнены исследования полиморфизма гена HIF-1A (1772C>T, rs11549465) в Rt-PCR для выявления носительства генотипов C/C, C/T и T/T. Известно, что степень экспрессии гена HIF-1A, кодирующего продукцию белка HIF-1 $\alpha$ , в значительной степени определяется его генетическим полиморфизмом: миссенс-полиморфизм (точечная мутация), или замена, цитозина (C) на тимин (T) в положении 1772 в гене HIF-1A приводит к изменению аминокислотной последовательности в белке HIF-1 $\alpha$  с пролина на серин. Эта замена повышает стабильность белка HIF-1 $\alpha$  и

его транскрипционную активность [14]. В популяции встречается 3 варианта носительства генотипа HIF-1A: C/C – наиболее часто встречаемый мажорный тип, C/T – гетерозиготный генотип встречается реже, T/T – наиболее редко встречаемый минорный генотип.

Результаты нашего исследования показали, что среди обследованных больных ОП преобладали пациенты с носительством генотипа C/C, у которых концентрация HIF-1 $\alpha$  в крови была ниже, чем в группе с C/T, т. е. они обладали меньшей устойчивостью к гипоксии (табл. 5).

Различия в экспрессии транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  вероятно объясняется аллельным полиморфизмом, который определяет резис-

**ТАБЛИЦА 4. СОДЕРЖАНИЕ HIF-1 $\alpha$  (пг/мл) В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОП РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

TABLE 4. BLOOD LEVELS OF HIF-1 $\alpha$  (pg/mL) IN PATIENTS WITH AP OF VARYING SEVERITY

Группы по тяжести течения ОП Groups by severity of AP	Тяжесть ОП по шкале НИИСП, баллы AP severity according to the DRIEM scale, points	1 сутки 1 day	3 сутки 3 day
Группа сравнения Comparison group n = 25	–	40 (16,5-56,5)	40 (16,5-56,5)
Легкая степень Mild degree n = 32	1 (1-2) ** p = 0,000 *** p = 0,000	331 (98-19077) * p = 0,03	824 (95-20729) * p = 0,02
Средняя степень Moderate degree n = 26	3 (3-3) **** p = 0,000	94 (56-478)	150 (61-295)
Тяжелая степень Severe degree n = 35	7 (6-9)	67 (45-292)	62 (36-156)

Примечание. \* – различия между группами с ОП легкой степени и группой сравнения; \*\* – различия между группами легкой степени и средней степени; \*\*\* – различия между группами легкой степени и тяжелой степени; \*\*\*\* – различия между группами средней степени и тяжелой степени. Тяжесть ОП по шкале НИИСП, баллы – шкала критериев первичной экспресс оценки тяжести острого панкреатита СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

Note. p, differences between groups; \*, mild AP and comparison group; \*\*, mild and moderate; \*\*\*, mild and severe; \*\*\*\*, moderate and severe. DRIEM scale – scale of criteria for primary express assessment of the severity of acute pancreatitis St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine.

стентность к гипоксии. Известно, что носители гетерозиготы C/T, для которых характерна замена пролина на серин (Pro582Ser; C1772T), обладают повышенной продукцией белка HIF-1 $\alpha$  [3, 11], следовательно, повышенной устойчивостью к гипоксии и имеют шанс на более легкое течение заболевания.

Летальность среди обследованных больных из группы с генотипом C/C и с тяжелым течением ОП составила 47%. В группе с генотипом C/T – все больные были выписаны, в том числе с тяжелым острым панкреатитом.

В группе с носительством генотипа C/T гена HIF-1A преобладали больные с легким течением

**ТАБЛИЦА 5. СОДЕРЖАНИЕ HIF-1 $\alpha$  В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОП РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ГЕНА HIF-1A**

TABLE 5. BLOOD LEVELS OF HIF-1 $\alpha$  IN PATIENTS WITH AP OF VARYING SEVERITY DEPENDING ON THE GENOTYPE OF THE HIF-1A GENE

Генотипы HIF-1A Genotypes HIF-1A	HIF-1 $\alpha$ , пг/мл HIF-1 $\alpha$ , pg/mL	Степени тяжести ОП AP severity	%	HIF-1 $\alpha$ пг/мл HIF-1 $\alpha$ , pg/mL
C/C, 88%	142 (53-626)	легкая mild	23	816 (93-17736)
		средняя moderate	28	69 (46-185)
		тяжелая severe	49	156 (48-338)
C/T, 12%	12135 (961-22247) p = 0,032	легкая mild	67	23085 (21923-24247)
		средняя moderate	22	11092 (7300-14883)
		тяжелая severe	11	10 (10-10)

Примечание. p – достоверность между группами.

