



Риск развития тяжелого течения острого алкогольно-алиментарного панкреатита в зависимости от генетической предрасположенности и рациона питания

Самгина Т.А.¹, Кочетова Л.В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, (ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, 305041, Россия)

² федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава Российской Федерации, (ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия)

Для цитирования: Самгина Т.А., Кочетова Л.В. Риск развития тяжелого течения острого алкогольно-алиментарного панкреатита в зависимости от генетической предрасположенности и рациона питания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 218(10): 114–119. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-114-119

✉ Для переписки:

Самгина Татьяна

Александровна

tass@list.ru

Самгина Татьяна Александровна, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 2

Кочетова Людмила Викторовна, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии

Резюме

Цель исследования: определить влияние генетической предрасположенности и рациона питания на риск развития тяжелого течения острого алкогольно-алиментарного панкреатита.

Материалы и методы. Проанализированы результаты диагностики и лечения 547 пациентов с острым алкогольно-алиментарным панкреатитом, у 97 из них было тяжелое течение. В качестве материала исследования использованы образцы ДНК крови пациентов. Проведено анкетирование пациентов с использованием детализированного опросника по питанию, оценивали качественный, количественный состав потребляемой пищи. Стандартным методом ФХЭ выделяли геномную ДНК. Генотипирование проводили на анализаторе MALDI-TOF MassARRAY-4. Изучали роль следующих полиморфных вариантов: *SPINK1* C>T (rs6580502), *PRSS1* C>T (rs10273639), *CFTR* A>G (rs213950), *TNF*-308 G>A (rs1800629), *IL1B* A>G (rs16944), *IL5* A>G (rs2069812), *IL6* G>C (rs1800795), *IL10* T>C (rs1800896), *CETP* G>A (rs708272) и *LPL* T>G (rs320). Статистический анализ проводили с использованием программ SNPStats и Statistica 10.0.

Результаты. В ходе проведенного исследования мы установили, что носительство генотипов A/A rs2069812 *IL5*, G/G-G/C rs1800795 *IL6* и T/T rs320 *LPL* повышает риск развития тяжелого течения острого панкреатита. Злоупотребление алкоголем повышает риск тяжелого течения заболевания у носителей генотипов T/T *SPINK1* (rs6580502) и A/A *CFTR* (rs213950). Постоянное воздействие алиментарного фактора риска, проявляющееся в повышенном потреблении жирной пищи повышает риск у носителей G/A-A/A rs16944 *IL1B*, пониженное потребление белков и углеводов с пищей — у носителей G/A-A/A rs2069812 *IL5*, углеводов — у носителей G/A-A/A rs708272 *CETP*.

Заключение. Предиктивная диагностика играет важную роль в профилактике тяжелого течения острого панкреатита, устранение воздействия факторов риска у носителей ассоциированных с тяжелым течением заболевания генотипов позволит добиться положительных успехов в профилактике заболевания, добиться снижения частоты осложнений и развития его тяжелого течения, снизить летальность.

Ключевые слова: острый панкреатит, гены, средовые факторы, полиморфные локусы, *SPINK1* C>T (rs6580502), *PRSS1* C>T (rs10273639), *CFTR* A>G (rs213950), *TNF* -308 G>A (rs1800629), *IL1B* A>G (rs16944), *IL5* A>G (rs2069812), *IL6* G>C (rs1800795), *IL10* T>C (rs1800896), *CETP* G>A (rs708272) и *LPL* T>G (rs320)

EDN: NBHZRR





The risk of severe acute pancreatitis depending on the genetic predisposition and diet

T. A. Samgina¹, L. V. Kochetova²

¹ Kursk State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, (3, Karla Marksa str., Kursk, 305041, Russia)

² Krasnoyarsk State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, (1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia)

For citation: Samgina T. A., Kochetova L. V. The risk of severe acute pancreatitis depending on the genetic predisposition and diet. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 218(10): 114–119. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-114-119

✉ *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
Ludmila V. Kochetova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General Surgery; ORCID: 0000–0001–5784–7067

Summary

The aim of the study: to determine the influence of genetic predisposition and diet on the risk of severe acute pancreatitis (AP).

