

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-1-56-63>

Ассоциация между полиморфизмом гена гемоксигеназы-1 (HMOX1) и хроническим панкреатитом

Алиева Г.Р.^{1*}, Муслимов Г.Ф.¹, Байрамов Б.И.², Зейналов Н.Д.¹, Бехбудов В.В.¹¹ Научный центр хирургии им. акад. М.А. Топчибашева; AZ1122, Баку, ул. А.М. Шарифзаде, д. 196, Азербайджан² Институт генетических ресурсов Национальной академии наук Азербайджана; AZ1106, Баку, проспект Азадлыг, д. 155, Азербайджан

Цель. Выявление ассоциации полиморфизма rs2071746 гена *HMOX1* с хроническим панкреатитом (ХП) в азербайджанской популяции.

Материал и методы. Изучили 70 пациентов с различными видами ХП с 2014 по 2019 г. и 90 практически здоровых добровольцев — 55 употребляющих алкоголь как минимум 3–4 раза в неделю в средней дозе >80 г/л в день и 35 не употребляющих алкоголь. Образцы венозной крови, взятые у пациентов и у лиц контрольной группы, после проведения экстракции ДНК подвергли полимеразной цепной реакции — полиморфизму длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ).

Результаты. Аллель А в гомозиготной форме (генотип А/А) чаще наблюдали у больных ХП (42,9%), чем в контрольной группе (16,6%). Таким образом, аллель А в гомозиготной форме (генотип А/А) можно считать ассоциированным с развитием ХП (OR = 3,75; 95% CI 1,81–7,77; $p = 0,000$). Также была обнаружена статистическая корреляция аллеля А полиморфизма –495 А>Т (rs2071746) с повышенным риском заболевания (OR = 1,73; 95% CI 1,09–2,74; $p = 0,02$). Аллель А в гетерозиготной форме (генотип А/Т; OR = 0,27; 95% CI 0,13–0,56) и аллель Т полиморфизма (OR = 0,53; 95% CI 0,32–0,89) –495 А>Т (rs2071746) *HMOX1* уменьшали риск развития алкогольного ХП ($p = 0,000$ и $p = 0,017$).

Заключение. Обнаружение генетической ассоциации с различными видами ХП станет толчком к изучению *HMOX1*, индукции в лекарства или применению гена в клинических условиях.

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, генетические факторы, полиморфизм, *HMOX1*

Ссылка для цитирования: Алиева Г.Р., Муслимов Г.Ф., Байрамов Б.И., Зейналов Н.Д., Бехбудов В.В. Ассоциация между полиморфизмом гена гемоксигеназы-1 (*HMOX1*) и хроническим панкреатитом. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022; 27 (1): 56–63. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-1-56-63>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association between heme oxygenase-1 (*HMOX1*) gene polymorphism and chronic pancreatitis

Aliyeva G.R.^{1*}, Muslumov G.F.¹, Bayramov B.I.², Zeynalov N.D.², Behbudov V.V.¹¹ Scientific Center of Surgery Named After Acad. M.A. Topchibashov; AZ1122 Sharifzadeh str., 196, Baku, Azerbaijan² Azerbaijan National Academy of Sciences, Genetic Resources Institute; AZ1106 Azadlig pr., 155, Baku, Azerbaijan

Aim: To investigate the association of the heme oxygenase-1 (*HMOX1*) gene polymorphism rs2071746 and chronic pancreatitis in the Azerbaijani population.

Methods: From a period of 2014–2019, 70 patients with different types of chronic pancreatitis and 90 apparently healthy volunteers were observed. Of them, 55 subjects were consuming alcohol at least 3–4 times a week, with an average daily dose of >80 g/L, and 35 subjects were not consuming alcohol. The venous blood samples were collected from the control subjects and patients with pancreatitis; DNA was extracted and analyzed by polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism.

Results: The A allele in the homozygous form (A/A genotype) was found to be more common in patients with chronic pancreatitis (42.9%) than in the control group (16.6%). Thus, the A allele in the homozygous form (A/A genotype) may be associated with the development of chronic pancreatitis (odds ratio [OR] = 3.75; 95% confidence interval [CI] 1.81–7.77; $p = 0.000$). Furthermore, a statistical correlation between the A allele of the 495 A>T polymorphism

(rs2071746) and an increased risk of the disease was observed. ($p = 0.02$, OR = 1.73; 95% CI 1.09–2.74). The heterozygous form of the A allele (A/T genotype; OR = 0.27; 95% CI = 0.13–0.56) and the T allele of the *HMOX1*–495 A>T (rs2071746) polymorphism (OR = 0.53; 95% CI 0.32–0.89) reduced the risk of developing chronic alcoholic pancreatitis ($p = 0.000$ and $p = 0.017$, respectively).

Conclusion: The identification of genetic association of the various types of chronic pancreatitis will encourage further research on *HMOX1*, drug development, or the use of hemin in clinical practice.

Keywords: *pancreas, chronic pancreatitis, genetic factors, polymorphism, HMOX1*

For citation: Aliyeva G.R., Muslumov G.F., Bayramov B.I., Zeynalov N.D., Behbudov V.V. Association between heme oxygenase-1 (*HMOX1*) gene polymorphism and chronic pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2022; 27 (1): 56–63. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-1-56-63>.

