



Совместный вклад гена *GGT1* и некоторых гапло- и фенотипов на развитие острого билиарного панкреатита

Самгина Т. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, (ул. К. Маркса, 3, Курск, 305041, Россия)

Для цитирования: Самгина Т. А. Совместный вклад гена *GGT1* и некоторых гапло- и фенотипов на развитие острого билиарного панкреатита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 103–109. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-103-109

✉ Для переписки:
**Самгина
Татьяна
Александровна**
tass@list.ru

Самгина Татьяна Александровна, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 2, научный сотрудник НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии

Резюме

Цель исследования: определить роль полиморфных локусов гена *GGT1* и некоторых средовых факторов риска в развитии острого билиарного панкреатита.

Материалом исследования послужили образцы ДНК, полученные от 84 пациентов с острым билиарным панкреатитом и 573 здоровых индивидов. Диагностику заболевания проводили с использованием клинических рекомендаций, разработанных рабочей группой Российского общества хирургов. Для оценки ассоциаций аллелей и генотипов гена с риском развития острого панкреатита использовали критерий χ^2 и отношение шансов (OR) с 95%-ми доверительными интервалами (CI). Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США), программы SNPStats.

Результаты исследования. В ходе проведенного исследования было установлено, что генотипы *A/A-G/G rs5760489* и *A/A rs4820599 GGT1* обладают повышенным риском развития острого билиарного панкреатита. Гаплотип *H3 A-A-A-A* ассоциируется с пониженным риском развития, а гаплотип *H6 A-G-A-A*, наоборот, увеличивает риск развития заболевания. Отсутствие воздействия злоупотребления алкоголем снижает риск ОБП у носителей генотипов *A/G-G/G rs5760489*, *A/G-G/G rs4820599*, курения *-A/G-G/G rs4820599* и *A/G-G/G rs5760489*. Протективным эффектом обладают генотипы *A/G-G/G rs4820599*, *G/A-A/A rs5751909* и *A/G-G/G rs5760489* при достаточном употреблении свежих овощей и фруктов — основных поставщиков глутатиона в организм. Наличие дефицита глутатиона в организме и поджелудочной железе приводит к развитию окислительного стресса, следствием которого являются обнаруженные нами фенотипические изменения: лейкоцитоз (аллель *A*, *rs5760489*), развитие перитонита (аллель *A*, *rs5751909*).

EDN: QGNKFP



Заключение. Ген *GGT1* может использоваться для прогнозирования развития, клинического течения острого билиарного панкреатита и его осложнений.

Ключевые слова: острый билиарный панкреатит, прогнозирование, *rs4820599*, *rs5751909*, *rs5760489*, *rs5760492* гена *GGT1*

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-103-109>

The joint contribution of the *GGT1* gene and some haplo- and phenotypes to the development of acute biliary pancreatitis

T. A. Samgina

Kursk State Medical University, (3, Karla Marksa Str., Kursk, 305041, Russia)

For citation: Samgina T. A. The joint contribution of the *GGT1* gene and some haplo- and phenotypes to the development of acute biliary pancreatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 103–109. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-103-109

✉ **Corresponding author:**

Tatiana A. Samgina
tass@list.ru

Tatiana A. Samgina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Surgical Diseases No.2; ORCID: 0000-0002-7781-3793

Summary

The aim of the study was to determine the role of polymorphisms of the *GGT1* gene and environmental risk factors in the acute biliary pancreatitis.

The material of the study was DNA samples obtained from 84 patients with ABP and 573 healthy individuals. The disease was diagnosed using clinical guidelines (Russian Society of Surgeons). To assess the associations of alleles and genotypes of the gene with the risk of acute pancreatitis, the χ^2 test and the odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) were used. Statistical analysis was carried out using the Statistica 10.0 program (StatSoft, USA) and the SNPStats program.