Materials and methods. The results of diagnostics and treatment of 547 patients with acute pancreatitis were analyzed, 97 of them had a severe AP. Patients' blood DNA samples were used as research material. Detailed questionnaire on nutrition was carried out, the qualitative and quantitative composition of the food consumed was assessed. Genomic DNA was isolated using the standard PCE method. Genotyping was performed on a MALDI-TOF MassARRAY-4 analyzer. The role of the following polymorphic variants was studied: *SPINK1* C>T (rs6580502), *PRSS1* C>T (rs10273639), *CFTR* A>G (rs213950), *TNF* –308 G>A (rs1800629), *IL1B* A>G (rs16944), *IL5* A>G (rs2069812), *IL6* G>C (rs1800795), *IL10* T>C (rs1800896), *CETP* G>A (rs708272) and *LPL* T>G (rs320). Statistical analysis was performed using SNPStats and Statistica 10.0 software.

Results. In our study, we found that carriers of A/A rs2069812 *IL5*, G/G-G/C rs1800795 *IL6* and T/T rs320 *LPL* genotypes increased the risk of severe acute pancreatitis. Alcohol abuse increases the risk of severe disease in carriers of T/T *SPINK1* (rs6580502) and A/A *CFTR* (rs213950) genotypes. Constant exposure to alimentary risk factor manifested by increased consumption of fatty foods increases the risk in carriers of G/A-A/A rs 16944 *IL1B*, reduced protein and carbohydrate intake with food — in carriers of G/A-A/A rs2069812 *IL5*, carbohydrate — in carriers of G/A-A/A rs708272 *CETP*.

Conclusion. Predictive diagnostics plays an important role in the prevention of severe acute pancreatitis, eliminating the effects of risk factors in carriers of genotypes associated with a severe course of the disease will make it possible to achieve positive success in the prevention of AP, to reduce the frequency of complications and the development of its severe course, to reduce mortality.

Keywords: acute pancreatitis, genes, environmental factors, polymorphic loci, *SPINK1* C>T (rs6580502), *PRSS1* C>T (rs10273639), *CFTR* A>G (rs213950), *TNF* –308 G>A (rs1800629), *IL1B* A> G (rs16944), *IL5* A>G (rs2069812), *IL6* G>C (rs1800795), *IL10* T>C (rs1800896), *CETP* G>A (rs708272) and *LPL* T>G (rs320)

Острый алкогольно-алиментарный панкреатит (ОААП) является мультифакториальным заболеванием, обусловленным сочетанным влиянием генетических и средовых факторов [1]. Ведущую роль в патогенезе тяжелого течения заболевания отводят ферментам поджелудочной железы и цитокинам [2–5].

В настоящее время особое внимание исследователей уделяется изучению генов, ответственных за синтез ферментов, причастных к развитию ОААП и его осложнений [6–12]. Применение генетического тестирования позволило расширить представления о роли предположенности в патогенезе заболевания [13, 14].

Как известно, злоупотребление алкоголем и несбалансированный рацион питания, недостаток витаминов и антиоксидантов являются ведущими факторами риска развития метаболических нарушений

и, в том числе, острого алкогольно-алиментарного панкреатита [15–17].

Современные методы диагностики и патогенетически направленного лечения привели к снижению общей летальности, однако послеоперационная летальность при тяжелом течении заболевания сохраняется на довольно высоком уровне (20%–25%) [1]. Критериями тяжелого течения ОААП являются наличие распространенного неограниченного панкреонекроза по УЗИ и КТ, 5 и более признаков по шкале А. Д. Толстого и соавторов, признаки органной недостаточности [18].

Цель исследования: определить влияние генетической предрасположенности и рациона питания на риск развития тяжелого течения острого алкогольно-алиментарного панкреатита.

Материалы и методы.

Мы проанализировали результаты диагностики и лечения 547 пациентов (393 мужчины и 154 женщины) с острым алкогольно-алиментарным панкреатитом, которые проходили стационарное лечение в хирургических отделениях больниц города Курска (клинических баз кафедры хирургических болезней № 2) — ОКБ на ст. Курск и ОБУЗ ГКБ № 4 в период с 2015 по 2021 годы.