The authors declare no conflict of interests.

● Введение

Хронический панкреатит (ХП) характеризуется хроническим прогрессирующим воспалением и рубцеванием, а также необратимыми повреждениями поджелудочной железы (ПЖ), приводящими к потере ее экзокринной и эндокринной функций. Впервые в литературе он был описан в 1788 г. Т. Cawley. В обзоре, опубликованном в 1995 г., авторы отмечают, что, несмотря на “тысячи отчетов об этом заболевании, оно все еще остается загадочным процессом с неопределенным патогенезом, непредсказуемым клиническим течением и неопределенным лечением” [1]. После этой знаменательной публикации были достигнуты значительные успехи в понимании патогенеза и патофизиологии ХП, но проблема ХП все еще остается актуальной с точки зрения ранней диагностики и патогенетического и симптоматического лечения [2–6].

Статистические исследования последних десятилетий свидетельствуют о явном увеличении числа больных ХП во всех странах мира. Заболевание чаще всего выявляют у людей 40–60 лет [2]. По данным многих авторов, распространенность ХП среди населения различных стран варьирует от 0,2 до 0,68%, а среди больных гастроэнтерологического профиля достигает 6–9% [2, 4, 7]. Ежегодно ХП регистрируют у 8,2–10 человек на 100 тыс. населения [5]. Заболеваемость ХП в России составляет 27,4–50 на 100 тыс. взрослого населения и 9–25 на 100 тыс. детей [7].

Одним из дискуссионных вопросов являются факторы риска ХП. Согласно классификации TIGAR-O этиологические факторы риска ХП делят на токсико-метаболические (Т), идиопатические (И), генетические (Г), аутоиммунные (А), рецидивирующие (Р) и обструктивные (О; тяжелые, ассоциированные с острым панкреатитом) [8]. В последние годы все чаще обсуждают роль генетических факторов в развитии ХП, в частности алкогольного ХП [9–10], поскольку была доказана связь нескольких вариаций генов *PRSS1*, *PRSS2*, *SPINK1*, *CTRC*, *CASR* и *CFTR* с ХП [10–15]. Коллективом авторов было установлено, что в популяции г. Красно-

ярска наличие мутации гена глутатион-S-трансферазы *GSTM1* в условиях алкогольной агрессии стало причиной острого панкреатита у 51% пациентов, а у 50 и 41,6% больных с “нулевыми” генотипами *GSTM1* и *GSTT1* после приема алкоголя сформировался деструктивный панкреатит [16].

Более 20 лет назад впервые в литературе был описан дефицит гемоксигеназы *HMOX1* человека, и детальный анализ первого наблюдения дефицита *HMOX1* указал на его участие в защите многих тканей и органов от окислительного стресса и чрезмерных воспалительных реакций [17]. На животных моделях экспериментально созданного панкреатита было доказано, что экспрессия *HMOX1* активируется в островковых и ацинарных клетках ПЖ и, как монооксид углерода (СО), имеет защитные свойства [18–20]. Также было доказано, что индукция *HMOX1* улучшает результаты лечения после трансплантации ПЖ, устраняя нарушения микроциркуляции после ишемии и реперфузии [21, 22].

Известно, что важный этап развития ХП — это фиброзное ремоделирование паренхимы ПЖ с решающей ролью звездчатых клеток органа (PSC) [23]. Следует отметить, что пролиферация PSC ингибируется СО, а эндогенный СО в основном образуется при распаде гема микросомальными *HMOX* [20]. Таким образом, разумно предполагать, что экспрессия и разный полиморфизм *HMOX1* могут сыграть важную роль в патогенезе ХП. Целью исследования было определение связи между полиморфизмом *HMOX1* и ХП.

● Материал и методы

Объекты исследования и сбор данных. Материалом исследования были 70 пациентов 23–80 лет популяции Азербайджана. У 51 пациента был ХП алкогольного генеза, у 19 — неалкогольного. Больные находились на стационарном и амбулаторном лечении в 2014–2019 гг. в Научном центре хирургии им. академика М.А. Топчибашева. В контрольную группу практически здоровых вошли 90 добровольцев 30–84 лет азербайджанской популяции: 55 употребляющих алкоголь

Таблица 1. Характеристика основной и контрольной групп**Table 1.** Characteristics of the experimental and control groups

Параметр	Число наблюдений, абс. (%)	
	основная группа	контрольная группа
Всего	70	90
Мужчин	54 (77,1)	75 (83,3)
Женщин	16 (22,9)	15 (16,7)
≤60 лет	61 (87,1)	79 (87,8)
>60 лет	9 (12,9)	11 (12,2)
Регулярное употребление алкоголя	51 (72,9)	55 (61,1)
Алкоголь не употребляют	19 (27,1)	35 (38,9)
ХП в семье	34 (48,6)	7 (7,8)
ХП в семье нет	36 (51,4)	83 (92,2)
Желчнокаменная болезнь	22 (31,4)	18 (20)
Желчнокаменной болезни нет	48 (68,6)	72 (80)
Оперированы на органах живота	52 (74,3)	11 (12,2)
Операций на органах живота не было	18 (25,7)	79 (87,8)

минимум 3–4 раза в неделю в средней дозе >80 г/л в день и 35 не употребляющих алкоголь (табл. 1). Изучили ДНК крови пациентов с ХП и здоровых лиц контрольной группы. Все пациенты и добровольцы дали письменное согласие на проведение исследования.

