



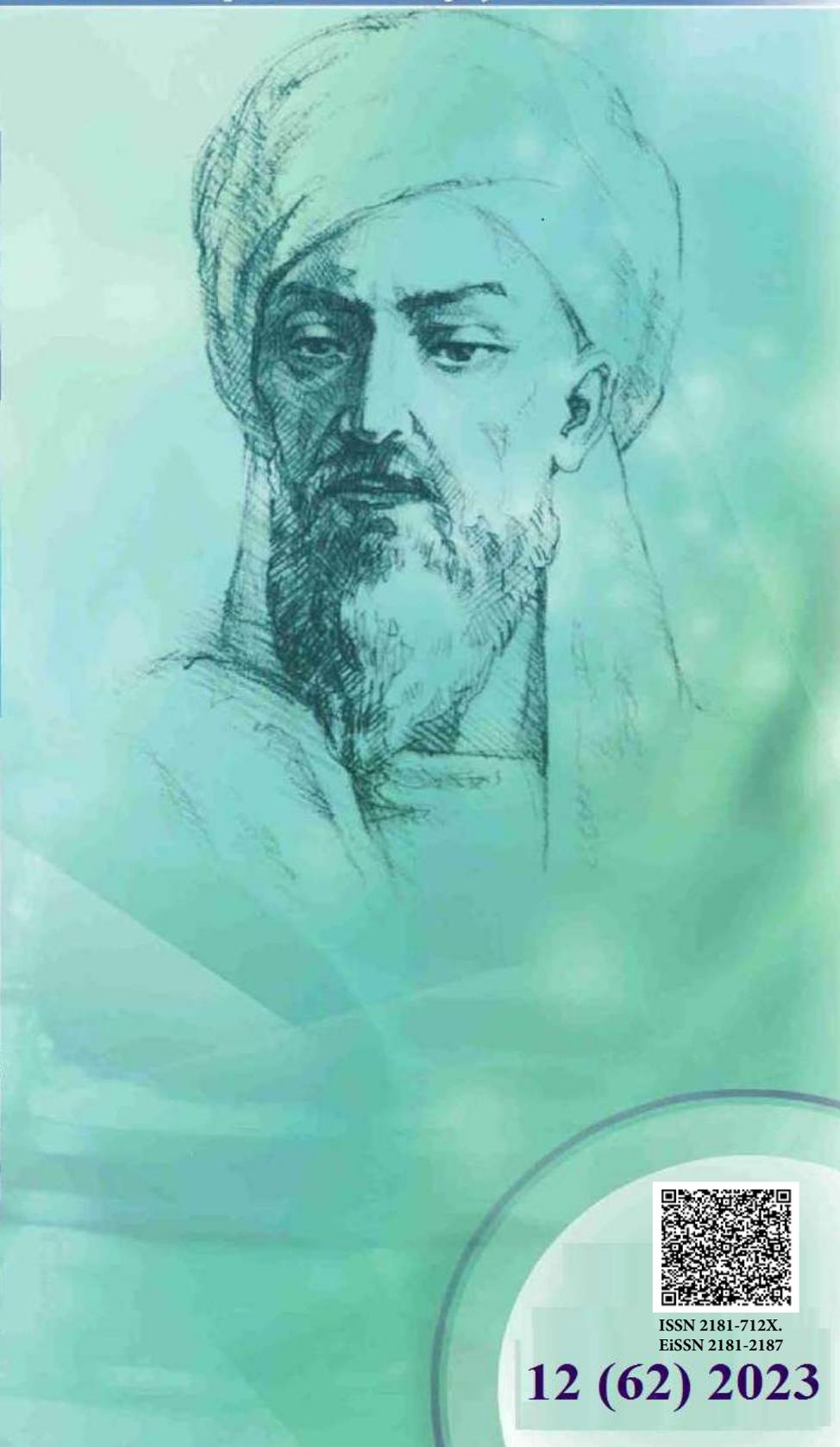
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**12 (62) 2023**

**Сопредседатели редакционной  
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
М.А. АБДУЛЛАЕВА  
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
С.М. АХМЕДОВА  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.А. ДЖАЛИЛОВ  
Н.Н. ЗОЛотова  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
А.С. ИЛЬЯСОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
А.М. МАННАНОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Ф.С. ОРИПОВ  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОЕВ  
С.А.ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
Д.А. ХАСАНОВА  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛИОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**12 (62)**

**2023**

*ноябрь*

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.11.2023, Accepted: 27.11.2023, Published: 10.12.2023.

UDK 616.37-002-036-085.37

## O‘TKIR PANKREATIT BILAN OG‘RIGAN BEMORLARNING IMMUNOGENETIK KO‘RSATKICHLARI

Xamdamov Baxtiyor Zarifovich <https://orcid.org/0000-0003-3569-6688>

Ganiev Andiyor Adizovich <https://orcid.org/0009-0006-4571-6813>

Xakimboeva Qunduz Asqar qizi <https://orcid.org/0000-0002-2267-3922>

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O‘zbekiston, Buxoro sh., A.Navoi shoh ko‘chasi 1-uy. Tel:+998(65) 223-00-50 e-mail:info@bsmi.uz

### ✓ *Rezume*

*O‘tkir pankreatit bilan kasallangan 120 nafar bemorda prospektiv nazorat ostidagi tadqiqot o‘tkazilgan bo‘lib, unda immunologik tadqiqotlar yallig‘lanish darajasini, immun javobning darajasi va tezligini baholash, asoratlar xavfini aniqlash, davolashga individual yondashishga, kasallik kechishining monitoringi hamda uni istiqbolini bashoratlashda muhim ahamiyatga ega. O‘zbek populyatsiyasidagi shaxslarda IL6 genidagi (-174G/C) rs1800795 polimorfizmining funksional ahamiyatini baholash shuni ko‘rsatdiki, yallig‘lanish jarayoni faolligi yuqori bo‘lgan bemorlarda G/G genotipining tashuvchilari yaqqol ustunlik qilgan, bu ayniqsa sitokinlar bilan bog‘liq bo‘lgan genetik omillar, oshqozon osti bezining shikastlanishiga moyillik tug‘dirishda, shuningdek, yallig‘lanish jarayonining og‘irligi va rivojlanishida muhim rol o‘ynaydi, ularning aniqlanishi o‘z vaqtida adekvat intensiv davolashni o‘tqazilishiga ko‘maklashadi.*

*Kalit so‘zlar: o‘tkir pankreatit, immunogenetik tadqiqotlar, polimorfizm*

## ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Xamdamov Baxtiyör Zarifovich <https://orcid.org/0000-0003-3569-6688>

Ganiev Andiyör Adizovich <https://orcid.org/0009-0006-4571-6813>

Xakimboeva Qunduz Asqar qizi <https://orcid.org/0000-0002-2267-3922>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан, г.Бухара, ул.А.Навои.1 Тел:+998(65) 223-00-50 e-mail:info@bsmi.uz

### ✓ *Резюме*

*Проведено перспективное контролируемое исследование 120 больных острым панкреатитом, при котором иммунологические исследования имеют важное значение для оценки степени воспаления, степени и скорости иммунного ответа, определение риска осложнений, индивидуального подхода к лечению, мониторингу течения и прогнозу болезни. Оценка функциональной значимости полиморфизма rs1800795 в гене IL6 (-174G/C) у лиц узбекской популяции показало, что носители генотипа G/G определенно доминировали у пациентов с высокой активностью воспалительного процесса, это показывает что генетические факторы, особенно связанные с цитокинами, играют важную роль в восприимчивости к повреждению поджелудочной железы, а также тяжести и развитию воспалительного процесса определение которой будет способствовать своевременной адекватной интенсивной терапии.*