Материалом исследования послужили образцы крови ДНК, полученные от 547 пациентов с ОААП 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 ± 13,1 года, здоровых лиц — 47,8 ± 12,1 года.

Диагноз заболевания устанавливался на основании клинического, лабораторного и инструментального обследования с применением методов, рекомендованных Российским обществом хирургов [1].

Из 547 пациентов у 97 течение острого панкреатита оценили как тяжелое. Оценку тяжести состояния больных проводили с помощью шкал APACHE II, SOFA и А. Д. Толстого.

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Региональный

этический комитет при Курском государственном медицинском университете одобрил протокол исследования.

Анкетирование пациентов проводили по детализированному опроснику по питанию, оценивали качественный, количественный состав потребляемой до развития заболевания пищи [19, 20]. Содержание белков, жиров, углеводов в потребляемой пище рассчитывали по таблицам калорийности продуктов питания, рекомендованных департаментом здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области, 2017.

Стандартным методом ФХЭ выделяли геномную ДНК. Генотипирование проводили на анализаторе MALDI-TOF MassARRAY-4 (AgenaBioscience, США). Изучали роль следующих локусов известных генов-кандидатов острого панкреатита: *SPINK1* C>T (rs6580502), *PRSS1* C>T (rs10273639), *CFTR* A>G (rs213950), *TNF-308* G>A (rs1800629), *IL1B* A>G (rs16944), *IL5* A>G (rs2069812), *IL6* G>C (rs1800795), *IL10* T>C (rs1800896), *CETP* G>A (rs708272) и *LPL* T>G (rs320).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ SNPStats и Statistica10.0.

Результаты исследования и обсуждение.

Генотипы изучаемых SNPs генов-кандидатов острого панкреатита находились в соответствии с распределением Харди-Вайнберга (p>0,05).

Проведенный сравнительный анализ частот генотипов исследуемых нами генов между пациентами и здоровыми респондентами установил ассоциации с повышенной вероятностью развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита, результаты представлены в таблице 1.

Проведенный анализ частот генотипов полиморфных локусов изучаемых генов-кандидатов ОААП с риском развития его тяжелого течения обнаружил, что в группе с тяжелым течением заболевания чаще встречались генотипы A/A rs2069812 *IL5* (OR=2,77,

95%CI1,45–5,29, P=0,003), G/G-G/C rs1800795 *IL6* (OR=2,26, 95%CI1,16–4,42, P=0,01) и T/T rs320 *LPL* (OR=1,56, 95%CI1,08–2,24, P=0,015).

Также мы проанализировали известные средовые факторы, оказывающие влияние на развитие заболевания. Количественные показатели, характеризующиеся отклонением от нормального распределения, рассчитаны и представлены ранее в виде медианы [19].

Так, частота употребления алкоголя более 2 раз в неделю повышала риск развития тяжелого ОП у носителей генотипа T/T *SPINK1* (rs6580502) (OR=1,66; 95%CI 1,08–2,57; P=0,02), объем употребления алкоголя более 200 граммов в неделю — у носителей

Таблица 1. Статистически значимые ассоциации полиморфных локусов генов с риском развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита

Table 1. Statistically significant associations of polymorphic gene variants with the risk of developing acute alcoholic- alimentary pancreatitis

Ген (SNP ID)	Генотипы/ Genotypes	n (%)		OR (95%CI) ¹	P _{perm} ³	P ²
		Здоровые/ Healthy (n=573)	Больные/ Patients (n= 471)			
<i>SPINK1</i> (rs6580502)	C/C–C/T	493 (86)	367 (77,9)	1,69 (1,22–2,33)	0,0009	0,0015
	T/T	80 (14)	104 (22,1)			
<i>CFTR</i> (rs213950)	G/G	162 (28,3)	174 (36,9)	0,69 (0,53–0,90)	0,003	0,0055
	A/G–A/A	411 (71,7)	297 (63,1)			
<i>PRSS1</i> (rs10273639)	C/C	197 (34,4)	214 (45,4)	0,64 (0,50–0,82)	7×10 ⁻⁵	5×10 ⁻⁴
	C/T–T/T	376 (65,6)	257 (54,6)			
<i>IL10</i> (rs1800896)	T/T–T/C	457 (79,8)	405 (86)	0,69 (0,50–0,97)	0,005	0,03
	C/C	116 (20,2)	66 (14)			