Results. It was found that the A/A-G/G rs5760489 and A/A rs4820599 *GGT1* genotypes have an increased risk of ABP. The H3 A-A-A-A haplotype is associated with a reduced risk of the disease, while the H6 A-G-A-A haplotype, on the contrary, increases the risk of developing the disease. The absence of exposure to alcohol abuse reduces the risk of ABP in carriers of the genotypes A/G-G/G rs5760489, A/G-G/G rs4820599, smoking -A/G-G/G rs4820599 and A/G-G/G rs5760489. The A/G-G/G rs4820599, G/A-A/A rs5751909 and A/G-G/G rs5760489 genotypes have a protective effect with sufficient consumption of fresh vegetables and fruits, the main suppliers of glutathione to the body. The presence of glutathione deficiency leads to the oxidative stress, and phenotypic changes we found: leukocytosis (allele A, rs5760489), peritonitis (allele A, rs5751909).

Conclusion. The *GGT1* gene can be used to predict the development and clinical course of acute biliary pancreatitis and its complications.

Keywords: acute biliary pancreatitis, prognosis, rs4820599, rs5751909, rs5760489, rs5760492 of the *GGT1* gene

Conflict of interest. The Author declares no conflict of interest.

Острый билиарный панкреатит (ОБП) относится к мультифакториальным заболеваниям, на его развитие влияют генетические и средовые факторы [1]. Основную роль в патогенезе заболевания отводят окислительному стрессу [1]. Мощным антиоксидантом в организме человека является глутатион, поскольку он принимает участие в трех из четырех степеней защиты от окислительного стресса [2]. Связанный с мембраной внеклеточный фермент гамма-глутамилтрансфераза 1 (*GGT1*) расщепляет гамма-глутамилпептидные связи в глутатионе и переносит гамма-глутамильную часть на акцепторы с образованием нового гамма-глутамильного соединения. *GGT* обеспечивает

субстраты для синтеза глутатиона, высвобождает свободный глутамат и дипептид цистеинилглицин, который гидролизуется до цистеина и глицина дипептидазами, инициирует расщепление внеклеточного глутатиона, обеспечивает клетки местным источником цистеина и способствует поддержанию внутриклеточного уровня восстановленного глутатиона [3, 4]. Ген локализуется на 22q11.23. В литературе описано 13 генов, принадлежащих к семейству *GGT* [3].

Цель исследования: определить роль полиморфных локусов гена *GGT1* и некоторых средовых факторов риска в развитии острого билиарного панкреатита.

Материалы и методы исследования

Нами были обследованы и пролечены 84 пациента с острым билиарным панкреатитом (24 женщины и 60 мужчин) русской национальности (самоидентифицированы), находившиеся на стационарном лечении в хирургических отделениях больниц города Курска – клинических базах кафедры хирургических болезней № 2 – в период с 2015 г. по 2021 г.

Материалом исследования послужили образцы крови ДНК, полученные от 84 пациентов с ОБП и 573 (161 женщина и 412 мужчин) здоровых индивидов, отобранных в процессе проведенных за этот же период медицинских профилактических осмотров. Средний возраст больных составил $48,9 \pm 13,1$ года, здоровых лиц – $47,8 \pm 12,1$ года. Диагностику ОБП проводили с использованием клинических рекомендаций, разработанных рабочей группой Российского общества хирургов. Все участники клинического исследования подписали добровольное информированное согласие, региональный этический комитет при Курском государственном медицинском университете одобрил протокол исследования (протокол № 3 от 11.03.2013).

Определение в плазме крови уровня общего глутатиона проводили с помощью набора OxiSelect™ Total Glutathione (GSSG/GSH) Assay Kit STA-312, уровня активных форм кислорода – с помощью набора OxiSelect™ In Vitro ROS/RNS Assay Kit (Green Fluorescence) STA-347 (Cell Biolabs, Inc, США), для определения уровня амилазы сыворотки крови применяли кинетический колориметрический метод.

Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции.

Мультиплексное генотипирование полиморфных локусов проводили по технологии iPLEX на генетическом анализаторе MALDI-TOF MassARRAY-4 производства AgenaBioscience (США).