ХП был диагностирован и классифицирован в соответствии с классификацией TIGAR-O [8]. Верификация диагноза ХП была основана на следующих выводах: рецидивирующий панкреатит или повторяющаяся опоясывающая абдоминальная боль в анамнезе, биохимические анализы, изменения в ПЖ или протоке ПЖ при КТ, МРТ и УЗИ [24–27]. Алкогольный ХП был верифицирован согласно международному консенсусу на основании типичного анамнеза, порогового значения употребления алкоголя (≥80 г алкоголя в течение нескольких лет у мужчин и реже – у женщин) и морфологических признаков ХП [24, 25].

Экстракция и хранение ДНК. Образцы венозной крови, взятые у пациентов и у лиц контрольной группы, были собраны в специальные пробирки с EDTA-Na и хранились при температуре –20 °С до экстракции ДНК. Геномную ДНК получали с помощью набора Sacace™ DNA/RNA Prep (Sacace Biotechnologies Srl, Como, Italy) в соответствии с инструкциями. Концентрация и качество материала были проверены с помощью NanoDrop 2000/2000c UV-Vis Spectrophotometer. Очищенную геномную ДНК хранили в буфере TE (5 mM Tris–HCl, 0,1 mM ЭДТА, pH 8,5) при –20 °С до использования.

Генотипирование. Для определения генотипов применяли ПЦР – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). ПЦР проводили в общем объеме 25 µl в следующем составе: 2 µl геномной ДНК, 2,5 µl 10x реакционный буфер (10 mM Tris–HCl pH 8,0, 50 mM KCl), 2,5 µl MgCl₂, 0,5 µl 10 mM смесь dNTP, 0,5 µl 100 µM

праймера и 0,3 µl 5 U/µl фермента Taq полимеразы. Нуклеотидная последовательность специфических праймеров, используемых для амплификации гена *HMOX1*, имела следующие формы F: TTGCTAAGTTCCTGATGTTGCCCA CCAGGCC, R: TTGGGACTTGATGCACCCCA GGCGTCCC. Условия термоциклирования: этап начальной денатурации 5 мин при 95 °С, 35 циклов при 95 °С в течение 30 мин, 1 мин – при 66 °С, 2 мин – при 72 °С. Последний этап удлинения проводили в течение 5 мин при 72 °С. Полученные продукты ПЦР обрабатывали с использованием фермента рестрикции *StuI* (NEB, New England Biolabs, инкубация при 37 °С). После пятиминутной инкубации продукты ПЦР загружали на 3% агарозный гель. После электрофореза результаты были отражены на аппарате УФ-света (Biorad). В результате обрезки фрагментов ДНК ферментом рестрикции AA составляла 102 н.п., AT – 102, 73 и 29 н.п., aTT – 73 и 29 н.п. (рис. 1).

Секвенирование ДНК по Sanger. Для подтверждения генотипа пациентов, генотипированных ранее методом ПЦР-ПДРФ, проводили секвенирование ДНК по Sanger. Области, содержащие полиморфизм, анализировали прямым секвенированием. После анализа, выполненного с помощью капиллярного электрофореза ABI 3500 (Applied Biosystems), он был оценен с помощью записи анализа Seqscape, версия 2.7 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA; рис. 2).

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения SPSS 17.0. Для сравнения распределения демографических переменных и выбранных факторов риска между пациентами и контрольной группой применяли критерий χ^2 . Анализ χ^2 также применяли для проверки значимости различий между распределениями генотипов и аллелей у пациентов с ХП и контрольной группой. Связь между статусом

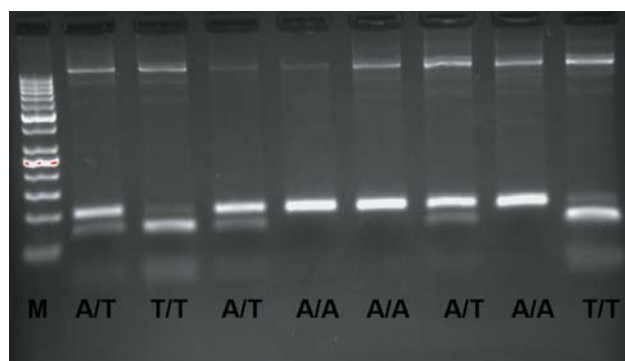


Рис. 1. Генотипы полиморфизма *HMOX1*, определенные с помощью ПЦР-ПДРФ, подвергнутые анализу электрофорезом в 3% агарозном геле и просмотренные в УФ-свете. Дорожка М — маркер молекулярной массы GeneRuler™ 100 п.н.; А/А — гомозиготный генотип, А/Т — гетерозиготный генотип, Т/Т — мутантный генотип.