¹ отношения шансов и 95% доверительные интервалы ассоциаций SNPs с риском развития ОААП с коррекцией по полу и возрасту; ² уровни значимости для наиболее значимых генетических моделей ассоциаций SNPs с риском развития ОААП с коррекцией по полу и возрасту; ³P_{perm} — пермутационный уровень значимости.

¹ odds ratios and 95% confidence intervals of associations of SNPs with the risk of developing AP adjusted for sex and age; ² significance levels for the most significant genetic models of associations of SNPs with the risk of developing AP, adjusted for sex and age; ³ permutational significance level.

Таблица 2.
Влияние рациона питания и полиморфных вариантов генов-кандидатов ОААП на развитие тяжелого панкреатита

Table 2.
Effect of diet and polymorphic variants of AP candidate genes on the risk of severe pancreatitis

Генотипы, genotypes	Отсутствие фактора риска, No risk factor			Наличие фактора риска, Presence of a risk factor		
	Пациенты с легкой и средней степенью тяжести ОП, Patients with mild, moderate AP	Больные с тяжелой степенью тяжести ОП, Patients with severe AP	OR (95% CI), p	Пациенты с легкой и средней степенью тяжести ОП, Patients with mild, moderate AP	Больные с тяжелой степенью тяжести ОП, Patients with severe AP	OR (95% CI) ¹ , p ²
Потребление жиров более 89 граммов в сутки / Fat intake more than 89 g per day						
<i>IL1B</i> (rs 16944)	113 (41,2)	24 (40,0)	1,05 (0,6–1,86) 0,8	73 (41,5)	8 (21,6)	2,57 (1,11–5,94) 0,02
G/G	161 (58,8)	36 (60,0)		103 (58,5)	29 (78,4)	
G/A-A/A						
<i>LPL</i> (rs320)	154 (51,0)	45 (70,3)	0,44 (0,25–0,79) 0,005	79 (53,4)	16 (49,0)	1,14 (0,53–2,46) 0,7
T/T	148 (49,0)	19 (29,7)		69 (46,6)	17 (51,0)	
T/G-G/G						
Потребление белков менее 84 граммов в сутки / Protein intake less than 84 g per day						
<i>IL5</i> (rs2069812)	170 (94,4)	29 (90,6)	1,76 (0,46–6,78) 0,4	247 (91,5)	51 (78,5)	2,95 (1,42–6,11) 0,003
G/G	10 (5,6)	3 (9,4)		23 (8,5)	14 (21,5)	
G/A-A/A						
Потребление углеводов менее 381 грамма в сутки/ Carbohydrate intake less than 381 g per day						
<i>IL5</i> (rs2069812)	166 (43,7)	36 (44,4)	0,97 (0,6–1,57) 0,9	38 (54,3)	4 (25,0)	3,56 (1,05–12,13) 0,03
G/G	214 (56,3)	45 (55,6)		32 (45,7)	12 (75,0)	
G/A-A/A						
<i>LPL</i> (rs320)	191 (52,2)	50 (66,7)	0,55 (0,32–0,92) 0,02	42 (50,0)	11 (50,0)	0,91 (0,35–2,37) 0,8
T/T	175 (47,8)	25 (33,3)		42 (50,0)	11 (50,0)	
T/G-G/G						
<i>CETP</i> (rs708272)	68 (81,0)	20 (95,2)	0,21 (0,03–1,70) 0,1	301 (82,2)	54 (71,1)	1,89 (1,07–3,31) 0,02
1	16 (19,0)	1 (4,8)		65 (17,8)	22 (28,9)	
G/A-A/A						

¹ OR (95% CI) — отношения шансов и 95% доверительный интервал с поправкой на пол и возраст;

²p — уровень значимости, достигнутый при анализе взаимодействия SNP и фактора риска;

¹OR (95% CI) — odds ratios and 95% confidence interval adjusted for sex and age;

²p — the level of significance achieved in the analysis of the interaction of SNP and risk factor;

генотипов T/T *SPINK1* (rs6580502) (OR=6,04; 95%CI 1,81–20,2; P=0,001) и A/A *CFTR* (rs213950) (OR= 3,33; 95%CI 1,26–8,81; P=0,01).