Note. p, differences between groups.

**ТАБЛИЦА 6. СОДЕРЖАНИЕ БЕЛКА S100 В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОП РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В 1-Е СУТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА HIF-1A**

TABLE 6. BLOOD LEVELS OF S100 PROTEIN IN PATIENTS WITH AP OF VARYING SEVERITY ON DAY 1 DEPENDING ON THE HIF-1A GENOTYPE

Генотипы HIF-1A HIF-1A genotypes	Концентрация S100 пг/мл (норма 31,9 (13,2-55,8) Concentration S100 pg/mL (norm 31.9 (13.2-55.8))	Достоверность различий между группами Significance of differences between groups
генотип C/C genotype C/C	120 (82,1-132,5)	p = 0,026
генотип C/T genotype C/T	2,3 (2,65-47,80)	

Примечание. p – достоверность между группами.

Note. p, differences between groups.

ОП (в 2,9 раза по сравнению с генотипом C/C) (табл. 5).

При расчете отношения шансов для оценки вероятности различной степени тяжести ОП выявили, что шанс на легкое течение ОП у носителей генотипа C/T в 7,69 раза выше ( $p < 0,05$ ), чем у носителей генотипа C/C.

Таким образом, в группе пациентов с гетерозиготным генотипом преобладали больные с более легким течением ОП. Пациенты с генотипом T/T в нашем исследовании не были идентифицированы.

Кальций-связывающий белок S100, представляющий собой молекулярный паттерн (DAMP – от англ. damage associated molecular pattern), поступает в кровь в результате повреждения клеток и тканей и вызывает активацию асептического воспаления. Концентрация белка S100 оказалась значительно выше у больных с генотипом C/C (табл. 6). У пациентов с полиморфизмом C/T содержание S100 имело обратную зависимость от концентрации HIF-1 $\alpha$  ( $r = -0,411$ ,  $p < 0,01$ ).

Результаты исследования показали, что в 1-е сутки наблюдения у пациентов с ОП уровень HIF-1 $\alpha$  ассоциирован с уровнем pHt крови – pH

скорректированный по температуре пациента, ( $r = -0,391$ ,  $p < 0,01$ ) и содержанием белка S100 ( $r = -0,311$ ,  $p < 0,05$ ), отражающими метаболические изменения в тканях и степень тканевого повреждения.

## Выводы

Выявлена связь уровня HIF-1 $\alpha$  в крови с маркерами тканевого повреждения, смешанной гипоксии и кислотного-основного состояния.

Среди больных с острым панкреатитом преобладали пациенты с генотипом C/C (88%). Больные с генотипом C/T не превысили 12% от обследованных, а генотип T/T выявлен не был.

Для больных с носительством генотипа C/T (C1772T) HIF-1A характерно легкое течение заболевания и более высокое содержание HIF-1 $\alpha$ , но более низкое – белка S100, что может свидетельствовать о протективной роли транскрипционного фактора.

Полученные результаты позволяют рассматривать генотипы HIF-1A (1772C>T, rs11549465) в качестве потенциальных генетических предикторов тяжести течения ОП.

## Список литературы / References

1. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р., Савелло В.Е., Вашетко Р.В. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы // Вестник хирургии, 2015. Т. 174, № 5. С. 86-92. [Bagnenko S.F., Goltsov V.R., Savello V.E., Vashetko R.V. Classification of acute pancreatitis: current state of the problem. *Vestnik khirurgii = Bulletin of Surgery*, 2015, Vol. 174, no. 5, pp. 86-92. (In Russ.)]
2. Багненко С.Ф., Курьгин А.А., Синенченко Г.И. Хирургическая панкреатология. СПб.: Речь, 2009. 608 с. [Bagnenko S.F., Kurygin A.A., Sinenchenko G.I. *Surgical pancreatology*. St. Petersburg: Rech, 2009. 608 p.]
3. Жукова А.Г., Казицкая А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF-): структура, функции и генетический полиморфизм // Гигиена и санитария, 2019. Т. 98, № 7. С.723-728. [Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Sazontova T.G., Mikhailova N.N. Hypoxia inducible factor (HIF-): structure, functions and genetic polymorphism. *Gigiyena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*, 2019. Vol. 98, no. 7, pp. 723-728. (In Russ.)]
4. Клинические рекомендации. Острый панкреатит – 2020 (20.04.2021) – Утверждены Минздравом РФ. 38 с. [Clinical recommendations. Acute pancreatitis – 2020 (04/20/2021) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. 38 p.]
5. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 $\alpha$ ) как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, 2013. Т. 11, № 2. С. 8-16. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. Hypoxia-induced factor (HIF-1 $\alpha$ ) as a target for pharmacological

action. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2013, Vol. 11, no. 2, pp. 8-16. (In Russ.)]