Fig. 1. *HMOX1* polymorphism genotypes as determined by polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism, analyzed by 3% agarose gel electrophoresis, and viewed under UV light. Lane M is a GeneRuler™ 100-bp DNA ladder; A/A : homozygous genotype, A/T : heterozygous genotype, T/T : mutant genotype.

HMOX1 NM_002133.2:c.-495A>T
(rs2071746)

gctAttgctctgagcagcgctgcctccagcttcttgaa

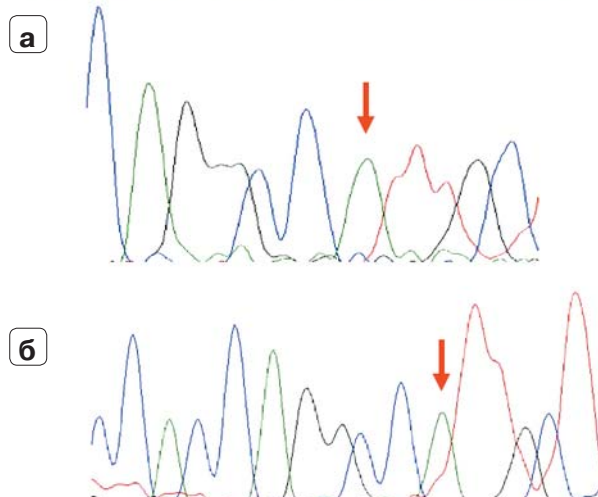


Рис. 2. Выявление аллельного полиморфизма секвенированием ДНК по Сэнгеру: а — нормальный аллель; б — гетерозиготный аллель.

Fig. 2. Detection of allelic polymorphism by Sanger DNA sequencing: а — normal allele; б — heterozygous allele.

“случай—контроль” и каждым полиморфизмом, измеренная отношением шансов (OR) и соответствующим 95% доверительным интервалом (CI), была оценена с использованием модели безусловной множественной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

Исследование направлено на изучение связи полиморфизма гена *HMOX1* с разными видами ХП, в основном ХП алкогольного генеза. Количественное распределение генотипов и аллелей полиморфизма –495 А>Т (rs2071746) *HMOX1* у пациентов с ХП и контрольной группы суммировано в табл. 2. Аллель А в гомозиготной форме (генотип А/А) чаще наблюдали у пациентов с ХП (42,9%), чем в контрольной группе (16,6%). Таким образом, аллель А в гомозиготной форме

(генотип А/А) можно считать ассоциированным с развитием ХП (OR = 3,75; 95% CI 1,81–7,77; $p = 0,000$). Кроме того, аллель А в гетерозиготной форме (А/Т) превалировал в контрольной группе (76,7% в сравнении с 50%). Этот генотип уменьшал риск развития ХП (OR = 0,30; 95% CI 0,16–0,60; $p = 0,000$). Также была обнаружена статистическая корреляция аллеля А полиморфизма –495 А>Т (rs2071746) с повышенным риском заболевания (OR = 1,73; 95% CI 1,09–2,74; $p = 0,02$).

Кроме того, сравнивали распределение генотипов и полиморфизм в группе пациентов с алкогольным ХП и контрольной группе (табл. 3). Аллель А в гомозиготной форме (генотип А/А) чаще наблюдали у пациентов с алкогольным ХП (45,1%), чем в контрольной группе (16,6%). Такое сравнение считали показателем прогрес-

Таблица 2. Распределение генотипов, частота аллелей полиморфизма –495 А>Т *HMOX1* (rs2071746)

Table 2. Distribution of genotypes and allele frequencies for –495 А>Т *HMOX1* (rs2071746) polymorphism

Параметр		Число наблюдений, абс. (%)		OR (95% CI)	<i>p</i>
		ХП	контрольная группа		
Всего		70	90	—	—
Генотип	А/А	30 (42,9)	15 (16,6)	3,75 (1,81–7,77)	0,000
	А/Т	35 (50)	69 (76,7)	0,30 (0,16–0,60)	0,000
	Т/Т	5 (7,1)	6 (6,7)	1,08 (0,34–3,69)	0,906
Аллель	А	95 (67,9)	99 (55)	1,73 (1,09–2,74)	0,02
	Т	45 (32,1)	81 (45)	0,58 (0,37–0,92)	

Таблица 3. Распределение генотипов, частота аллелей полиморфизма –495 А>Т *HMOX1* (rs2071746)**Table 3.** Distribution of genotypes and allele frequencies for –495 А>Т *HMOX1* (rs2071746) polymorphism

Параметр		Число наблюдений, абс. (%)		OR (95% CI)	p
		алкогольный ХП	контрольная группа		
Всего		51	90	—	—
Генотип	A/A	23 (45,1)	15 (16,6)	4,12 (1,88–8,98)	0,000
	A/T	25 (49)	69 (76,7)	0,27 (0,13–0,56)	0,000
	T/T	3 (5,9)	6 (6,7)	0,86 (0,21–3,66)	0,855
Аллель	A	71 (69,6)	99 (55)	1,87 (1,12–3,13)	0,017
	T	31 (30,4)	81 (45)	0,53 (0,32–0,89)	

Таблица 4. Распределение генотипов, частота аллелей полиморфизма –495 А>Т *HMOX1* (rs2071746)**Table 4.** Distribution of genotypes and allele frequencies for –495 А>Т *HMOX1* (rs2071746) polymorphism