Влияние рациона питания на риск развития тяжелого течения острого панкреатита представлено в таблице 2.

Употребление алкоголя накануне заболевания являлось провоцирующим фактором, средний период непрерывного злоупотребления алкоголем до развития симптомов заболевания составил 5+3,5 дней. Повышало риск тяжелого его течения при злоупотреблении алкоголем по объему и длительности носительство следующих генотипов: T/T *SPINK1* (rs6580502) (OR=3,34; 95%CI 1,29–8,66, P=0,01 и OR=1,56; 95%CI 1,04–2,36; P=0,03) и A/A *CFTR* (rs213950) (OR=1,70; 95%CI 1,12–2,59; P=0,01 и OR=1,47; 95%CI 1,01–2,13; P=0,04) соответственно.

Пусковым процессом развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита является преждевременная интрапанкреатическая активация тринсиногена, проведенный метаанализ [21] установил достоверность ассоциации rs17107315 в пяти из десяти исследований, посвященных изучению роли локусов гена *SPINK1* в развитии ОП среди европейцев и японцев, в отношении других локусов ассоциации с риском развития заболевания

не установлено. Также не обнаружено связи SNPs гена *PRSS1-PRSS2* с развитием ОП [21].

Ассоциации с риском развития ОП установлены в отношении интерлейкинов. Так, полиморфный локус 511 C/T (g.4490 T>C, rs16944) усиливает экспрессию гена *IL1B*, и ассоциировался с риском развития и тяжестью течения болезни [21] у китайцев и у жителей Красноярского края РФ [22].

Полиморфный вариант –174G>C (g.4880C>G, rs1800795) повышал вероятность развития острого панкреатита в рецессивной генетической модели также среди азиатов [21].

С тяжестью течения заболевания и осложнениями подтверждены значимые ассоциации в генах *IL8*, *GSTP1* и *TNF*, а также *TLR3*, *TLR4*, *TLR6*, *CD14*, *NFKBIA*, *PKA2G7*, *PPARG* и *SERPINE1* [21]. С развитием инфекционных осложнений установлена связь генов *TLR4*, *CD14*, *DEFB1*, *IL10*, *REN*, с органной недостаточностью — *TNF*, *TNFAIP3*, *PLA2G7*, с летальным исходом — *REN* [21] на примере европейской популяции.

Среди китайцев подтверждены ассоциации генов *IL8* и *CCL2* с тяжестью ОП, и установлен протективный эффект локуса rs671 *ALDH2* [23].

Опыт единичных проведенных фармакогенетических исследований показал, что, понимая

роль генетических факторов в патогенезе острого алкогольно-алиментарного панкреатита и его тяжелого течения является возможность индивидуального подбора эффективной схемы лечения пациента и нутритивной поддержки [11, 24].

Заключение. В ходе проведенного исследования мы установили, ассоциации полиморфных локусов генов *SPINK1*(rs6580502), *CFTR*(rs213950), *PRSSI*(rs10273639), *IL10*(rs1800896) с повышенным риском развития ОААП, а также, что носительство генотипов A/A rs2069812 *IL5*, G/G-G/C rs1800795 *IL6* и T/T rs320 *LPL* повышает риск развития тяжелого течения ОААП.

Злоупотребление алкоголем повышает риск тяжелого течения заболевания у носителей генотипов T/T *SPINK1* (rs6580502) и A/A *CFTR* (rs213950).