*Ключевые слова: Острый панкреатит, иммуногенетические исследования, полиморфизм*

## IMMUNOGENETIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

Xamdamov B.Z. <https://orcid.org/0000-0003-3569-6688>

Ganiyev A.A. <https://orcid.org/0009-0006-4571-6813>

Khakimboyeva K.A. <https://orcid.org/0000-0002-2267-3922>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, A.Navoi street.1 phone:+998(65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ *Rezume*

*A prospective controlled study of 120 patients with acute pancreatitis was conducted, in which immunological studies are important for assessing the degree of inflammation, the degree and speed of the immune response, determining the risk of complications, an individual approach to treatment, monitoring the course and prognosis of the disease. An assessment of the functional significance of the rs1800795 polymorphism in the IL6 (-174G/C) gene in the Uzbek population showed that carriers of the G/G genotype definitely dominated in patients with high inflammatory activity, this shows that genetic factors, especially those associated with cytokines, play an important role in susceptibility to pancreatic damage, as well as severity and the development of the inflammatory process, the determination of which will contribute to timely adequate intensive care.*

*Keywords: Acute pancreatitis, immunogenetic studies, polymorphism*

### Актуальность

Поджелудочная железа (ПЖ) является центральным и тесно взаимосвязанным органом как анатомически, так и метаболически. При местном и системном воспалении поджелудочной железе играет решающую роль как в качестве мишени, так и в качестве эффектора [1,3,5,7,9,20]. На протяжении многих лет, клинически и экспериментально описаны разнообразные взаимодействия ПЖ с врожденной и адаптивной иммунной системой [2,4,6,8,22].

Врожденный иммунитет — это первичная система защиты организма от инфекций и внешних угроз. Он представляет собой встроенный, неспецифический механизм защиты, который действует независимо от предварительной иммунной опытности. Врожденный иммунный ответ играет важную роль при ОП, который характеризуется интенсивным воспалением ПЖ [11,13,15,17,24].

Неспецифические факторы гуморальной защиты, к числу которых относятся естественные антитела, комплемент, лизоцим, бета-лизины, лейкоины, интерферон, ингибиторы вирусов и другие вещества, являются первой линией обороны организма против инфекций и внешних угроз. Они обеспечивают быструю реакцию организма на патогены, даже без предварительного опыта иммунитета. Они могут быть активированы в ответ на воспалительные и инфекционные процессы, характерные для ОП, и способствовать борьбе организма с этим состоянием [10,12,14,16,18].

Система комплемента является основным столпом гуморальной врожденной иммунной системы. Являясь первой линией защиты от патогенов, он опосредует раннюю воспалительную реакцию и связывает различные ветви гуморального и клеточного иммунитета. Как часть врожденной иммунной системы, системная активация комплемента играет важную роль в хемотаксисе и активации лейкоцитов, что представляет собой очень ранний феномен ОП [19,21,23,25].

**Цель исследования:** изучение иммуногенетических показателей больных острым панкреатитом.

### Материал и методы

Проведено проспективное контролируемое исследование 120 больных острым панкреатитом (ОП) в возрасте от 25 до 65 лет. Из них у 61,7% (n=74) наблюдалось abortивное течение, а у 38,3% (n=46) – прогрессирующее течение, которые согласно этиологическому фактору были определены в подгруппы: I-я группа 41 больной ОП с abortивным течением неалкогольного происхождения; II-я группа 33 больных ОП с abortивным течением алкогольного происхождения; III-я группа 25 больных ОП с прогрессирующим течением неалкогольного происхождения; IV-я группа 21 больной ОП с прогрессирующим течением алкогольного происхождения. Тяжесть панкреатита определяли по комплексу клинических данных и сведений лабораторно-инструментального исследования. У 54 больных развитие заболевания было связано со злоупотреблением алкоголем, у 66 – с желчнокаменной болезнью (n=25) или с погрешностью в диете (n=39).

Медиана возраста обследованных пациентов составила 51 год, интерквартильный размах (Q1 - Q3) 25-75% 44 – 57 лет (мужчины – 52 года, ИКР – 48 -59 лет, женщины – 49 год, ИКР – 39-56 лет).

Диагноз устанавливался по клинико-функциональным данным в соответствии с международным консенсусом по диагностике и терапии острого панкреатита.

Для получения данных, которые приняты за условную норму, проведены лабораторные исследования 27 практически здоровых лиц возрастом от 25 до 65 лет.

Для оценки степени тяжести пациентов, генерализации воспалительного процесса и органной дисфункции протокол обследования больных включал общепризнанную диагностическую шкалу Multiple Organ Dysfunction Score (MODS), определение С-реактивного белка в плазме крови.

Пациентам в основной группе проводился комплекс консервативной терапии, включающий в себя мероприятия, направленные на: купирование болевого синдрома; подавления секреторной активности желудка; дезинтоксикационную терапию; коррекцию нарушений микроциркуляторного русла; антибиотикотерапию; нормализацию метаболических нарушений; восполнение белково-энергетического баланса.

Хирургическое лечение пациентов с ОП в I фазе заболевания даже с использованием малоинвазивных технологий выполняли по строгим медицинским показаниям решением консилиума. При наличии у больных выраженного болевого синдрома, быстро прогрессирующей желтухи, признаков билиарной гипертензии по данным ультразвукового исследования и отсутствие желчи в двенадцатиперстной кишке при эзофагогастродуоденоскопии, свидетельствовало о наличии вклиненного камня большого дуоденального сосочка. Такие пациенты в срочном порядке, то есть в течение 6-12 часов с момента госпитализации в клинику, нуждались в мероприятиях, направленных на восстановление пассажа желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку. У больных таких случаях нами выполнялись эндоскопическая папиллосфинктеротомия без введения контраста в протоки и извлекали камни из протоков (литоэкстракция).

Лапароскопические хирургические вмешательства у больных с ОП в I фазе заболевания выполняли по индивидуальному решению после полного клинико-лабораторного и инструментального обследования, при наличии положительных симптомов перитонита, при подтверждении с помощью ультразвукового исследования наличия жидкости в брюшной полости, и при необходимости дифференциальной диагностики ОП с другими заболеваниями органов брюшной полости.

Лапароскопическое вмешательство завершалось удалением перитонеального экссудата и дренированием брюшной полости. Наличие небольших острых жидкостных или некротических скоплениях в брюшной полости или в сальниковой сумке, при отсутствии выраженного болевого синдрома или при крайне тяжелом состоянии больного производилась прицельное их микродренирование с последующей заменой дренажа на более большой диаметр.

При относительно удовлетворительном состоянии больного, при отсутствии болевого синдрома, признаков сдавления соседних органов, механической желтухи, острой кишечной непроходимости, инфицирования и другие, оперативные вмешательства не проводились.

Наличие септических осложнений выявляли на основе критериев, предложенных Чикагской согласительной конференцией. Для дифференцировки мы придерживались следующих конкретных клинических понятий таких как синдром системной воспалительной ответной реакции.

Концентрацию С3, С5 компонентов комплемента и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Цитокин» (СПб, Россия), в соответствии с рекомендациями производителя.

Концентрацию провоспалительных интерлейкина-1-бета, интерлейкина-2, интерлейкина-6 (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6), противовоспалительного трансформирующего фактора роста-бета (TGFB), в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем для определения ИЛ и ТФР «Вектор-бест» (Новосибирск, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Забор крови проводили у пациентов во время обследования в день поступления. Затем эппендорфы с исследуемым материалом замораживались в морозильной камере и хранились при температуре минус 20°C до их определения.

