

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-351

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ЭКСПРЕССИИ *HIF1A* И *NFKB1* И СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКОВ HIF-1A И VNN1 У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ*

INDIVIDUAL DIFFERENCES IN *HIF1A* AND *NFKB1* EXPRESSION AND HIF-1A AND VNN1 PROTEIN CONTENT IN CARDIAC PATIENTS

М. В. Силина, Д. Ш. Джалилова, О. О. Гринь, М. А. Бабаев, О. В. Макарова

Российский научный центр хирургии им. Б. В. Петровского, Москва

M. V. Silina, D. Sh. Dzhaliлова, O. O. Grin', M. A. Babaev, O. V. Makarova

Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow

✉ marusyasilina99@yandex.ru

Аннотация

Высокая концентрация белков HIF-1α и VNN1 в сыворотке крови у кардиохирургических пациентов мужского пола с расслаивающей аневризмой аорты до операции, а также через 24 и 72 ч после нее может быть прогностическим признаком развития послеоперационных осложнений.

Abstract

High serum levels of HIF-1α and VNN1 proteins in male cardiac surgical patients with aortic dissecting aneurysm before surgery and 24 and 72 h after this may be a prognostic sign of postoperative complications.

Основным регулятором клеточного ответа на воспаление является ядерный фактор каппа В (NF-κB). В последние годы появляется все больше данных о взаимосвязи NF-κB и транскрипционных факторов семейства HIF (Hypoxia-Inducible Factor), которые управляют клеточным ответом на гипоксию.

Другим регулятором экспрессии и активности HIF-1α является цистеамин — продукт гидролиза пантетеина, который катализирует пантетеиназу ванин-1 (VNN1), влияющая на клеточный ответ на окислительный стресс и воспаление [1, 2]. Также показано, что в первые дни после госпитализации у пациентов с сепсисом относительно пациентов без него отмечался более высокий уровень белка VNN1 [3]. Ранее нами показано, что существуют индивидуальные различия в реакции на гипоксическое воздействие, во многом обусловленные разным уровнем HIF, а организмы с высокой и низкой устойчивостью к гипоксии отличаются по тяжести течения системного воспалительного ответа [4, 5].

Цель исследования — выявить индивидуальные различия уровней экспрессии *HIF1A* и *NFKB1* в лейкоцитах периферической крови, а также содержания белков HIF-1α и VNN1 в сыворотке крови у пациентов кардиохирургического профиля после операций по поводу расслаивающей аневризмы аорты.

Исследование проведено с использованием образцов крови 26 кардиохирургических пациентов мужского пола в возрасте от 20 до 72 лет с расслаивающей аневризмой аорты. Признаки синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) после операций наблюдались у 10 пациентов. Для проведения исследования с использованием образцов крови человека было получено разрешение локальной этической комиссии, а также письменное добровольное информированное согласие от пациентов в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013). Венозную кровь забирали до операции, а также на 1 и 3 сутки после нее. Уровни экспрессии мРНК *HIF1A* и *NFKB1* в клетках периферической крови определяли методом ПЦР в реальном времени относительно уровня экспрессии *GAPDH*. Концентрацию белков HIF-1α и VNN1 в сыворотке определяли методом ИФА.

С целью выявления индивидуальных различий содержания белков HIF-1α и VNN1 в сыворотке, а также уровней экспрессии *HIF1A* и *NFKB1* в клетках периферической крови у пациентов кардиохирургического профиля проводили кластерный анализ по всем исследованным показателям (метод Ворда). Различия между группами Кластер 1 (K1) и Кластер 2 (K2) оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Данные выражали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25–75 %). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки значимости достоверно различающихся показателей вычисляли информативность каждого признака по формуле Кульбака:

$$I_{M1-M2} = 1,0857 \times \left[(\sigma_1 / \sigma_2)^2 + (\sigma_2 / \sigma_1)^2 - 2 + \left(\frac{1}{\sigma_1^2} + \frac{1}{\sigma_2^2} \right) \times (M1 - M2)^2 \right].$$

* Работа выполнена в рамках государственного задания № 123030700027-5.

В ходе проведения кластерного анализа пациенты были разделены на 2 группы K1 и K2. Содержание белков HIF-1 α и VNN1 в сыворотке крови у пациентов K2 было статистически значимо выше до операции, на первый и на третий дни после операционного вмешательства. Уровни экспрессии *HIF1A* в клетках периферической крови не различались до и на первые сутки после операционного вмешательства, однако были выше у пациентов K1 на третий день по сравнению с K2. При оценке уровней экспрессии *NFKB1* в клетках периферической крови статистически значимые различия между пациентами K1 и K2 выявлены не были. Также показано, что содержание HIF-1 α в сыворотке крови до оперативного вмешательства имеет максимальное значение информативности среди исследуемых показателей.

Полученные данные можно использовать для разработки подходов к индивидуальному прогнозированию тяжести течения сепсиса и ССВО, что повысит эффективность терапии и позволит снизить показатели смертности.

Литература

1. Bartucci R. et al. Vanin 1: its physiological function and role in diseases // International Journal of Molecular Science. 2019. № 20 (16). P. 3891.
2. Guan W. et al. VNN1 as a potential biomarker for sepsis diagnosis and its implications in immune infiltration and tumor prognosis // Frontiers in medicine 2023. 10. P. 1236484.
3. Mas-Celis F. et al. Sepsis in trauma: A deadly complication // Archives of medical research 2021. 52. P. 808–816.
4. Dzhililova D. S. et al. Dependence of the severity of the systemic inflammatory response on resistance to hypoxia in male Wistar rats // Journal of inflammation research. 2019. 12. С. 73–86.
5. Dzhililova D. S. et al. Morphological and Molecular Biological Features of the Systemic Inflammatory Response in Old Wistar Rats with High and Low Resistance to Hypoxia // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2023. № 5 (175). P. 704–710.