Постоянное воздействие алиментарного фактора риска, проявляющееся в употреблении жиров более 89 граммов в сутки, повышает риск у носителей G/A-A/A rs 16944 *IL1B*, пониженное потребление белков и углеводов с пищей — у носителей G/A-A/A

rs2069812 *IL5*, углеводов — у носителей G/A-A/A rs708272 *CETP*.

Таким образом, при анализе пищевого рациона больных с тяжелым течением ОП обнаружили, что наибольшую вовлеченность показали полиморфные локусы генов ферментов поджелудочной железы (*SPINK1* C>T (rs6580502), *PRSSI* C>T (rs10273639), *CFTRA*>G (rs213950), *CETP* G>A (rs708272) и *LPL* T>G (rs320)), в меньшей степени отреагировали гены цитокинов (*TNF*-308 G>A (rs1800629), *IL1B* A>G (rs16944), *IL5* A>G (rs2069812), *IL6* G>C (rs1800795), *IL10* T>C (rs1800896)).

Предиктивная диагностика играет важную роль в профилактике острого панкреатита и его тяжелого течения, устранение воздействия факторов риска у носителей ассоциированных с тяжелым течением заболевания генотипов позволит добиться положительных успехов в профилактике заболевания, добиться снижения частоты осложнений и развития его тяжелого течения, снизить летальность.

Литература | References

- Revishvili A. SH., Kubyshkin V. A., Zatevahin I. I., Bagenko S. F., Polushin YU. S., Majstrenko N. A. [Acute pancreatitis]. 2020; 66 p. (in Russ.)
Ревишвили А. Ш., Кубышкин В. А., Затевахин И. И., Багненко С. Ф., Полушин Ю. С., Майстренко Н. А. Острый панкреатит. 2020; 66 с.
- Dzharkenov T. A., Skipenko O. G., Zhumabaev M. N. et al. The relationship of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism with acute pancreatitis: a systematic review. *News of surgery*. 2020; 28(3):309–317. (in Russ.) doi: 10.18484/2305-0047.2020.3.309.
Джаркенов Т. А., Скипенко О. Г., Жумабаев М. Н., Заирова С. Т., Акатаев Н. А., Есенбаев Д. Б., Мукушев М. М., Нурманов К. Ж., Балшамбаев М. Е. Взаимосвязь полиморфизма гена фактора некроза опухоли-альфа с острым панкреатитом: систематический обзор. *Новости хирургии*. 2020; Т. 28, № 3. С. 309–317. doi: 10.18484/2305-0047.2020.3.309.
- Tursunov F., Ismailov U. Significance of the analysis of polymorphism of cytokine genes and the general interaction between them in the development of acute pancreatitis (literature review). *International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research*. 2022; 2(10):43–49. (in Russ.) doi: 10.5281/zenodo.7223352.
Турсунов Ф., Исмаилов У. Значение анализа полиморфизма генов цитокинов и общего взаимодействия между ними в развитии острого панкреатита (обзор литературы) // *International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research*. 2022. Т. 2, № 10. С. 43–49. doi: 10.5281/zenodo.7223352.
- Jain S., Midha S., Mahapatra S. J., Gupta S., Sharma M. K., Nayak B., Jacob T. G., Garg P. K. Interleukin-6 significantly improves predictive value of systemic inflammatory response syndrome for predicting severe acute pancreatitis. *Pancreatolgy*. 2018; 18(5):500–506. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.002.
- Samgina T. A., Bushueva O. Yu., Nazarenko P. M., Polonikov A. V. Association of HindIII lipoprotein lipase gene polymorphism with the acute non-biliary pancreatitis: a pilot study. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2016; 161(1):92–95. (in Russ.) doi: 10.1007/s10517-016-3350-1.
Самгина Т. А., Бушуева О. Ю., Назаренко П. М., Полоников А. В. Связь полиморфизма HindIII гена липопротеинлипазы с развитием острого небиллярного панкреатита: пилотное исследование. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016; Т. 161, № 1. С. 92–95. doi: 10.1007/s10517-016-3350-1.
- Imaeva A. K., Nurgaliev A. X., Gallyamova L. F., Mustafin T. I., Safinova L. Sh., Xusnutdinova E. K. Molecular genetic bases for the development of acute pancreatitis. *Russian Medical and Biological Bulletin named after academician I. P. Pavlova*. 2020; 28(4):536–547. (in Russ.) doi: 10.23888/PAVLOVJ2020284536-547.
Имаева А. К., Нургалиева А. Х., Галлямова Л. Ф., Мустафин Т. И., Сафинова Л. Ш., Хуснутдинова Э. К. Молекулярно-генетические основы развития острого панкреатита. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2020; Т. 28, № 4. С. 536–547. doi: 10.23888/PAVLOVJ2020284536-547.
- Litvinova M. M., Xafizov K. F., Shipulin G. A., Ajginin A. A., Vinokurova L. V., Nikol'skaya K. A., Asanov A. Yu. Genetic factors in the development of chronic pancreatitis. *Issues of practical pediatrics*. 2018; 13(3):29–40. (in Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2018-3-29-40.
Литвинова М. М., Хафизов К. Ф., Шипулин Г. А., Айгинин А. А., Винокурова Л. В., Никольская К. А., Асанов А. Ю. Генетические факторы развития хронического панкреатита. *Вопросы практической педиатрии*. 2018; Т. 13, № 3. С. 29–40. doi: 10.20953/1817-7646-2018-3-29-40.
- Tarasenko S. V., Natal'skij A. A., Bogomolov A. Yu., Bakonina I. V., Kady'kova O. A., Andrianova K. V. Genetic polymorphisms as predisposing factors of chronic pancreatitis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018; 159(11):38–43. (in Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-38-43.
Тарасенко С. В., Натальский А. А., Богомолов А. Ю., Баконина И. В., Кадькова О. А., Андрианова К. В. Генетические полиморфизмы как предрасполагающие факторы хронического панкреатита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; Т. 159, № 11. С. 38–43. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-38-43.