Параметр		Число наблюдений, абс. (%)		OR (95% CI)	p
		другие виды ХП	контрольная группа		
Всего		19	90	—	—
Генотип	A/A	7 (36,9)	15 (16,6)	2,92 (0,99–8,63)	0,053
	A/T	10 (52,6)	69 (76,7)	0,34 (0,12–0,94)	0,038
	T/T	2 (10,5)	6 (6,7)	1,65 (0,31–8,86)	0,561
Аллель	A	24 (63,2)	99 (55)	1,41 (0,68–2,89)	0,358
	T	14 (36,8)	81 (45)	0,71 (0,35–1,47)	

Таблица 5. Генотипы и частота аллелей полиморфизма –495 А>Т *HMOX1* (rs2071746)**Table 5.** Genotypes and allele frequencies for –495 А>Т *HMOX1* (rs2071746) polymorphism

Параметр		Число наблюдений, абс. (%)		OR (95% CI)	p
		алкогольный ХП	практически здоровые, употребляющие алкоголь		
Всего		51	55	—	—
Генотип	A/A	23 (45,1)	8 (14,5)	4,83 (1,90–12,24)	0,001
	A/T	25 (49)	43 (78,2)	0,27 (0,12–0,62)	0,002
	T/T	3 (5,9)	4 (7,3)	0,80 (0,17–3,75)	0,774
Аллель	A	71 (69,6)	59 (53,6)	1,98 (1,13–3,48)	0,018
	T	31 (30,4)	51 (46,4)	0,51 (0,29–0,89)	

сирования алкогольного ХП, поскольку отмечена статистическая значимость для генотипа А/А с развитием алкогольного ХП (OR = 4,12; 95% CI 1,88–8,98; $p = 0,000$). Аллель А в гетерозиготной форме (генотип А/Т) (OR = 0,27; 95% CI 0,13–0,56) и аллель Т полиморфизма (OR = 0,53; 95% CI 0,32–0,89) –495 А>Т (rs2071746) *HMOX1* уменьшали риск развития алкогольного ХП ($p = 0,000$ и $p = 0,017$). Стоит отметить, что наличие аллеля А в гомозиготной форме (генотип А/А) полиморфизма –495 А>Т (rs2071746) *HMOX1* гена можно рассматривать как риск развития и прогрессирования алкогольного ХП (OR = 1,87; 95% CI 1,12–3,13; $p = 0,017$).

При сравнении других видов ХП с контрольной группой установлено, что аллель А в гетеро-

зиготной форме (генотип А/Т) полиморфизма –495 А>Т (rs2071746) *HMOX1* гена был статистически ассоциирован с пониженным риском заболевания (OR = 0,38; 95% CI 0,12–0,94; $p = 0,038$). Корреляционной связи аллеля Т полиморфизма –495 А>Т (rs2071746) *HMOX1* гена с риском заболевания не было ($p = 0,358$; табл. 4).

Получены интересные данные при сравнении распределения генотипов и частоты аллелей полиморфизма –495 А>Т (rs2071746) *HMOX1* гена у пациентов с ХП и здоровых лиц, употребляющих алкоголь. Установлено, что генотип А/Т является защитным при алкогольном ХП, поскольку этот генотип превалировал среди практически здоровых лиц, употребляющих алкоголь (табл. 5). Можно утверждать, что аллель А в гомо-

зиготной форме (генотип А/А) полиморфизма –495 А>Т (rs2071746) *HMOX1* гена ассоциирован с повышенным риском развития алкогольного ХП, поскольку при сравнении пациентов со здоровыми, употребляющими алкоголь, выявлена достоверная разница.

Зарегистрированные факты дефицита *HMOX1* у людей и исследования на животных моделях предполагают, что *HMOX1* играет решающую роль в различных клинических ситуациях, связанных с чрезмерным окислительным стрессом и воспалением [18]. Например, в некоторых исследованиях предполагали потенциальное влияние АА-генотипа полиморфизма rs2071746 (g.4613A.T) *HMOX1* гена при гипертонии и ишемической болезни сердца [28, 29]. В одном из исследований 2021 г. отмечено, что эндометриоз связан с полиморфизмом гена *HMOX1*, который может играть роль в патогенезе заболевания [30]. Другой группой исследователей было показано, что активность *HMOX1* и побочный продукт СО могут подавлять повреждающий иммунный ответ в нескольких моделях воспаления кишечника в результате фармакологической индукции экспрессии *HMOX1* и введения нетоксичных количеств СО [31]. Воспалительные заболевания кишечника, в том числе болезнь Крона и язвенный колит, являются наиболее изученными заболеваниями, связанными с эффектами *HMOX1* [32].

Лишь в одном источнике литературы представлен анализ *HMOX1* при различных формах панкреатита [23]. Изучив полиморфизм *HMOX1* гена в немецкой популяции, авторы предположили, что варианты *HMOX1* не имеют статистической значимости при развитии ОП и ХП [21]. В противоположность этому исследованию, в азербайджанской популяции при сравнении пациентов с ХП алкогольной этиологии с контрольной группой аллель А в гетерозиготной форме (генотип А/Т) и аллель Т были статистически связаны с уменьшением риска заболевания ($p < 0,05$). И здесь оба варианта сопровождались защитным эффектом. Экспрессию *HMOX1* могут стимулировать воспалительные цитокины, а также агенты окислительного стресса [18–20], которые, как известно, участвуют в патогенезе ХП [3–5].