Для сравнения категориальных переменных между группами использовали критерий χ^2 , для сравнения количественных переменных – критерии Стьюдента (для нормально распределенных признаков) и Манна-Уитни (для признаков, отличных от нормальных). Поскольку распределение исследуемых количественных показателей крови статистически значимо отличалось от нормального ($P < 0,05$, тест Колмогорова-Смирнова), данные показатели были выражены в медианах и 25/75-квартелях. Для оценки влияния исследуемых SNPs на нормализованные количественные показатели использовали метод линейного регрессионного анализа.

Ассоциации аллелей и генотипов с риском развития заболевания оценивали по величине отношения шансов (OR). Расчет отношения шансов и 95% доверительных интервалов (95%CI) проводили методом логистического регрессионного анализа с коррекцией по полу и возрасту с помощью статистического пакета SNPStats. Для оценки ассоциаций ДНК-маркеров с клиническими характеристиками (клинические формы, симптомы, характер течения, степень тяжести болезни, эффективность лечения) также использовали логистический регрессионный анализ. Поправку на множественность тестов проводили процедурой пермутационных тестов (P_{perm}) с использованием программы PLINK.

Результаты исследования

Проведен анализ ассоциаций полиморфных локусов гена *GGT1* с риском развития острого билиарного панкреатита, данные представлены в табл. 1.

Так, два полиморфных варианта гена *GGT1* rs4820599 и rs5760489 показали статистически значимые ассоциации с развитием острого билиарного панкреатита.

Затем, с целью оценки особенностей фенотипического проявления аллелей на уровне белковых продуктов гена в зависимости от положения аллеля на хромосоме (*cis* или *trans*) мы провели анализ ассоциаций гаплотипов с риском развития заболевания. В табл. 2 представлены частоты гаплотипов гена *GGT1* и их сопоставление между группами больных острым билиарным панкреатитом. Четыре частых гаплотипа встречались с частотой более 10%: *H1*, *H2*, *H3* и *H4*. Было установлено, что гаплотип *H3* А-А-А-А ассоциируется с пониженным риском развития острого билиарного панкреатита ($_{cor}OR=0,60$, 95%CI 0,41–0,90, $P=0,01$), гаплотип *H6* А-Г-А-А, наоборот, увеличивает риск развития заболевания ($_{cor}OR=2,08$, 95%CI 1,00–4,34,

$P=0,05$). В таблице 3 представлены показатели неравновесия по сцеплению между полиморфными вариантами гена *GGT1*. Между ДНК-маркерами гена *GGT1* наблюдалось положительное неравновесие по сцеплению различной силы: между rs4820599 и rs5751909 ($D'=0,479$), между rs4820599 и rs5760489 ($D'=0,989$), между rs4820599 и rs5760492 ($D'=0,802$), между rs5751909 и rs5760489 ($D'=0,411$), rs5751909 и rs5760492 ($D'=0,759$), между rs5760489 и rs5760492 ($D'=0,797$).

Фенотипическое проявление заболевания зависит не только от конкретного набора генов, но и воздействия определенных факторов риска [5], к которым, прежде всего, относятся курение, злоупотребление алкоголем и несбалансированное питание [6, 7]. Поэтому следующим этапом исследования было проведение анализа взаимодействий генотип-среда. Полученные нами результаты совместного влияния полиморфных вариантов гена *GGT1* и средовых факторов на риск развития острого билиарного панкреатита представлены в таблице 4.

Таблица 1.

Статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов гена *GGT1* с риском развития острого билиарного панкреатита

Table 1. Statistically significant associations of polymorphic variants of the *GGT1* gene with the risk of developing acute biliary pancreatitis

Ген (SNP ID)	Генотип Genotype	n (%)		OR ^{cor} (95%CI) ¹	P _{perm} ³	p ²
		Здоровые Healthy individuals (n=573)	Больные Patients (n=84)			
<i>GGT1</i> (rs5760489)	A/A-G/G	139 (56,7)	50 (69,4)	0,55 (0,31–0,98)	0,05	0,04
	G/A	106 (43,3)	22 (30,6)			
<i>GGT1</i> (rs4820599)	A/A	296 (62,2)	53 (76,8)	0,50 (0,26–0,97)	0,01	0,035
	G/A-G/G	180 (37,8)	16 (23,2)			

Примечание:

¹ отношения шансов и 95% доверительные интервалы ассоциаций SNPs с риском развития болезни с коррекцией по полу и возрасту;

² уровни значимости для наиболее значимых генетических моделей ассоциаций SNPs с риском развития ОБП с коррекцией по полу и возрасту;

³ P_{perm} – пермутационный уровень значимости.

Note:

¹ odds ratios and 95% confidence intervals of associations of SNPs with disease risk adjusted for sex and age;

² significance levels for the most significant genetic models of associations of SNPs with the risk of developing ABP, adjusted for sex and age;

³ permutational significance level.

Таблица 2.

Распределение и анализ ассоциаций гаплотипов *GGT1* с риском развития острого билиарного панкреатита

Table 2. Distribution and analysis of associations of *GGT1* haplotypes with the risk of developing acute biliary pancreatitis

SNPs H	rs4820599	rs5751909	rs5760489	rs5760492	Здоровые Healthy respondents	Больные Patients	OR (95%CI)	P
Acute biliary pancreatitis								
H1	A	G	A	G	0,6033	0,5931	1,00	-
H2	G	A	G	A	0,1027	0,1249	1,12 (0,76–1,65)	0,57
H3	A	A	A	A	0,1136	0,0727	0,60 (0,41–0,90)	0,01
H4	G	G	G	A	0,0939	0,0654	0,73 (0,46–1,15)	0,18
H5	A	A	A	G	0,0209	0,0419	2,00 (0,96–4,18)	0,07
H6	A	G	A	A	0,0204	0,0439	2,08 (1,00–4,34)	0,05
H7	G	A	G	G	0,0241	0,0251	1,13 (0,48–2,67)	0,79
H8	G	G	G	G	0,0103	0,0126	1,27 (0,28–5,78)	0,76
редкие	*	*	*	*	0,0108	0,0204	1,65 (0,68–4,01)	0,27

Таблица 3.

Неравновесие по сцеплению между полиморфными вариантами гена *GGT1*

Table 3. Linkage disequilibrium between polymorphic variants of the *GGT1* gene

SNP ID	rs4820599	rs5751909	rs5760489	rs5760492
rs4820599		0,073	0,152	0,108
rs5751909			0,989	0,802
rs5760489				0,073
rs5760492				
				0,411
				0,126
				0,797

Примечание:

Показатели неравновесия по сцеплению между SNPs: верхние ячейки – D (заливка серым), нижние – D'. Представлены только статистически значимые показатели неравновесия по сцеплению (P<1,0×10⁻¹⁶);

Note:

Linkage disequilibrium scores between SNPs: upper cells – D (grey shading), lower cells – D'. Only statistically significant linkage disequilibrium scores are shown (P<1,0×10⁻¹⁶).

Таблица 4.

Влияние некоторых факторов риска на развитие острого билиарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов гена *GGT1*

Table 4.

Influence of some risk factors on the development of acute biliary pancreatitis in carriers of polymorphic variants of the *GGT1* gene