Для определения содержания интерлейкин-2 в сыворотке исследуемых групп использовали методику трехстадийного «сэндвича» – это вариант трехфазного иммуноферментного анализа с

использованием моноклональных антител. На первом этапе исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Цитокин, имеющийся в образцах, связывается с иммобилизованными антителами. Затем при инкубации он вступает в реакцию с конъюгатом №1 (антитела к изученным цитокинам человека с биотином). На третьем этапе связавшийся конъюгат №1, состоящий из биотинилированных антител к данному цитокину, взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Число связавшегося конъюгата №2 определяют с использованием цветной реакции с внедрением субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Чем больше интенсивность окрашивания пропорциональна, тем больше количество имеющегося в образце.

Все полученные результаты подвергались измерению оптической плотности (интенсивности окрашивания) раствора в лунках на ИФА-анализаторе «КНВ ST-360 micro-plate reader» (Shanghai Kehua laboratory system CO., LTD) и на основании эталонных образцов с известной концентрацией рассчитывали концентрацию интерлейкинов в исследуемых образцах.

Молекулярно - генетические исследования проводились 120 исследованным лицам, 80 - практически здоровые женщины и мужчины, составившие контрольную группу. Все обследованные имели принадлежность к узбекской популяции.

Исследование производили с помощью диагностических наборов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР «SNP-экспресс» производства НПФ «Литех».

Для исследования полиморфизмов генов противовоспалительных цитокинов применялись наборы «Мутация интерлейкина-6» (ген-Ил-6 – полиморфизм-*C174G – rs1800795*).

Для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) брали ДНК с приблизительной концентрацией 0,1 мкг/мл, разбавленную деионизованной водой, и соответствующие праймеры с концентрацией 10 пмоль/мкл. Реакционная смесь и условия ПЦР следующие: деионизованная вода - 4,6 мкл; смесь dNTPs 10x: 2 mM dATP, 2 mM dTTP, 2 mM dGTP, 2 mM dCTP - 4 мкл; 10-кратный буфер для ПЦР (16,6 мкМ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 67 мМ Трис-НСl (pH=8,8)) – 4 мкл; MgCl<sub>2</sub>: 25мМ – 4 мкл (при необходимой концентрации 2,5 мМ) или 2,4 мкл (при необходимой концентрации 1.5 мМ); Taq-полимераза - 1,33 мкл; матричная ДНК – 4 мкл; праймер F(+) - 2,7 мкл; праймер R(-) - 2,7 мкл. Реакцию проводили в 35-40 мкл реакционной смеси.

Для типирования полиморфных вариантов изучаемых генов-кандидатов были использованы геномная ДНК, полученная из 5 мл венозной крови. В качестве ресурса для популяционных сравнений была использована база данных NCBI.

Для сравнения частот аллелей и генотипов между анализируемыми группами использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса или точный тест Фишера. Значение  $\chi^2$ , превышающее 3,0 (что соответствует  $p < 0,05$ ), рассматривается как показатель достоверной разницы между частотными характеристиками в сравниваемых группах.

Отношение шансов (OR/ОШ) определяли, как отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет. Для построения 95%-доверительных интервалов (ДИ) применялась модель бинарной логистической регрессии. Достоверность моделей оценивалась с помощью метода максимального правдоподобия. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Отношение шансов (OR) рассчитывали по соответствующей формуле.

## Результат и обсуждение

Первым этапом иммунологических исследований было изучение ключевых компонентов системы комплемента у пациентов с ОП. Полученные результаты отображены на табл.1.

C3 - белковая молекула комплемента, расположенная на перекрестке всех путей активации комплемента, является четвертым присоединяемым компонентом в последовательности реакций каскада комплемента. Компонент комплемента 3 (C3) играет центральную роль во всех трех путях активации системы комплемента. C3 расщепляется ферментом C3-конвертазой на два активированных фрагмента: C3a и C3b. Анафилатоксин C3a является вазоактивным пептидом и медиатором локальных воспалительных процессов. C3b фрагмент в комплексе с рецептором может связываться ковалентно с поверхностью патогенов, стимулируя фагоцитоз.

Таблица 1.

## Уровень сывороточных компонентов комплемента у обследованных пациентов с ОП

Показатель	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
<b>Контрольная группа, n=27</b>				
<b>C3</b>	8,33±0,36	8,12 [7,28; 9,78]	5,32	12,33
<b>C5</b>	12,31±0,54	12,70 [9,75; 15,05]	7,40	17,32
<b>I - группа, n=41</b>				
<b>C3</b>	7,02±0,29**	7,51 [5,41; 8,44]	3,52	9,94
<b>C5</b>	10,53±0,25**	10,80 [9,44; 11,84]	7,48	13,20
<b>II - группа, n=33</b>				
<b>C3</b>	7,12±0,42*	6,53 [4,91; 8,91]	3,04	10,88
<b>C5</b>	9,69±0,55**	9,96 [7,44; 11,63]	4,33	14,81
<b>III - группа, n=25</b>				
<b>C3</b>	5,92±0,29***	5,67 [4,77; 6,84]	3,51	9,23
<b>C5</b>	7,46±0,51***	6,59 [5,74; 8,58]	3,74	13,51
<b>IV - группа, n=21</b>				
<b>C3</b>	5,31±0,30***	5,33 [3,70; 6,31]	2,92	7,24
<b>C5</b>	6,99±0,24***	6,90 [6,31; 7,75]	5,20	8,91

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ). Me – медиана, Q1 (процентиль) – 25%, Q3 (процентиль) – 75%.

Анализ полученных результатов установил, что сывороточный уровень C3 компонента комплемента был значимо снижен во всех группах больных с ОП. Так, концентрация C3 в 1-ой группе пациентов с ОП неалкогольного происхождения с abortивным течением была понижена, и в среднем составила  $7,02 \pm 0,29$  пг/мл ( $P < 0,01$ ), во 2-ой группе больных с ОП алкогольного происхождения с abortивным течением  $7,12 \pm 0,42$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), в 3-ей группе пациентов с ОП неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением  $5,92 \pm 0,29$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), а в 4-ой группе пациентов с ОП алкогольного происхождения с прогрессирующим течением  $5,31 \pm 0,30$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), тогда как в группе контроля данный показатель составил  $8,33 \pm 0,36$  пг/мл.

Медиана (Me) содержания C3 компонента комплемента составила в 1-ой группе пациентов с ОП составила 7,51 с интерквартильным размахом (ИКР) (Q1 - Q3) 25-75% 5,41-8,44, во 2-ой группе с ОП Me – 6,53 с ИКР 4,91-8,91, в 3-ей группе Me – 5,67 с ИКР 5,77-6,84, в 4-ой группе Me – 5,33 с ИКР 3,70-6,31, против контроля Me- 8,12 с ИКР 7,28 - 9,78 (табл. 1.).

Компонент комплемента 5 человека (C5) является пятым компонентом системы комплемента. При активации комплемент C5 расщепляется C5-конвертазой на маленький C5a и более крупный C5b полипептиды. Сильный провоспалительный анафилатоксин C5a связывается с рецепторами C5aR и C5L2, вызывая острую воспалительную реакцию. К C5a-опосредованным ранним провоспалительным реакциям относят сепсис, системную красную волчанку и церебральную малярию. Более крупный C5b взаимодействует с компонентами комплемента C6, C7, C8 и C9, образуя мембраноатакующий комплекс C5b-9, который участвует в клеточной активации, апоптозе клеток и синтезе провоспалительных медиаторов.