Сравнение других типов ХП с контролем показало, что аллель А в гетерозиготной форме (генотип А/Т) статистически ассоциирован с пониженным риском заболевания (OR = 0,34; 95% CI 0,10–0,94; $p = 0,038$), а аллель А в гомозиготной форме (генотип А/А), наоборот, также ассоциирован с риском развития ХП неалкогольного генеза. Связь аллеля Т с риском развития ХП неалкогольного генеза не выявлена ($p = 0,358$). Таким образом, на фоне пагубного воздействия алкоголя защитное действие генотипа А/Т гена

HMOX1 может быть объяснением достаточно малой заболеваемости ХП в азербайджанской популяции. Это также позволяет логически объяснить малую заболеваемость, в частности, алкогольным ХП по сравнению с другими его видами.

● Заключение

Исследование было направлено на определение влияния альтераций гена *HMOX1* при различных типах панкреатита, поскольку есть доказательства, что индукция *HMOX1* может влиять на развитие и течение ОП и патогенез ХП ингибированием пролиферации PSC [23]. В связи с тем что *HMOX1* играет роль в различных воспалительных заболеваниях, индукция *HMOX1* путем фармакологического вмешательства представляет многообещающую новую лечебную стратегию ХП.

Участие авторов

Алиева Г.Р. — идея и дизайн исследования, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Муслимов Г.Ф. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Байрамов Б.И. — концепция и дизайн генных анализов.

Зейналов Н.Д. — анализ данных литературы, статистическая обработка данных.

Бехбудов В.В. — сбор материала.

Authors contributions

Aliyeva G.R. — idea and design of the study, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Muslimov G.F. — editing, approval of the final version of the article.

Bayramov B.I. — gene analysis concept and design.

Zeynalov N.D. — literature analysis, statistical analysis.

Behbudov V.V. — collection of material.

● Список литературы [References]

1. Steer M.L., Waxman I., Freedman S. Chronic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (22): 1482–1490. <https://doi.org/10.1056/NEJM199506013322206>
2. Kleeff J., Whitcomb D.C., Shimosegawa T., Esposito I., Lerch M.M., Gress T., Mayerle J., Drewes A.M., Rebours V., Akisik F., Muñoz J.E.D., Neoptolemos J.P. Chronic pancreatitis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 7 (3): 17060. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.60>
3. Brock C., Nielsen L.M., Lelic D., Drewes A.M. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (42): 7231–7240. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7231>
4. Yadav D., Slivka A., Sherman S., Hawes R.H., Anderson M.A., Burton F.R., Brand R.E., Lewis M.D., Gardner T.B., Disario A.G.J., Amann S.T., Baillie J., Lawrence C., O'Connell M., Lowenfels A.B., Banks P.A., Whitcomb D.C. Smoking is underrecognized as a risk factor for chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2010; 10 (6): 713–719. <https://doi.org/10.1159/000320708>

5. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E., Sauer B.G., Taylor J.R., Whitcomb D.C. ACG Clinical Guideline: chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (3): 322–339. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000535>
6. Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C., Büchler M.W., Bufler P., Dathe K., Fölsch U.R., Friess H., Izbicki J., Kahl S., Klar E., Keller J., Knoefel W.T., Loyer P., Loefer M., Meier R., Riemann J.F., Rünzi M., Schmid R.M., Schreyer A., Tribl B., Werner J., Witt H., Mössner J., Lerch M.M. S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z. Gastroenterol.* 2012; 50 (11): 1176–1224. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325479>
7. Седова Г.А., Федоров И.Г., Косюра С.Д., Шустова Н.С., Ильченко Л.Ю., Сторожаков Г.И. Современные представления о классификации хронического панкреатита. Доказательная гастроэнтерология. 2013; 1: 62–67. Sedova G.A., Fedorov I.G., Kosyura S.D., Shustova N.S., Il'chenko L.Yu., Storozhakov G.I. Current concepts of classification of chronic pancreatitis. *Dokazatel'naya Gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2013; 1: 62–67. (In Russian)
8. Etemad B., Whitcomb D.C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2001; 120 (3): 682–707. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.22586>
9. Aghdassi A.A., Weiss F.U., Mayerle J., Lerch M.M., Simon P. Genetic susceptibility factors for alcohol-induced chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2015; 15 (4): 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.05.476>
10. Раповка В.Г., Заводов К.А., Соболевская О.А., Сарванов И.А. Роль полиморфизма генов в развитии различных вариантов острого и хронического панкреатита. Тихоокеанский медицинский журнал. 2018; 1: 11–15. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.11-15> Rapovka V.G., Zavadov K.A., Sobolevskaya O.A., Sarvanov I.A. The role of gene polymorphism in the development of various variants of acute and chronic pancreatitis. *Tihookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal.* 2018; 1: 11–15. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.11-15> (In Russian)
11. Apte M.V., Pirola R.C., Wilson J.S. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25 (12): 1816–1826. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06445.x>
12. Avanthi S.U., Ravi Kanth V.V., Agarwal J., Lakhtakia S., Gangineni K., Rao G.V., Reddy D.N., Talukdar R. Association of claudin2 and PRSS1-PRSS2 polymorphisms with idiopathic recurrent acute and chronic pancreatitis: a case control study from India. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 30 (12): 1796–1801. <https://doi.org/10.1111/jgh.13029>
13. Derikx M.H., Kovacs P., Scholz M., Masson E., Chen J.M., Ruffert C., Lichtner P., TeMorsche R.H.M., Cavestro G.M., Férec C., Drenth J.P.H., Witt H., Rosendahl J. PanEuropean Working Group on Alcoholic Chronic Pancreatitis Members and Collaborators. Polymorphisms at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis in a European replication study. *Gut.* 2015; 64 (9): 1426–1433. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307453>
14. Fjeld K., Weiss F.U., Lasher D., Rosendahl J., Chen J.M., Johansson B.B., Kirsten H., Ruffert C., Masson E., Steine S.J., Bugert P., Cnop M., Grützmann R., Mayerle J., Mössner J., Ringdal M., Schulz H.U., Sandler M., Simon P., Sztromwasser P., Torsvik J., Scholz M., Tjora E., Férec C., Witt H., Lerch M.M., Njølstad P.R., Johansson S., Molven A. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2015; 47 (5): 518–522. <https://doi.org/10.1038/ng.3249>
15. Ooi C.Y., Dorfman R., Cipolli M., Gonska T., Castellani C., Keenan K., Freedman S.D., Zielinski J., Berthiaume Y., Corey M., Schibli S., Tullis E., Durie P.R. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology.* 2011; 140 (1): 153–161. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.09.046>
16. Винник Ю.С., Первова О.В., Черданцев Д.В., Титова Н.М. Влияние генетических факторов на риск возникновения и особенности течения острого алкогольного панкреатита. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2010; 3 (4): 317–322. Vinnik Yu.S., Pervova O.V., Cherdantsev D.V., Titova N.M. Influence of the genetic factors on the risk of the disease and characteristics of the course of the acute alcohol pancreatitis. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery.* 2010; 3 (4): 317–322. (In Russian)
17. Yachie A. Heme oxygenase-1 deficiency and oxidative stress: a review of 9 independent human cases and animal models. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (4): 1514. <https://doi.org/10.3390/ijms22041514>
18. Piantadosi C.A., Withers C.M., Bartz R.R., MacGarvey N.C., Fu P., Sweeney T.E., Welty-Wolf K.E., Suliman H.B. Heme oxygenase-1 couples activation of mitochondrial biogenesis to anti-inflammatory cytokine expression. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (18): 16374–16385. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.207738>
19. Taha H., Skrzypek K., Guevara I., Nigisch A., Mustafa S., Grochot-Przeczek A., Ferdek P., Was H., Kotlinowski J., Kozakowska M., Balcerzyk A., Muchova L., Vitek L., Weigel G., Dulak J., Jozkowicz A. Role of heme oxygenase-1 in human endothelial cells: lesson from the promoter allelic variants. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (8): 1634–1641. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207316>
20. Kondo K., Ishigaki Y., Gao J., Yamada T., Imai J., Sawada S., Muto A., Oka Y., Igarashi K., Katagiri H. Bach1 deficiency protects pancreatic b-cells from oxidative stress injury. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013; 305 (5): 641–648. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00120.2013>
21. Riquelme S.A., Carreño L.J., Espinoza J.A., Mackern-Oberti J.P., Alvarez-Lobos M.M., Riedel C.A., Bueno S.M., Kalergis A.M. Modulation of antigen processing by haem-oxygenase 1. Implications on inflammation and tolerance. *Immunology.* 2016; 149 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1111/imm.12605>
22. Bao W., Song F., Li X., Rong S., Yang W., Wang D., Xu J., Fu J., Zhao Y., Liu L. Association between heme oxygenase-1 gene promoter polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 172 (6): 631–636. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq162>
23. Bao W., Song F., Li X., Rong S., Yang W., Zhang M., Yao P., Hao L., Yang N., Hu F.B., Liu L. Plasma heme oxygenase-1 concentration is elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2010; 5 (8): e12371. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012371>
24. Weis S., Jesinghaus M., Kovacs P., Schleinitz D., Schober R., Ruffert C., Herms M., Wittenburg H., Stumvoll M., Blüher M., Grützmann R., Schulz H.U., Keim V., Mössner J., Bugert P.,