Генотипы Genotypes	Отсутствие фактора риска No risk factor			Наличие фактора риска Presence of a risk factor		
	Здоровые Healthy individuals	Больные Patients	OR (95%CI), P	Здоровые Healthy individuals	Больные Patients	OR (95%CI), P
Влияние частоты употребления алкоголя на развитие острого билиарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов гена <i>GGT1</i> Influence of the frequency of alcohol consumption on the development of acute biliary pancreatitis in carriers of polymorphic variants of the <i>GGT1</i> gene						
<i>GGT1</i> (rs5760489)						
A/A	64 (52,5)	42 (67,7)	0,49 (0,25–0,95)	25 (59,5)	7 (77,8)	0,43 (0,08–2,35) 0,3
A/G-G/G	58 (47,5)	20 (32,3)	0,04	17 (40,5)	2 (22,2)	
Влияние длительности употребления алкоголя на развитие острого билиарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов гена <i>GGT1</i> The influence of the duration of alcohol consumption on the development of acute biliary pancreatitis in carriers of polymorphisms of the <i>GGT1</i> gene						
<i>GGT1</i> (rs4820599)						
A/A	34 (52,3)	27 (81,8)	0,21 (0,07–0,60)	66 (63,5)	22 (68,8)	0,72 (0,30–1,70) 0,58
A/G-G/G	31 (47,7)	6 (18,2)	0,004	38 (36,5)	10 (31,3)	
Влияние объема употребления алкоголя на развитие острого билиарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов гена <i>GGT1</i> Influence of the volume of alcohol consumption on the development of acute biliary pancreatitis in carriers of polymorphisms of the <i>GGT1</i> gene						
<i>GGT1</i> (rs5760489)						
A/A-G/G	104 (59,8)	50 (74,6)	0,48 (0,25–0,91)	5 (71,4)	2 (50,0)	3,03 (0,22–41,35) 0,48
A/G	70 (40,2)	17 (25,4)	0,03	2 (28,6)	2 (50,0)	
Влияние курения на развитие острого билиарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов гена <i>GGT1</i> Effect of smoking on the development of acute biliary pancreatitis in carriers of polymorphisms of the <i>GGT1</i> gene						
<i>GGT1</i> (rs4820599)						
A/A	103 (60,2)	44 (77,2)	0,43 (0,21–0,88)	38 (63,3)	9 (75,0)	0,53 (0,13–2,19) 0,4
A/G-G/G	68 (39,8)	13 (22,8)	0,02	22 (36,7)	3 (25,0)	
<i>GGT1</i> (rs5760489)						
A/A	102 (55,4)	42 (71,2)	0,48 (0,25–0,92)	37 (60,7)	8 (61,5)	0,97 (0,28–3,37) 0,95
A/G-G/G	82 (44,6)	17 (28,8)	0,03	24 (39,3)	5 (38,5)	
Влияние употребления в пищу свежих овощей и фруктов менее 27 граммов в сутки на развитие острого билиарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов гена <i>GGT1</i> The effect of eating fresh vegetables and fruits less than 27 grams per day on the development of acute biliary pancreatitis in carriers of polymorphisms of the <i>GGT1</i> gene						
<i>GGT1</i> (rs4820599)						
A/A	79 (59,0)	25 (92,6)	0,12 (0,03–0,51)	11 (57,9)	28 (66,7)	
A/G-G/G	55 (41,0)	2 (7,4)	0,001	8 (42,1)	14 (33,3)	
<i>GGT1</i> (rs5751909)						
G/G	63 (53,8)	22 (78,6)	0,36 (0,13–0,96)	7 (41,2)	15 (44,1)	
G/A-A/A	54 (46,2)	6 (21,4)	0,02	10 (58,8)	19 (55,9)	
<i>GGT1</i> (rs5760489)						
A/A	78 (54,2)	24 (88,9)	0,14 (0,04–0,49)	11 (55,0)	26 (57,8)	
A/G-G/G	66 (45,8)	3 (11,1)	0,001	9 (45,0)	19 (42,2)	

Таблица 5.
Статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов гена с количественными показателями крови больных

Ген (SNP ID)	Генотипы Genotypes	Окисленный глутатион GSSG			Активные формы кислорода reactive oxygen species			Лейкоциты Leukocytes			Амилаза Amylase		
		Me	Q1/Q3 ¹	P	Me	Q1/Q3 ¹	P	Me	Q1/Q3 ¹	P	Me	Q1/Q3 ¹	P
GGT1 (rs5760489)	A/A	5,41	2,86/10,61		2,52	2,04/3,69		7,50	6,60/10,20		114,0	68,0/220,0	
	A/G	5,93	3,83/7,09	0,79	2,56	1,78/3,32	0,33	9,90	6,90/14,80	0,003 ^{OD}	182,0	92,0/279,0	0,59
	G/G	1,77	0,70/14,21		3,52	2,18/4,47		6,90	5,90/9,80		248,0	96,0/430,0	