9. Shul'pekova Yu.O., Kardasheva S.S., Oxloby'stin A.V., Ivashkin V.T. The role of genetic factors in the development and progression of pancreatitis. *Questions of children's nutrition*. 2020; 18(3):19–28. (in Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2020-3-19-28.
- Шульпекова Ю. О., Кардашева С. С., Охлобыстин А. В., Ивашкин В. Т. Роль генетических факторов в развитии и прогрессировании панкреатита. *Вопросы детской диетологии*. 2020; Т. 18, № 3. С. 19–28. doi: 10.20953/1727-5784-2020-3-19-28.
10. Hasan A., Moscoso D.I., Kastrinos F. The role of genetics in pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. 2018; 28(4):587–603. doi: 10.1016/j.giec.2018.06.001.
11. Lee P.J., Papachristou G.I. New insights into acute pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 16(8):479–496. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2.
12. Mayerle J., Sandler M., Hegyi E., Beyer G., Lerch M., Sahin-Tóth M. Genetics, cell biology, and pathophysiology of pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019; 156(7):1951–1968. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.081.
13. Andreev D.N., Kucheryav'y Yu.A. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Therapeutic archive*. 2021; 93(8): 954–962. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.08.200983.
- Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021; Т. 93, № 8. С. 954–962. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200983.
14. Grigor'eva I.N., Efimova O.V. Risk factors for pancreatitis and pancreatic cancer. *Therapeutic archive*. 2021; 93(8):876–882. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.08.200970.
- Григорьева И. Н., Ефимова О. В. Факторы риска панкреатита и рака поджелудочной железы. *Терапевтический архив*. 2021; Т. 93, № 8. С. 876–882. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200970.
15. Donczowa E.R., Remizov O.V., Novoselya N.V. The state of nutritional status in a patient with a complicated course of gallstone disease and pancreatitis. *Medical alphabet*. 2022;(12):15–19. (in Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2022-12-15-19.
- Донцова Е. Р., Ремизов О. В., Новоселя Н. В. Состояние пищевого статуса у пациента с осложненным течением желчнокаменной болезни и панкреатита. *Медицинский алфавит*. 2022; № 12. С. 15–19. doi: 10.33667/2078-5631-2022-12-15-19.
16. Abalina A.L., Akol'zina S.E., Aksenov I.V., Aksyuk I.N., Antipova T.A., Bagryanceva O.V., E'ller K.I. Nutrition and clinical nutrition. Chapter 16. Therapeutic nutrition for diseases of the hepatobiliary system and pancreas. 2021, pp. 428–436. (in Russ.)
- Абалина А. Л., Акользина С. Е., Аксенов И. В., Аксюк И. Н., Антипова Т. А., Багрянцева О. В., Эллер К. И. Нутрициология и клиническая диетология. 2021. Глава 16. Лечебное питание при заболеваниях гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. С. 428–436.
17. Kodencova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V., Beketova N.A., Sharafetdinov H.H. Evaluation of the availability of antioxidant vitamins in patients with obesity from the standpoint of the risk of developing concomitant diseases. *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 Х. Х. Оценка обеспе-