Изучение сывороточного содержания C5 компонента комплемента, выявил достоверное снижение во всех группах больных с ОП. Было определено, что синтез C5 в 1-ой группе пациентов с ОП неалкогольного происхождения с abortивным течением был понижен, на 14,5% со средним значением  $10,53 \pm 0,25$  пг/мл ( $P < 0,01$ ), во 2-ой группе больных с ОП алкогольного происхождения с abortивным течением на 21,3% со средним показателем  $9,69 \pm 0,55$  пг/мл ( $P < 0,01$ ), в 3-ей группе пациентов с ОП неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением на 39,4% со средним значением  $7,46 \pm 0,51$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), а в 4-ой группе пациентов с ОП алкогольного происхождения с прогрессирующим течением на 43,1% и в среднем составил  $6,99 \pm 0,24$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), тогда как в группе контроля данный показатель составил  $12,31 \pm 0,54$  пг/мл.

Ме содержания С5 компонента комплемента в 1-ой группе пациентов с ОП составила 10,8 с ИКР 9,44-11,84, во 2-ой группе с ОП Ме –9,96 с ИКР 7,44-11,63, в 3-ей группе Ме – 6,59 с ИКР 5,74-8,58, в 4-ой группе Ме – 6,90 с ИКР 6,34-7,75, тогда как нормативные значения составили Ме -12,70 с ИКР 9,75- 15,05 (табл 1.).

Полученные результаты содержания С3 и С5 компонентов системы комплемента позволяют нам предположить, что для пациентов 1-ой и 2-ой групп пациентов с ОП снижение синтеза изученных белков может быть частью нормальной иммунной реакции, вслед за которой будет наблюдаться активация комплементарной системы или возможным компенсаторным механизмом на ОП и связано с защитой организма от воспаления и инфекции. Однако, для пациентов 3-ей и 4-ой групп снижение уровней С3 и С5 также может быть связано с осложнениями и может потребовать скорейшего хирургического вмешательства и контроля, так как снижение может быть связано с потерей белков через поврежденные сосуды, это может привести к временному снижению их концентрации в крови, а также разрушением эритроцитов, потому что в некоторых случаях, ОП может вызвать гемолиз, что также может привести к снижению уровня различных белков, включая компонентов комплемента.

Когда в организме возникает воспаление, комплементарная система и белки острой фазы (в том числе С-реактивный белок) могут совместно участвовать в борьбе с устранением воспалительных факторов. Это делает их важными компонентами врожденного иммунного ответа, в связи с чем, следующим этапом настоящего исследования было изучение сывороточного содержания С-реактивного белка у обследованных пациентов. Полученные результаты приведены в табл.2.

Таблица .2.

**Сывороточное содержание С-реактивного белка у обследованных пациентов с ОП**

Показатель	М±m, мл/л	Ме [Q1; Q3]	Min, мл/л	Max, мл/л
<b>Контрольная группа, n=27</b>				
<b>CRP</b>	3,58±0,22	3,70 [2,85; 4,43]	1,53	5,22
<b>I - группа, n=41</b>				
<b>CRP</b>	18,94±0,43***	18,71 [17,40; 20,73]	13,10	25,35
<b>II - группа, n=33</b>				
<b>CRP</b>	16,83±0,84***	17,10 [12,44; 21,75]	10,23	25,30
<b>III - группа, n=25</b>				
<b>CRP</b>	36,82±1,57***	37,33 [29,40; 41,22]	21,94	49,11
<b>IV - группа, n=21</b>				
<b>CRP</b>	30,73±1,59***	28,90 [27,32; 33,40]	20,90	51,22

*Примечание:* \* - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (\* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001). Ме – медиана, Q1(процентиль) –25%, Q3 (процентиль) – 75%.

С-реактивный белок (СРБ/CRP) – это гликопротеин, вырабатываемый печенью и относящийся к белкам острой фазы воспаления. Под действием провоспалительных цитокинов (IL-1, TNFα и в особенности IL-6) его синтез увеличивается уже через 6 часов, а концентрация в крови возрастает в 10-100 раз в течение 24-48 часов после начала воспаления.

Анализ полученных результатов, установил достоверно значимое повышение сывороточного уровня CRP во всех группах пациентов с ОП. Так, максимальное содержание этого белка острой фазы было установлено в 3-ей группе больных с ОП, которое превышало нормативные значения в 10,3 раза, и в среднем составило 36,82±1,57 мг/л (P<0,001), а также в 4-ой группе пациентов с ОП - в 8,6 раза со средним значением 30,73±1,59 мг/л (P<0,001), тогда

как в 1-ой группе больных это параметр был повышен в 5,3 раза, и в среднем составил  $18,94 \pm 0,43$  мг/л ( $P < 0,001$ ), во 2-ой группе в 4,7 раза со средним показателем  $16,83 \pm 0,84$  мг/л ( $P < 0,001$ ) против контрольных значений  $3,58 \pm 0,22$  мг/л.

Ме сывороточной концентрации CRP в 1-ой группе пациентов с ОП составила 18,71 с ИКР 17,40-20,73, во 2-ой группе с ОП Ме – 17,10 с ИКР 12,44-21,75, в 3-ей группе Ме – 37,33 с ИКР 29,40-41,22, в 4-ой группе Ме – 28,90 с ИКР 27,32-33,40, против контроля Ме – 3,70 и ИКР 2,85-4,43 (табл. 2.).

Согласно физиологическим механизмам, уровень CRP поднимается в ответ на воспаление, и чем более интенсивен воспалительный процесс, тем выше уровень CRP. Это обусловлено тем, что печень начинает синтезировать больше CRP в ответ на воспалительные цитокины, такие как IL-6. Полученные результаты, свидетельствуют о том, что повышенный уровень CRP в крови при ОП, различного генеза, особенно с прогрессирующим течением, свидетельствует о наличии воспалительного процесса и может указывать на более тяжелое состояние пациента, связанным с такими факторами, как гиперлипидемия (гепатозы органов), а также билиарными процессами (застой желчи, загиб или закупорка желчных протоков и др.).

Важно отметить, что помимо ОП, повышенный уровень CRP может быть связан с другими состояниями, включая инфекции, воспалительные заболевания или даже физиологическими стрессовыми реакциями, что объясняет повышенное содержание в 1-ой и во 2-ой группах.

В некоторых ситуациях, например, при воспалительных заболеваниях CRP и лактоферрин могут влиять на иммунную систему и воспалительные процессы, хотя и разными способами, они могут взаимодействовать в контексте общей реакции организма на воспаление и инфекцию, поэтому следующим этапом иммунологических исследований было определение сывороточного содержания лактоферрина у обследованных пациентов с ОП. Лактоферрин (lactoferrin) (Lac) — это белок, который играет важную роль в иммунной системе и имеет высокое иммунологическое значение. Оценка полученных данных, отображенные на рис. 4.4. выявила значимое повышение сывороточной концентрации Lac во всех группах пациентов с ОП. Так, максимальное содержание изученного белка было установлено в 3-ей группе больных с ОП, которое в среднем составило  $2640,70 \pm 39,09$  нг/мл ( $P < 0,001$ ), также как и в 4-ой группе пациентов с ОП  $2401,86 \pm 74,57$  нг/мл ( $P < 0,001$ ).

**Таблица 3.**

**Сывороточное содержание лактоферрина у обследованных пациентов с ОП**

Показатель	M±m, нг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, нг/мл	Max, нг/мл
<b>Контрольная группа, n=27</b>				
Lac	$936,36 \pm 31,20$	993,25 [803,72; 1049,82]	588,8	1195,3
<b>I - группа, n=41</b>				
Lac	$1612,54 \pm 61,39^*$	1857,40 [1047,20; 1900,4]	1001,4	1971,1
<b>II - группа, n=33</b>				
Lac	$1808,35 \pm 39,99^*$	1873,30 [1789,60; 1899,50]	907,3	1994,8
<b>III - группа, n=25</b>				
Lac	$2640,70 \pm 39,09^{***}$	2679,80 [2589,70; 2726,50]	1914,1	2887,5
<b>IV - группа, n=21</b>				
Lac	$2401,86 \pm 74,57^{***}$	2521,40 [2399,70; 2610,20]	1703,2	2746,1

*Примечание:* \* - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ). Me – медиана, Q1 (процентиль) – 25%, Q3 (процентиль) – 75%.