¹ медианы и 25%/75% квартили показателей крови у носителей различных генотипов; OD – модель сверхдоминирования;
medians and 25%/75% quartiles of blood counts in carriers of different genotypes; OD – overdominance model

Table 5.
Statistically significant associations of polymorphic variants of the gene with quantitative parameters of the blood of patients

Затем, мы исследовали связи полиморфных вариантов гена *GGT1* с промежуточными фенотипами острого билиарного панкреатита: уровнем окисленного глутатиона (GSSG), уровнем активных форм кислорода (ROS), уровнем амилазы и лейкоцитов в крови, результаты представлены в табл. 5. Установлено, что носители генотипа A/G rs5760489 *GGT1* имели наиболее высокий уровень лейкоцитов крови в сравнении с другими генотипами. В отношении других исследованных нами полиморфных локусов статистически значимого

влияния генотипов на данные количественные показатели крови пациентов с острым билиарным панкреатитом мы не обнаружили.

Следующим этапом исследования мы изучили влияние полиморфных локусов гена *GGT1* на клиническое течение острого билиарного панкреатита и его осложнений.

Мы обнаружили, что вероятность риска возникновения ферментативного перитонита определялась полиморфным локусом rs5751909 (аллель A, OR=2,20, 95%CI 1,45–3,33, P=2,0×10⁻⁴) гена *GGT1*.

Обсуждение

GGT1 является представителем группы генов ферментов метаболизма глутатиона. Глутатион принимает участие в трех из четырех степеней защиты организма от окислительного стресса и является мощным антиоксидантом [3], экспрессируется в поджелудочной железе и играет ключевую роль в метаболизме глутатиона, была установлена связь полиморфизмов rs4820599, rs2017869 и rs8135987 гена *GGT1* с повышенным риском развития рака поджелудочной железы [8]. Также была установлена связь полиморфных локусов rs8135987 и rs4820599 гена *GGT1* с повышенным риском хронического панкреатита у носителей минорного аллеля [3].

При остром панкреатите развивается дефицит глутатиона вследствие недостаточного поступления содержащих его продуктов с пищей, и с повышенными потребностями в нем организма в условиях окислительного стресса, к тому же факторы риска играют в этом важную роль [3, 9].

Было установлено, что воздействие ксенобиотиков дыма в 3 раза увеличивает риск возникновения острого панкреатита у лиц с генотипами T/C rs5751901 *GGT1* [10].

В ходе проведенного исследования было установлено, что генотипы A/A-G/G rs5760489 и A/A rs4820599 *GGT1* обладают повышенным риском

развития острого билиарного панкреатита. Гаплотип H3 A-A-A-A ассоциируется с пониженным риском развития острого билиарного панкреатита ($\text{OR}_{\text{cor}}=0,60$, 95%CI 0,41–0,90, P=0,01), тогда как гаплотип H6 A-G-A-A, наоборот, увеличивает риск развития заболевания ($\text{OR}_{\text{cor}}=2,08$, 95%CI 1,00–4,34, P=0,05).

Отсутствие воздействия злоупотребления алкоголем по частоте снижает риск заболевания у носителей A/G-G/G rs5760489, объема – у носителей генотипа A/G rs5760489 и длительности – у носителей генотипов A/G-G/G rs4820599. У некурящих носителей генотипов A/G-G/G rs4820599 и A/G-G/G rs5760489 риск острого билиарного панкреатита также снижается.

Протективным эффектом обладают генотипы A/G-G/G rs4820599 G/A-A/A rs5751909 A/G-G/G rs5760489 при достаточном употреблении свежих овощей и фруктов – основных поставщиков глутатиона в организм.