- Witt H., Drenth J.P.H., Krohn K., Rosendahl J. Genetic analyses of heme oxygenase 1 (HMOX1) in different forms of pancreatitis. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37981. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037981>
25. Kitano M., Gress T.M., Garg P.K., Itoi T., Irisawa A., Isayama H., Kanno A., Takase K., Levy M., Yasuda I., Lévy P., Isaji S., Castillo C.F.D., Drewes A.M., Sheel A.R.G., Neoptolemos J.P., Shimosegawa T., Boermeester M., Wilcox C.M., Whitcomb D.C. International consensus guidelines on interventional endoscopy in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatol.* 2020; 20 (6): 1045–1055. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.05.022>
 26. Herreros-Villanueva M., Hijona E., Bañales J.M., Cosme A., Bujanda L. Alcohol consumption on pancreatic diseases. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (5): 638–647. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i5.638>
 27. Aghdassi A.A., Weiss F.U., Mayerle J., Lerch M.M., Simon P. Genetic susceptibility factors for alcohol-induced chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2015; 15 (4): 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.05.476>
 28. Aggarwal S., Garg R., Bansal P. Idiopathic chronic calcific pancreatitis in a child: an uncommon entity. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2013; 4 (1): 230–232. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.107312>
 29. Chen Y.H., Chau L.Y., Lin M.W., Chen L.C., Yo M.H., Chen J.W., Lin S.J. Heme oxygenase-1 gene promoter microsatellite polymorphism is associated with angiographic restenosis after coronary stenting. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (1): 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.009>
 30. Ono K., Goto Y., Takagi S., Baba S., Tago B., Nonogi H., Iwai N. A promoter variant of the heme oxygenase-1 gene may reduce the incidence of ischemic heart disease in Japanese. *Atherosclerosis*. 2004; 173 (2): 315–319. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.021>
 31. Milewski L., Sciezynska A., Poninska J., Soszynska M., Barcz E., Roszkowski P.I., Kaminski P., Wlodarski P., Ploski R., Malejczyk J. Endometriosis is associated with functional polymorphism in the promoter of heme oxygenase 1 (HMOX1) gene. *Cells*. 2021; 10 (3): 695. <https://doi.org/10.3390/cells10030695>
 32. Sebastián V.P., Salazar G.A., Coronado-Arrázola I., Schultz B.M., Vallejos O.P., Berkowitz L., Álvarez-Lobos M.M., Riedel C.A., Kalergis A.M., Bueno S.M. Heme oxygenase-1 as a modulator of intestinal inflammation development and progression. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1956. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01956>

Сведения об авторах [Authors info]

Алиева Гюнай Рифат кызы — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения гепатобилиарной хирургии Научного центра хирургии им. акад. М.А. Топчибашева. <https://orcid.org/0000-0002-3517-2844>. E-mail: gunayaliyeva80@gmail.com

Муслимов Гурбанхан Фатали оглы — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением колопроктологии Научного центра им. акад. М.А. Топчибашева. <https://orcid.org/0000-0002-5540-901X>. E-mail: gmuslumov@gmail.com

Байрамов Байрам Ильхам оглы — заведующий лабораторией генетики человека Института генетических ресурсов. <https://orcid.org/0000-0002-5176-2174>. E-mail: bayram-bayramov-90@hotmail.com

Зейналов Натиг Джамаладдин оглы — младший научный сотрудник отделения гастроинтестинальной хирургии Научного центра хирургии им. акад. М.А. Топчибашева. <https://orcid.org/0000-0001-9583-4304>. E-mail: natig.zeynalli@gmail.com

Бехбудов Вюгар Вахид оглы — младший научный сотрудник отделения гепатобилиарной хирургии Научного центра хирургии им. акад. М.А. Топчибашева. <https://orcid.org/0000-0001-5554-9971>. E-mail: behbudovv@gmail.com

Для корреспонденции *: Алиева Гюнай Рифат кызы — AZ1102, Баку, Насиминский район, ул. Асифа Мареппамова, д. 25А, кв. 118, Азербайджан. Тел.: +994 -70-705-05-65. E-mail: gunayaliyeva80@gmail.com

Gunay R. Aliyeva — Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Department of Hepatobiliary Surgery of the Scientific Center of Surgery Named After Acad. M.A. Topchibashov. <https://orcid.org/0000-0002-3517-2844>. E-mail: gunayaliyeva80@gmail.com

Gurbankhan F. Muslumov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Coloproctology Department of the Scientific Center of Surgery Named After Acad. M.A. Topchibashov. <https://orcid.org/0000-0002-5540-901X>. E-mail: gmuslumov@gmail.com

Bayram I. Bayramov — Head of the Laboratory of Human Genetics of Genetic Resources Institute. <https://orcid.org/0000-0002-5176-2174>. E-mail: bayram-bayramov-90@hotmail.com

Natig J. Zeynalov — Junior Researcher of the Department of Gastrointestinal Surgery of the Scientific Center of Surgery Named After Acad. M.A. Topchibashov. <https://orcid.org/0000-0001-9583-4304>. E-mail: natig.zeynalli@gmail.com

Vugar V. Behbudov — Junior Researcher of the Department of Hepatobiliary Surgery of the Scientific Center of Surgery Named After Acad. M.A. Topchibashov. <https://orcid.org/0000-0001-5554-9971>. E-mail: behbudovv@gmail.com

For correspondence *: Gunay R. Aliyeva — 25A, apartment 118, Asif Maharramov str., Nasimi district, Baku, AZ1102 Azerbaijan. Phone: +994-70-705-05-65. E-mail: gunayaliyeva80@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 21.05.2021.
Received 21 May 2021.

Принята к публикации 7.12.2021.
Accepted for publication 7 December 2021.