В 1-ой группе больных это параметр в среднем составил  $1612,54 \pm 61,39$  нг/мл ( $P < 0,001$ ), во 2-ой группе со средним показателем  $1808,35 \pm 39,99$  нг/мл ( $P < 0,001$ ) против контрольных значений  $936,36 \pm 31,20$  нг/мл.

Ме сывороточной концентрации Лас в 1-ой группе пациентов с ОП составила 1857,4 с ИКР 1001,4 – 1971,1, во 2-ой группе с ОП Ме –1873,3 с ИКР 907,3 - 1994,8, в 3-ей группе Ме – 2679,8 с ИКР 1914,1 – 2887,5, в 4-ой группе Ме – 2521,4 с ИКР 1703,2 – 2,746,1, против контроля Ме -993,25 с ИКР 803,72- 1049,82.

**Таблица 4.**

**Сывороточное содержание провоспалительных интерлейкинов у обследованных пациентов с ОП**

Показатель	M±m	Ме [Q1; Q3]	Min	Max
<b>Контрольная группа, n=27</b>				
<b>IL-1β</b>	17,10±0,91	17,10 [12,75; 21,51]	10,22	25,30
<b>IL-2</b>	12,27±0,44	11,57 [10,59; 14,32]	8,74	15,91
<b>IL-6</b>	8,11±0,42	7,82 [6,44; 9,45]	4,23	12,42
<b>I - группа, n=41</b>				
<b>IL-1β</b>	61,99±1,87***	63,50 [52,34; 71,90]	38,11	81,32
<b>IL-2</b>	10,74±0,36**	10,30 [8,90; 12,71]	6,70	15,70
<b>IL-6</b>	41,51±1,29***	44,15 [35,60; 49,37]	27,30	55,14
<b>II - группа, n=33</b>				
<b>IL-1β</b>	66,17±2,44***	67,10 [55,22; 77,20]	41,75	92,10
<b>IL-2</b>	9,16±0,39***	8,90 [7,60; 10,50]	5,11	13,90
<b>IL-6</b>	39,45±1,36***	39,20 [33,25; 47,21]	22,63	52,70
<b>III - группа, n=25</b>				
<b>IL-1β</b>	94,56±3,57***	98,25 [78,40; 106,14]	68,90	149,35
<b>IL-2</b>	5,64±0,33***	6,10 [3,70; 7,10]	2,80	8,10
<b>IL-6</b>	64,84±2,35***	65,11 [54,50; 77,15]	46,70	84,15
<b>IV - группа, n=21</b>				
<b>IL-1β</b>	85,86±2,73***	85,41 [78,31; 93,52]	63,58	107,31
<b>IL-2</b>	5,14±0,20***	5,30 [4,60; 6,10]	3,31	6,50
<b>IL-6</b>	65,41±2,66***	65,44 [54,55; 77,41]	46,77	84,16

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ). Ме – медиана, Q1 (процентиль) – 25%, Q3 (процентиль) – 75%.

Полученные результаты позволяют нам предположить, что снижение уровня Лас при ОП может иметь несколько причин: воспаление и повреждение ткани ПЖ, что может привести к нарушению нормальной функции органа и снижению синтеза Лас; мальабсорбции, так как при ОП лактоферрин, как белок, входящий в состав пищи, также может плохо усваиваться при нарушенной работе ПЖ; системная реакция на воспаление, так как, уровень лактоферрина может изменяться в ответ на системные иммунные реакции. Важно учитывать, что уровни

белков и других молекул в организме могут колебаться в ответ на различные факторы, и снижение лактоферрина может быть одним из проявлений ОП.

Таким образом, полученные результаты настоящего исследования выявили значительные и разнонаправленные изменения в гуморальном звене врожденного иммунного ответа у обследованных пациентов с ОП. Полученные данные свидетельствуют о том, что изменения врожденного иммунного ответа при ОП могут быть сложными и многофакторными. Они зависят от множества факторов, включая тяжесть заболевания, индивидуальные особенности пациента и наличие осложнений. Воспалительный процесс и установленные иммунологические изменения могут оказать влияние на клиническую картину пациента, а понимание этих изменений имеет значение для правильной диагностики и управления ОП.

ПЖ и окружающие ткани при ОП высвобождают различные цитокины и воспалительные медиаторы в ответ на повреждение и воспаление. В развитии ОП цитокины также играют важную роль, особенно в контексте воспалительной реакции, которая характеризуется этим состоянием.

Следующим этапом иммунологических исследований, стало определение цитокинового профиля больных с ОП различной этиологией и течением. Полученные результаты содержания провоспалительных цитокинов приведены в набл.4. Анализ концентрации IL-1 $\beta$  в сыворотке периферической крови установил достоверно значимые показатели во всех группах пациентов с ОП. Так, максимальные значения были выявлены в 3-ей и 4-ой группах, которые возрастали в среднем более чем в 5 раз, со средними показателями 94,56 $\pm$ 3,57 пг/мл (P<0,001) и 85,86 $\pm$ 2,73 пг/мл (P<0,001), тогда как в 1-ой и во 2-ой группах уровень IL-1 $\beta$  был повышен в 3,6 раза, со средним значением 61,99 $\pm$ 1,87 пг/мл (P<0,001) и 66,17 $\pm$ 2,44 пг/мл (P<0,001) соответственно, против контрольных значений 17,10 $\pm$ 0,91 пг/мл.

Ме сывороточной концентрации IL-1 $\beta$  в 1-ой группе пациентов с ОП составила 63,50 с ИКР 52,34 - 71,90, во 2-ой группе с ОП Ме –67,10 с ИКР 55,22 - 77,20, в 3-ей группе Ме – 98,25 с ИКР 78,40 - 106,14, в 4-ой группе Ме – 85,41 с ИКР 78,31 - 93,52 (табл. 4.).

Повышенные показатели в группах с прогрессирующим течением ОП позволяют нам предположить о запущенности патологического процесса, переходящим в агрессивную фазу, с вероятной органной недостаточностью. Следует учесть, что ОП с прогрессирующим течением сопровождается интенсивным воспалительным процессом и повреждением ткани ПЖ, а это может привести к активации иммунных клеток, таких как моноциты и макрофаги, которые вырабатывают IL-1 $\beta$  в ответ на воспаление. Также, не следует исключать, что в некоторых случаях ОП может сопровождаться микробиологической инвазией, оксидативным стрессом, что может стимулировать выработку IL-1 $\beta$ .

Определение IL-2 является наилучшим показателем активации Т-клеток в *in vitro* тестах. Установлено, что IL-2 и IFN $\gamma$  формируют эффекторные иммунологические механизмы, направленные на предотвращение пролиферации неотрансформированных клеток.

Анализ сывороточного содержания IL-2 у пациентов с ОП различным течением установил достоверно значимые показатели. Так, синтез IL-2 в 1-ой группе был снижен на 12,46% (P<0,01), во 2-ой группе на 25,34% (P<0,001), в 3-ей группе на 54% (P<0,001) и 4-ой группе пациентов с ОП на 58,1% (P<0,001) по сравнению с контрольными значениями (1-ая группа – 10,74 $\pm$ 0,36 пг/мл, 2-ая группа – 9,16 $\pm$ 0,39 пг/мл, 3-ья группа – 5,64 $\pm$ 0,33 пг/мл, 4-ая группа – 5,14 $\pm$ 0,20 пг/мл против контроля – 12,27 $\pm$ 0,44 пг/мл).