Наличие дефицита глутатиона в организме и поджелудочной железе приводит к развитию окислительного стресса, следствием которого являются обнаруженные нами фенотипические изменения: лейкоцитоз (rs5760489), развитие осложнений острого билиарного панкреатита (перитонита (аллель A, rs5751909).

Заключение

Таким образом, ген *GGT1* может использоваться для прогнозирования острого билиарного панкреатита и его осложнений. Полиморфные локусы rs5760489 и rs4820599 гена *GGT1* являются предикторами развития осложнений заболевания.

Литература | References

1. Kubyshkin V.A., Zatevahin I.I., Bagnenko S.F., et al.; Russian Society of Surgeons; Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of CIS Countries. Acute Pancreatitis. Clinical Guidelines. No. E-01-01-004-2.0-2019. 2019. 54 P. (in Russ.)
Кубышкин В. А., Затевахин И. И., Багненко С. Ф., и соавт. Острый панкреатит. Клинические рекомендации. *Российское общество хирургов. Официальный сайт «Российское общество хирургов»*, 2019. № Э-01-01-004-2.0-2019.
2. Flohé L. (ed.). Glutathione (1st ed.). CRC Press, 2018. doi: 10.1201/9781351261760
3. Brand H., Diergaard B., O'Connell M.R., Whitcomb D.C., Brand R. Variation in the Gamma-Glutamyltransferase 1 (GGT1) Gene and Risk of Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(5):836. doi: 10.1097/MPA.0b013e318279f720.
4. Wrotek S., Sobocińska J., Kozłowski H. M., et al. New insights into the role of glutathione in the mechanism of fever. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(4):1393(15). doi: 10.3390/ijms21041393.
5. Bordin D.S., Kucheryavij Y. A., Kiryukova M. A. Updated etiological classification of pancreatitis TIGAR-O (version 2): adaptation for Russian clinical practice. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):349-363. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-062.
Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А., Кирюкова М. А. Обновленная этиологическая классификация панкреатитов TIGAR-O (версия 2): адаптация для российской клинической практики. *Альманах клинической медицины*. 2020; 48(6): 349-363. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-062.
6. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O. A., Kosheleva O. V., Beketova N. A., Sharafetdinov K. K. Antioxidant vitamin status of obese patients in terms of the risk of comorbidities. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):22-32. (In Russ.) doi: 10.14341/omet10144.
Коденцова В. М., Вржесинская О. А., Кошелева О. В., Бекетова Н. А., Шарафетдинов К. К. Оценка обеспеченности витаминами-антиоксидантами пациентов с ожирением с позиций риска развития сопутствующих заболеваний. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(1):22-32. doi: 10.14341/omet10144.
7. Lazebnik L.B., Golovanova E. V., Volel' B.A., et al. Functional diseases of the digestive system. Cross syndromes. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2021;192(8): 5-117. (in Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Волель Б. А. и соавт. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;192(8): 5-117. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
8. Diergaard B., Brand R., Lamb J., Cheong S. Y., Stello K., Barmada M. M., Whitcomb D. C. Pooling-based genome-wide association study implicates gamma-glutamyltransferase 1 (GGT1) gene in pancreatic carcinogenesis. *Pancreatology*. 2010;10(2-3):194-200. doi: 10.1159/000236023.
9. Samgina T.A., Lazarenko V. A. The role of polymorphic variants rs11546155 and rs6119534 of the GGT7 gene and some risk factors in the development of acute pancreatitis. *Problems of nutrition*. 2022;91(2):43-50. (in Russ.) doi: 0000-0002-7781-3793.
Самгина Т. А., Лазаренко В. А. Роль полиморфных вариантов rs11546155 и rs6119534 гена GGT7 и некоторых факторов риска в развитии острого панкреатита. *Вопросы питания*. 2022;91(2):43-50. doi: 0000-0002-7781-3793.
10. Ściskalska M., Ołdakowska M., Marek G., Milnerowicz H. Increased risk of acute pancreatitis occurrence in smokers with rs5751901 polymorphisms in GGT1 gene. *International journal of medical sciences*. 2020;17(2):242-254. doi: 10.7150/ijms.38657.