6. Хушпульян Д.М., Никулин С., Христинченко А.Ю., Полозников А., Газарян И.Г., Чубар Т. Гены «быстро» ответа при действии ингибиторов HIF-пролилгидроксилазы // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия, 2021. Т. 62, № 3. С. 213-222. [Khushpulyan D.M., Nikulin S., Khristichenko A.Yu., Poloznikov A., Ghazaryan I.G., Chubar T. Genes of “fast” response to the action of HIF-prolyl hydroxylase inhibitors. *Vestnik Moskovskogo universiteta = Bulletin of Moscow University. Series 2: Chemistry*, 2021. Vol. 62, no. 3, pp. 213-222. (In Russ.)]

7. Bai X.W., Sun B., Wang F., Pan S.H., Xue D.B., Zhu H., Jiang H.C. The effect of hyperbaric oxygen on acute pancreatitis through downregulating hypoxia-inducible factor. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2009, Vol. 47, no. 19, pp. 1459-1463.

8. Ivan M., Kaelin W.G. Jr. The EGLN-HIF-O<sub>2</sub>-Sensing system: multiple inputs and feedbacks. *Mol. Cell*, 2017, Vol. 15, no. 66 (6), pp. 772-779.

9. Lv Y., Jing G., Zhu G., Luo H., Li B., Xie Y., Li C., Wang X. Effects and mechanism of the etanercept on pancreatic encephalopathy. *Mol. Med. Rep.*, 2020, Vol. 21, no. 6, pp. 2615-2623.

10. Ma Y., Li X., Liu Z., Xue X., Wang Y., Ma Y. HIF-1 $\alpha$ -PPAR $\gamma$ -mTORC1 signaling pathway-mediated autophagy induces inflammatory response in pancreatic cells in rats with hyperlipidemic acute pancreatitis. *Mol. Biol. Rep.*, 2023, Vol. 50, no.10, pp. 8497-8507.

11. McPhee J.S., Perez-Schindler J., Degens H., Tomlinson D., Hennis P., Baar K., Williams A.G. HIF-1A P582S gene association with endurance training responses in young women. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2011, Vol. 111, no. 9, pp. 2339-2347.

12. Qi B., Chen H.L., Shang D., Dong Y., Zhang G.X., Yu L. Effects of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and matrix metalloproteinase-9 on alveolar-capillary barrier disruption and lung edema in rat models of severe acute pancreatitis-associated lung injury. *Exp. Ther. Med.*, 2014, Vol. 8, no. 3, pp. 899-906.

13. Schofield C.J., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by HIF-hydroxylases. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2004. Vol. 5, no. 5, pp. 343-354.

14. Tanimoto K., Yoshiga K., Eguchi H., Kaneyasu M., Ukon K., Kumazaki T., Oue N., Yasui W., Imai K., Nakachi K., Poellinger L., Nishiyama M. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  polymorphisms associated with enhanced transactivation capacity, implying clinical significance. *Carcinogenesis*, 2003, Vol. 24, no. 11, pp. 1779-1783.

15. Weidemann A., Johnson R.S. Biology of HIF-1 $\alpha$ . *Cell Death Differ.*, 2008, Vol. 15, no. 4, pp. 621-627.

---

**Авторы:**

**Пивоварова Л.П.** — д.м.н., руководитель отдела лабораторной диагностики ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

**Арискина О.Б.** — к.б.н., научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

**Осипова И.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

**Демко А.Е.** — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела гепатохирургии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

**Рысева А.А.** — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории иммунологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

**Малькова В.М.** — врач-хирург, младший научный сотрудник отдела гепатохирургии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Pivovarova L.P.**, PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory Diagnostics Department, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Ariskina O.B.**, PhD (Biology), Research Associate, Laboratory Diagnostics Department, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Osipova I.V.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory Diagnostics Department, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Demko A.E.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, Head, Hepatosurgery Department, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Ryseva A.A.**, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Immunology Laboratory, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Malkova V.M.**, Surgeon, Junior Research Associate, Hepatosurgery Department, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 29.03.2024

Отправлена на доработку 06.04.2024

Принята к печати 18.04.2024

Received 29.03.2024

Revision received 06.04.2024

Accepted 18.04.2024