Согласно полученным данным, Ме сывороточной концентрации IL-2 в 1-ой группе пациентов с ОП составила 10,30 с ИКР 8,9 – 12,7, во 2-ой группе с ОП Ме –8,9 с ИКР 7,6 – 13,9, в 3-ей группе Ме – 6,1 с ИКР 3,7 – 7,1, в 4-ой группе Ме – 5,3 с ИКР 4,6 – 6,5, в отличие от контрольных показателей Ме – 11,57 с ИКР 10,5 -14,32 (табл. 4.4.).

Анализ результатов проведенных исследований показал, что уровень IL-6 в группах пациентов с ОП достоверно во много раз превысил значения контрольной группы. Так содержание IL-6 в 1-ой группе больных с ОП было повышено в 5,2 раза, со средним значением 41,51 $\pm$ 1,29 пг/мл (P<0,001), а во 2-ой группе в 4,9 раза, что в среднем составило 39,45 $\pm$ 1,36 пг/мл (P<0,001), в 3-ей группе пациентов ОП в 8 раз, со средним показателем 64,84 $\pm$ 2,35 пг/мл (P<0,001), а также в 4-ой группе больных с ОП в 8,1 раза, со средним значением 65,41 $\pm$ 2,66 пг/мл (P<0,001), тогда как контрольной группе данный показатель составил в среднем 8,12 $\pm$ 0,42 пг/мл.

Выявлено, что Ме сывороточного IL-6 обследованных пациентов в 1-ой группе пациентов с ОП составила 44,1 с ИКР 35,6 – 49,3, во 2-ой группе с ОП Ме – 39,2 с ИКР 33,2 – 47,2, в 3-ей группе Ме – 65,1 с ИКР 54,5 – 77,1, в 4-ой группе Ме – 65,4 с ИКР 54,5 – 77,4, в отличие от контрольных показателей Ме – 7,8 с ИКР 6,4 – 9,4 (табл. 4.4.).

IL-6 является ключевым цитокином, участвующим в раннем воспалении при ОП. Полученные результаты позволяют нам предположить, что у пациентов всех групп повышенный уровень сывороточного IL-6 свидетельствует о наличии сильнейшего воспалительного ответа, реакции на повреждение тканей поджелудочной железы и близлежащих органов, индукцию цитокинов в ответ на токсины и некроз тканей, системные эффекты и осложнения, сопутствующие состояния и индивидуальные факторы. Увеличение синтеза IL-6 при ОП имеет клиническое значение, так как IL-6 является важным медиатором воспаления и может способствовать развитию системных осложнений. Контроль уровня IL-6 и его мониторинг является важными аспектами управления острым панкреатитом.

TGF-β обладает разнообразными функциями в организме. При воздействии на иммунную систему преобладают ингибирующие эффекты. Он подавляет гемопоэз, синтез провоспалительных цитокинов и ответ лимфоцитов на IL-2, IL-4 и IL-7. Также TGF-β оказывает влияние на формирование цитотоксических NK- и Т-клеток.

В целом, TGF-β играет важную роль в регуляции различных процессов в организме, включая иммунную реакцию, ремоделирование тканей, заживление ран и анаболические процессы. Однако, его действие и регуляция могут быть сложными и зависят от контекста и типа клеток и тканей, с которыми он взаимодействует, поэтому следующим этапом иммунологических исследований было определение сывороточного уровня TGF-β в группах обследованных пациентов с ОП. Результаты приведены на табл.5.

**Таблица 5.**

**Сывороточное содержание трансформирующего фактора роста -бета у обследованных пациентов с ОП**

Показатель	М±m, пг/мл	Ме [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
<b>Контрольная группа, n=27</b>				
TGF-β	55,93±2,78	56,80 [43,35; 69,10]	31,44	79,80
<b>I - группа, n=41</b>				
TGF-β	178,68±5,10***	187,55 [144,31; 201,74]	112,50	237,51
<b>II - группа, n=33</b>				
TGF-β	206,40±4,39***	197,92 [187,90; 232,32]	164,22	248,65
<b>III - группа, n=25</b>				
TGF-β	233,01±9,89***	231,50 [188,63; 269,50]	174,51	317,63
<b>IV - группа, n=21</b>				
TGF-β	242,37±8,89***	230,11 [211,13; 272,13]	194,70	316,22

*Примечание:* \* - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ). Ме – медиана, Q1(процентиль) – 25%, Q3 (процентиль) – 75%.

Согласно проведенным иммунологическим исследованиям, все полученные показатели обследованных больных с ОП во всех группах достоверно значимо отличались сывороточном уровнем TGF-β, который во много раз превышал контрольные значения. Так экспрессия TGF-β в 1-ой группе больных с ОП было повышено в 3,2 раза, со средним значением 178,68±5,10 пг/мл ( $P < 0,001$ ), а во 2-ой группе в 3,7 раза со средним показателем 206,40±4,39 пг/мл ( $P < 0,001$ ), в 3-ей группе пациентов ОП в 4,2 раз, со средним показателем 233,01±9,89 пг/мл ( $P < 0,001$ ), также, как и в 4-ой группе больных с ОП в 4,3 раза, со средним значением

242,37±8,89 пг/мл ( $P<0,001$ ), против показателей контрольной группы, который в среднем составил 55,93±2,78 пг/мл.

Также было выявлено, что Me сывороточного TGF- $\beta$  обследованных пациентов в 1-ой группе пациентов с ОП составила 187,5 с ИКР 144,3 – 201,7, во 2-ой группе с ОП Me – 197,9 с ИКР 187,9 – 232,3, в 3-ей группе Me – 231,5 с ИКР 188,6 – 269,5, в 4-ой группе Me – 230,1 с ИКР 211,1 – 272,1, тогда как в контроле Me – 56,8 с ИКР 43,3 – 69,1 (табл. 5.).

Полученные результаты свидетельствуют о вероятной сложной и многогранной взаимосвязи между повышенным сывороточным уровнем TGF- $\beta$  и ОП неалкогольного происхождения с abortивным и с прогрессирующим течением. Такие взаимосвязи требуют дополнительных исследований и анализа, и они могут зависеть от множества факторов, включая индивидуальные характеристики пациентов, стадию заболевания и динамику его течения. Вот некоторые возможные аспекты этой взаимосвязи:

TGF- $\beta$  играет важную роль в регуляции воспалительных и репаративных процессов. В случае ОП, даже при abortивном течении, могут происходить воспаление и повреждение тканей поджелудочной железы. Повышенный уровень TGF- $\beta$  может быть частью попыток организма активировать механизмы репарации и заживления, также, как и может свидетельствовать о более интенсивном воспалительном ответе при ОП. При прогрессирующем течении связано с более сильным и продолжительным воспалением поджелудочной железы и окружающих тканей.

Повреждение тканей при ОП может привести к образованию фиброзных тканей. TGF- $\beta$  участвует в регуляции процессов фиброза, которые могут возникнуть в ходе заживления тканей. Прогрессирующий ОП сопровождается более выраженным образованием фиброзных тканей, что может привести к увеличению уровня TGF- $\beta$ . Также, TGF- $\beta$  может влиять на иммунные ответы в организме, иммунные изменения могут быть связаны с течением ОП, даже если он abortивный.

Таким образом, проведенные иммунологические исследования при ОП могут иметь важное значение для понимания патогенеза этого заболевания и его различных клинических проявлений. В зависимости от этиологии и течения ОП, изучение параметров иммунной системы могут помочь в таких аспектах, как оценка степени воспаления, степени и скорости иммунного ответа, определение риска осложнений, индивидуальный подход к лечению, мониторинг течения и прогноз болезни. Иммунологические исследования при ОП могут быть частью комплексного подхода к диагностике и управлению этим заболеванием. Они могут предоставить дополнительную информацию о состоянии пациента и помочь в принятии медицинских решений.