- ченности витаминами-антиоксидантами пациентов с ожирением с позиций риска развития сопутствующих заболеваний. *Ожирение и метаболизм*. 2020; Т. 17, № 1. С. 22–32. doi: 10.14341/omet10144.
18. Zatevaxin I. I., Kirienko A. I., Kuby'shkin V.A. et al. *Abdominal surgery*. Moscow. GEOTAR-Media, 2016. pp. 642–657. (in Russ.)
- Затевахин И. И., Кириенко А. И., Кубышкин В. А., Андрияшкин В. В., Кириенко А. И., Абакумов М. М., Алимов А. Н., Андрияшкин А. В., Апарцин К. А., Ахаладзе Г. Г., Ачкасов С. И. *Абдоминальная хирургия*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Глава 43. Острый панкреатит. С. 642–657.
19. 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. *Nutrition Issues*. 2022;(91)2:43–50. (in Russ.) doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-2-43-50.
- 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; Т. 91, № 2. С. 43–50. doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-2-43-50.
20. Klyosova E.Yu., Azarova I.E., Sunyaykina O.A. et al. Validity of a brief screener for environmental risk factors of age-related diseases using type 2 diabetes and coronary artery disease as examples. *Research Results in Biomedicine*. 2022; 8(1):130–137. (In Russ.) doi: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-10.
- Клёсова Е. Ю., Азарова Ю. Э., Суняйкина О. А., Полоников А. В. Валидация краткого опросника для оценки вклада средовых факторов риска в развитие возраст-зависимых заболеваний на примере сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022; Т. 8, № 1. С. 130–137. doi: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-10.
21. van den Berg F.F., Kempeneers M.A., van Santvoort H.C., Zwinderman A.H., Issa Y., Boermeester M.A. Meta-analysis and field synopsis of genetic variants associated with the risk and severity of acute pancreatitis. *BJS Open*. 2020 Feb;4(1):3–15. doi: 10.1002/bjs.5.50231.
22. Dunayevskaya S.S., Sergeeva E.Yu., Deulina V.V., Domoratskaya E.A., Zambrzhitskaya M.K. Role of polymorphisms rs16944 (–511C/T) of IL1B gene and rs1143634 (+ 3954 C/T) of IL1B gene as genetic predictors of acute pancreatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(8):28–34. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-28-34.
- Дунаевская С. С., Сергеева Е. Ю., Деулина В. В., Доморацкая Е. А., Замбржицкая М. К. Роль полиморфизмов rs16944 (–511C/T) гена IL1B и rs1143634 (+3954 C/T) гена IL1B как генетических предикторов развития острого панкреатита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; № 8. С. 28–34. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-28-34.
23. Fang F, Pan J, Xu L.X., Su G.G., Li G., Wang J. Association between chemokine (C–C motif) ligand 2 gene-2518 A/G polymorphism and pancreatitis risk: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2015 Jan-Feb;15(1):53–8. doi: 10.1016/j.pan.2014.11.003.
24. Hou C., Zhu X., Shi C., Peng Y., Huang D., Li Q., Miao Y. Igaratimod (T-614) attenuates severe acute pancreatitis by inhibiting the NLRP3 inflammasome and NF-κB pathway. *Biomed Pharmacother*. 2019 Nov;119:109455. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109455.