Генетические факторы, особенно связанные с цитокинами, играют важную роль в восприимчивости к повреждению поджелудочной железы, а также тяжести и развитию воспалительного процесса. Генетическое тестирование, вероятно, сыграет решающую роль в ранней диагностике, прогнозе клинического течения ОП и будет способствовать своевременной адекватной интенсивной терапии.

Согласно поставленным задачам, первым этапом молекулярно-генетических исследований было изучение распределения аллелей и генотипов по равновесию Харди-Вайнберга (РХВ), которое позволяет оценить популяционный риск генетически обусловленных заболеваний, поскольку каждая популяция обладает собственным аллелофондом и, соответственно, разными частотами неблагоприятных аллелей. Расчет результатов отклонения ожидаемой и наблюдаемой частот полиморфизма *rs1800795* в гене *IL6* (-174G/C) в основной и контрольной группах приведен на табл.6.

В таблице .6. представлены результаты расчета Харди-Вайнбергом (РХВ) отклонения ожидаемой и наблюдаемой частот полиморфизма *rs1800795* в гене *IL6* (-174G/C) в основной и контрольной группах. Согласно полученным данным, изученный полиморфизм в нашей выборке пациентов с ОП представлен обоими аллельными вариантами, причем наблюдаемое распределение вариантных генотипов в изучаемых группах соответствовало ожидаемому, то есть они находились в РХВ относительном равновесии.

Так, частота генотипов G/G в основной группе и группе контроля соответствовала РХВ, тогда как частота встречаемости генотипов G/C и C/C в основной группе не соответствовала наблюдаемой и ожидаемой РХВ, а в группе контроля не наблюдались отклонения РХВ.

Следует отметить, что частота диких аллелей G и минорных аллелей C составила 0,72 и 0,28 в группе пациентов с ОП против 0,59 и 0,41 в контрольной группе соответственно, что является отклонением PХВ (табл.6.).

Далее, нами проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма *rs1800795* в гене *IL6* (-174G/C) в основной и контрольной группах. Полученные результаты отображены в табл.4.7, ниже.

**Таблица 6.**

**Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов по PХВ (полиморфизм *rs1800795* в гене *IL6* (-174G/C))**

Основная группа					
Аллели	Частота аллелей				
G	0,72				
C	0,28				
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	p	df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			
G/G	0,54	0,51	0,18		
G/C	0,35	0,41	0,93		
C/C	0,11	0,08	1,18		
<b>Всего</b>	1	1	2,29	0,013	1
Контрольная группа					
Аллели	Частота аллелей				
G	0,59				
C	0,41				
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	p	df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			
G/G	0,35	0,35	0		
G/C	0,49	0,48	0		
C/C	0,16	0,17	0		
<b>Всего</b>	1	1	0,01	0,088	1

**Таблица 7.**

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма *rs1800795* в гене *IL6* в группах пациентов и контроля**

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		C		G/G		G/C		C/C	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основн. группа (n =120)	172	71,67	68	28,33	65	54,17	42	35	13	10,83
2	Контр. группа (n = 80)	94	58,75	66	41,25	28	35	39	48,75	13	16,25

Анализ частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма *rs1800795* в гене *IL6* в группах пациентов с ОП и контроля выявил, что в общей группе пациентов с ОП основной процент приходился на дикую аллель G и генотип G/G. Также было установлено, что частота мутантного аллеля C и генотипа C/C превалировала в группе контроля (табл.7.)

Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма -174G/C гена *IL6*, приведенный в табл. 4.8., среди лиц контрольной группы установил, что частота встречаемости аллеля C составила 41,2%, тогда как частота данной аллели в группе пациентов с ОП составила 28,3%, в

то время как аллели G у лиц контрольной группы составила – 58,8%, а в основной группе – 71,7% ( $\chi^2=7,2$ ;  $p=0,01$ ).

Оценка распределение генотипов изученного полиморфизма установила, что частота встречаемости гомозиготного мутантного генотипа C/C (контроль – 16,2%/13, с ОП – 10,8%/13) достоверно значимых различий между пациентами и здоровым контролем отмечено не было ( $\chi^2=1,2$ ;  $p=0,30$ ). По результатам расчета OR выявлено, что носительство аллеля C (OR=0,6) и генотипа C/C (OR=0,6) обуславливает протективный эффект в отношении болезни (табл.8).

**Таблица 8.**

**Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма *rs1800795* в гене *IL6* в группах пациентов с ОП**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		$\chi^2$	p	OR	95%CI
	ОП	КГ				
<b>G</b>	71,7% (172)	58,8% (94)	7,2	0,01	1,8	1,17 – 2,7
<b>C</b>	28,3% (68)	41,3% (66)	7,2	0,01	0,6	0,37 - 0,86
<b>G/G</b>	54,2% (65)	35,0% (28)	7,1	0,01	2,2	1,23 - 3,91
<b>G/C</b>	35,0% (42)	48,8% (39)	3,8	0,10	0,6	0,32 - 1,01
<b>C/C</b>	10,8 (13)	16,3% (13)	1,2	0,30	0,6	0,28 - 1,42

Также было установлено, что частота гетерозиготного генотипа G/C преобладала в группе контроля, и что в общем количестве составила 48,8% (39), тогда как в группе пациентов с ОП составила 35% (42) ( $\chi^2=3,8$ ;  $p=0,10$ ). В свою очередь для генотипа G/C выявлена значимая отрицательная ассоциация с показателями относительного риска 0,6 и с высоким уровнем достоверности по Пирсону ( $\chi^2=3,8$ ), что говорит о его протекторном вкладе в данной выборке (табл.8).

Важно отметить, что наибольший процент пациентов с гомозиготным генотипом G/G, был зафиксирован в основной группе – 54,2% (65), а в контрольной группе – 35% (28) случаев соответственно ( $\chi^2=7,1$ ;  $p=0,01$ ). Также по результатам расчета OR выявлено, что носительство аллеля G (OR=1,8) и генотипа G/G (OR=2,2) предрасполагает к развитию ОП (табл.8).

Полученные нами результаты анализа полиморфизма полиморфизма *rs1800795* в гене *IL6* (-174G/C) в группе пациентов с ОП позволяют предположить о генетических основах формирования ОП. При наличии дикого генотипа G/G наблюдается развитие ОП, т.е. данный полиморфизм является генетическим маркером риска, тогда как генотип G/C и C/C проявляет протективную функцию.

Таким образом, мы можем сделать вывод о несомненном вкладе исследуемых полиморфизмов в развитии исследуемой патологии. В настоящем исследовании оценена функциональная значимость полиморфизма *rs1800795* в гене *IL6* (-174G/C) при ОП у лиц узбекской популяции. При анализе частоты полиморфизма *rs1800795* (-174G/C) в промоторной зоне гена *IL6* установлено, что носители генотипа G/G определенно доминировали у пациентов с высокой активностью воспалительного процесса: это свидетельствует о влиянии носительства аллеля G на обострение активности воспалительного процесса в ПЖ у больных с ОП. В отличие от носительства генотипов G/C и C/C полиморфизма *rs1800795* (-174G/C) гена *IL6* чаще встречались у больных с минимальной и умеренной степенью воспалительного процесса.

### Выводы

1. Иммунологические исследования при остром панкреатите имеют важное значение для понимания патогенеза этого заболевания, они могут помочь в таких аспектах, как оценка степени воспаления, степени и скорости иммунного ответа, определение риска осложнений, индивидуальный подход к лечению, мониторингу течения и прогнозу болезни.

2. Оценка функциональной значимости полиморфизма *rs1800795* в гене *IL6* (-174G/C) при ОП у лиц узбекской популяции показало, что носители генотипа G/G определенно доминировали у пациентов с высокой активностью воспалительного процесса.
3. Генетические факторы, особенно связанные с цитокинами, играют важную роль в восприимчивости к повреждению поджелудочной железы, а также тяжести и развитию воспалительного процесса.
4. Генетическое тестирование, вероятно, сыграет решающую роль в ранней диагностике, прогнозе клинического течения острого панкреатита и будет способствовать своевременной адекватной интенсивной терапии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Белик, Б.М. Внутривнутрибрюшная гипертензия и синдром кишечной недостаточности как предикторы развития ранних органных дисфункций и инфекционных осложнений при панкреонекрозе / Б.М. Белик, Г.М. Чиркинян, Р.Ш. Тенчурин, Д.В. Мареев, М.А. Осканян, И.В. Дударев, А.Р. Дадаян, А.И. Маслов // *Инфекции в хирургии*. 2018;16(1-2):46-47.
2. Богданов С.Н. Вопросы классификации острого панкреатита: точка зрения практического хирурга / С.Н. Богданов, А.С. Мухин, В.Н. Волошин, Л.А. Отдельнов // *Пермский медицинский журнал*. 2020;37(1):102-110.
3. Ризаев, К.С. Оптимизация диагностики и лечения острого панкреатита / К.С. Ризаев, Б.К. Алтиев, Ш.Э. Баймурадов // *Материалы XXIV международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ "Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии"*. – Санкт-Петербург: Б.и., 2017;73-74.
4. Мусоев Т.Я., Хамдамов Б.З., Хакимбоева К.А., Усмонова Н.У. Непосредственные результаты комплексного традиционного лечения больных панкреонекрозом, осложнённого сепсисом. // *Биология ва тиббиёт муаммолари*. 2023;3(144):150-160.
5. Мусоев Тохир, Хамдамов Бахтиёр, Хамдамов Алишержон. Анализ результатов комплексного лечения больных панкреонекрозом, осложнённого сепсисом. // *Журнал Медицина и инновации июнь*, 2023;2(10):217-235.
6. Мусоев Т.Я., Хамдамов Б.З., Ганиев А.А., Хакимбоева К.А. Роль и место лабораторных показателей в диагностике острого панкреатита. // *Биология ва тиббиёт муаммолари*. 2022;3(136):59-63.
7. Мусоев Т.Я., Хайдаров Ф.Н., Хамдамов Б.З., Хамдамов А.Б. Экспериментальное моделирование панкреонекроза, осложнённого сепсисом. // *Тиббиётда янги кун*. - Бухара, 2023;5(55):433-438.
8. Хамдамов Б.З., Мусоев Т.Я., Хайдаров Ф.Н., Хамдамов И.Б., Сравнительная клинко-лабораторная характеристика экспериментальной модели панкреонекроза, осложненного сепсисом // *International Conference modern medicine: Innovations and current approaches*. Baku, Azerbaijan 2022;174-175.
9. Хамдамов Б.З., Мусоев Т.Я., Хайдаров Ф.Н., Хамдамов И.Б., Разработка экспериментальной модели панкреонекроза, осложнённого сепсисом // *International Conference modern medicine: Innovations and current approaches*. Baku, Azerbaijan 2022;184-186.
10. Мусоев Т.Я. Эффективность результатов комплексного лечения больных панкреонекрозом, осложненного сепсисом // “Илм - фан ва инновацион ютуқларни ривожлантиришининг долзарб муаммолари” мавзусидаги республика 11-сон илмий амалий конференцияси материаллари тўплами, 20 август 2023;76-80.
11. Мусоев Т.Я. Новая экспериментальная модель панкреонекроза, осложненного сепсисом // *International scientific and practical conference on “Problems of Modern Surgery” Materials*, October 6, 2023;224-225.
12. Мусоев Т.Я., Хайдаров Ф.Н., Хамдамов Б.З. Характеристика течения экспериментальной модели панкреонекроза, осложненного сепсисом // *International scientific and practical conference on “Problems of Modern Surgery” Materials*, October 6, Andijan. 2023;228-229.

13. Мусоев Т.Я., Аюбов Б.М. Комплексное лечение острого деструктивного панкреатита с применением малоинвазивных технологий // Материалы XVIII Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи при политравмах и острой сердечно-сосудистой патологии», 12 октября, Бухара 2023;135-136.
14. Мусоев Т.Я., Аюбов Б.М. Современные подходы к хирургическому лечению панкреонекроза // Материалы XVIII Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи при политравмах и острой сердечно-сосудистой патологии», 12 октября Бухара. 2023;136-137.
15. A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period / Y. Zhu, X. Pan, H. Zeng, W. He, L. Xia, P. Liu, Y. Zhu, Y. Chen, N. Lv // *Pancreas*. 2017;46(4):504-509.
16. Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults: A Systematic Review / M.Y. Di, H. Liu, Z.Y. Yang, P.A. Bonis, J.L. Tang, J. Lau // *Ann Intern Med*. 2016;165(7):482-490.
17. Khamdamov B.Z., Musoyev T.Ya., Khaydarov F.N. New Experimental Model of Pankreonecrosis Complicated with Sepsis // *Journal of Education & Scientific Medicine*. – Toshkent, 2023;1(1):22-27.
18. Musoyev T.Ya. Comparative Clinical and Laboratory Characteristics of the Course of the Experimental Model of Pankreonecrosis Complicated with Sepsis // *Journal of Education & Scientific Medicine*. – Toshkent, 2023;1(2):7-14.
19. Khamdamov B.Z., Musoyev T.Ya., Khaydarov F.N., Ganiyev A.A. Morphological and Morphometric Characteristics of the Pancreas in the Dynamics of the Development of the Experimental Model of Pancreatic Necrosis Complicated by Sepsis // *Journal of Education & Scientific Medicine*. – Toshkent, 2023;2(1):10-19.
20. Khamdamov B.Z., Musoyev T.Ya., Khaydarov F.N., Ganiyev A.A. Immediate and Long-Term Results of Complex Traditional Treatment of Patients with Pancreatic Necrosis Complicated by Sepsis // *Journal of Education Scientific Medicine*. – Toshkent, 2023;2(2):51-64.
21. Khamdamov B.Z., Musoyev T.Ya., Khaydarov F.N., Ganiyev A.A., Boboyev K.Kh., Abdurakhmanov F.M., Korikhonov D.N., Khamdamov Sh.A., Bobokulova Sh.A. About the Complexity and Mortality Among Patients with Pancreatic Necrosis // *Journal of Education Scientific Medicine*. – Toshkent, 2023;3(1):20-31.
22. Khamdamov B.Z., Musoyev T.Ya., Khamdamov I.B. Development of a new Experimental Model of Pancreatic Necrosis Complicated by Sepsis // *Eur.Chem.Bull*. 2023;12(Special Issue 4):7688-7695.
23. Musoyev Tokhir Yakhoevich Analysis of the results of comprehensive treatment of patients with pancreonecrosis complicated with sepsis // *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences*. – USA, 2023;1(7):36-47. ISSN (E): 2993-2149.
24. Tokhir Musoev Analysis of the Results of Complex Treatment of Patients with Pancronecrosis Complicated with Sepsis // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2023;13(10):1409-1416. doi: 10.5923/j.ajmms.20231310.11.
25. Musoyev T.Ya., Khaydarov F.N., Khamdamov B.Z., Khamdamov A.B. Modeling of Pancronecrosis Complicated with Sepsis // *International Conference on Advance Research in Humanities Sciences and Education Turkey*, Conference June 15<sup>th</sup> 2023.

**Поступила 20.11.2023**